(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
04 сентября 2014 (04.09.2014)

WIPO | PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2014/133414 A2

(51) Международная патентная классификация: Неклассифицировано

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2014/000108

(22) Дата международной подачи: 19 февраля 2014 (19.02.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013108339 26 февраля 2013 (26.02.2013) RU

(71) Заявитель: **АЛЛА ХЕМ ЛЛС (ALLA CHEM LLC)** [US/US]; 318 Н. Карсон Стрит, Свит 208, Карсон Сити, Невада, 89701, Carson City (US).

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители : **ИВАЩЕНКО, Андрей Александрович (IVASCHENKO, Andrey Alexandrovich)** [RU/RU]; ул. Абрамцевская, 4/2-27, Москва, 127576, Moscow (RU). **САВЧУК, Николай Филиппович (SAVCHUK, Nikolay Filippovich)** [US/US]; ул. Наметкина, 9-35, Москва, 117420, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: **ТКАЧЕНКО, Сергей Евгеньевич (TKACHENKO, Sergey Yevgenievich)**; 4019 Порте де Пальмас # 56, Сан Диего, Калифорния, 92162, San Diego (US). **ХВАТ, Александр Викторович (KHVAT, Alexander Viktorovich)**; 12272 Мисту Блу Корт, Сан Диего, Калифорния, 92131, San Diego (US).

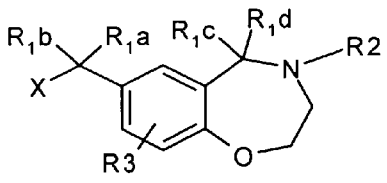
(74) Агент: **ШМАКОВА, Елена Алексеевна (SHMAKOVA, Elena Alekseevna)**; ООО "САТЕРЕКС", ул. Рабочая, 2а/1, Химки, Московская область, 141401, Khimki (RU).

(81) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[продолжение на следующей странице]

(54) **Title**: HETEROCYCLIC TGR5 BILE ACID RECEPTOR AGONISTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHODS FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) **Название изобретения** : ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ TGR5, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ



(I)

(57) **Abstract**: 1. Compounds of general formula I, or racemic mixtures thereof, or individual optical isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates thereof, wherein: X is the amino group R'R"N, optionally substituted or unsubstituted with identical substituents R' and R", or a substituted oxy group; the R'R"N group is a non-aromatic azaheterocycle, preferably azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, homopiperidine or homopiperazine; the amino group substituents R' and R" are hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, acyl, aroyl, heteroaroyl, alkylsulphonyl, arylsulphonyl, heteroarylsulphonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, araloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroarylaminocarbonyl, heterocyclylaminocarbonyl, alkylaminothiocarbonyl, arylaminothiocarbonyl, heteroarylaminothiocarbonyl, heterocyclylaminothiocarbonyl, optionally substituted aminosulphonyl, the R'R"N group may be a non-aromatic azaheterocycle, preferably azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, homopiperidine or homopiperazine; and the substituted oxy group is a hydroxy group in which hydrogen is substituted with alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, hetaryl and heterocyclyl, or acyl, or an aminocarbonyl group or an oxycarboyl group; R1a and R1b are hydrogen and alkyl, or R1a and R1b together form a -$(CH2)_n$- polymethylene chain, wherein n=2-5; R1c and R1d are hydrogen and alkyl, or R1c and R1d together form a -$(CH2)_n$- polymethylene chain, wherein n=2-5; R2 is an acyl group, a thioacyl group, a substituted oxycarbonyl group, a substituted amidine group, a substituted aminocarbonyl group, a substituted aminothiocarbonyl group or a sulphonyl group; R3 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, an alkoxy group, halogen, CF3, CN.

(57) **Реферат**:

[продолжение на следующей странице]

WO 2014/133414 A2

(84) **Указанные государства** *(если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— *об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))*

Опубликована:

— *без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))*

1. Соединения общей формулы I или их рацемические смеси, или индивидуальные оптические изомеры, или фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты, формула (I) где: X представляет собой аминогруппу R'R"N, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R", или замещенную оксигруппу; R'R"N- группа представляет собой неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин; R' и R" - заместители аминогруппы R' и R" представляют собой водород, алкил, замещенный алкил циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, ацил, ароил, гетероароил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, необязательно замещенный аминосульфонил, R'R"N- группа может представлять неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин; Замещенная оксигруппа представляет собой гидроксигруппу, в которой водород замещен алкилом, алкенилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, или ацилом, или аминокарбонильной группой, или оксикарбонильной группой; R1a и R1b представляют собой водород, алкил, или R1a и R1b совместно образуют полиметиленовую цепочку -$(CH2)_n$-, где n=2-5; R1c и R1d представляют собой водород, алкил, или R1c и R1d совместно образуют полиметиленовую цепочку -$(CH2)_n$-, где n=2-5; R2 представляет собой ацильную группу, тиоацильную группу, замещенную оксикарбонильную группу, замещенную амидиновую группу, замещенную аминокарбонильную группу, замещенную аминотиокарбонильную группу или сульфонильную группу; R3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, алкоксигруппу, галоген, CF3, CN.

Гетероциклические агонисты рецепторов желчных кислот TGR5, фармацевтическая композиция, способы их получения и применения

Область техники

Изобретение относится к новым физиологически активным веществам, новым нестероидным агонистам рецепторов TGR5, активным компонентам для фармацевтических композиций, к фармацевтическим композициям и лекарственным средствам, содержащим гетероциклический агонист рецепторов желчных кислот TGR5, который стимулирует секрецию инкретиновых гормонов, способу лечения метаболических заболеваний, таких как диабет, ожирение, метаболический синдром, а также сопутствующих им кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2008 году 347 миллионов человек во всем мире были больны диабетом [Информационный бюллетень ВОЗ №312. Сентябрь 2012 г], при этом число больных более чем удвоилось по сравнению со 153 млн в 1980 г [Danaei G, et.al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. Lancet. 2011; 378(9785): 31-40]. Распространение диабета происходит ускоряющимися темпами. В 2010 году диабет был зарегистрирован у 6.4% мирового населения, в 2030 прогнозируется 7.7 % больных в мире. [Farag Y, Gaballa M. Diabesity: an overview of a rising epidemic. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 28–35.] Особую опасность представляет диабет в сочетании с избыточным весом (ожирением или тучностью), который является ежегодной причиной смерти более 280 тысяч человек в США. Общепризнанным стал новый научно-медицинский термин “Diabesity” (в русском варианте - «Диабетучность»), означающий сочетание двух взаимосвязанных патологий: диабета и ожирения. В настоящее время диабетучность рассматривается как одна из самых серьезных медицинских проблем человечества, ставшая, фактически, первой неинфекционной эпидемией [Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. Clin Chem Lab Med. 2003; 41: 1120–1130], [DangMN, Hashem BE-S. The epidemiology of obesity. Gastroenterol Clin North Am. 2010; 39: 1–7]. Широкое распространение диабетучность приобрела и стала стремительно распространяться в течение прошлого столетия. Основными причинами этой эпидемии считают

малоподвижный образ жизни и неправильную диету [Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782–787.], а также генетическую предрасположенность [Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. Diabetes 2009; 58: 2718–2725.]. Диабетучность является также интегральной составляющей метаболического синдрома.

В настоящее время, такие простые способы лечения диабетучности, как специальные диеты, не приводят к решению проблемы – 98% потерявших вес приобретают его с избытком в течение 5 лет. Заметный эффект имеют различные хирургические операции в борьбе с диабетучностью (bariatric surgery), однако они сопряжены с большим числом побочных эффектов, связанных с нарушением гормонального гомеостаза [Tharakan G, Tan T, Bloom S. Emerging therapies in the treatment of 'diabesity': beyond GLP-1. Trend Pharm Sci. 2011; 32: 8-15]. Многочисленные усилия фармацевтических компаний по созданию высокоэффективных средств лечения диабета (диабетучности) до настоящего времени не привели к заметным успехам. Несмотря на то, что в настоящее время более 130 новых лекарственных кандидатов проходят различные испытания, к применению допущены не более десяти препаратов. Клинические испытания большого числа кандидатов были приостановлены из-за оказываемых ими серьезных побочных эффектов. Так, например, самое многообещающее антидиабетическое лекарство "Avandia" (Rosiglitazone – агонист PPARgamma рецепторов), оказалось, увеличивает риск сердечного приступа и остановки сердца [Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. New Engl J Med. 2012; 193-197]. Основные причины постоянных неудач исследователей заключаются в недостаточном понимании сложнейшей картины заболевания, в особенности, наличия его многочисленных сигнальных механизмов. Воздействие только на одну эффекторную мишень приводит к «ускользанию» патологического процесса за счет активизации других механизмов. Поэтому одним из основных направлений в разработке антидиабетических лекарств в настоящее время является поиск фармакологических агентов, способных приостановить развитие патологии. В частности проводится поиск стимуляторов секреции инкретиновых белков, главным образом, GLP1, а также YYP и GIP. Такими свойствами обладают желочные кислоты (ЖК), которые специфически связываются с GPCR-рецепторами ЖК TGR5.

TGR5 рецепторы (известные также как GPBAR1, M-BAR, AXOR 109, GPR131 и GPCR19) являются GPCR-рецепторами класса A, связанными с Gs-белками [Tiwari A, Maiti P. TGR5: an emerging bile acid GPCR target for the potential treatment of metabolic

disorders. Drug Disc Today. 2009; 14: 523]. Они экспрессированы главным образом в желчном пузыре, желудочно-кишечном тракте, селезенке, легких и плаценте [Maruyama T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). Biochem Biophys Res Commun. 2002; 298: 714]. Связывание ЖК с TGR5 рецепторами активирует аденилат циклазу, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации cAMP с последующей активацией сигнального каскада MAP-киназы [Pols TWH, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. Dig Dis. 2011; 29: 37]. С другой стороны, стимуляция TGR5 рецепторов регулирует целый ряд метаболических процессов [Chen X, et al. TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism. Exp Diabetes Res. 2011; ID 853501]. В частности, показано, что действие агонистов на эти рецепторы энтероэндокринных клеток STC-1 существенно увеличивает секрецию пептида GLP-1. [Knop FK. Bile-induced secretion of GLP-1: patophysiological implication in type 2 diabetes? Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; E10-E13]. В свою очередь пептид GLP-1 улучшает гомеостаз глюкозы несколькими путями, включающими стимуляцию секреции инсулина и подавление секреции глюкагона, что исключительно важно в лечении таких заболеваний, как диабет, диабетучность и ожирение.

Поскольку эндогенные ЖК в силу своей стероидной (гормональной) природы способны взаимодействовать одновременно с множеством биомишеней (фиг. 1), включая нуклеарные FXR рецепторы [Prawitt J, et al. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2011; 11: 160], то следует вести поиск **селективных** агонистов TGR5 рецепторов. Наиболее обоснованным представляется поиск среди малых молекул нестероидной природы. Перспективность такого подхода подтверждается целой серией лекарственных кандидатов – нестероидных агонистов TGR5, находящихся в настоящее время на разных стадиях клинических и лабораторных разработок (Таблица 1) [1) http://www.integrity.prous.com. 2) Gioiello A, Rosatelli E, Nuti R, Macchiarulo A, Pellicciari R. Patented TGR5 modulators: a review (2006 – present). Expert Opin Ther Patents. 2012; 1-16]. Известен Патент РФ [RU 2456287, опубл. 27.07.12] в котором описаны стимуляторы секреции инкретиновых гормонов, нестероидные соединения производные 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов ,которые представляют интерес в качестве лекарственных субстанций для создания новых препаратов, предназначенных для профилактики и лечения метаболических заболеваний. Недостатком этого ряда соединений является трудность получения чистого пролекарства, поскольку получение происходит в несколько этапов –

циклизация и восстановление алюмогидридом лития для получения помежуточного продукта, затем последующее ацилирование помежуточного продукта биарильным ацилгалогенидом. Это затрудняет получение лекарственного кандидата и проведение клинических исследований.

Таблица 1. Нестероидные агонисты рецепторов TGR5 на разных стадиях клинической и доклинической разработки как потенциальные антидиабетические агенты

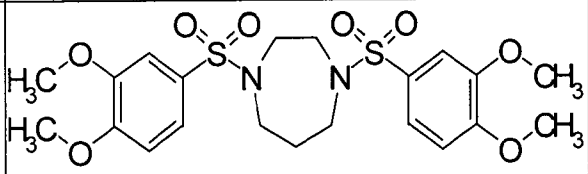
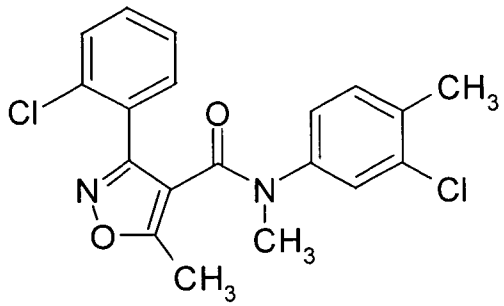
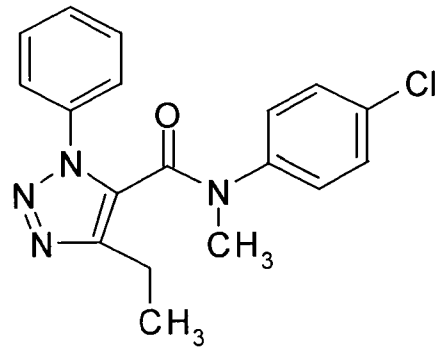
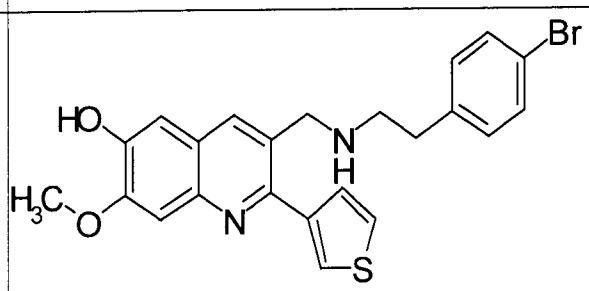
Соединение	Структура	Фаза испытаний	Разработчик	Патент / статья
SB-756050		Фаза I	GlaxoSmithKline (Originator)	WO 2007127505
818A		Предклиника	GlaxoSmithKline (Originator)	J Med Chem 2009, 52(24): 7962
GlaxoSmithKline		Предклиника	GlaxoSmithKline (Originator)	Bioorg Med Chem Lett 2010, 20(4): 1363
Kalypsys-35		Предклиника	Kalypsys (Originator)	WO 2008097976

Таблица 1.

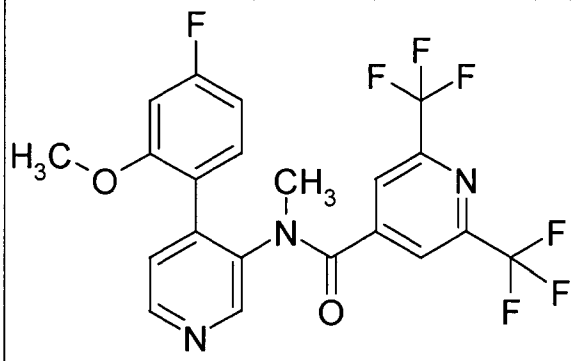
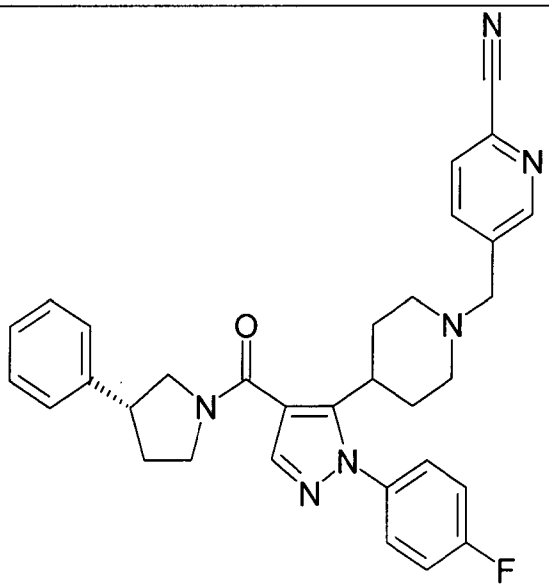
RDX-009	Структура не открыта	Предклиника	Ardelyx (Originator)	Ardelyx Press Rel. 2011, August 30
XL-475	Структура не открыта	Фаза I	Exelixis	Exelixis Pharmaceuticals Web Site 2010, May 25
Roche		Испытания	Roche (Originator)	WO 2012117000
IRM		Испытания	IRM, LLC (Originator)	WO 2012082947

Таблица 1.

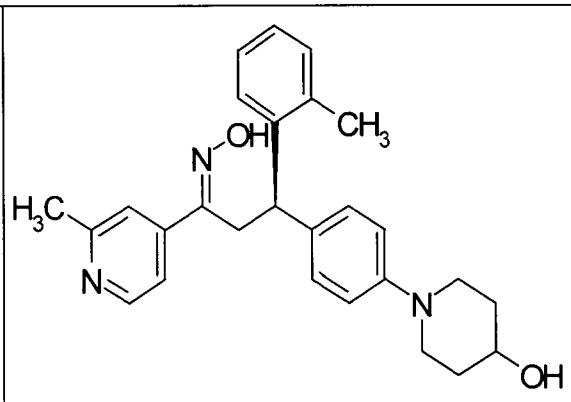
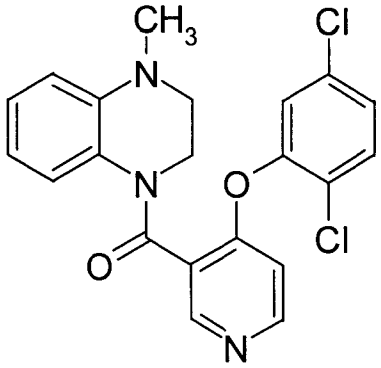
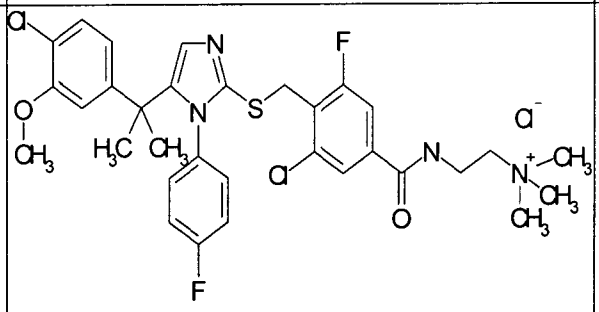
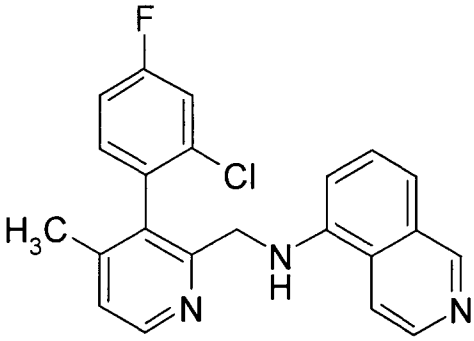
Roche		Испытания	Roche (Originator)	WO 2012007365
Roche		Испытания	Roche (Originator)	US 20111780889
Exelixis		Испытания	Exelixis (Originator)	WO 2011071565
MSD KK		Испытания	MSD KK	WO 2010117090

Таблица 1.

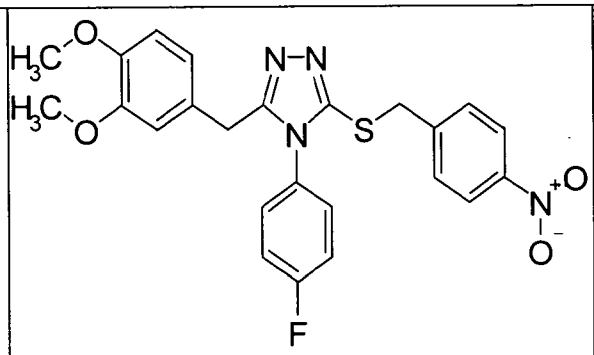
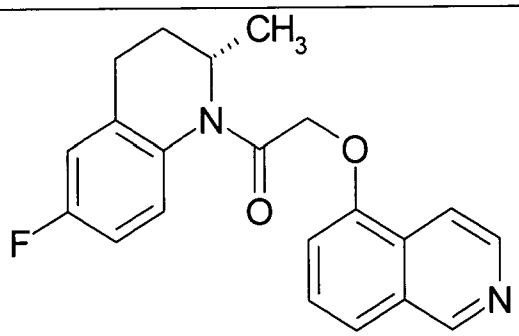
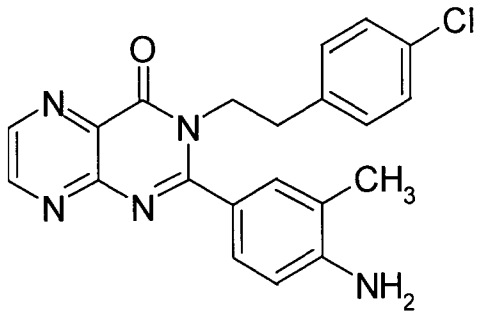
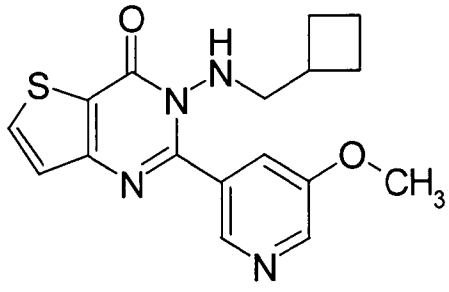
Exelixis		Испытания	Exelixis	WO 2010093845
Takeda		Испытания	Pfizer Takeda (Originator)	JP 2006063064
Kalypsys		Испытания	Kalypsys (Originator)	WO 2010014739
Kalypsys		Испытания	Kalypsys (Originator)	WO 2009026241

Таблица 1.

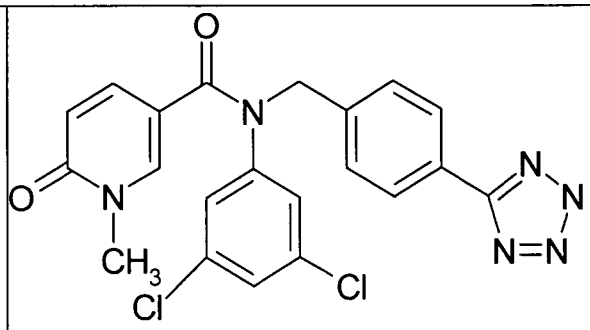
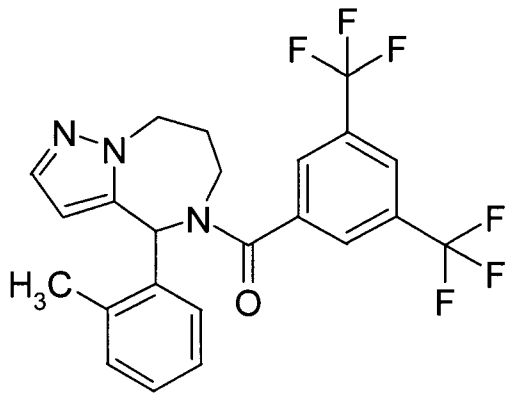
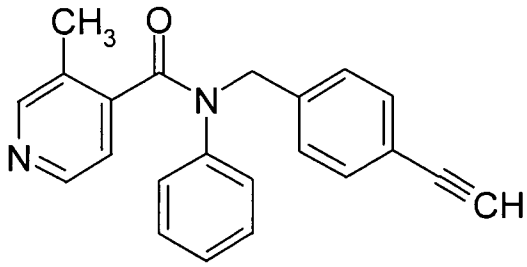
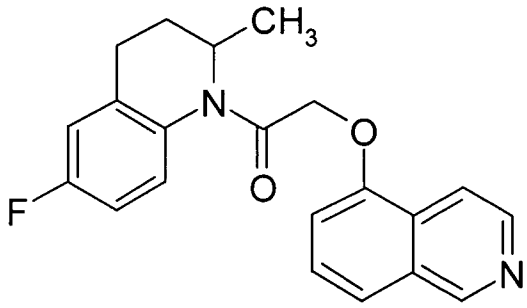
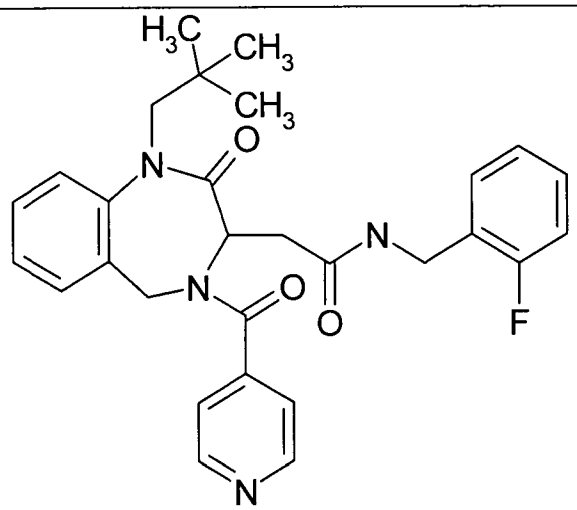
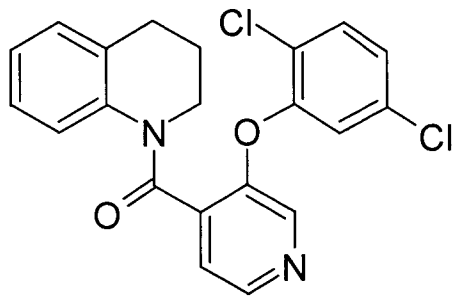
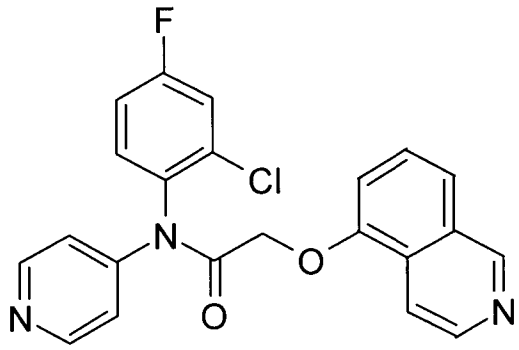
Novartis		Испытания	Novartis (Originator)	WO 2008125627
Kalypsys		Испытания	Kalypsys	WO 2008067222
Novartis		Испытания	Novartis (Originator)	WO 2007110237
Takeda		Испытания	Takeda (Originator)	JP 2006063064

Таблица 1.

Takeda		Испытания	Takeda (Originator)	WO 2004067008 JP 2006056881
Roche		Испытания	Roche (Originator)	US 20101059096
Banyu		Испытания	Banyu (Originator)	WO 2010117084

Таким образом, поиск эффективных нестероидных агонистов рецепторов TGR5 представляется исключительно важной, актуальной и многообещающей задачей.

Раскрытие изобретения

С целью разработки новых высокоэффективных антидиабетических препаратов авторами данного изобретения выполнены широкие скрининговые исследования

низкомолекулярных соединений различных классов, были обнаружены соединения-хиты и соединения-лидеры, относящиеся к нескольким семействам гетероциклических соединений, затем проводились направленные модификации многих позиций обнаруженных структур и их тестирование, установлена взаимосвязь «структура-активность» и выбраны наиболее перспективные ряды. В результате синтезированы серии новых производных, которые являются оригинальными и высокоэффективными агонистами рецепторов TGR5. Полученные физиологически активные гетероциклические соединения включают новые производные тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов, которые ранее не были описаны в литературе. До настоящего времени, способность указанных соединений проявлять агонистические свойства по отношению к TGR5 рецепторам также не была известной.

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

«Агонисты» означают соединения, которые, связываясь с рецепторами определенного типа, активно способствуют передаче этими рецепторами свойственного им специфического сигнала и тем самым вызывают биологический ответ клетки.

«Азагетероцикл» означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле, по крайней мере, один атом азота.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи. Разветвленная означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «низших алкильных» (C_1-C_6)алкильных заместителей. Предпочтительными алкильными группами являются низший (C_1-C_6) алкил или метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, н-гексил, циклогексил. Алкил может иметь заместители.

«Алифатический» радикал означает радикал, полученный удалением атома водорода из неароматической С-Н связи. Алифатический радикал может дополнительно содержать заместители – алифатические или ароматические радикалы, определенные в данном разделе. Представители алифатических радикалов включают алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, гетероцикленил, аралкенил, аралкилоксиалкил, аралкилоксикарбонилалкил, аралкил, аралкинил, аралкилоксиалкенил, гетероаралкенил, гетероаралкил, гетероаралкилоксиалкенил, гетероаралкилоксиалкил, анелированные арилциклоалкил, анелированные

гетероарилциклоалкил, анелированные арилциклоалкенил, анелированные гетероарилциклоалкенил, анелированные арилгетероциклил, анелированные гетероарилгетероциклил, анелированные арилгетероцикленил, анелированные гетероарилгетероцикленил.

«Алкенил» означает алифатическую линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 12 атомов углерода и включающую углерод-углеродную двойную связь. Разветвленная означает, что к линейной алкенильной цепи присоединены один или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. К алкенильной группе может быть присоединена одна или нексолько ароматических, циклических или гетероциклических систем.

«**Активный компонент**» (лекарственное вещество, лекарственная субстанция, drug-substance) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

«Антагонисты» означают лиганды, которые связываются с рецепторами определенного типа и не вызывают активного клеточного ответа. Антагонисты препятствуют связыванию агонистов с рецепторами и тем самым блокируют передачу специфического рецепторного сигнала.

«Алкилокси» или «Алкокси» означает **АлкилО**- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксигруппами являются метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси и трет-бутокси.

«Аминогруппа» означает **R'R"N**- группу, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R". Аминогруппа может иметь заместители.

«Алкилтио» означает алкил-S группу, в которой алкильная группа определена в данном разделе.

«Аминокарбонил» означает C(=O)N $R_k^a R_{k+1}^a$ – группу, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями карбамоильными R_k^a и R_{k+1}^a, включая водород, метил, циклоалкил, который с атомом азота образует пирролидиновый цикл.

«Аннелированный цикл» (конденсированный цикл) означает би- или полициклическую систему, в которой аннелированный цикл и цикл или полицикл, с которым он «аннелирован», имеют как минимум два общих атома. Аннелированными могут быть ароматические, неароматические системы и гетероциклические системы.

«Аралкил» означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими арильными группами, в которой значения арил и алкил определены в данном разделе. Примерами аралкильных групп являются необязательно замещенные бензил, фенетил, фенпропил.

«Арил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными.

«Ароматический цикл» (ароматическая система) означает планарную циклическую систему, в которой все атомы цикла участвуют в образовании единой системы сопряжения, включающей, согласно правилу Хюккеля, (4n + 2) π-электронов (n – целое неотрицательное число). Примерами ароматических циклов являются бензол, нафталин, антрацен и т.п. В случае «гетероароматических циклов» в системе сопряжения участвуют π-электроны и p-электроны гетероатомов, их суммарное число также равняется (4n + 2). Примерами таких циклов являются пиридин, тиофен, пиррол, фуран, тиазол и т.п. Ароматический цикл может иметь один или более «заместителей циклической системы» и может быть анелирован с неароматическим циклом, гетероароматической или гетероциклической системой.

«Ацильная группа» (Ацил) означает H-C(=O)-, необязательно замещенные C_1-C_5алкил-C(=O)-, C_1-C_5алкенил-C(=O)-, C_1-C_5циклоалкил-C(=O)-, (предпочтительно циклопропил-C(=O)-, циклобутил-C(=O)-); гетерциклил-C(=O)-,(предпочтительно 2-метилфуран), арил-C(=O)- (ароил), аралкил-C(=O)-,(предпочтительно 3-фенилпентан-C(=O)-), гетероарил-C(=O)- (гетероароил), гетероарилалкил-C(=O)- группы, в которых C_1-C_5алкил-, C_1-C_5алкенил-, C_1-C_5циклоалкил-, гетерциклил-, арил-, аралкил, гетероарил-, гетероарилалкил, метокси группа , указанные группы могут иметь заместители, см. «заместители циклической системы» , «замещенный алкил», «замещенный алкенил», «заместители гетероциклической системы», определенные в данном разделе.

«Гетероарил» (**гетарил**) означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как азот, сера или кислород. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе, атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Атом азота находящийся в гетероариле может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Предпочтительно пирролил, фуранил, тиенил, пиридинил, пирролидин, имидазолил, оксазолил, бензотиадиазол, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридинил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

«Гетероциклил» означает ароматическую или неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода, преимущественно от 4 до 6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера, фосфор. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед гетероциклилом означает наличие в циклической системе, атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Гетероциклил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероциклилов являются пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил и др.

«Замещенный алкенил» замещенный алкенил может также иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей, включая галоген, алкенилокси, ароил, гетероароил, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси и т.д. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил и н-гексенил.

«Замещенный алкил» замещенный алкил может иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей, включая галоген, алкенилокси, циклоалкил,

арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, гетероароил, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси $R_k^aR_{k+1}^aN$-, где R_k^a и R_{k+1}^a независимо друг от друга представляют собой «заместители аминогруппы», значение которых определено в данном разделе, например, атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или R_k^a и R_{k+1}^a вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через R_k^a и R_{k+1}^a 4 - 7 членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными «алкильными заместителями» являются арил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, C_1-C_5 алкокси, C_1-C_5 алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или $R_k^aR_{k+1}^aN$-, $R_k^aR_{k+1}^aNC(=O)$-, анелированный арилгетероцикленил, анелированный арилгетероциклил. А именно: гидроксигруппа, замещенная фторфенилом оксигруппа, моно- и диC_1-C_5алкиламиногруппа (диметиламиногруппа, метиламиногруппа) , C_1-C_5алкилоксикарбонильная группа (этилоксикарбонил), фенил, хлорфенил, фторфенил, C_1-C_5алкил (метил) замещенный фенил, C_1-C_5циклоалкил (циклопентил) замещенный фенил, C_1-C_5алкокси замещенный фенил (метоксифенил) , тиофенил, фуранил, пирролидин.

«Заместители аминогруппы» заместители аминогруппы R' и R" представляют собой водород, необязательно замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный C_1-C_5циклоалкил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный арил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероарил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероциклил (см. заместитель циклической системы), C_1-C_5алкенил, ацил, ароил, гетероароил, C_1-C_5алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, необязательно замещенный аминосульфонил. **R'R"N**-группа может представлять неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин. Предпочтительными заместителями аминогруппы являются водород, C_1-C_5алкил, C_1-C_5циклоалкил, замещенный C_1-C_5алкил («замещенный алкил»), необязательно одновременно замещенный 1-3 радикалами замещенный фенил (C_1-

C_5алкилом, галогеном, C_1-C_5алкокси группой, C_1-C_5алкилоксикарбонилом), пиридинилом, необязательно замещенным тиофенилом, необязательно замещенным фуранилом (см. «заместители циклической системы»).

«Заместители циклической системы» могут быть представителями арильных групп предпочтительно фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом. Предпочтительно земестителями циклической системы являются водород, галогены (хлор, фтор, бром), необязательно замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный циклоС$_1$-C_5алкил, C_1-C_5алкен, гидроскигруппа, C_1-C_5алкилоксигруппа (метокси, этокси, пропокси, диэфир этиленгликоль, диэфир метандиола), цианогруппа, C_1-C_5алкилоксикарбонил (метил, этил), алкилтиогруппа (метилтио), карбоксигруппа, аминокарбонил (см. «аминокарбонил»), фенил аннелированный с 5-7ти-членным насыщенным циклом, содержащим 1-3 гетероатома (атомы азота, кислорода и серы предпочтительно).

«Заместители гетероциклила» могут быть представителями арильных групп предпочтительно фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть анелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом. Предпочтительно земестителями циклической системы являются водород, галогены (хлор, фтор, бром), необязательно замещенный C_1-C_5алкил, необязательно замещенный циклоС$_1$-C_5алкил, C_1-C_5алкен, гидроскигруппа, C_1-C_5алкилоксигруппа (метокси, этокси, пропокси, диэфир этиленгликоля, диэфир метандиола), цианогруппа, C_1-C_5алкилоксикарбонил (метил,этил), алкилтиогруппа (метилтио), карбоксигруппа, аминокарбонил (см. «аминокарбонил»), фенил анелированный с 5-7ти-членным насыщенным циклом, содержащим 1-3 гетероатома (атомы азота, кислорода и серы предпочтительно) .

«Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к молекулярному остову (скэффолду, фрагменту), например, «заместитель алкильный», «заместитель аминогруппы», «заместитель карбамоильный», «заместитель циклической системы», значения которых определено в данном разделе.

«Замещенная амидиновая группа» означает **R'R"N-(C=NR'")-** группу, в которой заместители R', R" и R"' могут быть представлены необязательно замещенными алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. **R'R"N**-фрагмент амидиновой группы может представлять неароматический азагетероцикл,

предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин.

«Замещенная аминокарбонильная группа» (аминокарбонил) означает **R'R"N-C(=O)-** группу, в которой заместители R' и R" могут быть представлены необязательно замещенными алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными аминокарбонильными группами являются необязательно замещенный C_1-C_5алкил, C_1-C_5алкенил, C_1-C_5циклоалкил, необязательно замещенный арил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетарил (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенный гетероциклил (см. заместитель гетероциклила) или аминогруппой **R'R"N**.

«Замещенная аминотиокарбонильная группа» (аминотиокарбонил) означает **R'R"N-C(=S)-** группу, в которой заместители R' и R" могут быть представлены необязательно замещенными алкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными аминокарбонильными группами являются алкиламинотиокарбонил, циклоалкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетариламинотиокарбонил и бензиламинотиокарбонил.

«Замещенная оксигруппа» означает гидроксигруппу, в которой водород может быть замещен C_1-C_5алкилом, C_1-C_5алкенилом, C_1-C_5циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, образуя простые эфиры, или ацилом, образуя сложные эфиры, или аминокарбонильной группой, образуя карбаматы, или оксикарбонильной группой, образуя карбонаты.

«Замещенная оксикарбонильная группа» (оксикарбонил) означает **R-O-C(=O)-** группу, в которой заместитель R может быть представлен необязательно замещенными алкилом, алкенилом, циклоалкилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными оксикарбонильными группами являются метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил и бензилоксикарбонил.

«Заместитель карбамоильный» означает заместитель, присоединенный к аминокарбонильной группе, значение которой определено в данном разделе. Заместитель карбамоильный представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилокси-карбонилалкил или $R_k{}^aR_{k+1}{}^aN$-, $R_k{}^aR_{k+1}{}^aNC(=O)$-алкил,

аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Предпочтительными «заместителями карбамоильными» являются алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или $R_k{}^aR_{k+l}{}^aN$-, $R_k{}^aR_{k+l}{}^aNC(=O)$-алкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил.

«Желчные кислоты» (эндогенные желчные кислоты ЖК). Основными типами желчных кислот, имеющимися в организме человека, являются так называемые первичные желчные кислоты (первично секретируемые печенью): холевая кислота (3α, 7α, 12α-триокси-5β-холановая кислота) и хенодезоксихолевая кислота (3α, 7α-диокси-5β-холановая кислота), а также вторичные (образуются из первичных желчных кислот в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры): дезоксихолевая кислота (3α, 12α-диокси-5β-холановая кислота), литохолевая (3α-маноокси-5β-холановая кислота), аллохолевая и урсодезоксихолевая кислоты. Из вторичных в кишечно-печёночной циркуляции во влияющем на физиологию количестве участвует только дезоксихолевая кислота, всасываемая в кровь и секретируемая затем печенью в составе желчи. Аллохолевая, урсодезоксихолевая и литохолевая кислоты являются стереоизомерами холевой и дезоксихолевой кислот. Все желчные кислоты человека имеют в составе своих молекул 24 атома углерода. Желчные кислоты предназначены для стимуляции инкретиновых гормонов.

«Карбоксил» означает группу $-CO_2H$.

«Лекарственное комбинированное средство (препарат)» - комбинация нескольких лекарственных веществ для одновременного использования в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей, ректальных суспензий и гелей и др. готовых форм, предназначенный для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего. Лекарственные вещества в одном комплекте могут быть представлены в виде различных готовых форм, предназначенных для введения в организм животного или человека различными способами, например перорально и ректально.

«Метаболические заболевания» - группа заболеваний, связанных с нарушениями обмена веществ. Эти заболевания могут быть вызваны наследственной предрасположенностью, сбоями в эндокринной и нервной системах, а также нарушениями в работе метаболически активных органов. В настоящее время насчитывается большое количество метаболических нарушений, однако в данном изобретении рассматриваются главным образом болезни, связанные с сигнальным каскадом рецепторов TGR5, в частности такие как диабет, ожирение, диабетучность, метаболический синдром, гиперхолестеринемия, дислипидемия и т.д.

«Низший алкил» означает линейный или разветвленный алкил с 1-5 атомами углерода (C_1-C_5 алкил).

«Нейродегенеративное заболевание» означает специфическое состояние и заболевание, характеризующиеся повреждением и первичной гибелью популяций нервных клеток в определенных областях центральной нервной системы. Нейродегенеративные заболевания включают, но не ограничивают, болезни Альцгеймера и Паркинсона; болезнь (хорею) Хантингтона; рассеянный склероз; мозжечковую дегенерацию; амиотрофический латеральный склероз; деменцию с тельцами Леви; спинальную мускульную атрофию; периферическую нейропатию; губчатый энцефалит («коровье бешенство», Creutzfeld-Jakob Disease); СПИД-ассоциированную деменцию; мультиинфарктную деменцию; лобно-височную деменцию; лейкоэнцефалопатию (болезнь исчезающей белого вещества); хронические нейродегенеративные заболевания; инсульт; ишемическое, реперфузионное и гипоксическое повреждение мозга; эпилепсия; церебральная ишемия; глаукома; черепно-мозговая травма; синдром Дауна; энцефаломиелит; менингит; энцефалит; нейробластома; шизофрения; депрессия. Кроме того, нейродегенеративные заболевания включают патологические состояния и расстройства, развивающиеся при гипоксии, злоупотреблении веществами, вызывающими зависимость, при воздействии нейротоксинов, инфекционных и онкологических заболеваниях головного мозга, а также нейрональные повреждения, ассоциированные с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями; и прочие нейродегенеративные процессы.

«Рецепторы» (от латинского *recipere* — получать, узнавать) представляют собой биологические макромолекулы, расположенные на цитоплазматической мембране клетки или внутриклеточно, способные специфически взаимодействовать с ограниченным набором физиологически активных веществ (лигандов) и трансформировать сигнал об этом взаимодействии в определенный клеточный ответ.

«Рецепторы TGR5» рецепторы (известные также как GPBAR1, M-BAR, AXOR 109 и GPCR19) являются GPCR-рецепторами, связанными с Gs-белками. Они экспрессированы главным образом в желчном пузыре, желудочно-кишечном тракте, селезенке, легких, плаценте, некоторых отделах ЦНС, а также в иммунных клетках (моноцитах и дендритных клетках).

«**Сигнальный каскад**» (сигнальная система, каскад передачи сигнала) означает совокупность взаимосвязанных последовательных и параллельных молекулярных процессов регуляции клеточного метаболизма внешними (первичными) сигналами, несущими в клетку информацию, что принципиально отличает их от других поступающих в клетку химических соединений, служащих для нее источником материи и энергии. Молекулярные механизмы передачи (трансдукции) внешних сигналов в клетку подразумевают не только передачу сигналов как таковую, но и весь комплекс событий, с ней сопряженных, в том числе усиление, ослабление и подавление (или выключение) сигналов.

«Стероиды» представляют группу природных, полусинтетических и синтетических соединений - производных частично или полностью гидрированного 1,2-циклопентенофенантрена, в молекулярном скелете которых 17 атомов углерода образуют 4 сочлененных кольца. Стероиды широко распространены в природе, они участвуют в осуществлении самых разнообразных биологических функций. Стероидную природу имеют половые гормоны, витамин D, гормоны надпочечников, желчные кислоты, гормоны метаморфоза и репелленты членистоногих, растительные фитостероиды и т.д. Стероиды при сходном строении проявляют сильно различающуюся физиологическую активность, они широко применяются в медицине в качестве противовоспалительных, сердечных, противозачаточных и других средств. Когда необходимо избежать гормональных эффектов стероидов, разрабатывают так называемые «**нестероидные**» лекарственные агенты.

«Сульфонил» означает **R-SO_2-** группу, в которой заместитель R может быть представлен необязательно замещенными C_1-C_5алкилом, C_1-C_5алкенилом, C_1-C_5циклоалкилом, необязательно замещенный арилом (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенным гетарилом (см. заместитель циклической системы), необязательно замещенным гетероциклилом (см. заместитель циклической системы) или аминогруппой **R'R"N**, значение которых определено в данном разделе.

«Тиоацильная группа» (Тиоацил) означает необязательно замещенные алкил-C(=S)-, алкенил-C(=S)-, циклоалкил-C(=S)-, гетерциклил-C(=S)-, арил-C(=S)- аралкил-C(=S)-, гетероарил-C(=S)-, гетероарилалкил-C(=S)- группы.

«Циклоалкил» означает неароматическую моно- или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода. Циклоалкил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декалин, норборнил, адамант-1-ил и т.п. Предпочтительными «заместителями циклической системы» являются алкил, алкокси, гидрокси или аминогруппа, значение которых определено в данном разделе.

«Циклоалкенил» означает неароматическую моно- или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода и содержащую одну или более двойную углерод-углеродную связь. Представителями циклоалкенильных групп являются циклопентенил и циклогексенил.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение общей формулы **I** и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как, консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств

доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, алгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения. Фармацевтические композиции, как правило, получают с помощью стандартных процедур, предусматривающих смешение активного соединения с жидким или тонко измельченным твердым носителем. Для изготовления суппозиториев помимо активных компонентов используют также масло какао, сплавы его с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены in situ в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты,

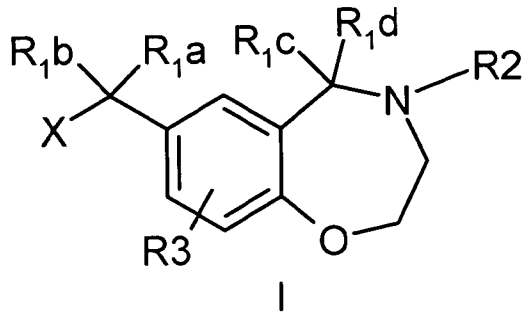
бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные. (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как, холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

«Фармацевтически приемлемые эксципиенты» под фармацевтически приемлимыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители.

Цель настоящего изобретения заключается в создании новых селективных нестероидных гетероциклических агонистов TGR5 рецепторов.

Поставленная цель достигается гетероциклическими агонистами рецепторов желчных кислот TGR5 общей формулы **I** в виде свободных оснований, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также в виде их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов.

Предметом настоящего изобретения являются новые нестероидные гетероциклические агонисты рецепторов TGR5, представляющие собой производные тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I** в виде свободных оснований, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также в виде их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов,



I

где:

X представляет аминогруппу **R'R"N** , замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R", или замещенную оксигруппу, при этом:

- заместители аминогруппы R' и R" представляют собой водород, алкил; замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, ацил, ароил, гетероароил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, необязательно замещенный аминосульфонил, **R'R"N**-группа может представлять неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин.

- замещенная оксигруппа представляет гидроксигруппу, в которой водород замещен алкилом, алкенилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, образуя простые эфиры, или ацилом, образуя сложные эфиры, или аминокарбонильной группой, образуя карбаматы, или оксикарбонильной группой, образуя карбонаты.

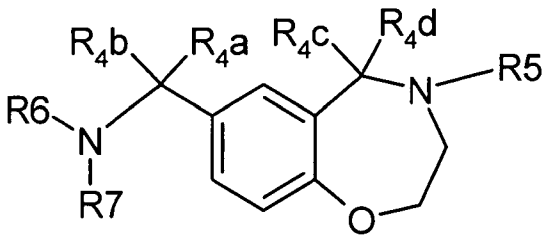
R1a и R1b представляют водород, алкил; **R1a и R1b** могут образовывать совместно полиметиленовую цепочку $-(CH2)_n-$, где n = 2-5;

R1c и R1d представляют водород, алкил; **R1c и R1d** могут образовывать совместно полиметиленовую цепочку $-(CH2)_n-$, где n = 2-5;

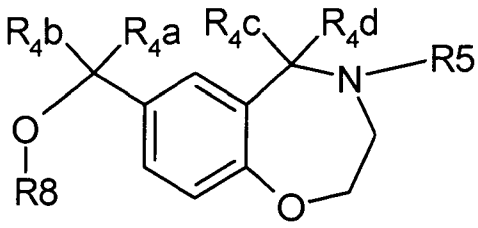
R2 представляет ацильную, тиоацильную, замещенную оксикарбонильную, замещенную амидиновую, замещенную аминокарбонильную, замещенную аминотиокарбонильную и сульфонильную группы;

R3 представляет водород, C_1-C_6 алкил, алкоксигруппу, галоген, CF3, CN;

Предпочтительными являются производные тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I.1** и **I.2** в виде свободных оснований, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



I.1



I.2

где:

R4a и R4b представляют водород или метил; **R4a и R4b** могут образовывать совместно полиметиленовую цепочку -CH2-CH2-;

R4c и R4d представляют водород или метил; **R4c и R4d** могут образовывать совместно полиметиленовую цепочку -CH2-CH2-;

R5 представляет ацильную, замещенную оксикарбонильную, замещенную аминокарбонильную и сульфонильную группы;

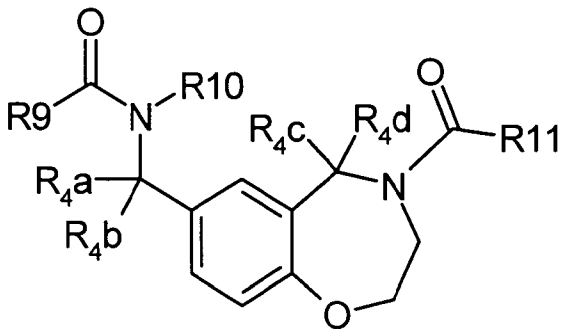
R6 представляет водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил, ацильную и сульфонильную группы;

R7 представляет водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил;

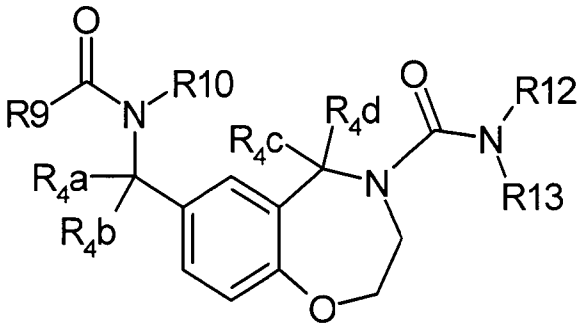
R6 и R7 могут образовывать совместно циклические заместители, при этом группа **R6-N-R7** представляет необязательно замещенные азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, а также анелированные азагетероциклы и циклы большего размера;

R8 представляет водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил;

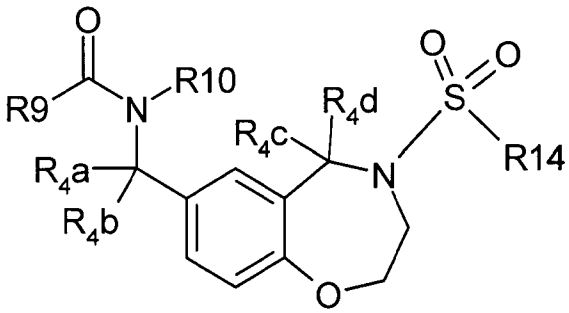
Более предпочтительными являются производные тетрагидробензо-[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I.1.1, I.1.2, I.1.3, I.2.1, I.2.2** и **1.2.3** в виде свободных оснований, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



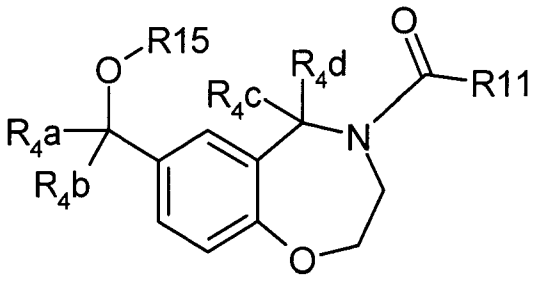
I.1.1



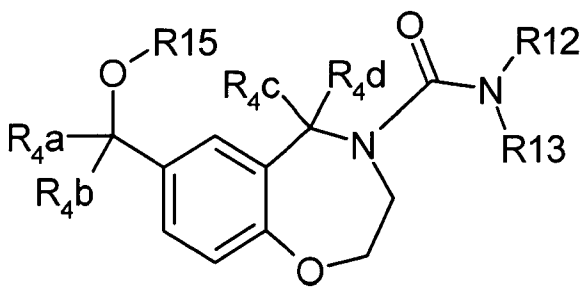
I.1.2



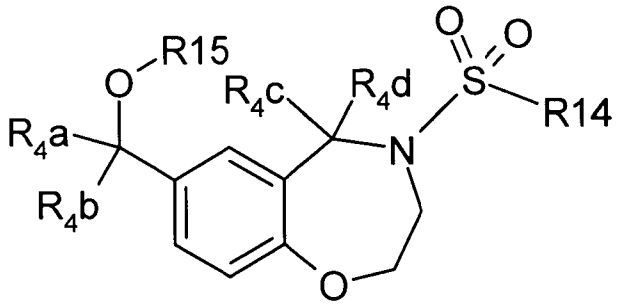
I.1.3



I.2.1



I.2.2



I.2.3

R4a, R4b, R4c и R4d имеют значения, определенные выше;

R9, R10, R11, R12 и **R13** независимо представляют водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил;

R12 и **R13** могут образовывать совместно циклические заместители, при этом группа **R12-N-R13** представляет необязательно замещенные азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, а также анелированные азагетероциклы и циклы большего размера;

R14 представляет необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, арил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил;

R15 представляет необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил;

Наиболее предпочтительными производными тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I** являются:

N-(4-фторбензил)-N'-({4-[(3-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.1-01);**

N-{[4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-02) ;**

N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.1-03) ;**

N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-(4-

метилфенил)ацетамид **(I.1.1-04)** ;

N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-05)** ;

N-{[4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-06)** ;

N-{[4-(2-фуроил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-07)** ;

N-(4-метилфенил)-N-({4-[(4-метилфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.1-08)** ;

N-[(4-изобутирил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-09)** ;

N-[(4-бутирил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-10)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-тиенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.1-11)** ;

N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-тиенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.1-12)** ;

N-{[4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-13)** ;

N-({4-[(4-фторфенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-14)** ;

N-{[4-(3-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-15)** ;

N-{[4-(2,6-дифторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-16)** ;

N-{[4-(2,6-дифторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-17)** ;

N-{[4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-18)** ;

N-{[4-(2-фуроил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-19)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(феноксиацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.1-20)** ;

N-({4-[(4-метоксифенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-21)** ;

N-{[4-(циклопентилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-22)** ;

N-{[4-(2-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-23)** ;

N-{[4-(циклобутилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-24)** ;

N-{[4-(2-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-25)** ;

N-{[4-(циклопентилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-26)** ;

N-{[4-(циклогексилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-27)** ;

N-{[4-(4-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенил-циклопропанкарбоксамид **(I.1.1-28)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-[(4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]пропанамид **(I.1.1-29)** ;

2-метил-N-{[4-(3-метилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-30)** ;

N-([4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-31)** ;

N-([4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)пропанамид **(I.1.1-32)** ;

N-([4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-33)** ;

N-([4-бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-34)** ;

N-{[4-(4-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-35)** ;

N-{[4-(4-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-36)** ;

N-{[4-(2-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-

метил)ацетамид **(I.1.1-37)** ;

N-{[4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-38)** ;

N-{[4-(4-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-39)** ;

N-{[4-(тиофен-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-40)** ;

N-{[4-(тиофен-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)пропионамид **(I.1.1-41)** ;

N-{[4-(3-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)пропионамид **(I.1.1-42)** ;

N-{[4-фенилацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-43)** ;

N-{[4-(метиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-44)** ;

N-{[4-(диметиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-45)** ;

N-{[4-(метиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(2-фенилэтил)ацетамид **(I.1.1-46)** ;

N-{[4-(диметиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(2-фенилэтил)ацетамид **(I.1.1-47)** ;

N-{[4-(3-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-48)** ;

N-{[4-(4-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-49)** ;

N-{[4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-50)** ;

N-(1-{4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-51)** ;

N-(1-{4-[4-метоксибензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-52)** ;

N-(1-{4-[(3-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-53)** ;

N-(1-{[4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-(метил)этил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-54)** ;

N-[1-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-циклопропил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-55)** ;

N-[(4-ацетил-5,5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-56)** ;

N-[1(**S**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-57)** ;

N-[1(**R**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-58)** ;

N-[1(**S**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид (I.1.1-57/58р);

N-[(4-ацетил-5(**S**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-59)** ;

N-[(4-ацетил-5(**R**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-60)** ;

N-[(4-ацетил-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-59/60р)** ;

Метил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-01);**

7-{[(Циклопропилкарбонил)(фенил)-амино]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-02);**

N-(2-этилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-03);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-04);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-05);**

N-(изо-бутил)-7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-06);**

7-{[(циклопропилкарбонил)-(фенил)амино]метил}-N-(3-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-07);**

N-(4-хлорфенил)-7-{[(циклопропилкарбонил)-(фенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-08);**

N-(3,4-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)-амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-09);**

N-(4-фторбензил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-10);**

N-(2,4-дифторфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-11);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-фтор-4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-12);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-13);**

N-(2-фторфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-14);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(2,4-дифторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-15);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(2-этилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-16);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-17);**

N-(втор-бутил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-18);**

N-(2,5-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-19);**

N-(трет-бутил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-20);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-21);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-циклопентил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-22);**

N-(2-хлорфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-23);**

N-(2,4-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-

бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-24);**

N-(2-фурилметил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-25);**

этил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-26);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты диметиламид **(I.1.2-27);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты метиламид **(I.1.2-28);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты N-циклопентиламид **(I.1.2-29);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-30);**

N-[7-{[ацетил(метил)амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-31);**

N-[7-{[пропионил(метил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-32);**

N-[7-{[ацетил(метил)амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-фенил-карбоксамид **(I.1.2-33);**

3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-34);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-35);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-3)-карбоксамид **(I.1.2-36);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-4)-карбоксамид **(I.1.2-37);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-бензил-карбоксамид **(I.1.2-38);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-39);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-фторфенил)-карбоксамид **(I.1.2-40);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(2-фторфенил)-карбоксамид **(I.1.2-41);**

3-({[7-{[ацетил(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-42);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-43);**

3-({[7-{[(2-метилпропионил)-(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-44);**

Метил 3-({[7-{[(2-метилпропионил)-(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-45);**

N-[7-{[ацетил(2-фенилэтил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-46);**

N-[7-{[ацетил(2-фенилэтил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-трет-бутил-карбоксамид **(I.1.2-47);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-бензил-карбоксамид **(I.1.2-48);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-3)-карбоксамид **(I.1.2-49);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-50);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-51);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-52);**

Метил-3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1(**S**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-53);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1(**R**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-54);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-53/54p);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-55);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-

(4-метилфенил)карбоксамид **(I.1.2-56);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-55/56p);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-57);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-58);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-59);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-58/59p);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-60);**

N-({4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.3-01);**

N-({4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(фенил)циклопропанкарбоксамид **(I.1.3-02);**

N-({4-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.3-03);**

N-(4-фторбензил)-N-({4-[(3-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.3-04);**

N-(4-метилфенил)-N-({4-[(4-пропилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.3-05);**

N-({4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-метил-N-(4-метилфенил) пропанамид **(I.1.3-06);**

N-({4-[(3,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-фторбензил)ацетамид **(I.1.3-07);**

2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.3-08);**

2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.3-09);**

N-({4-[(3-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-

метил-N-(4-метилфенил) пропанамид **(I.1.3-10);**

N-({4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенил-циклопропанкарбоксамид **(I.1.3-11);**

N-({4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-12);**

N-({4-[(4-этилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-13);**

N-({4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-14);**

N-({4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-метил-N-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.3-15);**

N-({4-[(2-хлорфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-16);**

N-({4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-фторбензил)ацетамид **(I.1.3-17);**

N-({4-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-18);**

(2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I1.3-19);**

2-метил-N-({4-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.3-20);**

N-({4-[(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5 -тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-21);**

(N-(4-метилфенил)-N-{[4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-22);**

N-({4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-23);**

N-({4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-24);**

N-{[4-(бутилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-25);**

N-(4-метилфенил)-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-26);**

N-метил-N-{[4-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-27);**

N-метил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-28);**

N-метил-N-{[4-(4-метилфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-29);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-30);**

N-этил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-31);**

N-этил-N-{[4-(4-метилфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-32);**

N-этил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-33);**

N-этил-N-{[4-(2-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-34);**

N-этил-N-{[4-(4-метоксифенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-35);**

N-аллил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-36);**

N-аллил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-37);**

N-аллил-N-{[4-(4-метил-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-38);**

N-аллил-N-{[4-(4-фтор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-39);**

N-аллил-N-{[4-(4-метокси-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-40);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-41);**

N-этил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-42);**

N-метил-N-{[4-(4-хлорфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-

ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-43);**

N-метил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-44);**

N-метил-N-{[4-(2-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-45);**

N-фенилэтил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-46);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-хлорфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-47);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-48);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-метил-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-49);**

N-[2-(пирид-3-ил)этил]-N-{[4-(4-метокси-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-50);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-метил(этил)}ацетамид **(I.1.3-51);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**R**)-этил}ацетамид **(I.1.3-52);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**S**)-этил}ацетамид **(I.1.3-53);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-этил}ацетамид **(I.1.3-52/53p);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-54);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5(**R**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-55);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5(**S**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-56);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-55/56p);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**R**)-этил}ацетамид **(I.1.3-57);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(S)-этил}ацетамид **(I.1.3-58);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-этил}ацетамид **(I.1.3-57/58p);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5(S)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-59);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5(R)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-60);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-59/60p);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-01);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-02);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-03);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[3-(4-метоксифенил)пропаноил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-04);**

4-(циклогексилкарбонил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-05);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-06);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(3,4,5-триметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-07);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(феноксиацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-08);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(4-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-09);**

4-(3-хлорбензоил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-10);**

4-(5-бром-2-фуроил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-11);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-4-(3,4,5-триметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-12);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-13);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-14);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-15);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-16);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-17);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-18);**

4-(2,3-диметоксибензоил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-19);**

4-(циклопентилкарбонил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-20);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(циклопентилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-21);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-22);**

7-(метоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-23);**

7-(этоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-24);**

7-(аллилоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-25);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксибензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-26);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(пиридил-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-27);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин

(I.2.1-28);

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2,3-метилендиоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-29);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-30);**

7-(аллилоксиметил)-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-31);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-32);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-33);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-34);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-(4-пиридилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-35);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-36);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-37);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-38);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-39);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-40);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-41);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-42);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-43);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-44);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-45);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-46);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-тиенилкарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-47);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-48);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-(4-хлорбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-49);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-циклогексилкарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-50);**

7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-51);**

7-{1(**R**)-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-52);**

7-{1(**S**)-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(.2.1-53);**

7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-52/53р);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-54);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5(**R**)-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-55);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5(**S**)-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-56);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-55/56р);**

N-(2-этоксифенил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-01);**

Этил 3-({[7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-02);**

этил 3-({[7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-03);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-N-(2-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-04);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-(2-фенилэтил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-05);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-06);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-07);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-N-(2,5-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-08);**

этил 3-({[7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-09);**

N-(3-фторфенил)-7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-10);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-11);**

N-(трет-бутил)-7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-12);**

этил N-{[7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}-бета-аланинат **(I.2.2-13);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-14);**

N-(3,5-диметоксифенил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-15);**

этил 2-({[7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-16);**

7-[(бензилокси)метил]-N-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-17);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-18);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-19);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-

карбоксамид **(I.2.2-20);**

N-циклопентил-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-21);**

N-бензил-7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-22);**

N-(2,4-дифторфенил)-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-23);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-24);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-25);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-26);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-27);**

N-1,3-бензодиоксол-5-ил-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-28);**

N-циклогексил-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-29);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(2-фенилэтил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-30);**

7-[(бензилокси)метил]-N-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-31);**

N-(2-этоксифенил)-7-метоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-32);**

N-(2-метоксифенил)-7-этоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-33);**

N-(2-этоксифенил)-7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-34);**

N-(2-метоксифенил)-7-(2-фенилэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-35);**

N-(2-этоксифенил)-7-(2-диметиламиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-36);**

N-(2-метоксифенил)-7-(2-N-пирролидиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-37);**

N-(2-этоксифенил)-7-(2-гидроксиэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-38);**

N-(2-метоксифенил)-7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-39);**

N-(2-метоксифенил)-7-[2-(4-хлорфенил)этилокси (метил)]- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-40);**

Метил 3-([7-метоксиметил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-41);**

Метил 3-{[7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-42);**

Метил 3-{[7-(2-фенилэтил-окси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-43);**

Метил 3-{[7-(2-диметиламиноэтил-окси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-44);**

Метил 3-{[7-(2-N-пирролидино-этилокси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-45);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-метоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-46);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-47);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-диметиламиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-48);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-N-пирролидиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-49);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-фенилэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-50);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-51);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1(**S**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-52);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1(**R**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-

бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-53);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-52/53p);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-54);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-55);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-56);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид (I.2.2-55/56);

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1-метилэтил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-57);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1(**S**)-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-58);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1(**R**)-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-59);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат (I.2.2-58/59p);

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-60);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-61);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-62);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-61/62p);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(2-фторбензил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-01);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-02);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-

бензоксазепин **(I.2.3-03);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(мезитилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-04);**

4-{[7-[(бензилокси)метил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]сульфонил}бензонитрил **(I.2.3-05);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-06);**

4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-07);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-08);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-09);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-10);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-11);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-12);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-13);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-14);**

4-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-15);**

4-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-16);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-17);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(5-бром-2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-18);**

4-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-19);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-20);**

4-[(3-хлор-4-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-21);**

4-[(3-хлор-4-метилфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-22);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-23);**

4-{[7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]сульфонил}бензонитрил **(.2.3-24);**

4-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-25);**

4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-26);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-27);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-28);**

4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-29);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(4-бромфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-30);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-31);**

4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-32);**

4-[(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-33);**

4-[(3-хлор-4-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-34);**

4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илсульфонил)-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-35);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-

бензоксазепин **(I.2.3-36);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-37);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-38);**

4-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-7-[(бензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-39);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-40);**

4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-41);**

4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-42);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-43);**

4-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-44);**

4-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-45);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(2,4,5-триметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-46);**

4-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-47);**

4-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-48);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-49);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-50);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-51);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-хлор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-52);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-метокси-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-53);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(2-фтор-фенилметил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-54);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-55);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-56);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-хлор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-57);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-метокси-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-58);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(2-фтор-фенилметил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-59);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-60);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-5(R)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-61);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]- 5(S)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-62);**

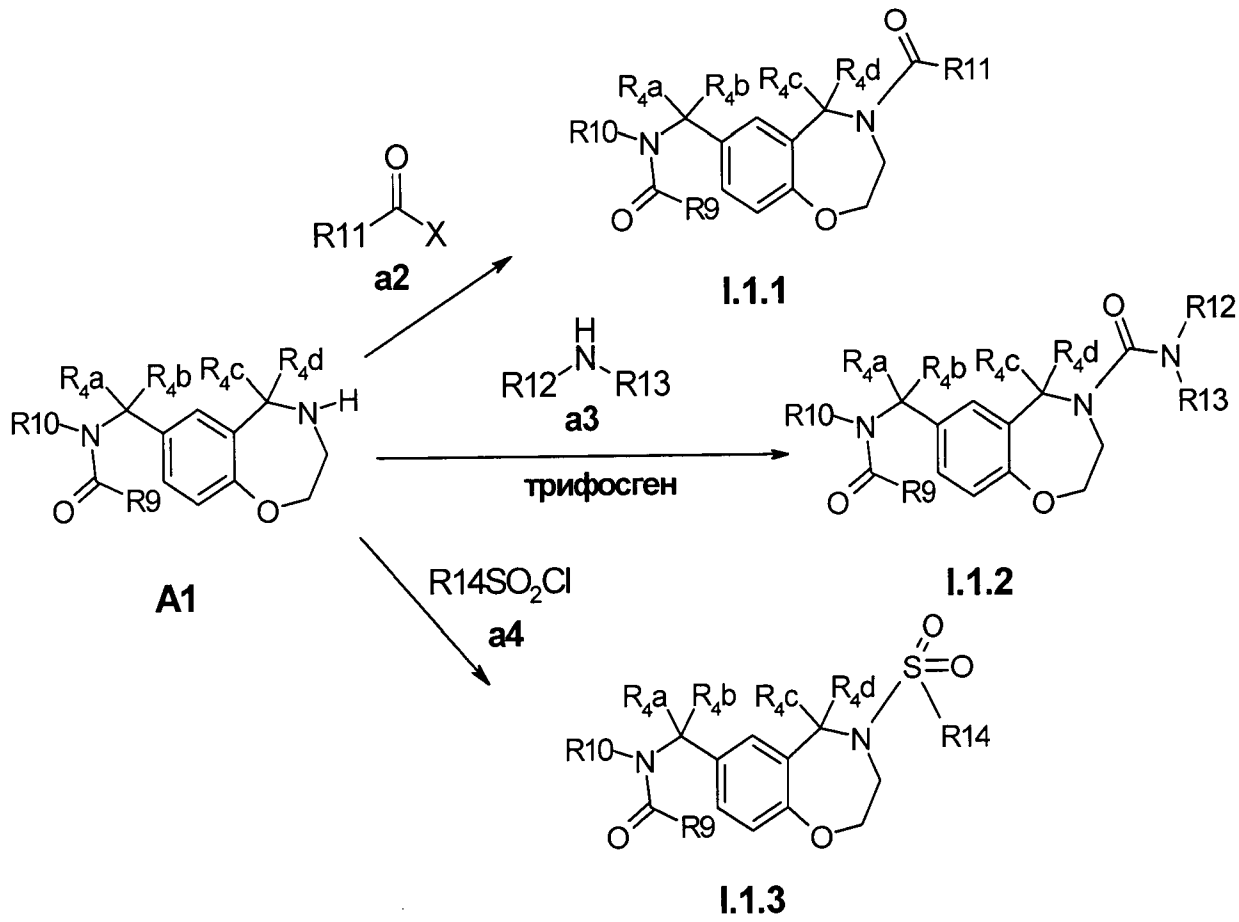
7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-61/62р);**

Предметом данного изобретения являются фармацевтически приемлимые соли соединений общей формулы **I**. Часть соединений настоящего изобретения являются нейтральными молекулами и не образуют солей, другая часть содержит ионогенные группы (вторичные, третичные амины или карбоновые кислоты) и может образовывать соли, которые были получены способами, известными в данной области техники.

Предметом данного изобретения являются рацемические смеси и индивидуальные оптические изомеры соединений общей формулы **I**, поскольку ряд соединений общей формулы **I** имеет асимметрический центр, и вещества могут существовать в виде рацемических смесей и изомерных форм.

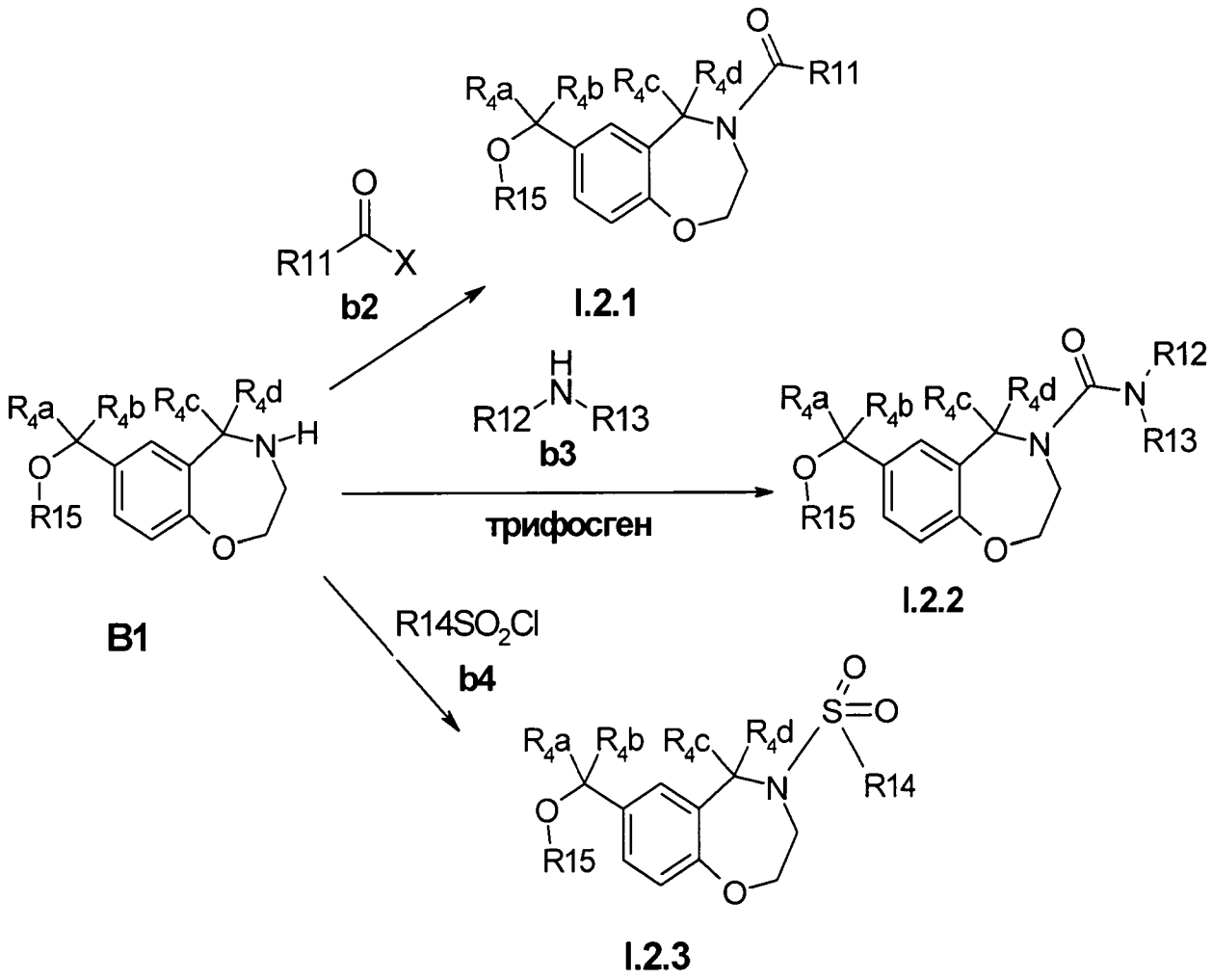
Предметом данного изобретения является способ получения производных 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I.1.1, I.1.2** и **I.1.3** исходя из синтона *A1* (схема 1). Ацилирование синтона *A1* подходящим ацилгалогенидом *a2* (ацилхлоридом, ацилфторидом, ацилбромидом) в апротонном нейтральном растворителе (дихлорметан, диоксан, хлороформ и подобные) в присутствии основания (триэтиламин, DABCO, пиридин и подобные) при охлаждении приводит к серии веществ **I.1.1**. Реакция синтона *A1* с трифосгеном в нейтральном апротонном растворителе в присутствии сильного ненуклеофильного основания (DIPEA, DABCO и подобные) с последующим добавлением в реакционную смесь амина *a3* в атмосфере аргона приводит к серии веществ **I.1.2**. Воздействие на синтон *A1* сульфохлорида *a4* в инертном растворителе в присутствии сильного основания при охлаждении приводит к серии веществ **I.1.3**:

Схема 1



Предметом данного изобретения является способ получения производных 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепинов общей формулы **I.2.1, I.2.2** и **I.2.3** исходя из синтона *B1* (схема 2) Ацилирование синтона *B1* подходящим ацилгалогенидом *в2* (ацилхлоридом, ацилфторидом, ацилбромидом) в апротонном нейтральном растворителе (дихлорметан, диоксан, хлороформ и подобные) в присутствии основания (триэтиламин, DABCO, пиридин и подобные) при охлаждении приводит к серии веществ **I.2.1**. Реакция синтона *B1* с трифосгеном в нейтральном апротонном растворителе в присутствии сильного ненуклеофильного основания (DIPEA, DABCO и подобные) с последующим добавлением в реакционную смесь амина *в3* в атмосфере аргона приводит к серии веществ **I.2.2**. Воздействие на синтон *B1* сульфохлорида *в4* в инертном растворителе в присутствии сильного основания при охлаждении приводит к серии веществ **I.2.3**:

Схема 2



Предметом настоящего изобретения является активный компонент обладающий свойством агониста рецепторов желчных кислот TGR5, представляющий собой производные 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина общей формулы **I**.

Нестероидные агонисты рецепторов ЖК специфически связываются с рецепторами TGR5 и стимулируют секрецию инкретиновых гормонов (GLP1, YYP, GIP). Наиболее предпочтительными представляются агонисты рецепторов TGR5.

Предметом данного изобретения является фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения метаболических заболеваний и связанных с ними кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, содержащая в эффективном количестве активный компонент,

а так же любая из вышеуказанных фармацевтических композиций в форме таблеток, капсул и инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку.

Предметом данного изобретения является фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения метаболических заболеваний и связанных с ними кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, содержащая в эффективном количестве активный компонент обладающий свойством агониста рецепторов желчных кислот TGR5.

Предметом данного изобретения является комбинированное лекарственное средство, предназначенныое для профилактики и лечения метаболических заболеваний и связанных с ними кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, содержащее в эффективном количестве агонист TGR5 - производное 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина общей формулы **I** и одно или несколько антидиабетических лекарственных веществ, для одновременного использования.

Предметом данного изобретения является комбинированная фармацевтическая композиция предназначенная для профилактики и лечения метаболических заболеваний, содержащая в эффективном количестве активный компонент (агонист TGR5 - производное 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепина общей формулы **I** и одно или несколько антидиабетических лекарственных веществ для одновременного использования в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей, ректальных суспензий и гелей и других готовых форм.

Предметом данного изобретения являются вышеуказанные фармацевтические композиции в форме таблеток, капсул, мазей, гелей, инъекций и других готовых форм, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку.

Фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с активным компонентом по настоящему изобретению может включать и другие активные ингредиенты, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов, например, аллергических реакций.

При необходимости использования фармацевтических композиций по настоящему изобретению в клинической практике они могут смешиваться для изготовления различных форм, при этом они могут включать в свой состав традиционные фармацевтические носители; например, пероральные формы (такие как, таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, растворы или суспензии); формы для инъекций (такие как, растворы или суспензии для инъекций, или сухой порошок для инъекций, который требует лишь добавления воды для инъекций перед использованием); местные формы (такие как, мази или растворы).

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в том числе: в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

Новая фармацевтическая композиции может быть получены смешением с инертным наполнителем и/или растворителем активного компонента, представляющего собой, по крайней мере, одно из соединений общей формулы **I.1.1, I.1.2, I.1.3, I.2.1, I.2.2** и **I.1.2.3** а так же их свободных оснований, рацемических смесей или индивидуальных оптических изомеров, а также их фармацевтически приемлемых солей и/или гидратов.

Предметом данного изобретения является лекарственное средство.

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно, местно или ректально). Клиническая дозировка активного компонента (субстанции), фармацевтической композиции или лекарственного комбинированного средства, включающих

фармацевтически эффективное количество активного компонента, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10 □ 500 мг, предпочтительно - 50 □ 300 мг. Поэтому во время приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10 □ 500 мг, предпочтительно - 50 □ 300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно – от одного до шести раз).

Предметом данного изобретения является способ профилактики и лечения метаболических заболеваний и связанных с ними кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний введением в эффективном количестве нового активного компонента или новой фармацевтической композиции.

Предметом данного изобретения является способ профилактики и лечения метаболических заболеваний и связанных с ними кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний введением в эффективном количестве комбинированного лекарственного средства или комбинированной фармацевтической композиции.

Лучший вариант осуществления изобретения

Изобретение поясняется чертежами.

Фиг. 1 Схематическое представление функций ЖК в регулировании метаболических путей посредством рецепторов TGR5 и FXR.

Фиг.2. Схема 384-луночного планшета с веществами.

Фиг.3 Концентрационная зависимость агонистической активности вещества **I.1.1-01** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.4. Концентрационная зависимость агонистической активности вещества **I. 1.1-02** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.5 Концентрационная зависимость агонистической активности вещества **I.1.1-03** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет

собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.6 Концентрационная зависимость агонистической активности вещества **I.1.1-04** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.7 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.1-05** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.8 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.1-06** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.9 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.1-07** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.10 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.1-08** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.11 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.2-01** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.12 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.3-01** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.13 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.3-02** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.14 Концентрационная зависимость активности вещества **I.1.3-26** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.15 Концентрационная зависимость активности вещества **I.2.1-01** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.16 Концентрационная зависимость активности вещества **I.2.1-02** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет

собой усредненное значение для двух повторов.

Фиг.17 Концентрационная зависимость активности вещества **I.2.2-01** в отношении рецептора hTGR5. Каждая концентрационная точка представляет собой усредненное значение для двух повторов.

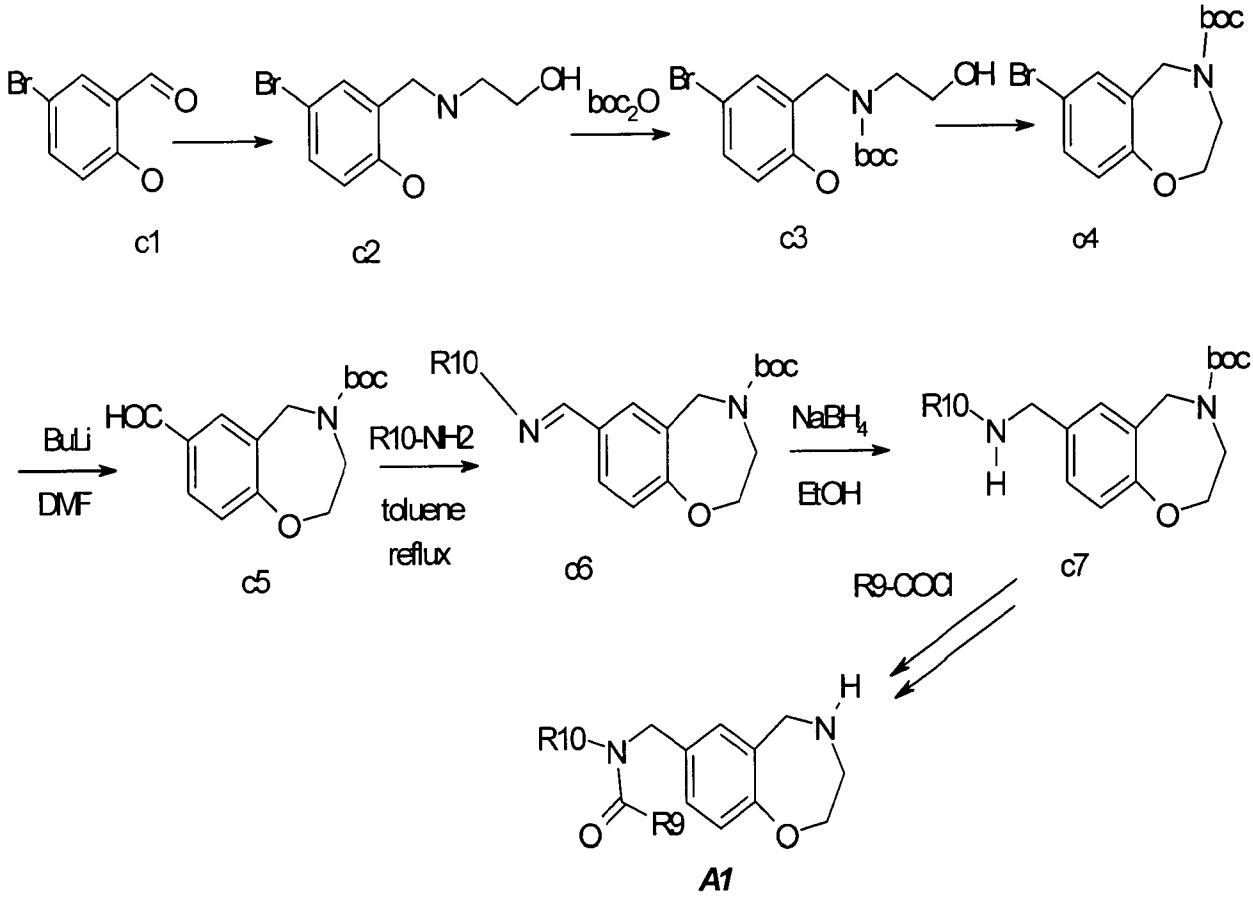
Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Структуры полученных соединений подтверждались данными химического, хроматографического и спектрального анализа.

Пример 1. Общий метод синтеза синтонов *A1* (R4 = H; схема 1 и схема 3).

Синтоны *A1* получали в соответствии со схемой 3:

Схема 3



Соединение c2.

Раствор соединения **c1** (150 г, 0.75 моль) и этаноламина (68.6 г, 1.5 экв.) в толуоле (1 л) кипятили с ловушкой Дина-Старка 1 час. Затем толуол упаривали, добавляли еще одну порцию толуола (0.5 л) и снова упаривали. Полученную массу растворяли в этиловом спирте и добавляли частями при перемешивании $NaBH_4$ (42.8 г,

1.5 экв.). Через 1 час перемешивания при комнатной температуре растворитель упаривали, а полученную вязкую массу растворяли в водном аммиаке (0.6 л). Раствор отделяли от нерастворимого осадка и оставляли для кристаллизации. Получено 142.8 г чистого соединения **c2** (выход - 77%).

Соединение c3.

К суспензии **c2** (142.8 г, 0.58 моль) в дихлорметане (1 л) последовательно добавляли триэтиламин (116.3г, 2 экв) и boc2O (188.3 г, 1.5 экв) и перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем растворитель и триэтиламин частично упаривали при 60°C, а к полученной вязкой массе добавляли гексан (0.5 л). Выпавший твердый осадок отфильтровывали и промывали гексаном (2×300 мл). Получено 152.4 г чистого продукта **c3** (выход – 76%).

Соединение c4.

DIAD (88.9 г, 0.44 моль) добавляли небольшими порциями к раствору **c3** (152.4 г, 0.44 моль) и трифенилфосфина (114.7 г, 0.44 моль) в ТГФ (1 л) и перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали, а полученную массу хроматографировали смесью эфир:гексан (1:3) на силикагеле (6 литров). Получено 136.7 г продукта **c4** (выход – 95%).

Соединение c5.

К раствору соединения **c4** (6.3 г , 19 ммол) в 30 мл ТГФ при -70°C прибавляли 2.5 М раствор BuLi в гексане (продажный реактив) и после 1 ч выдержки ДМФА (2.2 мл , 28 ммол). Реакционную массу выдерживали 2 ч при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали хлороформом (2 х 100 мл) . Органический слой упаривали (на 78 %) и наносили на колонку (высота 70 мм и диаметр 100 мм) с силикагелем 230-400 М. Элюировали смесью(328 мл) гексан:эфир (70:30), выделяли (после упаривания на роторе и сушки в вакууме) 3.5 г (70 %) соединения **c5.**

Синтоны *A1*.

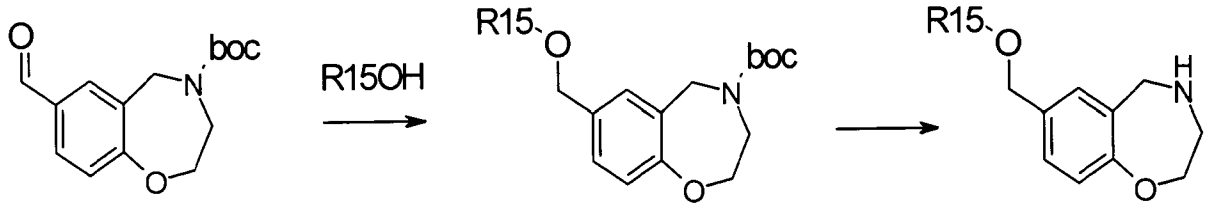
Раствор соединения **c5** (1.2 г , 4.3 ммоль), амина R10-NH2 (4.3 ммол) и TsOH (0.05 г) в толуоле (20 мл) кипятили 2 ч с насадкой Дина-Старка, затем полностью упаривали, остаток растворяли в этаноле (15 мл) и добавляли двукратный избыток борогидрида натрия (продажный реактив). Через час реакционную массу разбавляли 5% водным раствором (100 мл) поташа и экстрагировали хлороформом (2 х 100 мл). Органический слой высушивали безводным сульфатом натрия, полностью упаривали и полученное техническое соединение **c7**, растворяли в 100 мл CH2Cl2 и прибавляли триэтиламин (0.62 мл, 4.3 ммоль), и ацилхлорид R9COCl (4.3 ммоль).

Реакционные массу выдержали 3 ч, полностью упаривали, растворяли в 50 мл метанола и добавляли 5 мл конц. соляной кислоты. Через 12 ч реакционную массу полностью упаривали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали CH2Cl2 (2 х 50 мл) и наносили на короткую колонку (высота 35 мм и диаметр 50 мм) с силикагелем (230-400 М). Элюировали смесью (150 мл) гексан:CH2Cl2:MeOH (5:5:1), выделяли 0.7 г (52 %) соединения *A1*.

Пример 2. Общий метод синтеза синтонов ***B1*** (R4 = H; схема 2 и схема 4).

Синтоны ***B1*** получали в соответствии со схемой 4:

Схема 4



c5 **d1** ***B1***

Соединения d1.

Спирт R15OH (3.67 моль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и последовательно добавляли триэтиламин (1.37 г, 13.6 ммоль) и триметилхлорсилан (1.20 г, 11 ммоль), после чего перемешивали раствор 30 мин при комнатной температуре. Затем к реакционной массе добавляли 50 мл дистиллированной воды и экстрагировали отделенный водный слой дихлорметаном (3х20 мл). Объединенный органический слой высушивали и упаривали. Полученный продукт растворяли в безводном дихлорметане (50 мл), охлаждали до -50°С. К охлажденному раствору последовательно прибавляли 5.51 ммоль альдегида **c5**, триэтилсилан (641 мг, 5.51 ммоль) и триметилсилил трифлат (408 мг, 1.84 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин при той же температуре и затем нагревали до комнатной температуры. Полученный раствор промывали 2н раствором NaOH (2х30 мл), высушивали и хроматографировали смесью гексан/эфир. Получили чистые продукты **d1** с выходом 45 – 70%.

Синтоны *B1*.

К соединению **d1** (0.002 моль) добавляли 5 мл HCl в диоксане (3 М), и после 2 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную массу упаривали на роторном испарителе. Полученные твердые продукты ***B1*** использовали в следующих стадиях без дополнительной очистки. Выходы 70 – 90%.

Пример 3. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.1.1.**

Синтез осуществляли в соответствии со Схемой 1.

Синтон *A1* (0.001 моль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (0.002 моль, 0.202 г) и охлаждали до 0°С. При интенсивном перемешивании осторожно добавляли 0.0012 моль хлорангидрида **a2** и смесь нагревали до комнатной температуры. Через три часа реакционную массу разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали 2 Н раствором соляной кислоты (2×15 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 5 см, ширина 1 см). Получали чистые продукты **I.1.1** с выходами 60-90%.

Таким образом, были получены соединения **I.1.1-01 – I.1.1-59/60p,** представленные в Таблице 2.

Таблица 2. Соединения общей формулы I.1.1 данные их LC MS анализа и активности.

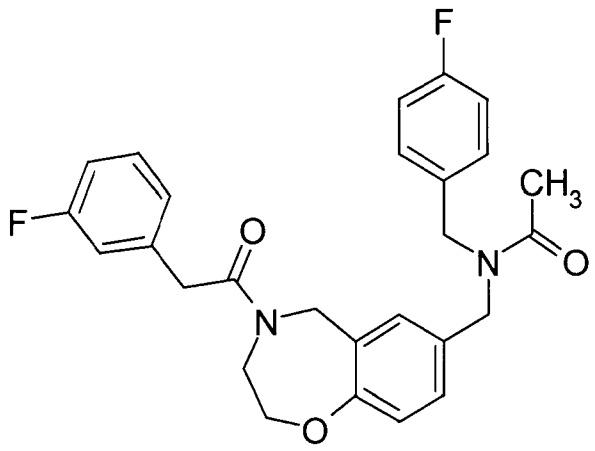
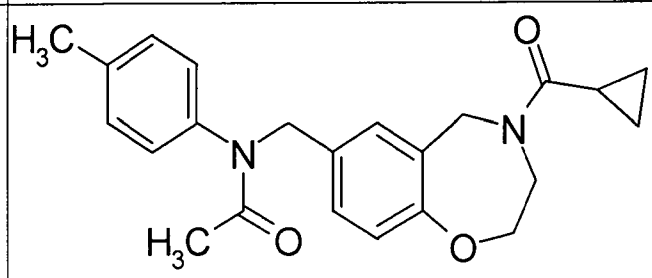
№ соединения	Структура	LC MS,(MB - Молекулярный вес)	% активации при @10μM *)
I.1.1-01		**MB 464.52; LC MS m/z 465 (M+1)**	**A**
I.1.1-02		**MB 392.50; LC MS m/z 393 (M+1)**	**A**

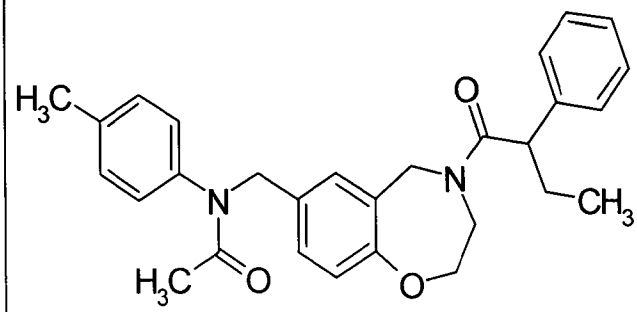
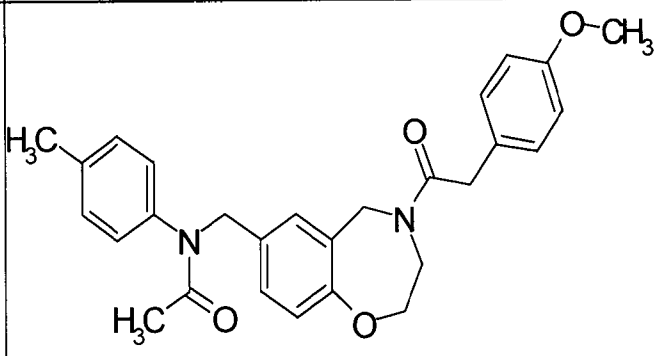
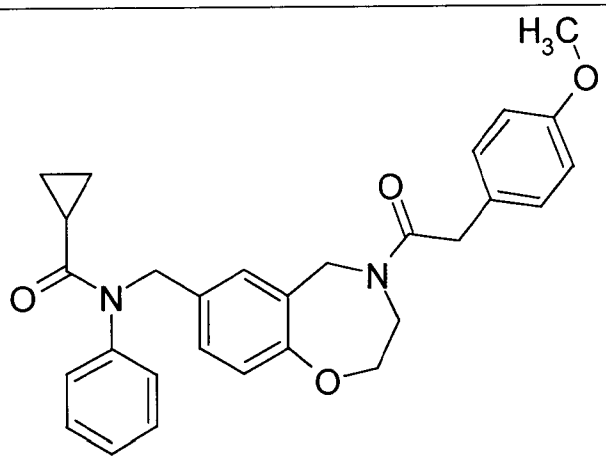
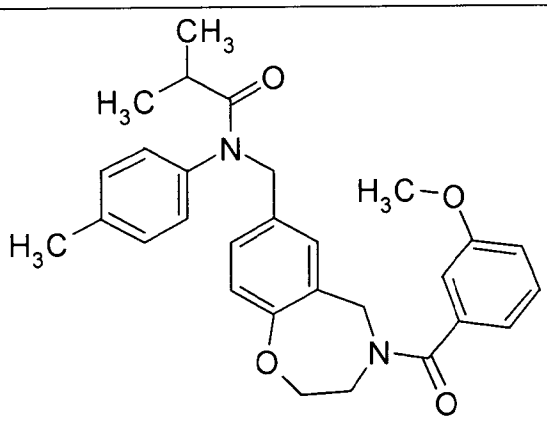
Таблица 2			
I.1.1-03		MB 470.62; LC MS m/z 471 (M+1)	A
I.1.1-04		MB 472.59; LC MS m/z 473 (M+1)	A
I.1.1-05		MB 470.57; LC MS m/z 471 (M+1)	A
I.1.1-06		MB 472.59; LC MS m/z 473 (M+1)	A

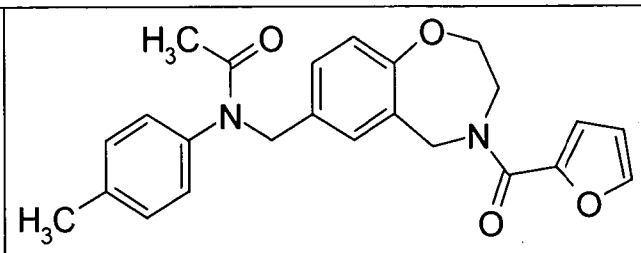
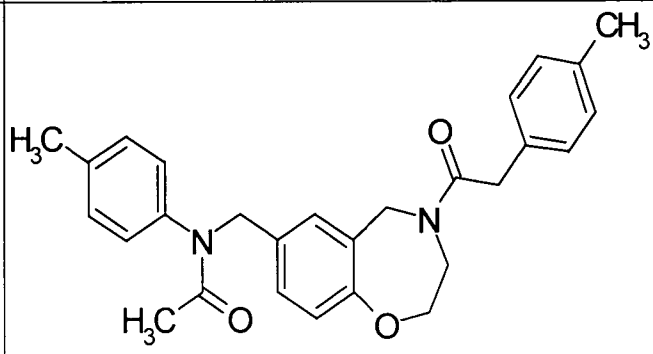
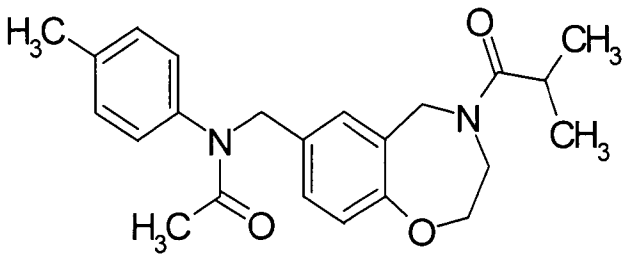
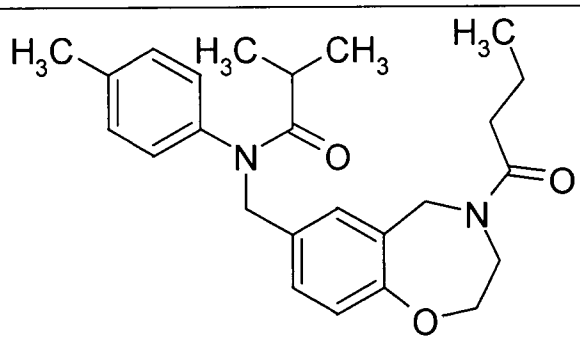
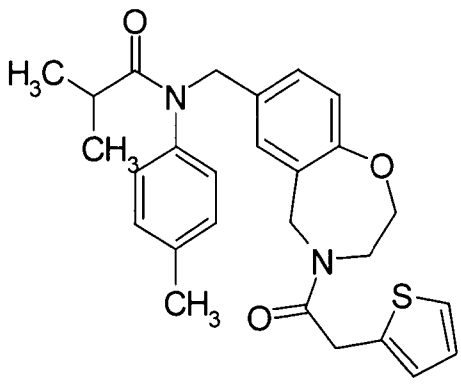
Таблица 2			
I.1.1-07		MB 404.47; LC MS m/z 405 (M+1)	A
I.1.1-08		MB 442.56; LC MS m/z 443 (M+1)	A
I.1.1-09		MB 380.49; LC MS m/z 381 (M+1)	B
I.1.1-10		MB 408.55; LC MS m/z 409 (M+1)	B
I.1.1-11		MB 462.62; LC MS m/z 463 (M+1)	C

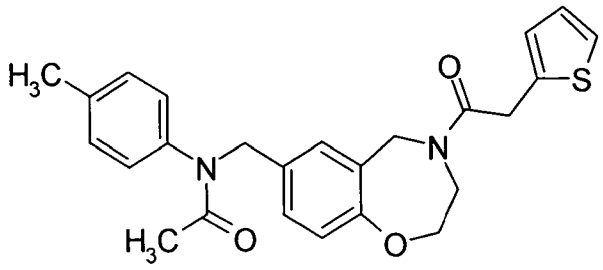
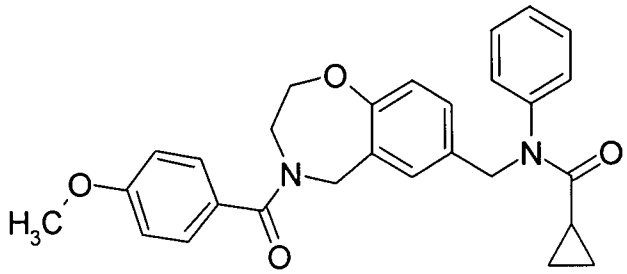
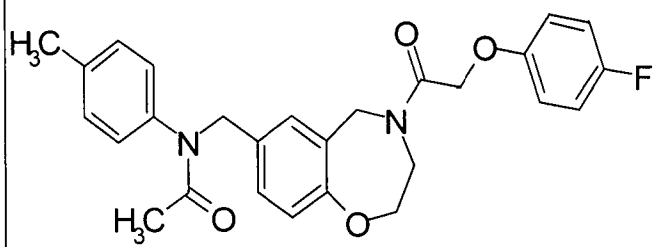
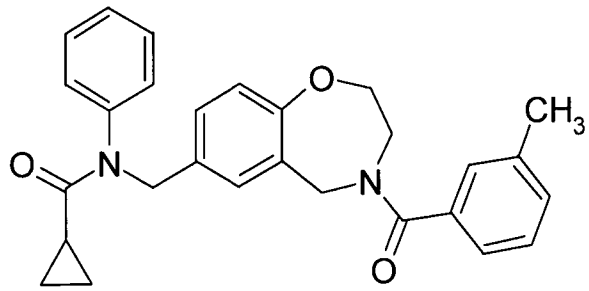
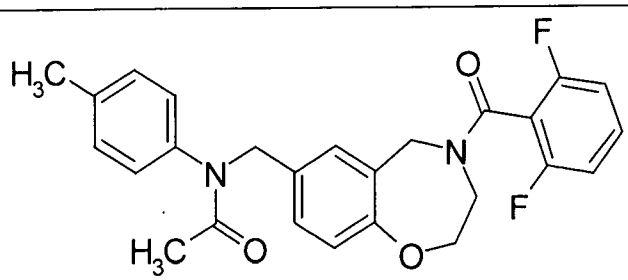
Таблица 2			
I.1.1-12		MB 434.56; LC MS m/z 435 (M+1)	C
I.1.1-13		MB 456.55; LC MS m/z 457 (M+1)	C
I.1.1-14		MB 462.53; LC MS m/z 463 (M+1)	C
I.1.1-15		MB 440.55; LC MS m/z 441 (M+1)	C
I.1.1-16		MB 450.49; LC MS m/z 451 (M+1)	C

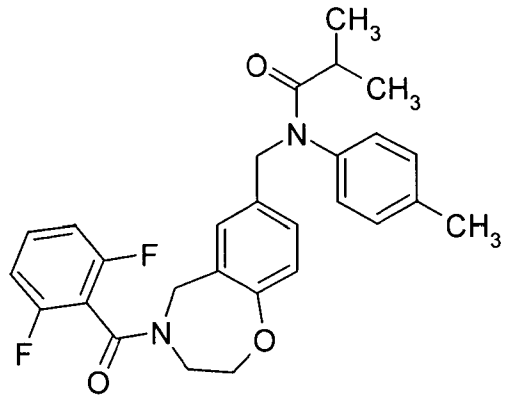
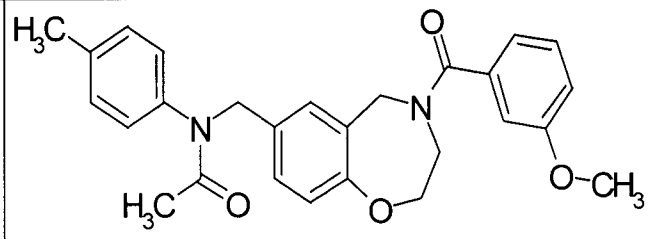
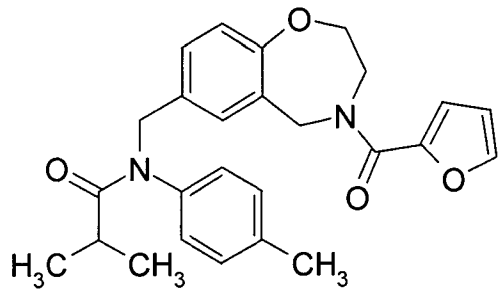
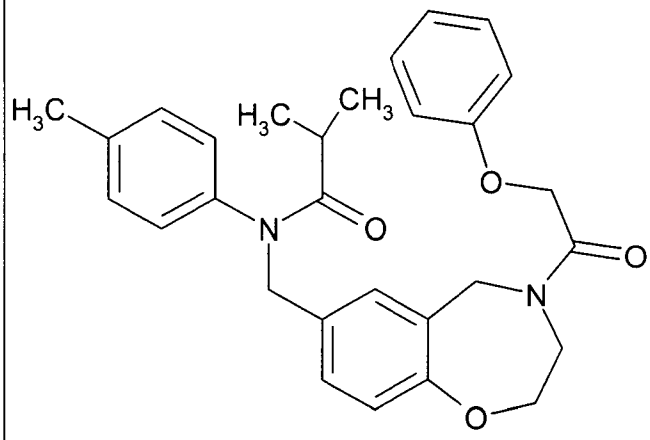
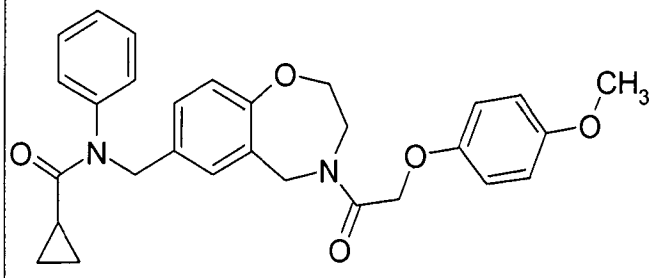
Таблица 2			
I.1.1-17		MB 478.54; LC MS m/z 479 (M+1)	C
I.1.1-18		MB 444.54; LC MS m/z 445 (M+1)	C
I.1.1-19		MB 432.52; LC MS m/z 433 (M+1)	C
I.1.1-20		MB 472.59; LC MS m/z 473 (M+1)	C
I.1.1-21		MB 486.57; LC MS m/z 487 (M+1)	C

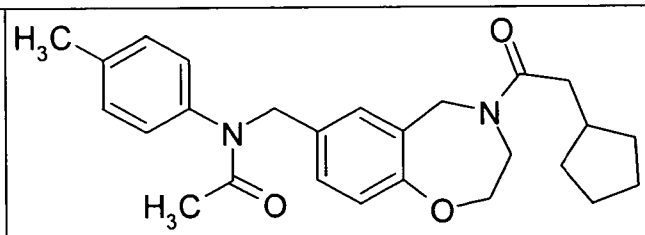
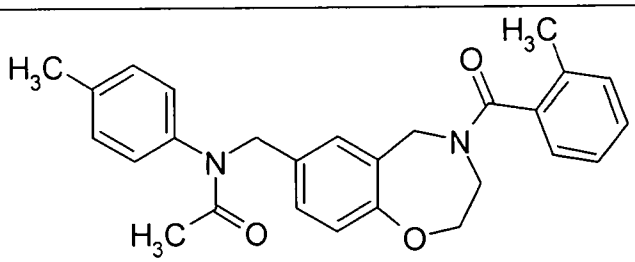
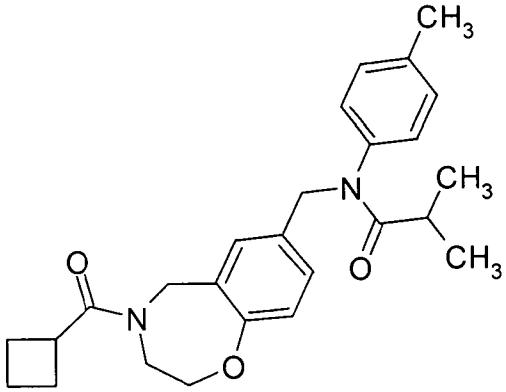
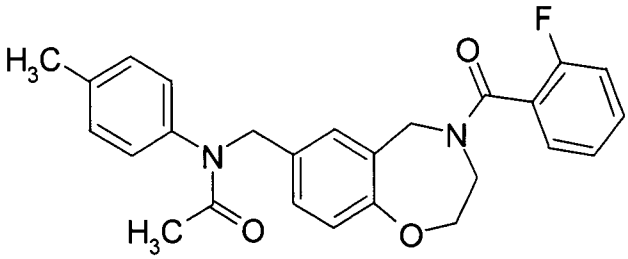
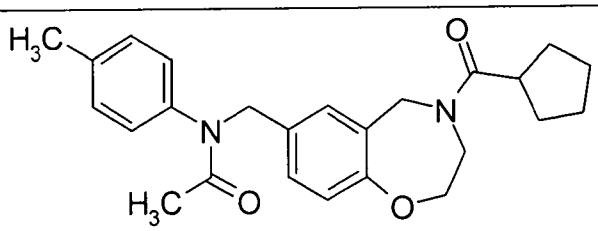
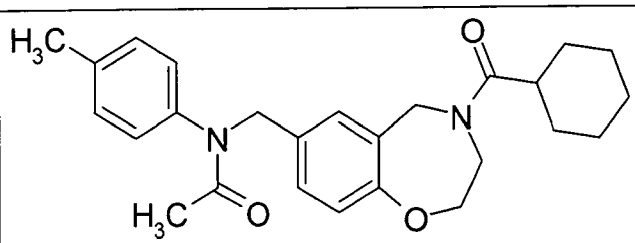
Таблица 2			
I.1.1-22		MB 420.56; LC MS m/z 421 (M+1)	C
I.1.1-23		MB 428.54; LC MS m/z 429 (M+1)	C
I.1.1-24		MB 420.56; LC MS m/z 421 (M+1)	C
I.1.1-25		MB 432.50; LC MS m/z 433 (M+1)	D
I.1.1-26		MB 406.53; LC MS m/z 407 (M+1)	D
I.1.1-27		MB 420.56; LC MS m/z 421 (M+1)	D

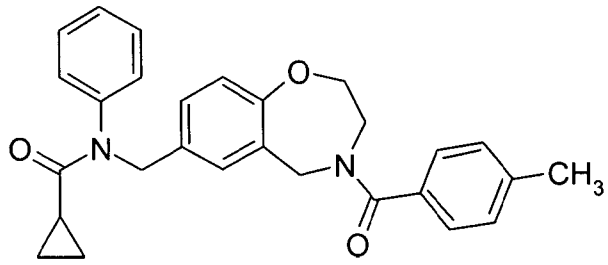
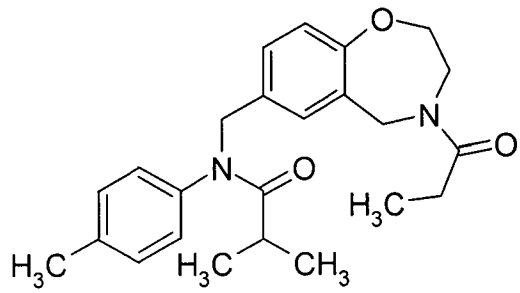
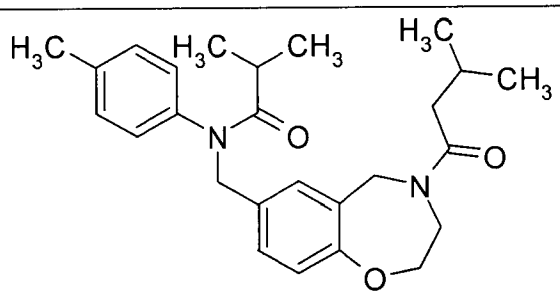
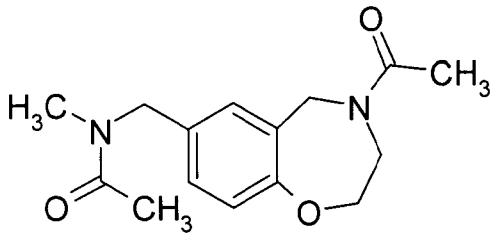
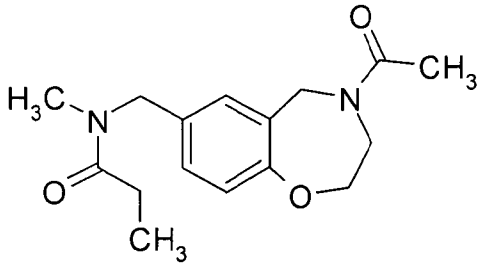
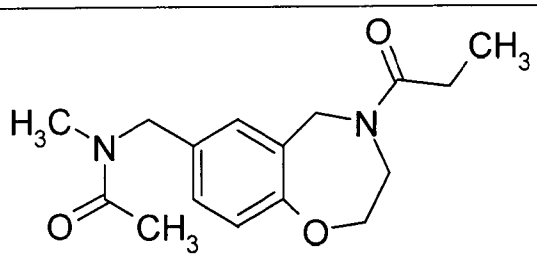
Таблица 2			
I.1.1-28		MB 440.55; LC MS m/z 441 (M+1)	D
I.1.1-29		MB 394.52; LC MS m/z 395 (M+1)	D
I.1.1-30		MB 422.57; LC MS m/z 423 (M+1)	D
I.1.1-31		MB 276.34; LC MS m/z 277 (M+1)	A
I.1.1-32		MB 290.37; LC MS m/z 291 (M+1)	A
I.1.1-33		MB 290.37; LC MS m/z 291 (M+1)	B

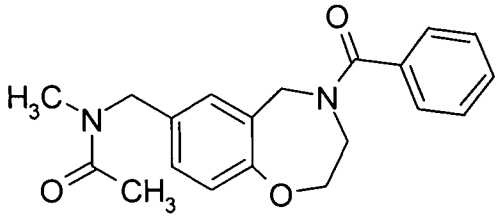
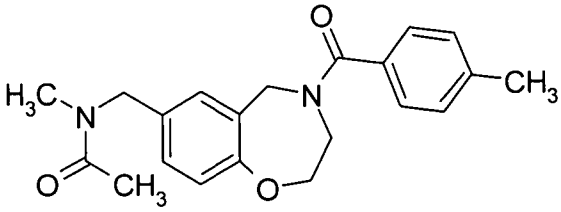
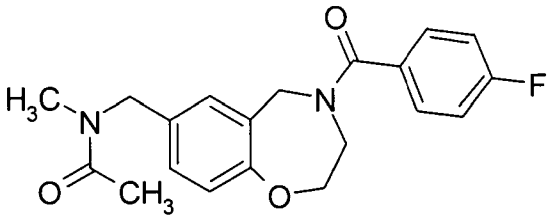
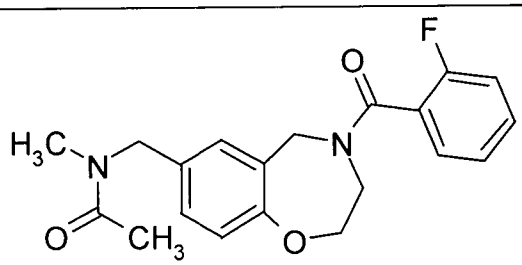
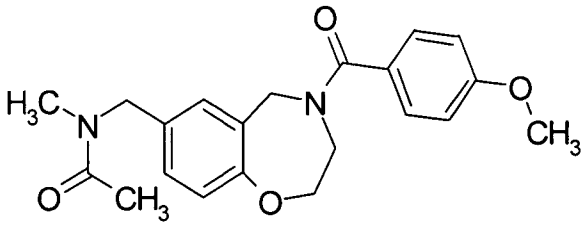
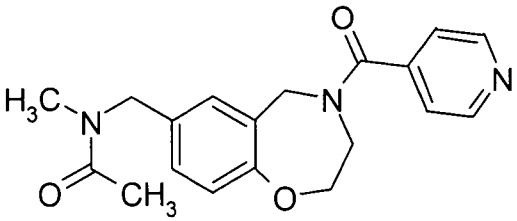
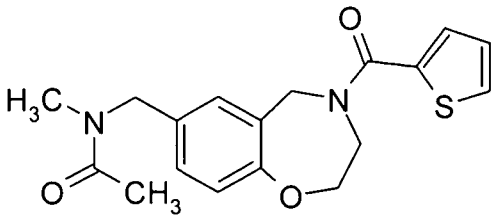
Таблица 2			
I.1.1-34		MB 338.41; LC MS m/z 339 (M+1)	A
I.1.1-35		MB 352.44; LC MS m/z 353 (M+1)	A
I.1.1-36		MB 356.40; LC MS m/z 357 (M+1)	A
I.1.1-37		MB 356.40; LC MS m/z 357 (M+1)	A
I.1.1-38		MB 368.44; LC MS m/z 369 (M+1)	C
I.1.1-39		MB 339.40; LC MS m/z 340 (M+1)	A
I.1.1-40		MB 344.44; LC MS m/z 345 (M+1)	B

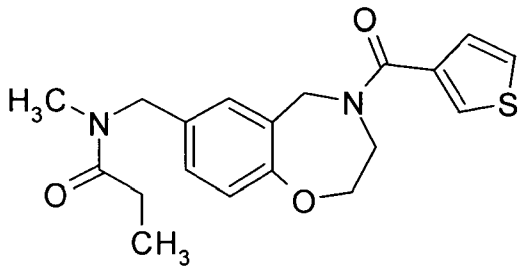
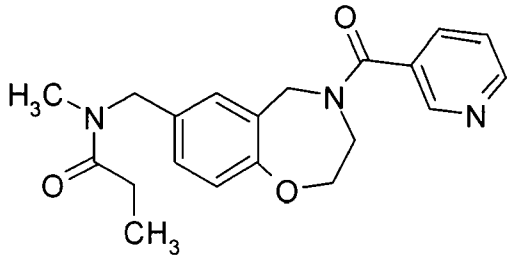
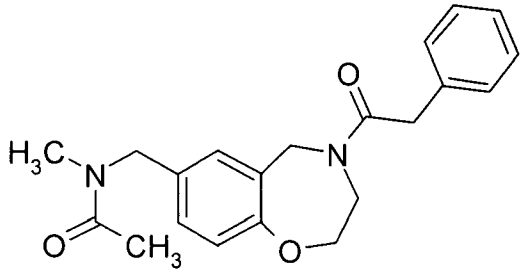
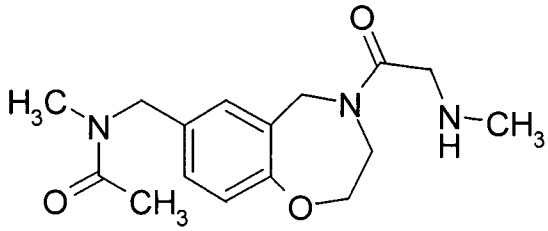
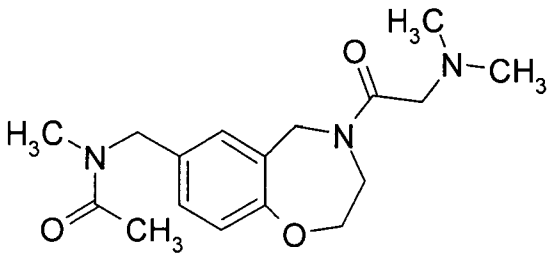
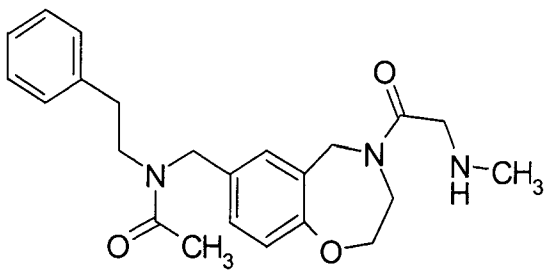
Таблица 2			
I.1.1-41		MB 358.46; LC MS m/z 359 (M+1)	B
I.1.1-42		MB 353.43; LC MS m/z 354 (M+1)	A
I.1.1-43		MB 352.44; LC MS m/z 353 (M+1)	B
I.1.1-44		MB 305.38; LC MS m/z 306 (M+1)	B
I.1.1-45		MB 319.41; LC MS m/z 320 (M+1)	B
I.1.1-46		MB 395.51; LC MS m/z 396 (M+1)	B

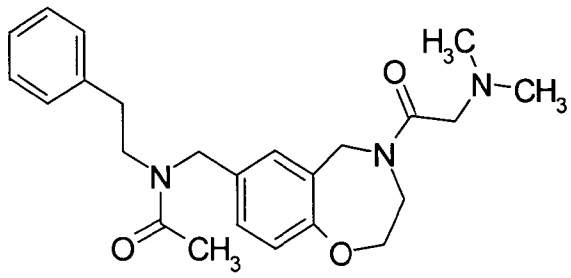
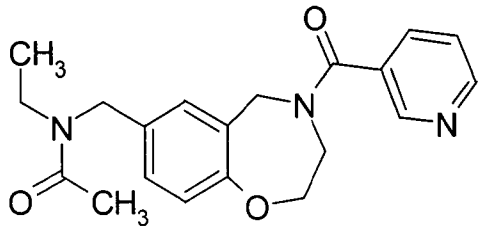
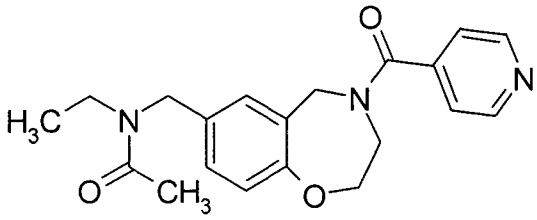
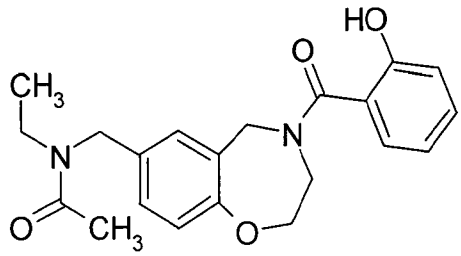
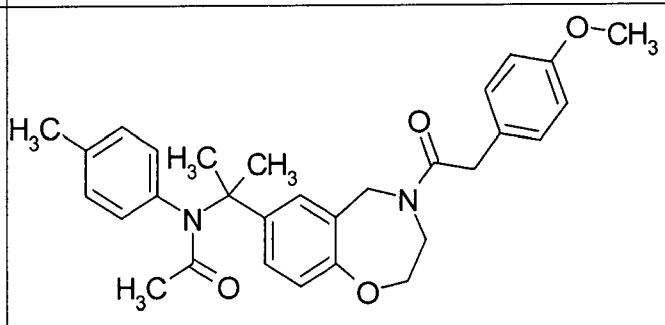
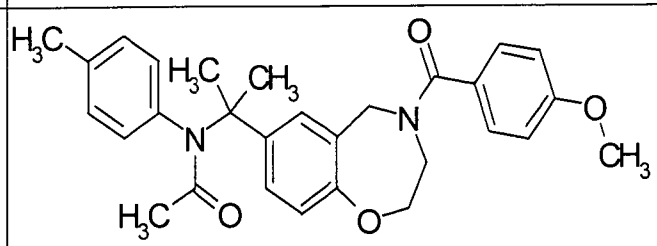
Таблица 2			
I.1.1-47		MB 409.53; LC MS m/z 410 (M+1)	B
I.1.1-48		MB 353.42; LC MS m/z 354 (M+1)	A
I.1.1-49		MB 353.42; LC MS m/z 354 (M+1)	A
I.1.1-50		MB 368.44; LC MS m/z 369 (M+1)	D
I.1.1-51		MB 486.62; LC MS m/z 487 (M+1)	A
I.1.1-52		MB 472.59; LC MS m/z 473 (M+1)	A

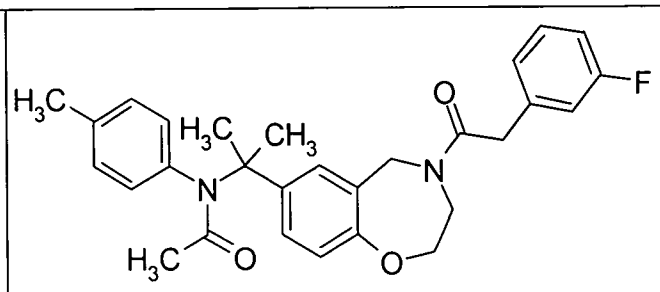
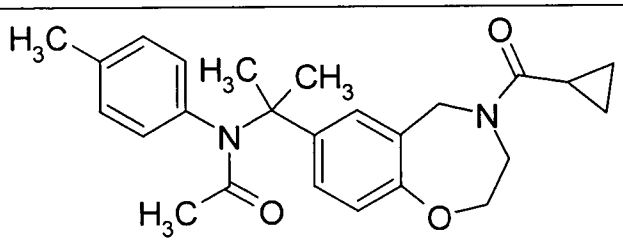
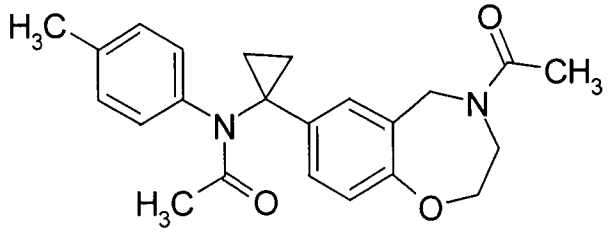
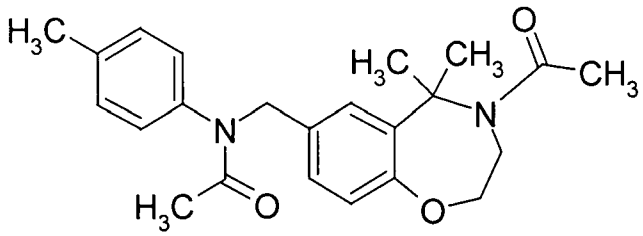
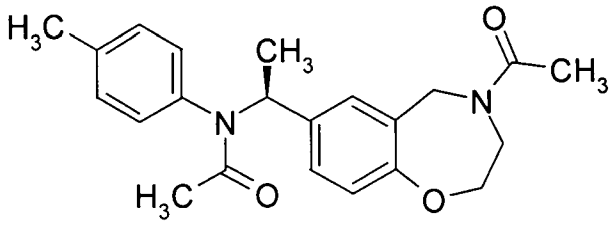
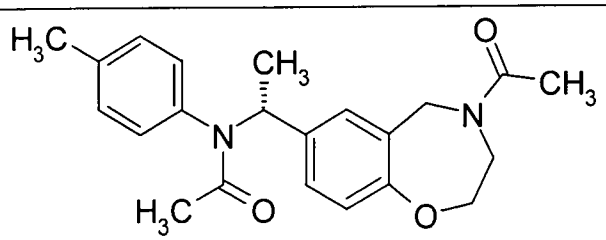
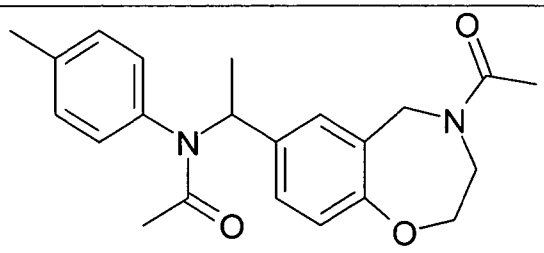
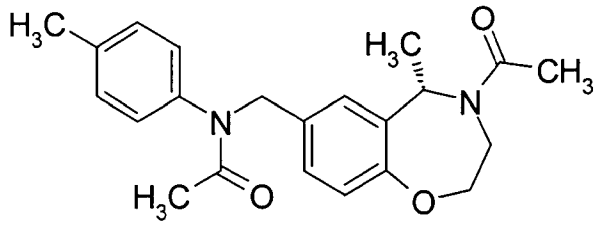
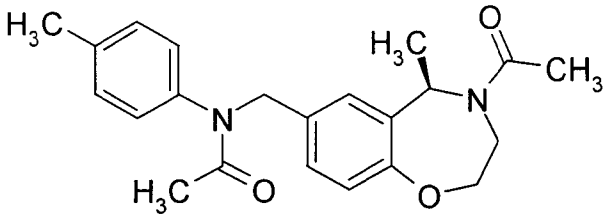
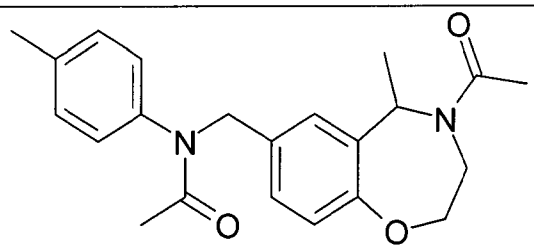
Таблица 2			
I.1.1-53		MB 474.58; LC MS m/z 475 (M+1)	A
I.1.1-54		MB 406.53; LC MS m/z 407 (M+1)	A
I.1.1-55		MB 378.48; LC MS m/z 379 (M+1)	A
I.1.1-56		MB 380.49; LC MS m/z 381 (M+1)	B
I.1.1-57		MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)	A
I.1.1-58		MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)	A

Таблица 2			
I.1.1-57/58p		**MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)**	**A**
I.1.1-59		**MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)**	**A**
I.1.1-60		**MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)**	**A**
I.1.1-59/60p		**MB 366.46; LC MS m/z 367 (M+1)**	**A**

*) **A** означает активацию hTGR5 рецепторов более, чем на 75%, **B** – более 50%, **C** – более 25%, **D** - более 10%

Структура ряда соединений **I.1.1** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.1.1-02

0.60-0.75 (m, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.70 (m, 3H), 6.86 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.20 (s, 1H).

I.1.1-07

1.80 (s, 2H), 2.24 (s 3H), 3.18 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.75-4.20 (bs, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.60-4.93 (bs, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.90-7.25 (m, 6H), 7.79 (s, 1H).

I.1.1-08

1.77 (s, 3H), 2.17-2.34 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.76-7.32 (m, 11H).

I.1.1-09

0.89 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.87-7.17 (m, 5H).

I.1.1-06

0.96 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (bs, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 4.01 (bs, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.67-7.38 (m, 11H).

I.1.1-05

0.60 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.27 (bs, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.08 (d, 2H), 3.72 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.75-6.98 (m, 3H), 7.04 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.25-7.41 (m, 3H).

Пример 4. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.1.2.**

Синтез осуществляли в соответствии со Схемой 1.

К 0.063 г (0.000211 моль) трифосгена, растворенного в 1 мл дихлорметана, добавляли 1 мл раствора, содержащего соединение ***A1*** (0.00057 моль) и диизопропилэтиламина DIPEA (0.00126 моль, 0.163 г). Перемешивали полученную массу при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 30 мин, а затем добавляли амин **a3** (0.00057 моль) и DIPEA (0.081 г, 0.00063 моль), растворенные в 1 мл дихлорметана. Смесь после перемешивания при комнатной температуре (2 ч) разбавляли 30 мл дихлорметана, промывали 2 н раствором HCl (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 4 см, ширина 1 см). Получили чистые продукты **I.1.2** с выходами 30-70%.

Таким образом, были получены соединения **I.1.2-01 – I.1.2-60**, представленные в Таблице 3.

Таблица 3. Соединения общей формулы I.1.2 данные их LC MS анализа и активности.

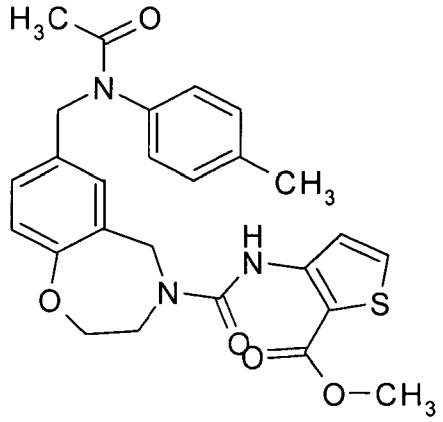
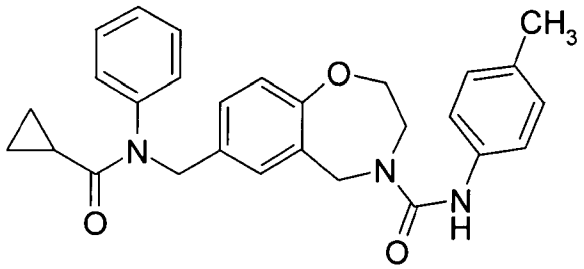
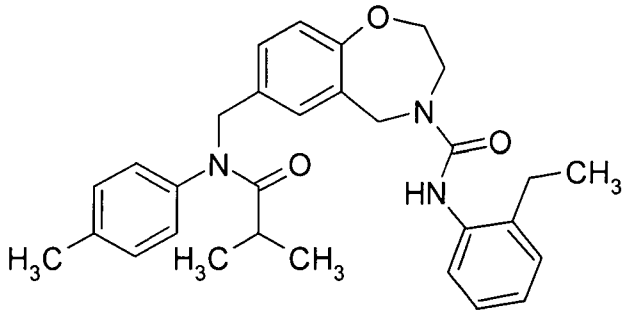
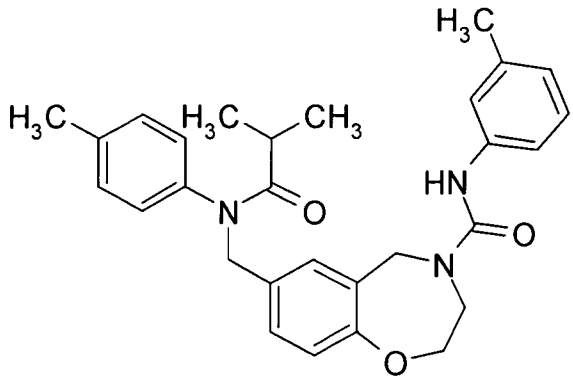
№ соединения	Структура	MB, LC MS данные	% активации при @10μM
I.1.2-01		MB 493.59; LC MS m/z 494 (M+1)	A
I.1.2-02		MB 455.56; LC MS m/z 456 (M+1)	B
I.1.2-03		MB 485.63; LC MS m/z 486 (M+1)	D
I.1.2-04		MB 471.60; LC MS m/z 472 (M+1)	B

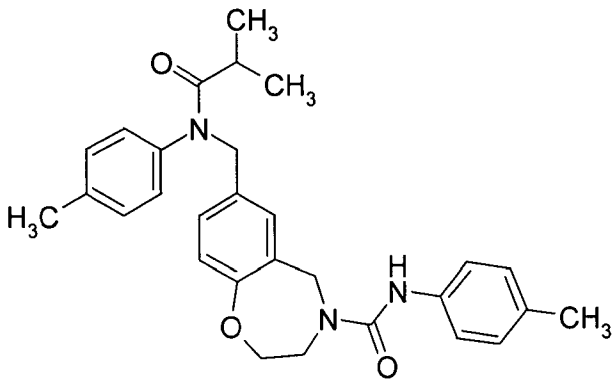
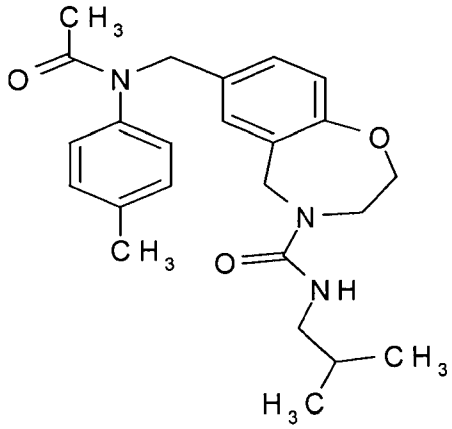
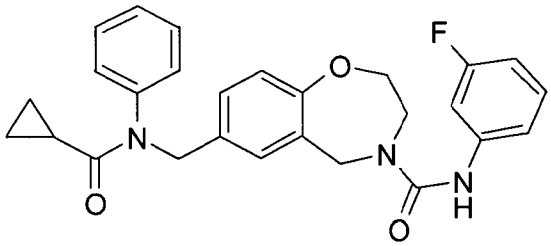
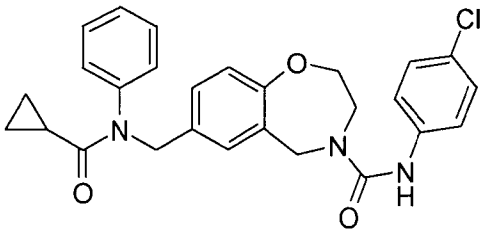
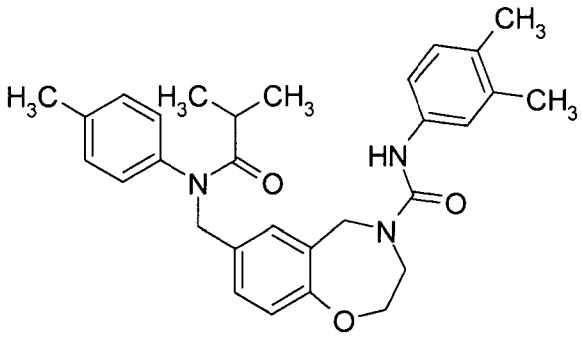
Таблица 3			
I.1.2-05		MB 471.61; LC MS m/z 472 (M+1)	B
I.1.2-06		MB 409.53; LC MS m/z 410 (M+1)	D
I.1.2-07		MB 459.53; LC MS m/z 460 (M+1)	B
I.1.2-08		MB 475.98; LC MS m/z 477 (M+1)	B
I.1.2-09		MB 485.63; LC MS m/z 486 (M+1)	C

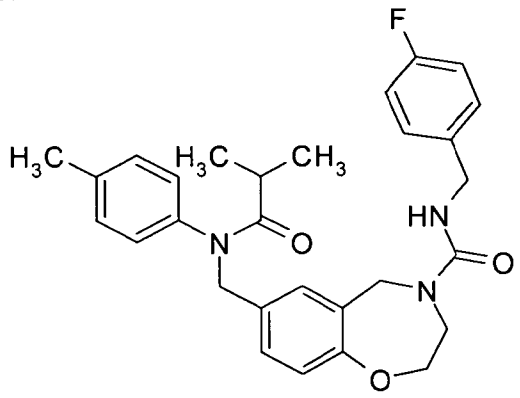
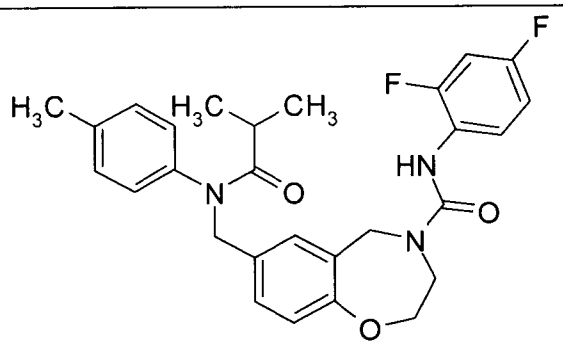
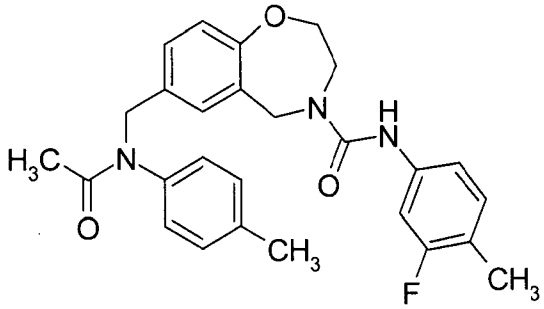
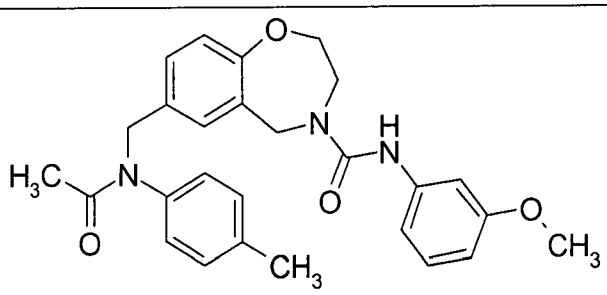
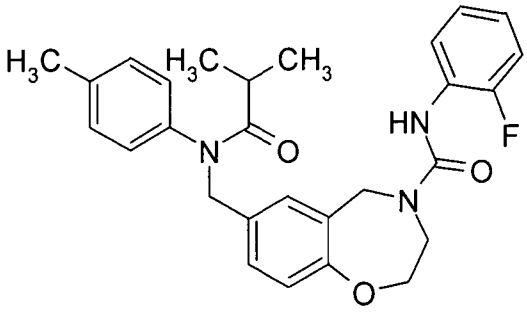
Таблица 3			
I.1.2-10		MB 489.60; LC MS m/z 490 (M+1)	C
I.1.2-11		MB 493.56; LC MS m/z 494 (M+1)	C
I.1.2-12		MB 461.54; LC MS m/z 462 (M+1)	C
I.1.2-13		MB 459.55; LC MS m/z 460 (M+1)	C
I.1.2-14		MB 475.57; LC MS m/z 476 (M+1)	C

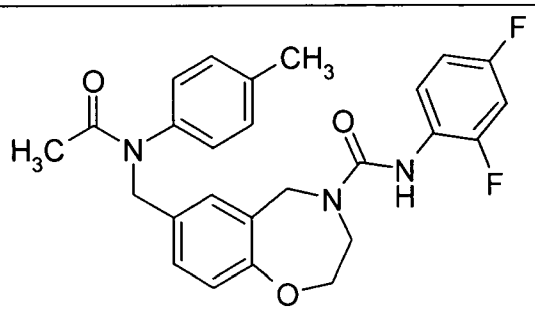
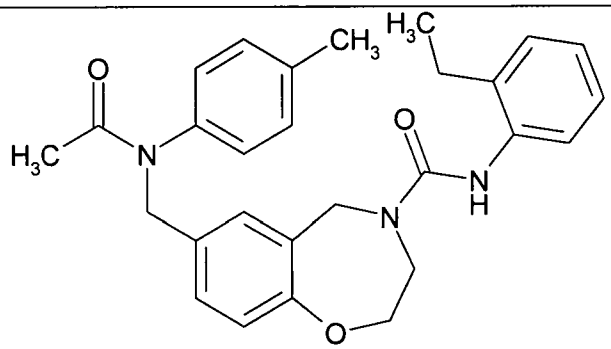
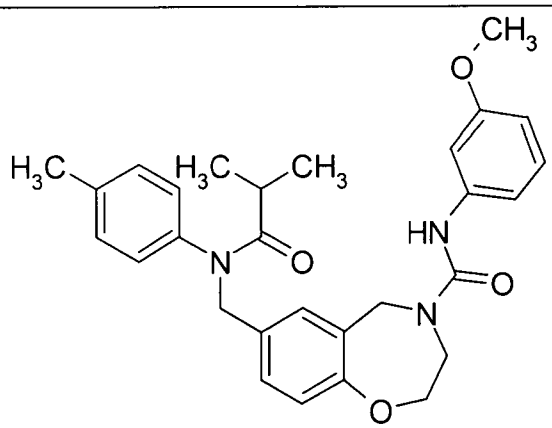
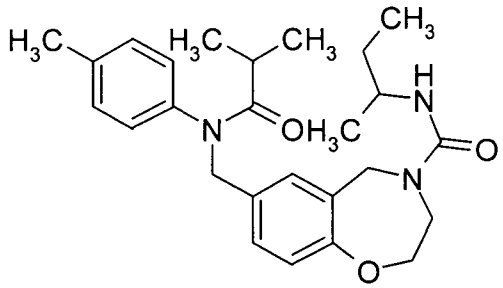
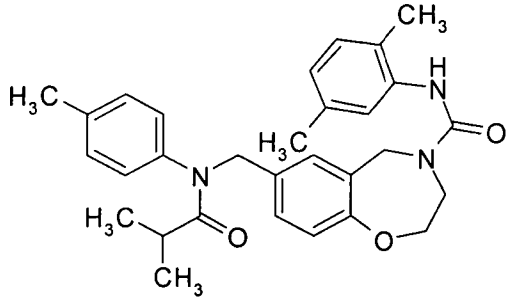
Таблица 3			
I.1.2-15		MB 465.50; LC MS m/z 466 (M+1)	C
I.1.2-16		MB 457.58; LC MS m/z 458 (M+1)	C
I.1.2-17		MB 487.60; LC MS m/z 488 (M+1)	C
I.1.2-18		MB 437.59; LC MS m/z 438 (M+1)	D
I.1.2-19		MB 485.63; LC MS m/z 486 (M+1)	D

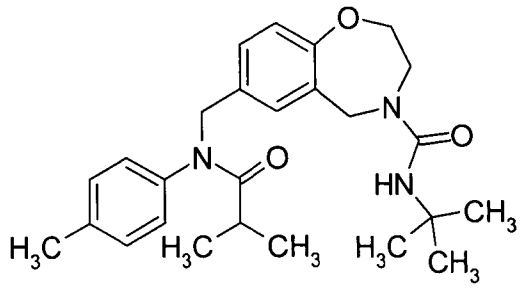
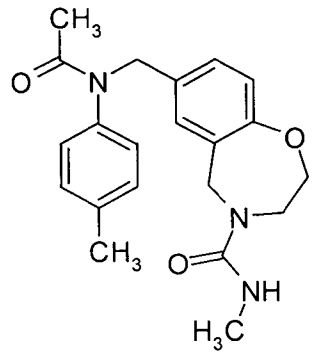
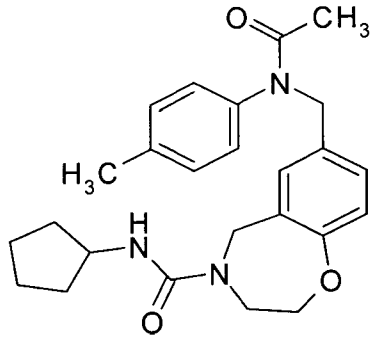
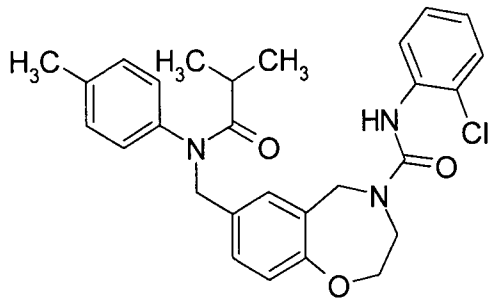
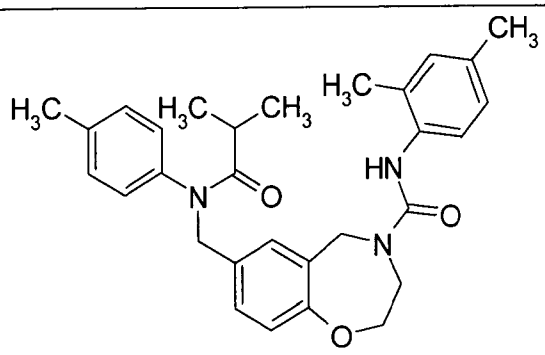
Таблица 3			
I.1.2-20		MB 437.59; LC MS m/z 438 (M+1)	D
I.1.2-21		MB 367.45; LC MS m/z 368 (M+1)	D
I.1.2-22		MB 421.54; LC MS m/z 422 (M+1)	D
I.1.2-23		MB 492.02; LC MS m/z 493 (M+1)	D
I.1.2-24		MB 485.63; LC MS m/z 486 (M+1)	D

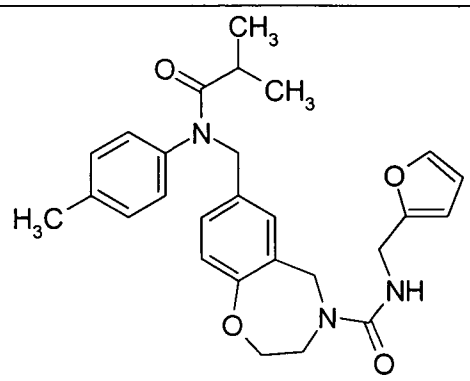
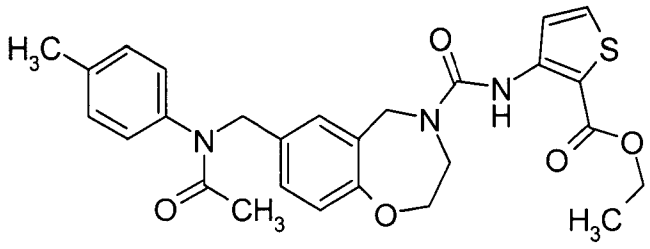
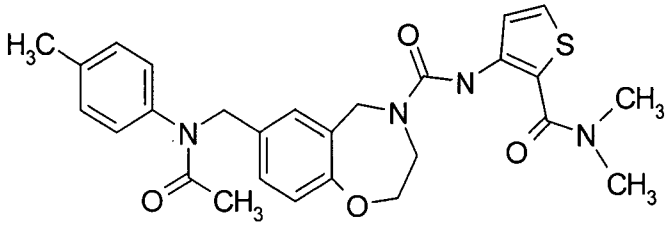
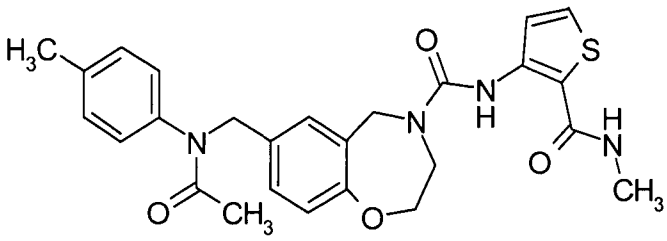
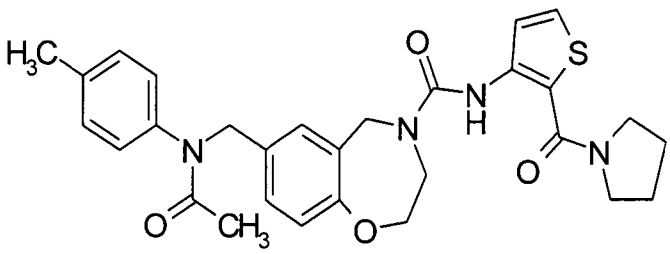
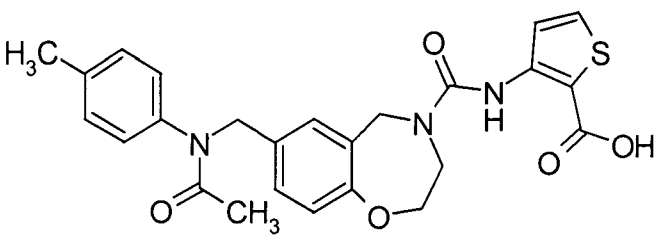
Таблица 3			
I.1.2-25		MB 461.57; LC MS m/z 462 (M+1)	D
I.1.2-26		MB 507.61; LC MS m/z 508 (M+1)	B
I.1.2-27		MB 506.63; LC MS m/z 507 (M+1)	B
I.1.2-28		MB 492.60; LC MS m/z 493 (M+1)	B
I.1.2-29		MB 532.67; LC MS m/z 533 (M+1)	B
I.1.2-30		MB 479.56; LC MS m/z 480 (M+1)	B

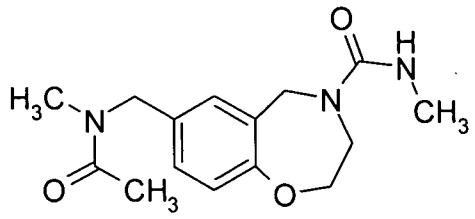
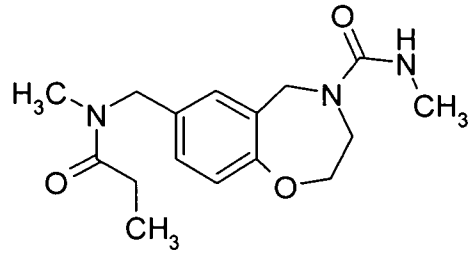
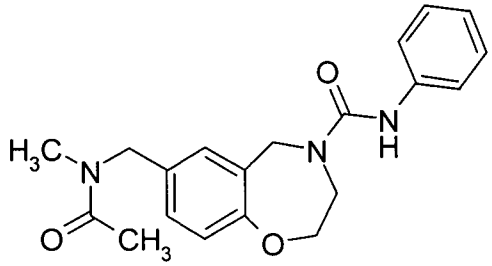
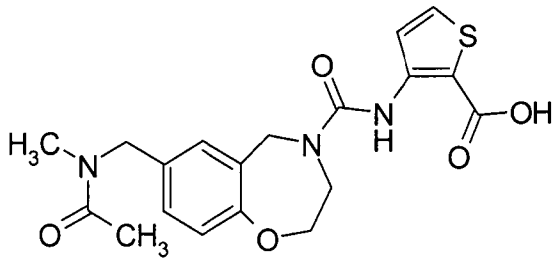
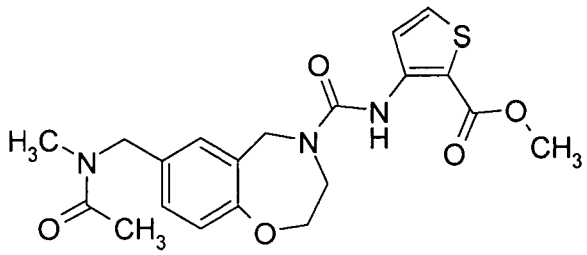
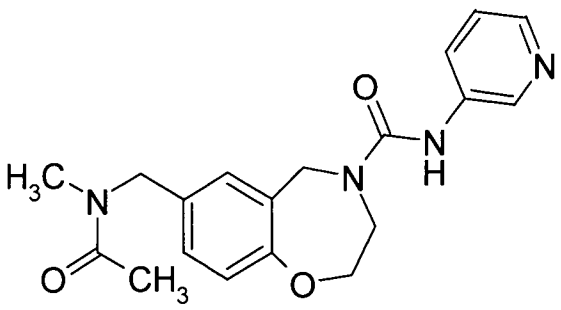
Таблица 3			
I.1.2-31		MB 291.36; LC MS m/z 292 (M+1)	B
I.1.2-32		MB 305.38; LC MS m/z 306 (M+1)	C
I.1.2-33		MB 353.42; LC MS m/z 354 (M+1)	A
I.1.2-34		MB 403.46; LC MS m/z 404 (M+1)	B
I.1.2-35		MB 417.49; LC MS m/z 418 (M+1)	A
I.1.2-36		MB 354.41; LC MS m/z 355 (M+1)	A

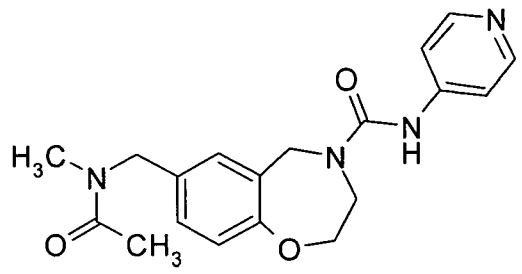
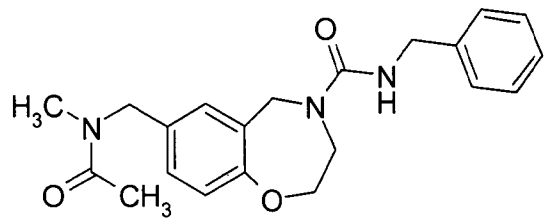
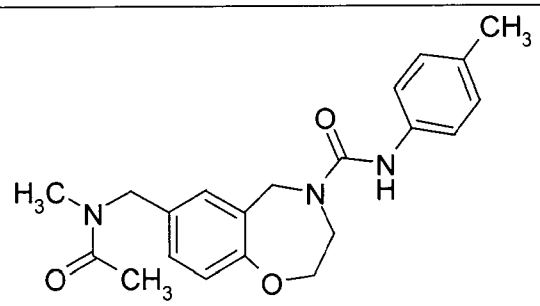
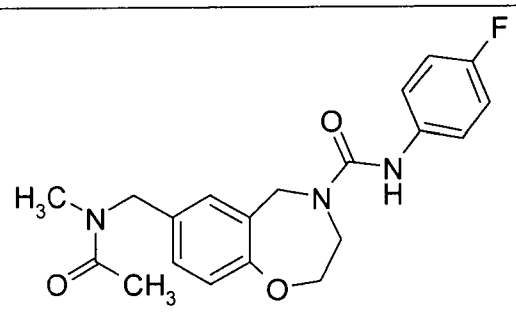
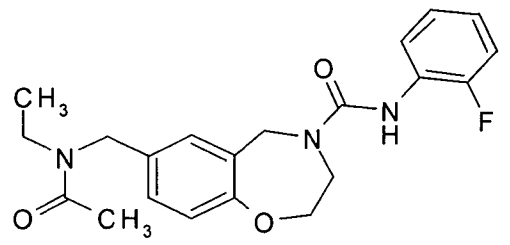
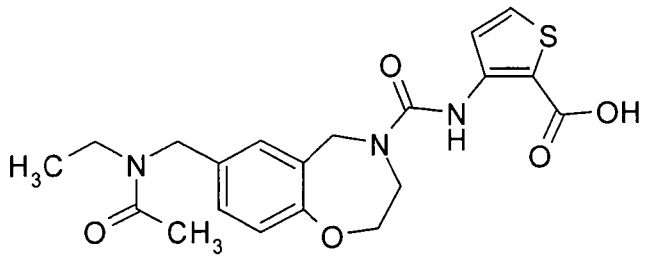
Таблица 3			
I.1.2-37		MB 354.41; LC MS m/z 355 (M+1)	A
I.1.2-38		MB 367.45; LC MS m/z 368 (M+1)	A
I.1.2-39		MB 367.45; LC MS m/z 368 (M+1)	A
I.1.2-40		MB 371.41; LC MS m/z 372 (M+1)	A
I.1.2-41		MB 385.44; LC MS m/z 386 (M+1)	A
I.1.2-42		MB 417.49; LC MS m/z 418 (M+1)	B

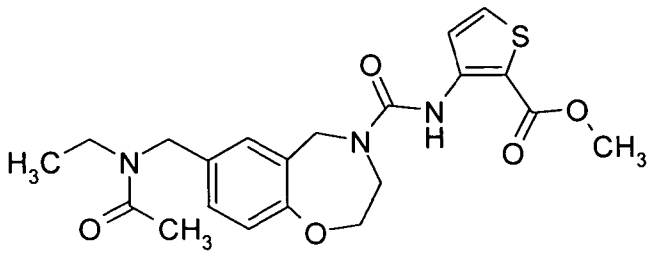
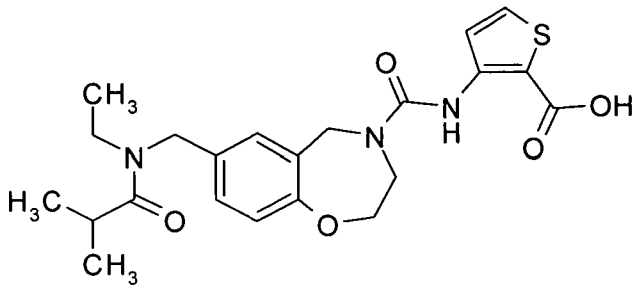
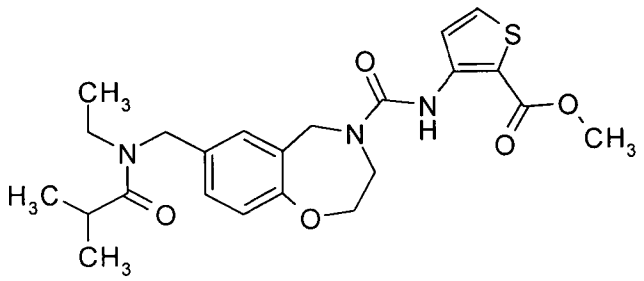
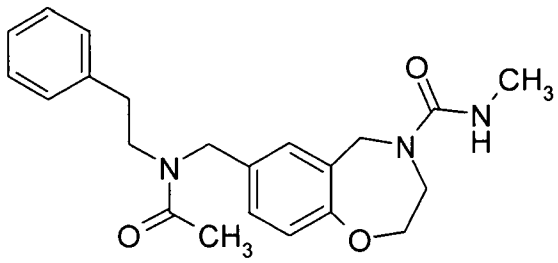
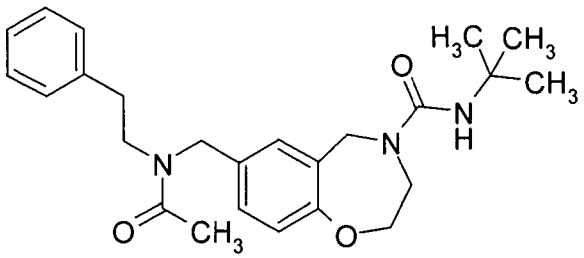
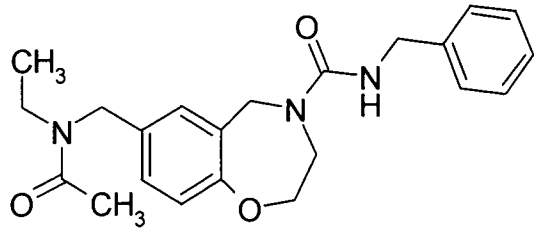
Таблица 3			
I.1.2-43		MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)	A
I.1.2-44		MB 445.54; LC MS m/z 447 (M+1)	B
I.1.2-45		MB 459.57; LC MS m/z 461 (M+1)	A
I.1.2-46		MB 381.45; LC MS m/z 382 (M+1)	B
I.1.2-47		MB 423.56; LC MS m/z 424 (M+1)	B
I.1.2-48		MB 381.48; LC MS m/z 382 (M+1)	B

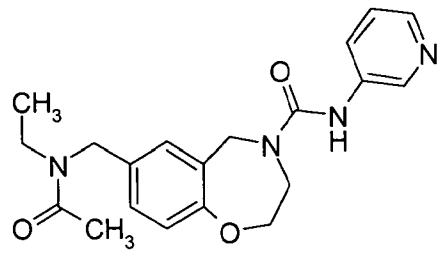
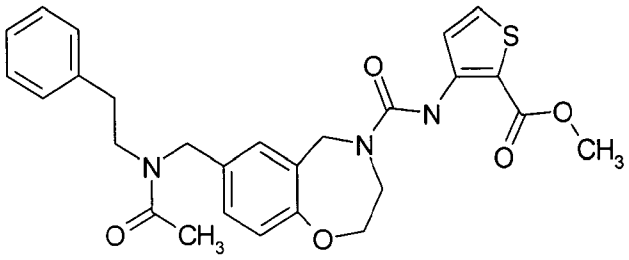
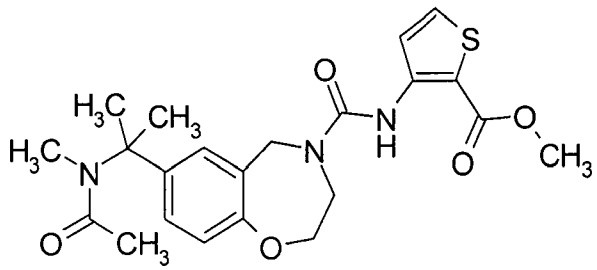
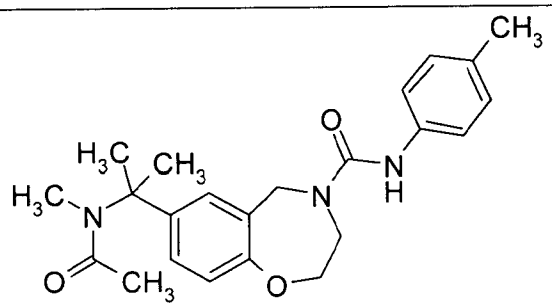
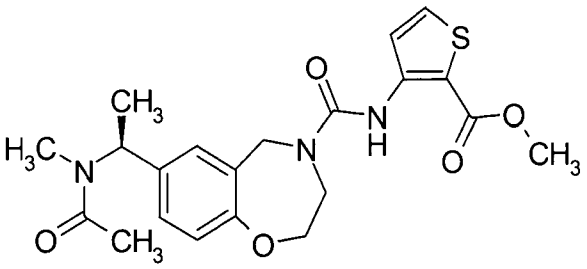
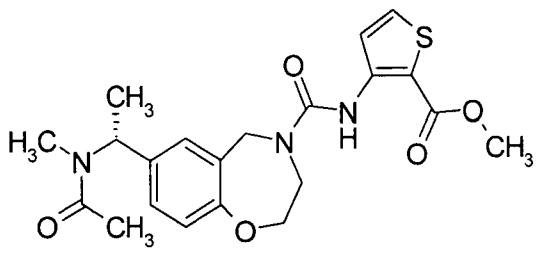
Таблица 3			
I.1.2-49		MB 368.44; LC MS m/z 369 (M+1)	A
I.1.2-50		MB 507.61; LC MS m/z 509 (M+1)	A
I.1.2-51		MB 445.54; LC MS m/z 447 (M+1)	A
I.1.2-52		MB 395.51; LC MS m/z 397 (M+1)	C
I.1.2-53		MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)	A
I.1.2-54		MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)	A

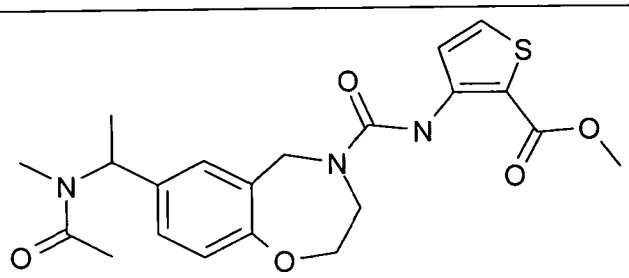
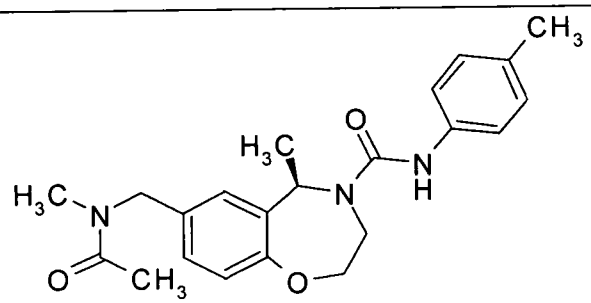
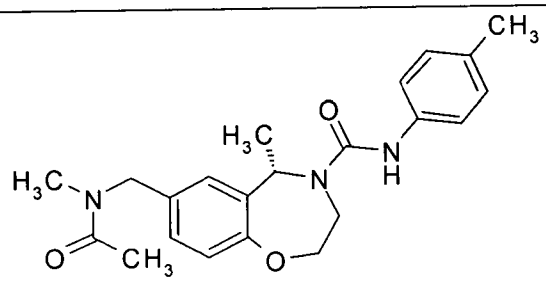
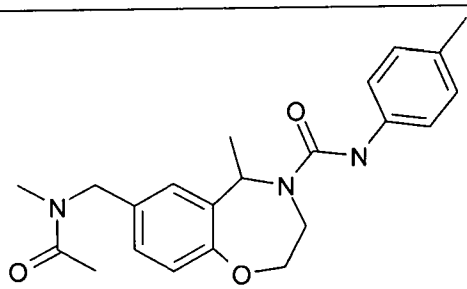
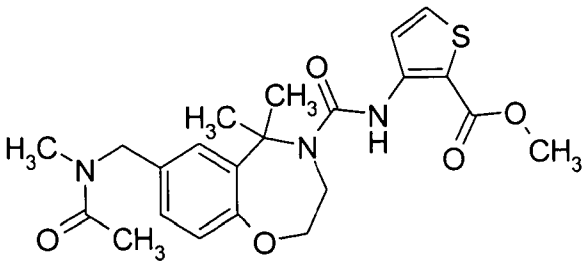
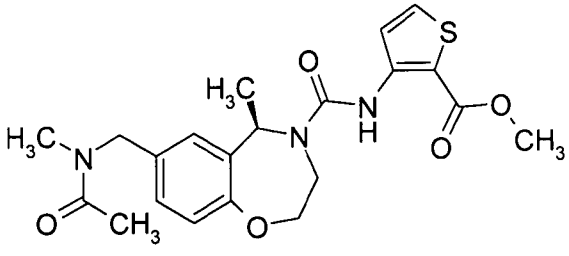
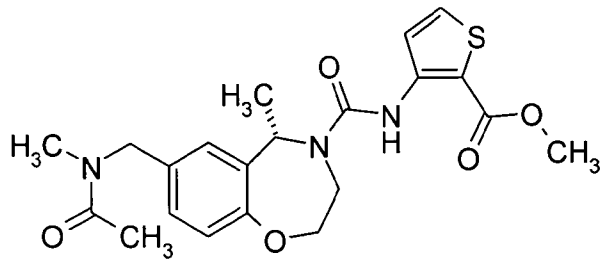
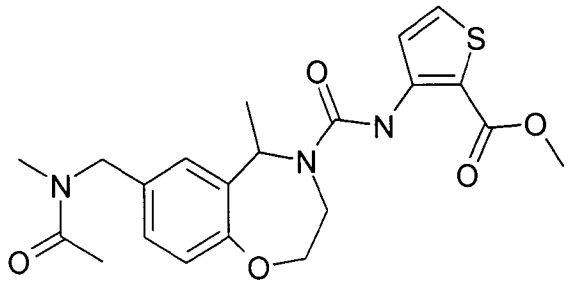
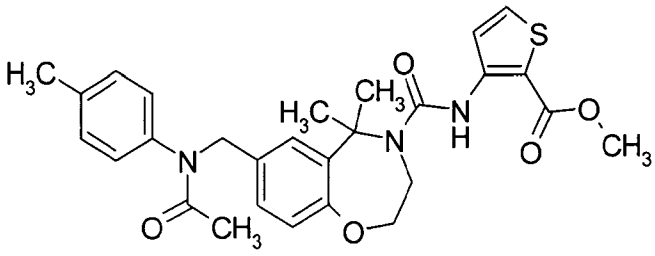
Таблица 3			
I.1.2-53/54p		MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)	A
I.1.2-55		MB 381.48; LC MS m/z 382 (M+1)	A
I.1.2-56		MB 381.48; LC MS m/z 382 (M+1)	A
I.1.2-55/56p		MB 381.48; LC MS m/z 382 (M+1)	A
I.1.2-57		MB 445.54; LC MS m/z 447 (M+1)	A
I.1.2-58		MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)	A

Таблица 3			
I.1.2-59		**MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)**	**A**
I.1.2-58/59p		**MB 431.51; LC MS m/z 433 (M+1)**	**A**
I.1.2-60		**MB 521.64; LC MS m/z 523 (M+1)**	**A**

Структура ряда соединений **I.1.2** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.1.2-12

1.75 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.78-7.19 (m, 8H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.68 (s, 1H).

I.1.2-05

0.93 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 2.33 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.85-7.03 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 8.47 (s, 1H).

I.1.2-11

0.93 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.85-7.09 (m, 8H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.27 (s, 1H).

I.1.2-09

0.95 (m, 6H), 2.16 (m, 6H), 2.22 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.83-7.00 (m, 7H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 8.31 (s, 1H).

I.1.2-04

0.97 (m, 6H), 2.17 (m, 6H), 2.33 (bs, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.72-7.36 (m, 11H), 8.48 (s, 1H).

I.1.2-08

0.60 (m, 2H), 0.91 (s, 2H), 1.29 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.88 (dd, 2H), 7.10-7.28 (m, 7H), 7.48 (d, 2H), 8.61 (s, 1H).

Пример 5. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.1.3.**

Синтез осуществляли в соответствии со схемой 1.

Соединение ***A1*** (0.001 моль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (0.002 моль, 0.202 г) и при интенсивном перемешивании осторожно добавляли 0.0012 моль сульфохлорида **a4**. После 5 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную массу разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали 2 н раствором соляной кислоты (2×15 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 5 см, ширина 1 см). Получали чистые продукты **I.1.3** с выходами 50-65%.

Таким образом, были получены соединения **I.1.3-01 – I.1.3-59/60p**, представленные в Таблице 5.

Таблица 4. Соединения общей формулы I.1.3 данные их LC MS анализа и активности.

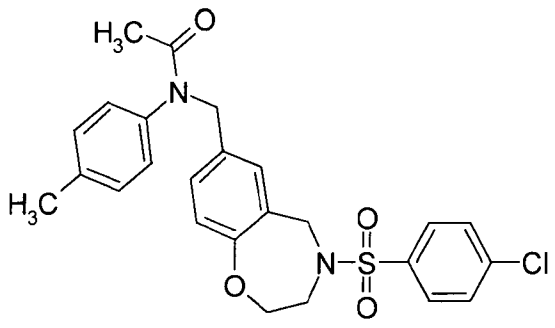
Номер соединения	**Структура**	**MB, LC MS данные**	**% активации при @10μM**
I.1.3-01		**MB 485.01; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**

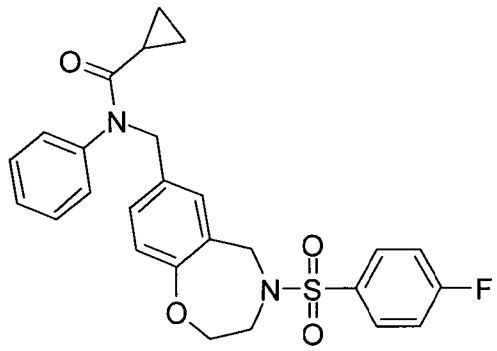
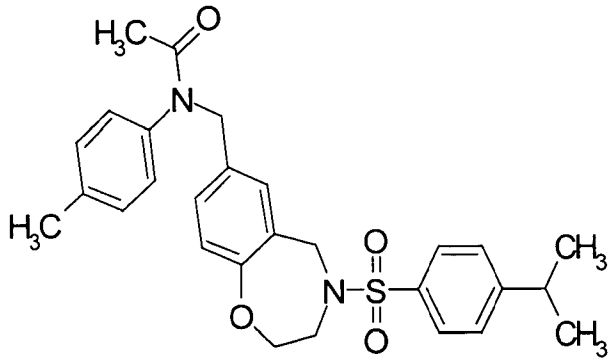
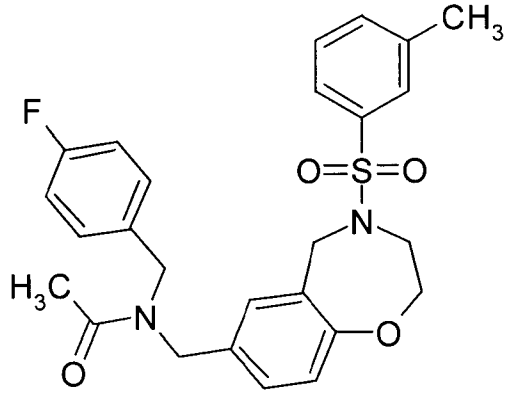
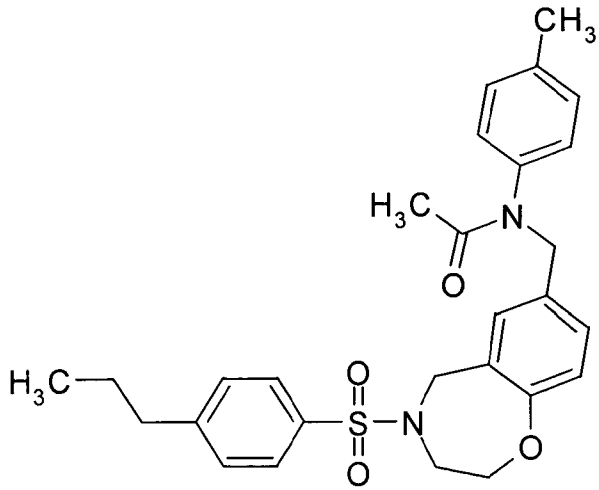
Таблица 4.			
I.1.3-02		MB 480.56; LC MS m/z 481 (M+1)	A
I.1.3-03		MB 492.64; LC MS m/z 493 (M+1)	A
I.1.3-04		MB 482.58; LC MS m/z 483 (M+1)	B
I.1.3-05		MB 492.64; LC MS m/z 493 (M+1)	B

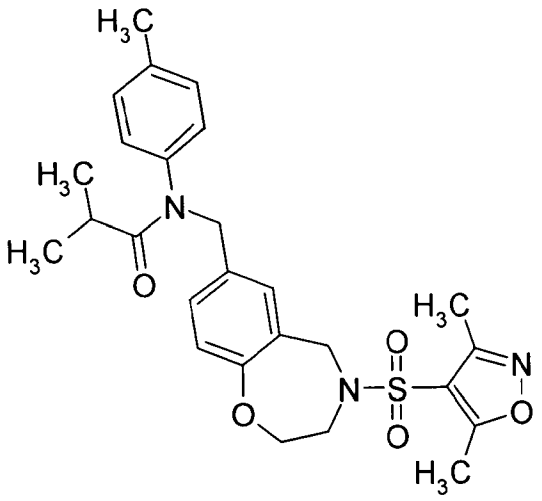
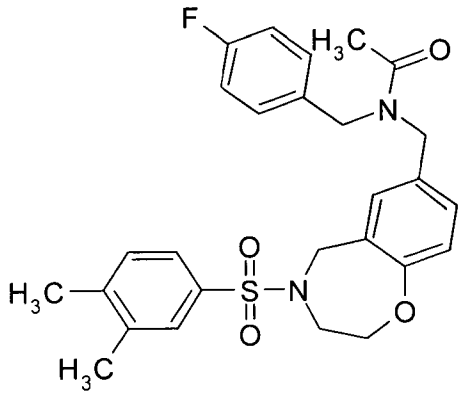
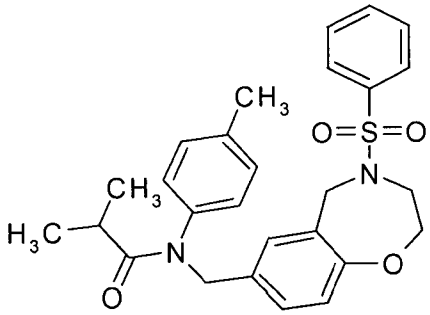
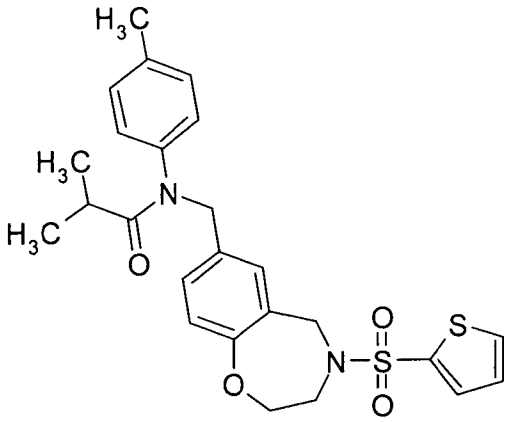
Таблица 4.			
I.1.3-06		MB 497.62; LC MS m/z 498 (M+1)	B
I.1.3-07		MB 496.61; LC MS m/z 497 (M+1)	B
I.1.3-08		MB 478.62; LC MS m/z 479 (M+1)	B
I.1.3-09		MB 484.64; LC MS m/z 485 (M+1)	B

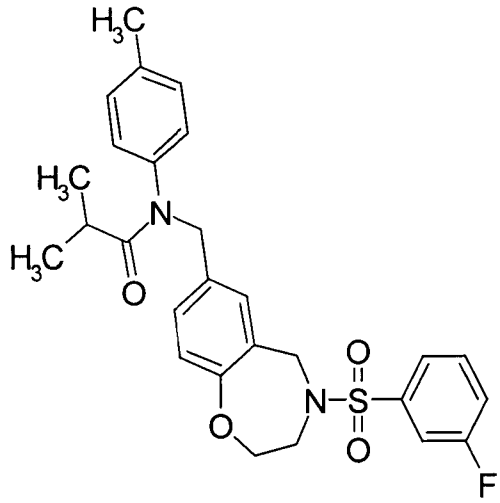
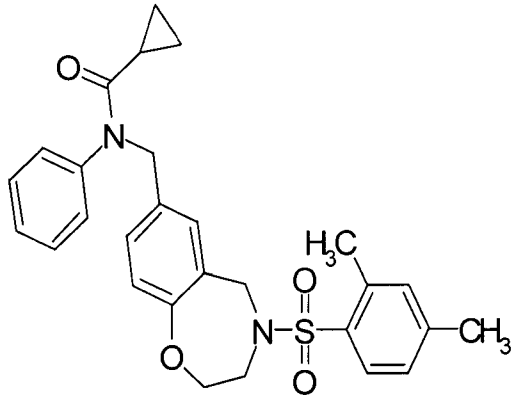
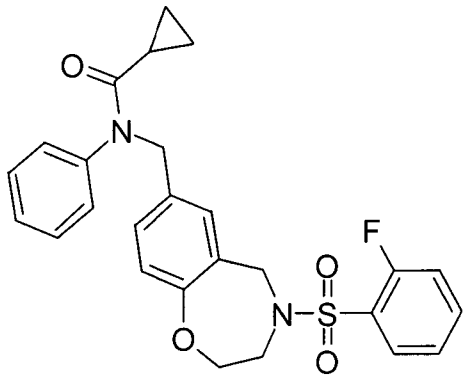
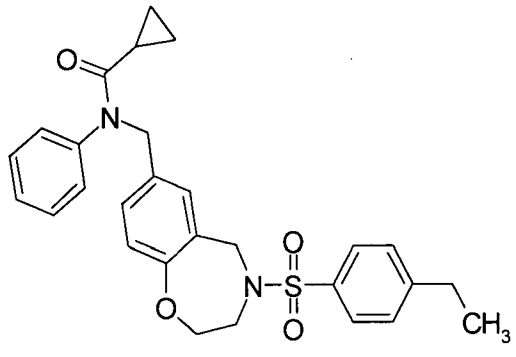
Таблица 4.			
I.1.3-10		MB 496.61; LC MS m/z 497 (M+1)	B
I.1.3-11		MB 490.63; LC MS m/z 491 (M+1)	C
I.1.3-12		MB 480.56; LC MS m/z 481 (M+1)	B
I.1.3-13		MB 490.63; LC MS m/z 491 (M+1)	B

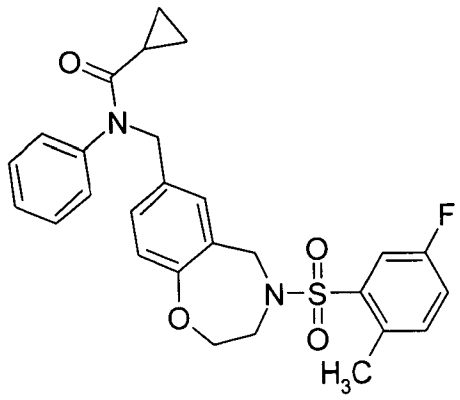
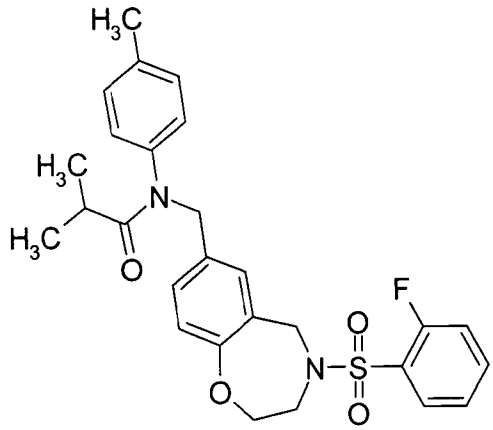
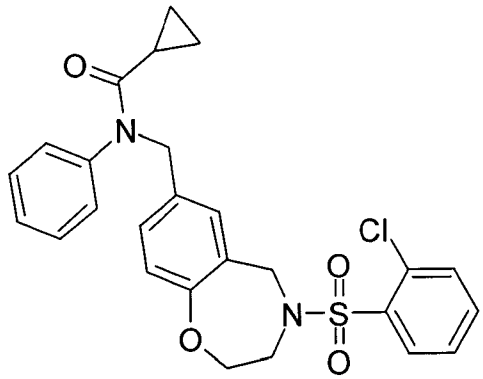
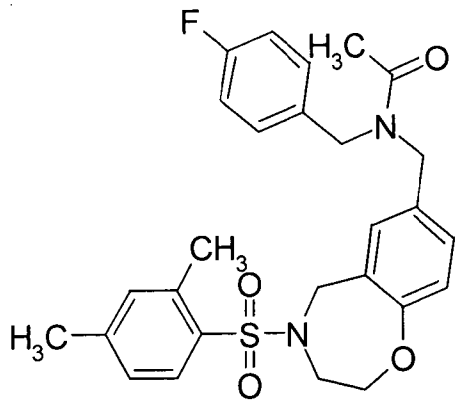
Таблица 4.			
I.1.3-14		MB 494.59; LC MS m/z 495 (M+1)	C
I.1.3-15		MB 496.61; LC MS m/z 497 (M+1)	C
I.1.3-16		MB 497.02; LC MS m/z 498 (M+1)	C
I.1.3-17		MB 496.61; LC MS m/z 497 (M+1)	C

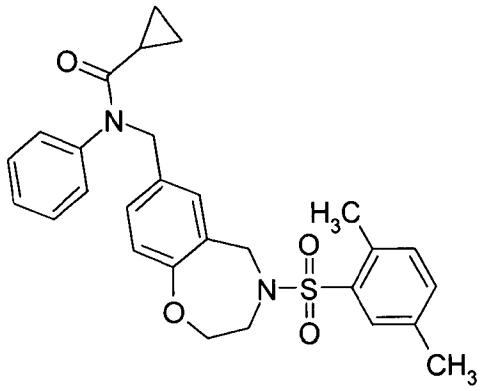
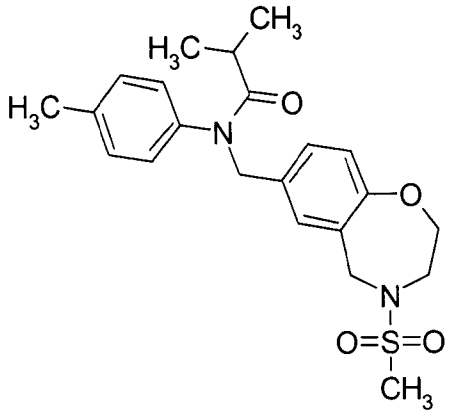
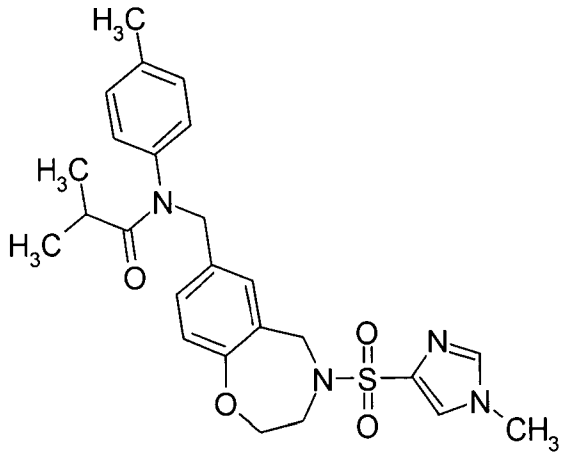
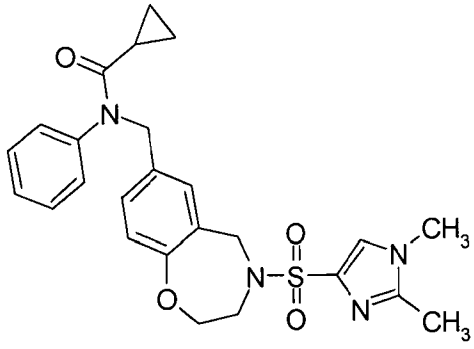
Таблица 4.			
I.1.3-18		MB 490.63; LC MS m/z 491 (M+1)	C
I.1.3-19		MB 416.54; LC MS m/z 417 (M+1)	C
I.1.3-20		MB 482.61; LC MS m/z 483 (M+1)	D
I.1.3-21		MB 480.59; LC MS m/z 481 (M+1)	D

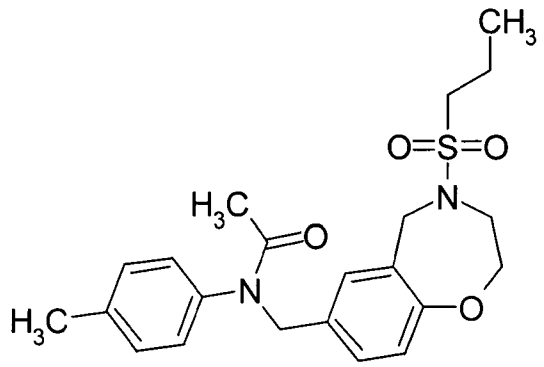
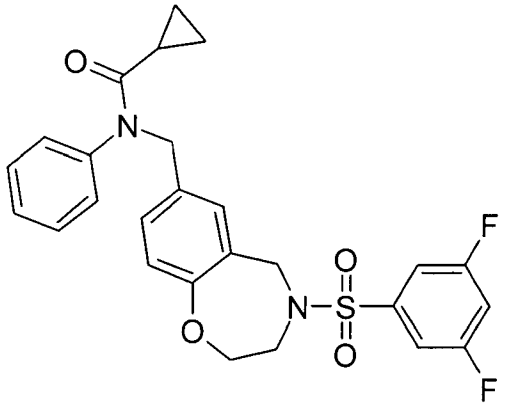
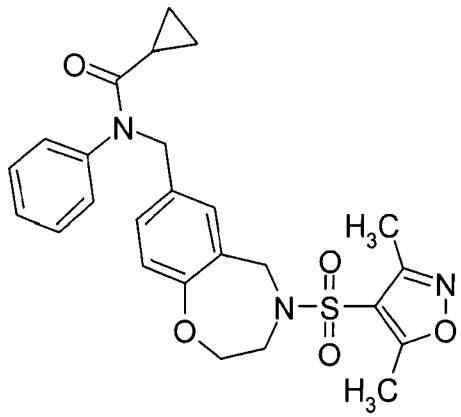
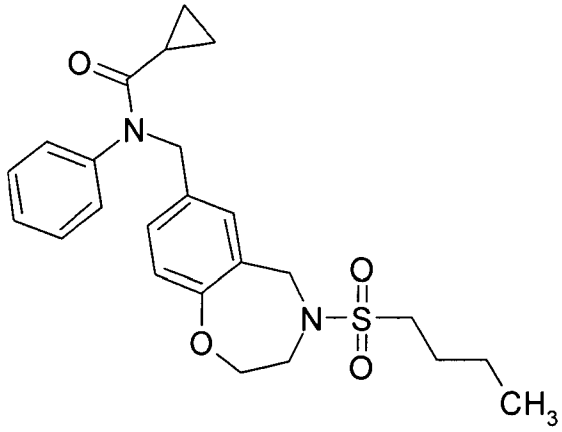
Таблица 4.			
I.1.3-22		MB 416.54; LC MS m/z 417 (M+1)	D
I.1.3-23		MB 498.55; LC MS m/z 499 (M+1)	D
I.1.3-24		MB 481.58; LC MS m/z 482 (M+1)	D
I.1.3-25		MB 442.58; LC MS m/z 443 (M+1)	D

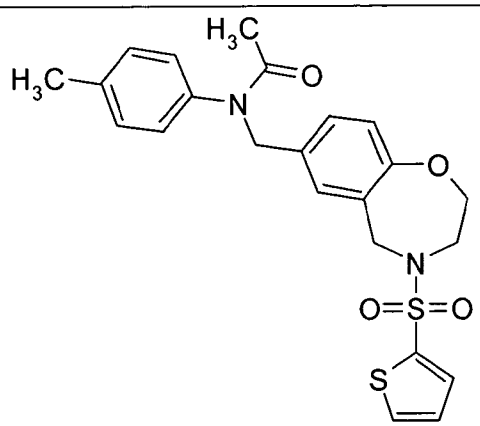
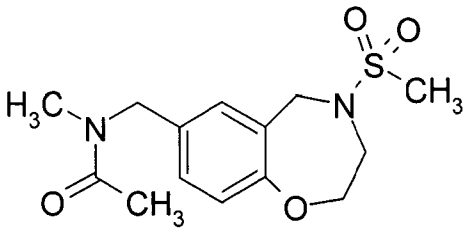
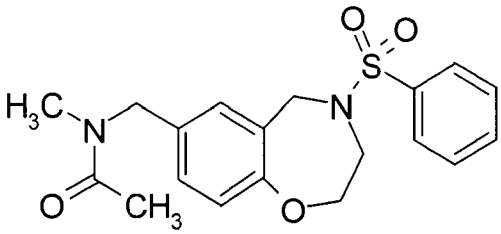
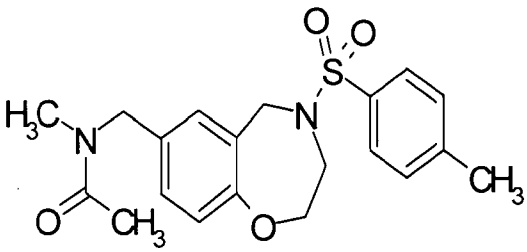
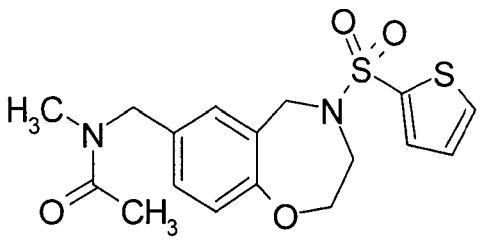
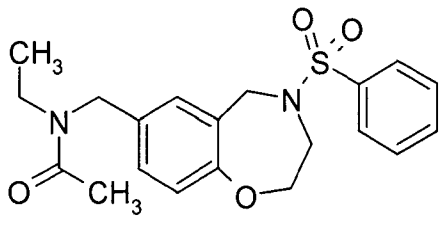
Таблица 4.			
I.1.3-26		MB 456.59; LC MS m/z 457 (M+1)	A
I.1.3-27		MB 312.39; LC MS m/z 313 (M+1)	C
I.1.3-28		MB 374.46; LC MS m/z 375 (M+1)	C
I.1.3-29		MB 388.49; LC MS m/z 389 (M+1)	B
I.1.3-30		MB 380.49; LC MS m/z 381 (M+1)	B
I.1.3-31		MB 388.49; LC MS m/z 389 (M+1)	B

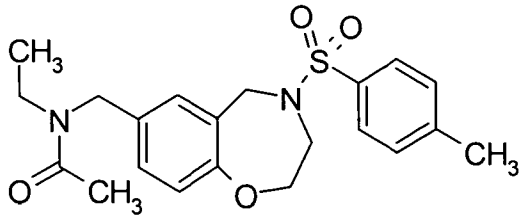
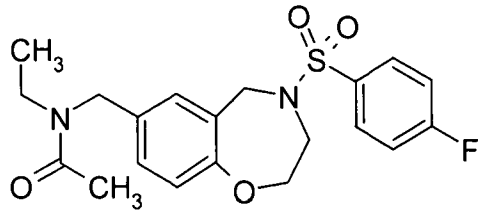
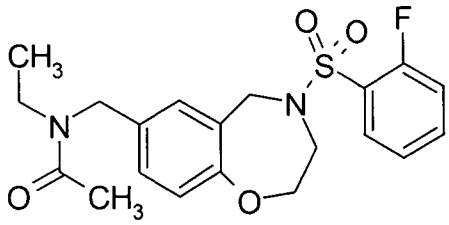
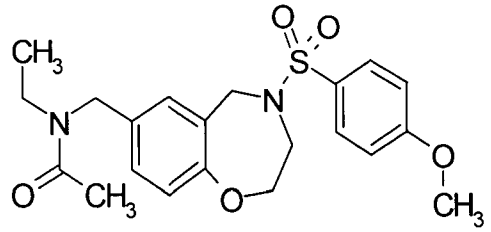
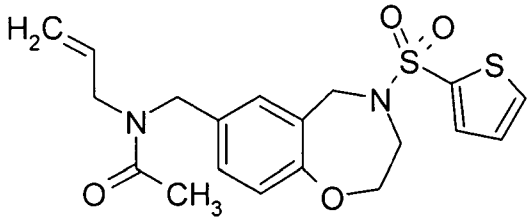
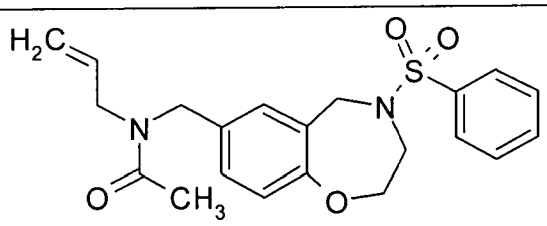
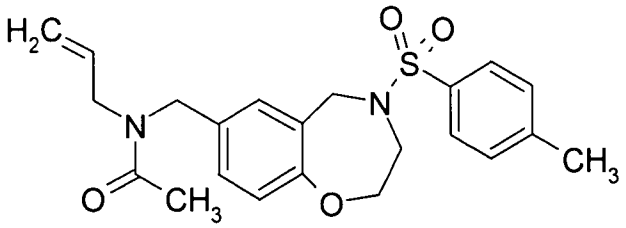
Таблица 4.			
I.1.3-32		MB 402.52; LC MS m/z 404 (M+1)	B
I.1.3-33		MB 406.48; LC MS m/z 407 (M+1)	B
I.1.3-34		MB 406.48; LC MS m/z 407 (M+1)	B
I.1.3-35		MB 418.52; LC MS m/z 420 (M+1)	C
I.1.3-36		MB 406.53; LC MS m/z 408 (M+1)	C
I.1.3-37		MB 400.50; LC MS m/z 402 (M+1)	C
I.1.3-38		MB 414.53; LC MS m/z 416 (M+1)	C

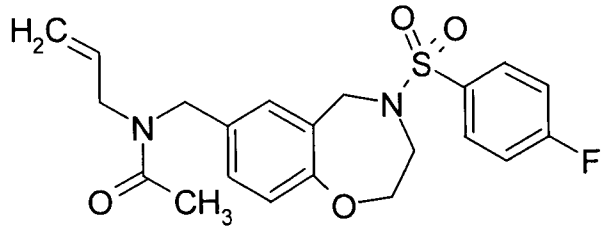
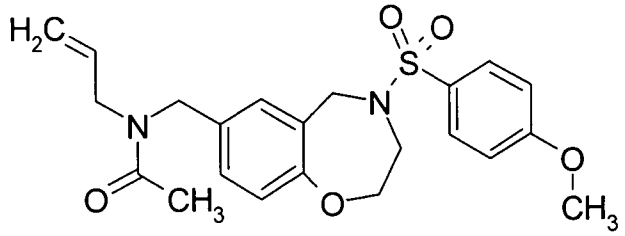
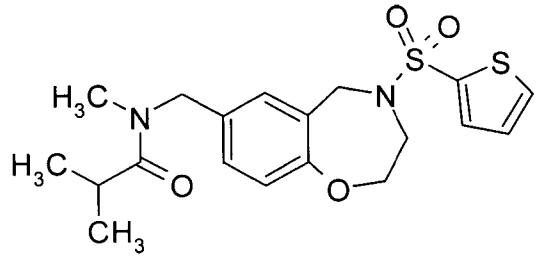
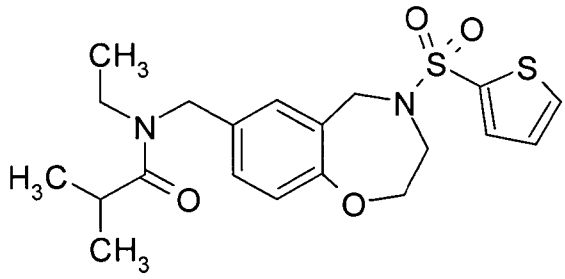
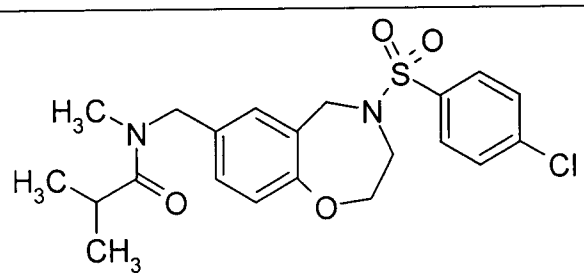
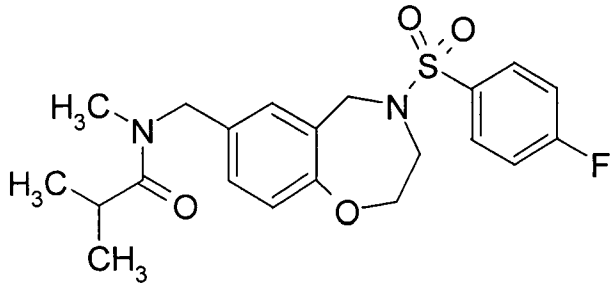
Таблица 4.			
I.1.3-39		MB 418.50; LC MS m/z 419 (M+1)	B
I.1.3-40		MB 430.53; LC MS m/z 432 (M+1)	B
I.1.3-41		MB 408.54; LC MS m/z 410 (M+1)	B
I.1.3-42		MB 422.57; LC MS m/z 424 (M+1)	B
I.1.3-43		MB 436.96; LC MS m/z 438 (M+1)	C
I.1.3-44		MB 420.51; LC MS m/z 422 (M+1)	C

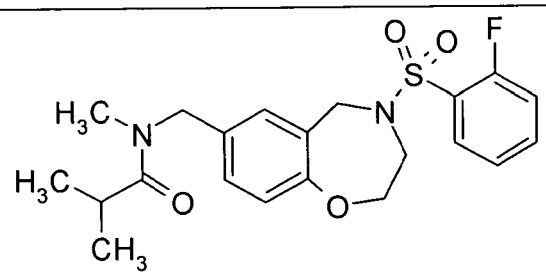
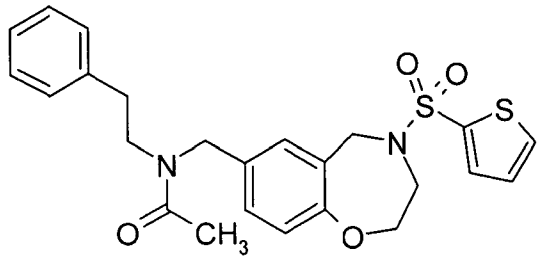
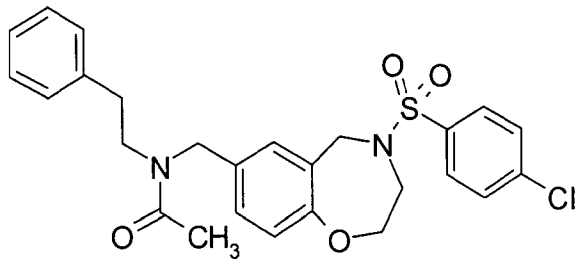
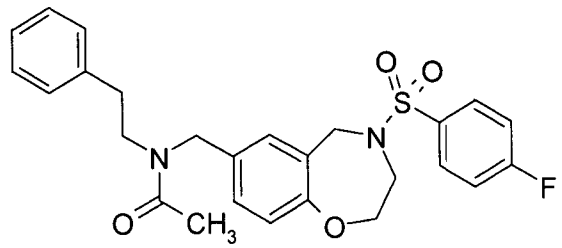
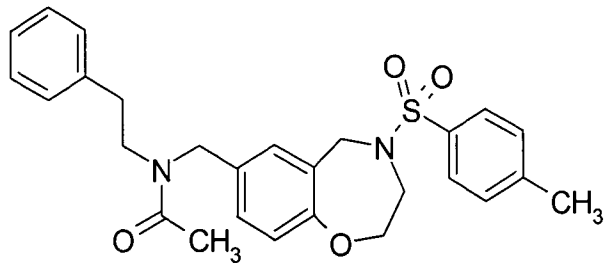
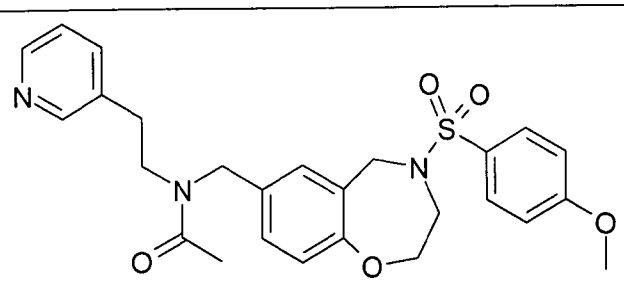
Таблица 4.			
I.1.3-45		MB 420.51; LC MS m/z 422 (M+1)	C
I.1.3-46		MB 470.61; LC MS m/z 472 (M+1)	C
I.1.3-47		MB 499.03; LC MS m/z 500 (M+1)	B
I.1.3-48		MB 482.58; LC MS m/z 484 (M+1)	B
I.1.3-49		MB 478.62; LC MS m/z 480 (M+1)	B
I.1.3-50		MB 494.61; LC MS m/z 496 (M+1)	B

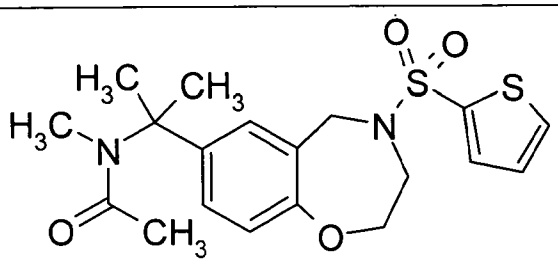
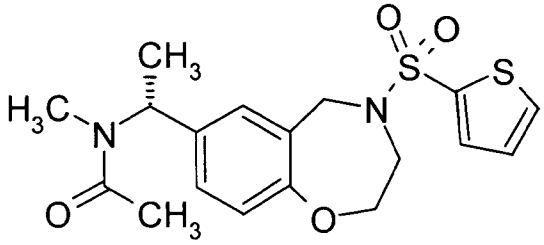
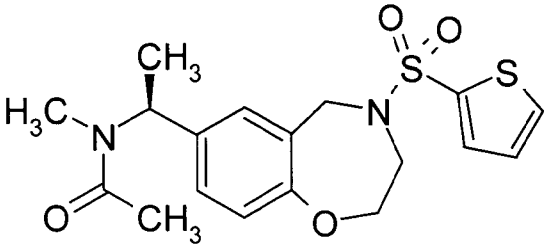
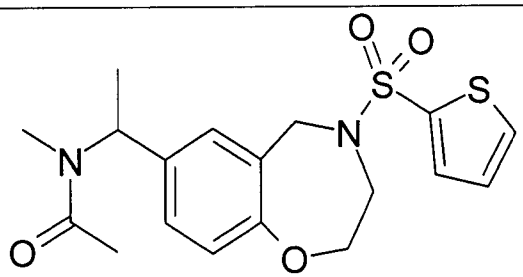
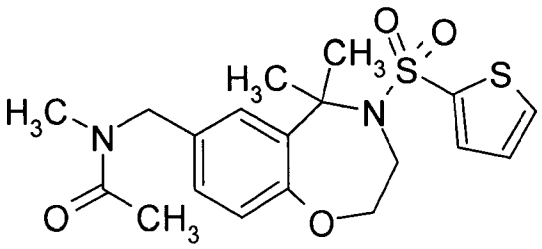
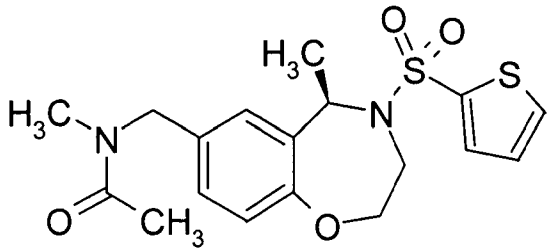
Таблица 4.			
I.1.3-51		MB 408.54; LC MS m/z 410 (M+1)	B
I.1.3-52		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A
I.1.3-53		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A
1.3-52/53p		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A
I.1.3-54		MB 408.54; LC MS m/z 410 (M+1)	A
I.1.3-55		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A

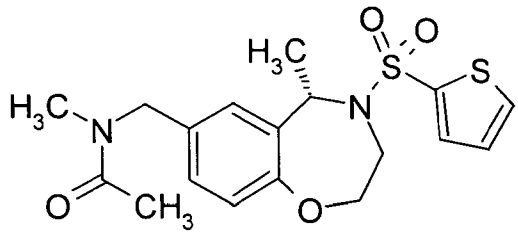
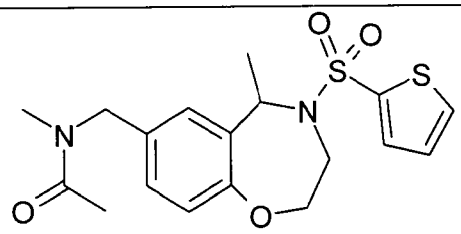
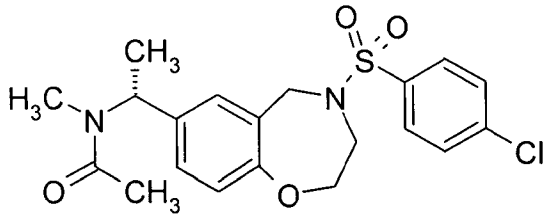
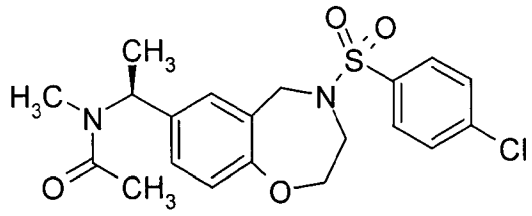
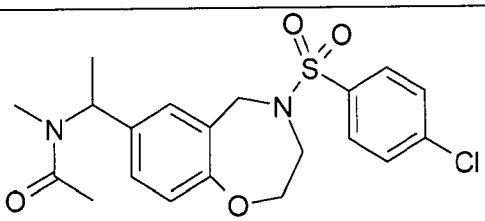
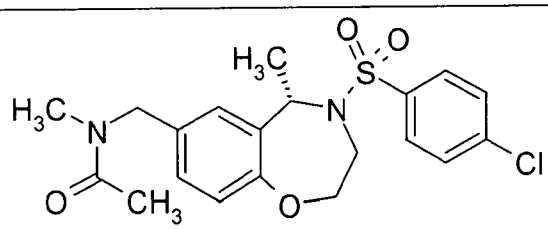
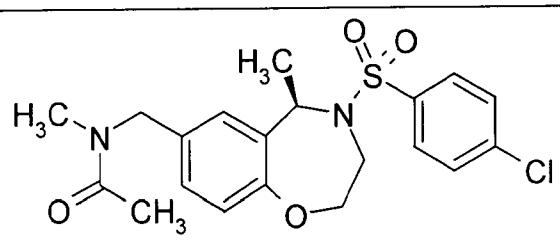
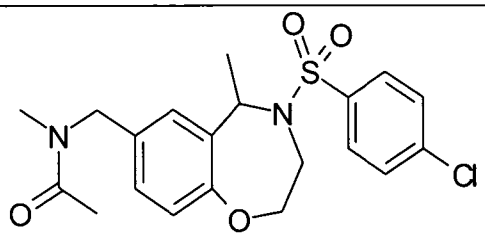
Таблица 4.			
I.1.3-56		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A
1.3-55/56p		MB 394.52; LC MS m/z 396 (M+1)	A
I.1.3-57		MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)	A
I.1.3-58		MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)	A
1.3-57/58p		MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)	A
I.1.3-59		MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)	A
I.1.3-60		MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)	A

Таблица 4.			
I.1.3-59/60p		**MB 422.93; LC MS m/z 424 (M+1)**	**A**

Структура ряда соединений **I.1.3** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.1.3-05

0.91 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.95-7.28 (m, 8H), 7.59 (d, 2H).

I.1.3-02

1.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.57 (m, 5H), 4.00 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.95-7.19(m, 7H), 7.48 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).

I.1.3-03

1.43 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.03-7.67 (m, 9H).

I.1.3-06

0.97 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.90-7.07 (m, 4H), 7.19 (m, 2H).

I.1.3-26

0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.33 (bs, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 3H), 7.72 (t, 2H).

I.1.3-04

2.12 (m, 3H), 2.33 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 6H), 6.67 (dd, 1H), 7.03 (m,1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 7.41-7.57 (m, 4H).

Пример 6. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.2.1.**

Синтез осуществляли в соответствии со схемой 2.

Синтен ***B1*** (0.001 моль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (0.002 моль, 0.202 г) и охлаждали до 0°С. При интенсивном перемешивании осторожно добавляли 0.0012 моль хлорангидрида **b2** и смесь нагревали до комнатной температуры.

Через три часа реакционную массу разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали 2 н раствором соляной кислоты (2×15 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 5 см, ширина 1 см). Получали чистые продукты **I.2.1** с выходами 60-90%.

Таким образом, были получены соединения **I.2.1-01 – I.2.1-55/56p**, представленные в Таблице 5.

Таблица 5. Соединения общей формулы I.2.1 данные их LC MS анализа и активности.

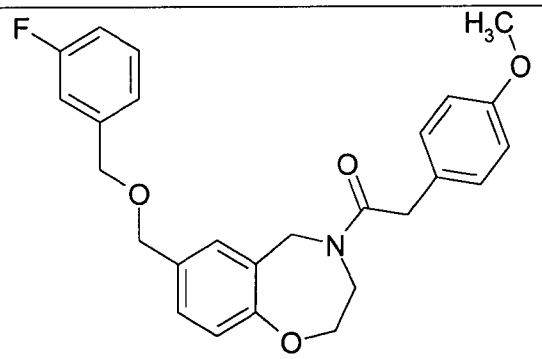
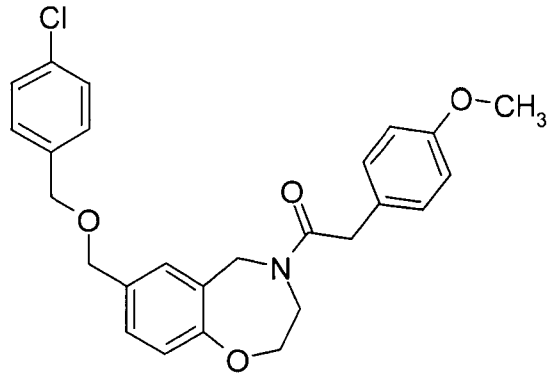
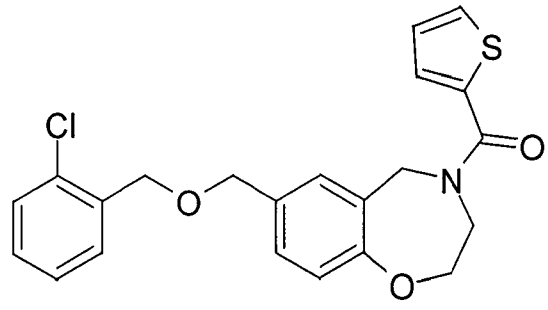
Номер соединения	Структура	MB, LC MS данные	% активации при @10μM
I.2.1-01		MB 435.50; LC MS m/z 436 (M+1)	A
I.2.1-02		MB 451.95; LC MS m/z 453 (M+1)	A
I.2.1-03		MB 413.93; LC MS m/z 415 (M+1)	B

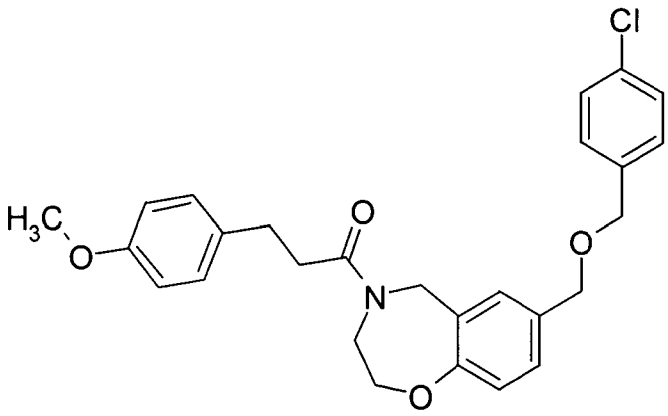
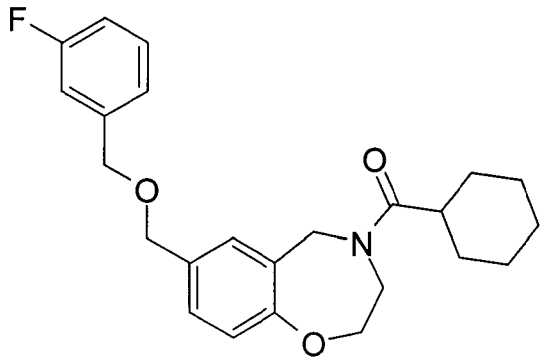
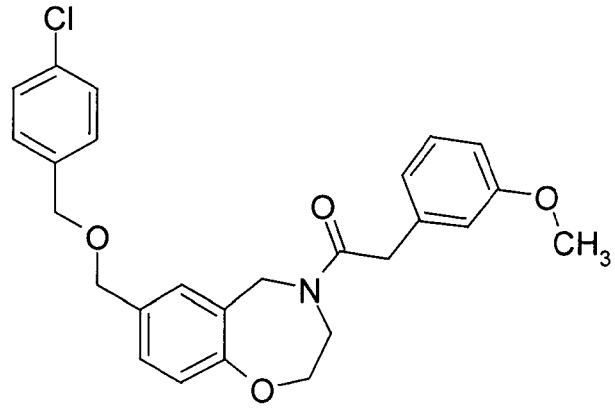
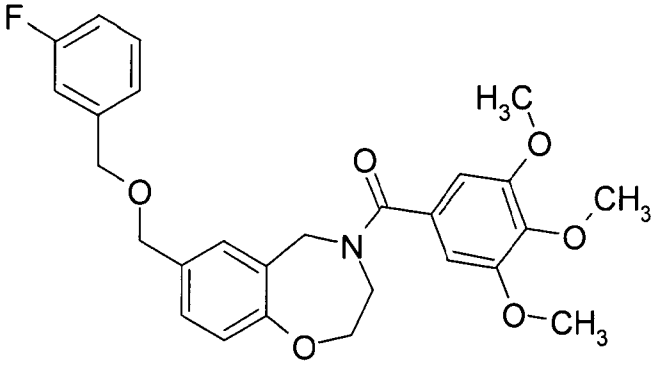
Таблица 5.			
I.2.1-04		MB 465.98; LC MS m/z 467 (M+1)	A
I.2.1-05		MB 397.49; LC MS m/z 398 (M+1)	C
I.2.1-06		MB 451.95; LC MS m/z 453 (M+1)	C
I.2.1-07		MB 481.53; LC MS m/z 482 (M+1)	C

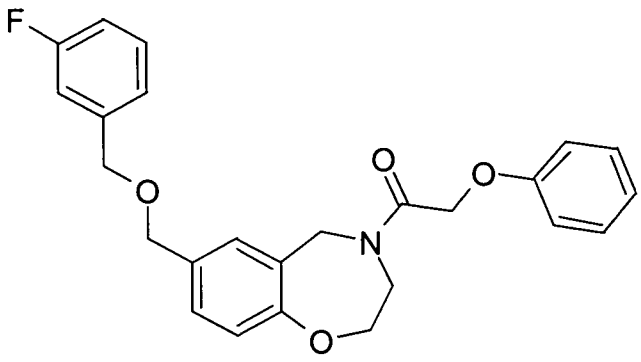
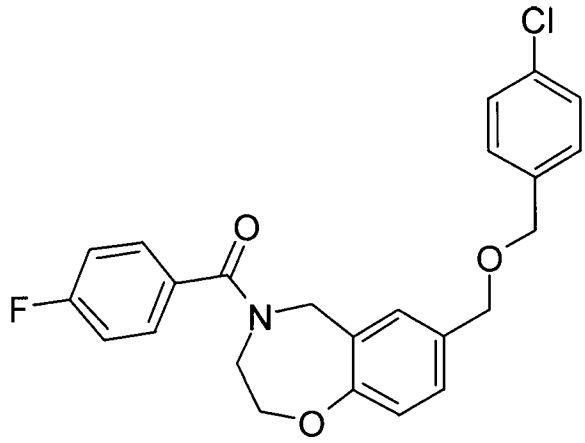
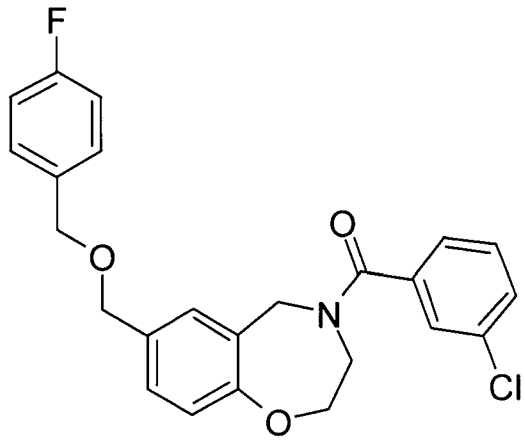
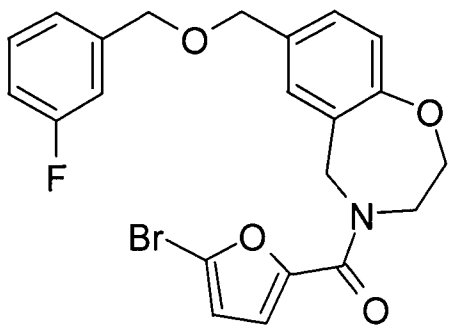
Таблица 5.			
I.2.1-08		MB 421.47; LC MS m/z 422 (M+1)	C
I.2.1-09		MB 425.89; LC MS m/z 426 (M+1)	C
I.2.1-10		MB 425.89; LC MS m/z 426 (M+1)	C
I.2.1-11		MB 460.30; LC MS m/z 461 (M+1)	C

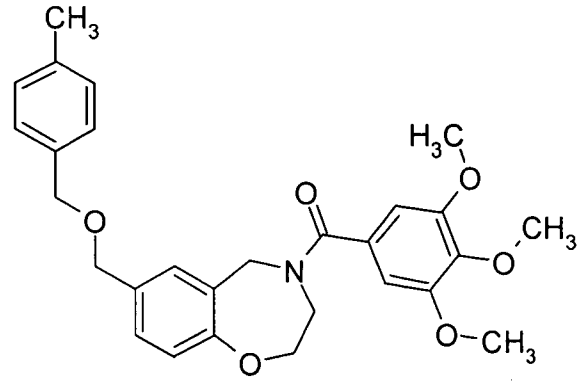
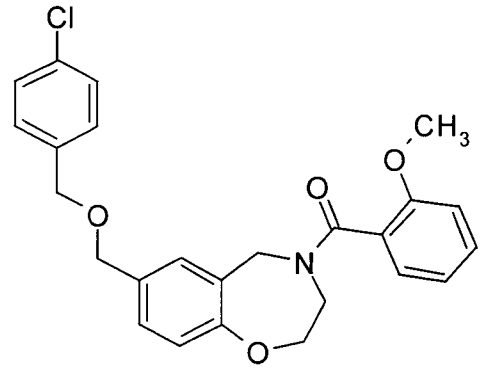
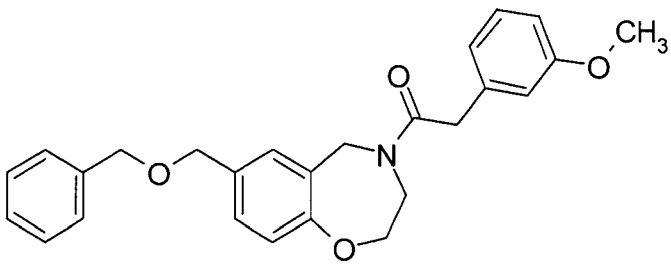
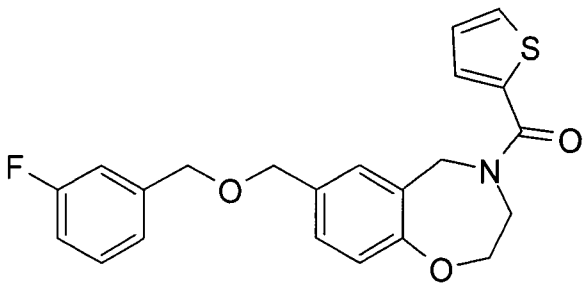
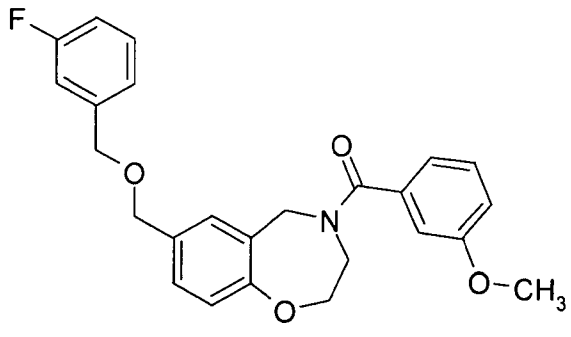
Таблица 5.			
I.2.1-12		MB 477.56; LC MS m/z 478 (M+1)	C
I.2.1-13		MB 437.93; LC MS m/z 439 (M+1)	C
I.2.1-14		MB 417.51; LC MS m/z 419 (M+1)	D
I.2.1-15		MB 397.47; LC MS m/z 398 (M+1)	D
I.2.1-16		MB 421.47; LC MS m/z 422 (M+1)	D

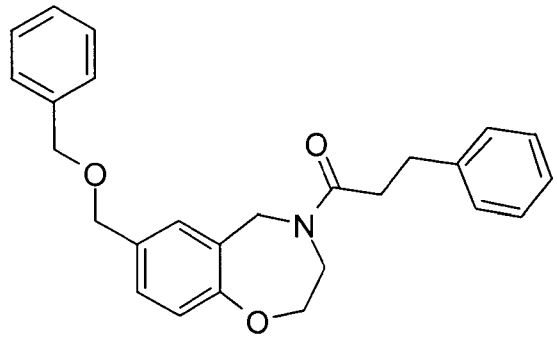
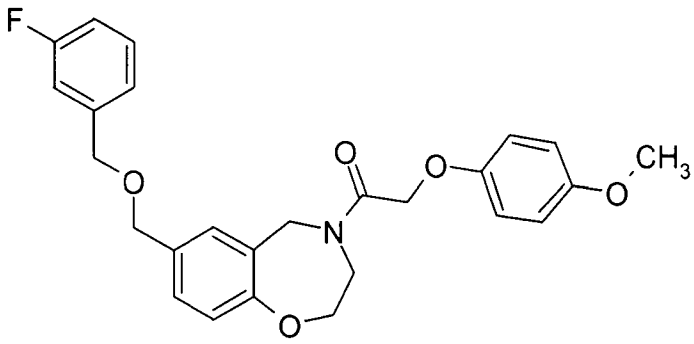
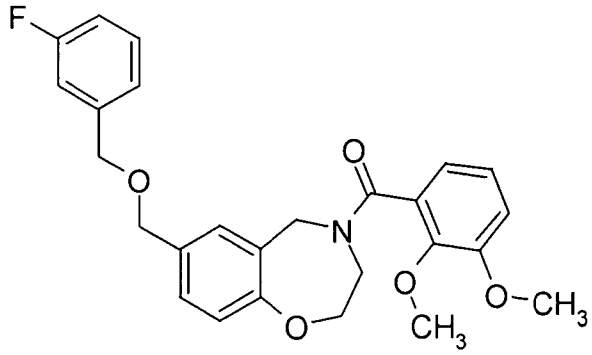
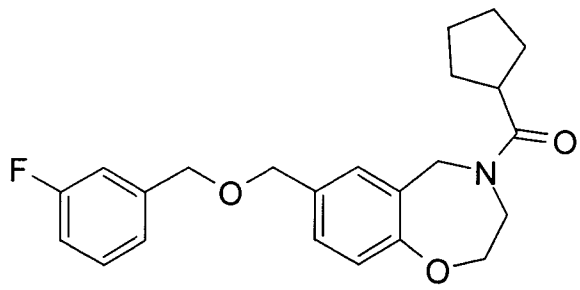
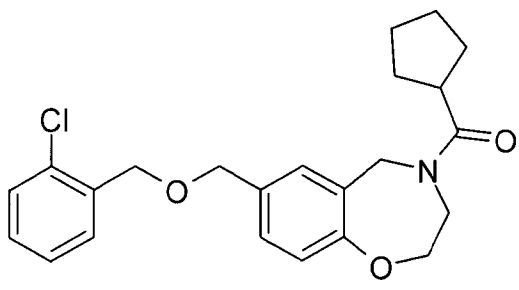
Таблица 5.			
I.2.1-17		MB 401.51; LC MS m/z 402 (M+1)	D
I.2.1-18		MB 451.50; LC MS m/z 452 (M+1)	D
I.2.1-19		MB 451.50; LC MS m/z 452 (M+1)	D
I.2.1-20		MB 383.47; LC MS m/z 384 (M+1)	D
I.2.1-21		MB 399.92; LC MS m/z 401 (M+1)	D

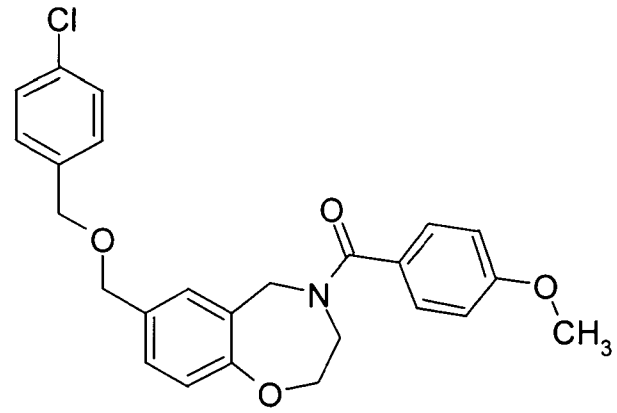
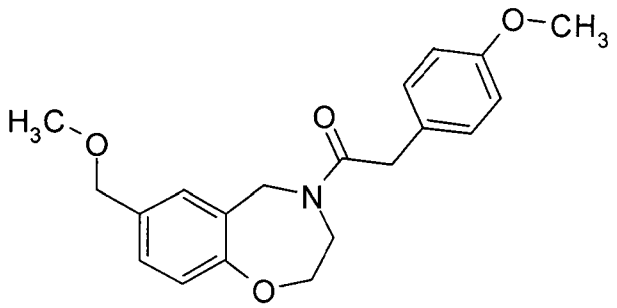
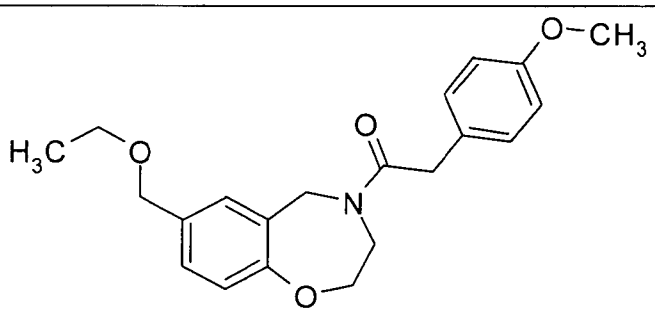
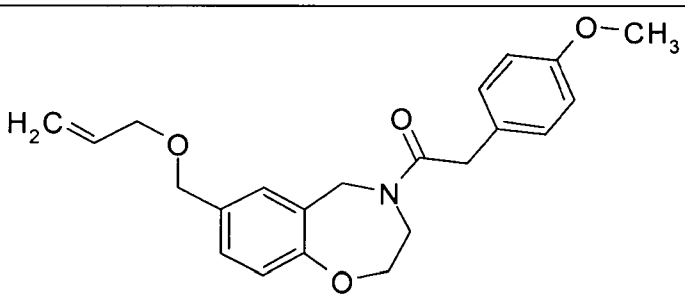
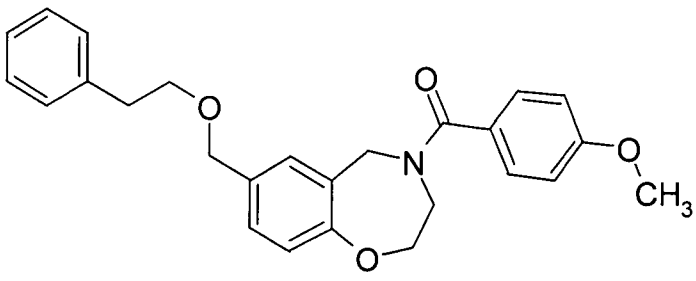
Таблица 5.			
I.2.1-22		MB 437.93; LC MS m/z 439 (M+1)	D
I.2.1-23		MB 341.41; LC MS m/z 342 (M+1)	B
I.2.1-24		MB 355.43; LC MS m/z 356 (M+1)	B
I.2.1-25		MB 367.45; LC MS m/z 368 (M+1)	B
I.2.1-26		MB 417.51; LC MS m/z 419 (M+1)	B

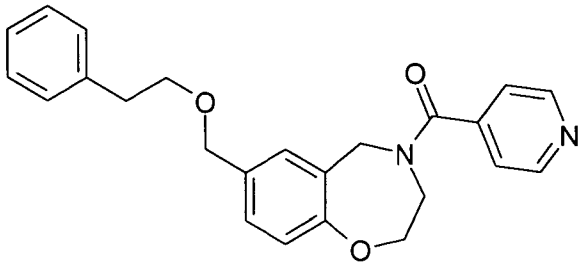
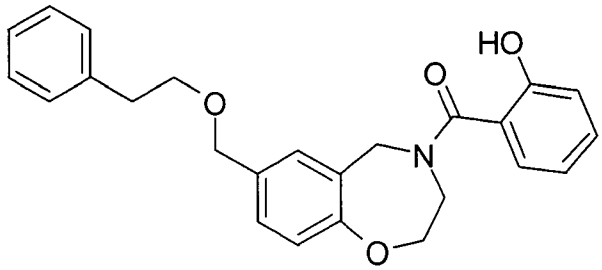
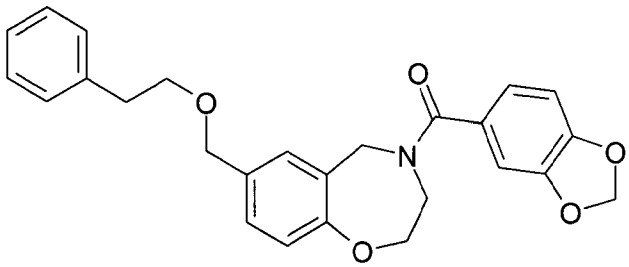
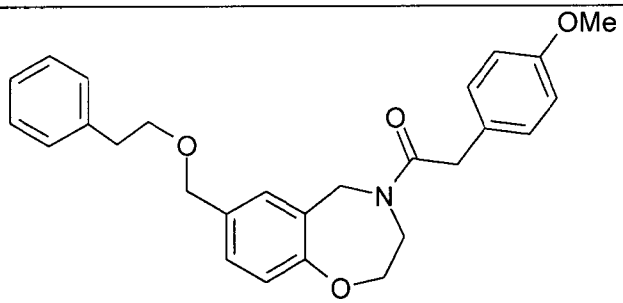
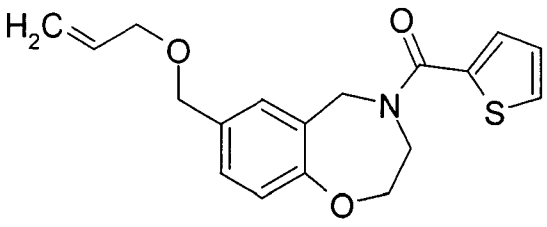
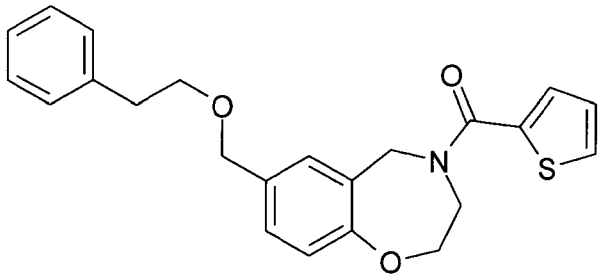
Таблица 5.			
I.2.1-27		MB 388.47; LC MS m/z 389 (M+1)	A
I.2.1-28		MB 403.48; LC MS m/z 404 (M+1)	A
I.2.1-29		MB 431.49; LC MS m/z 433 (M+1)	A
I.2.1-30		MB 431.54; LC MS m/z 433 (M+1)	A
I.2.1-31		MB 329.42; LC MS m/z 330 (M+1)	B
I.2.1-32		MB 393.51; LC MS m/z 395 (M+1)	B

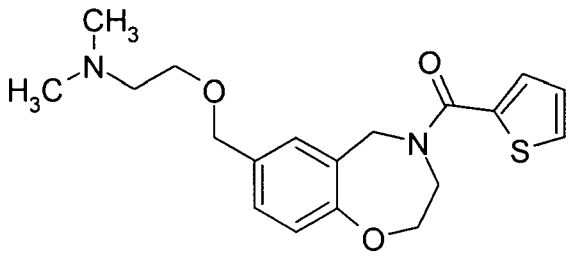
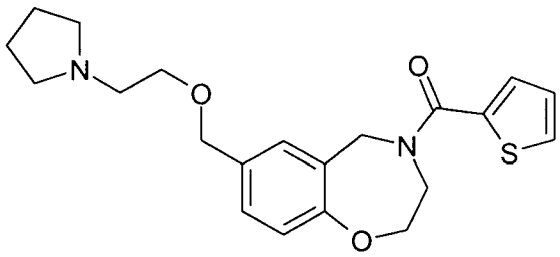
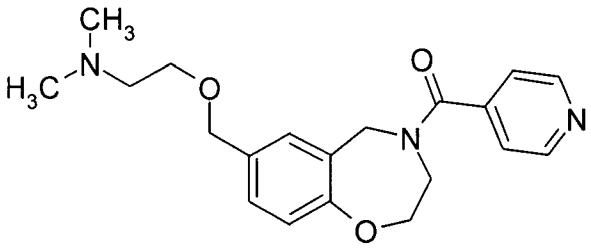
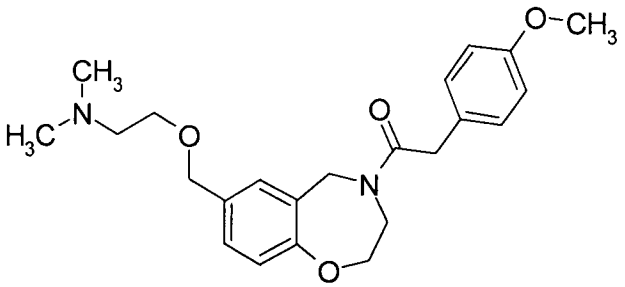
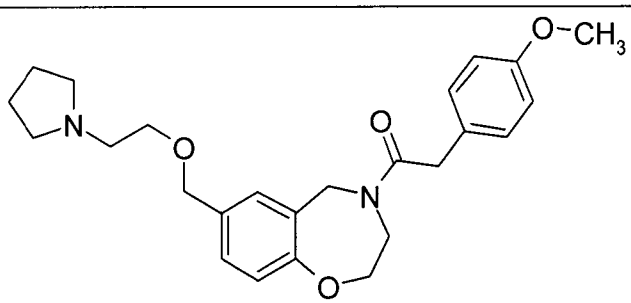
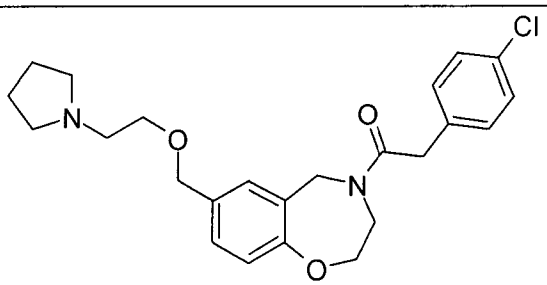
Таблица 5.			
I.2.1-33		MB 360.48; LC MS m/z 362 (M+1)	B
I.2.1-34		MB 386.52; LC MS m/z 388 (M+1)	B
I.2.1-35		MB 355.44; LC MS m/z 356 (M+1)	A
I.2.1-36		MB 398.51; LC MS m/z 400 (M+1)	A
I.2.1-37		MB 424.54; LC MS m/z 426 (M+1)	A
I.2.1-38		MB 428.96; LC MS m/z 430 (M+1)	A

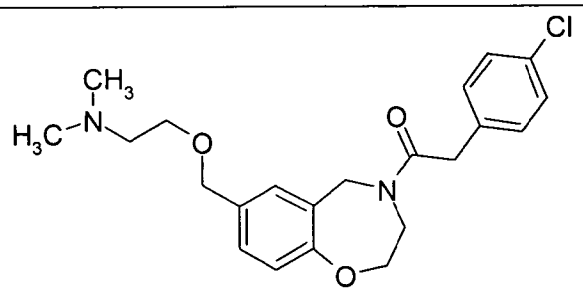
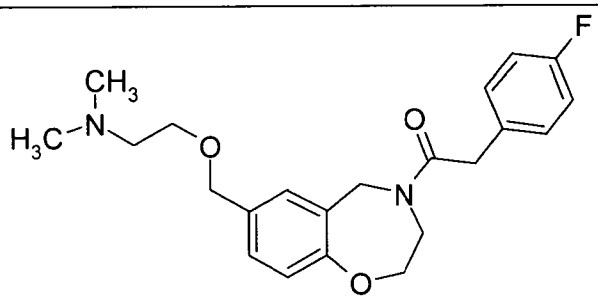
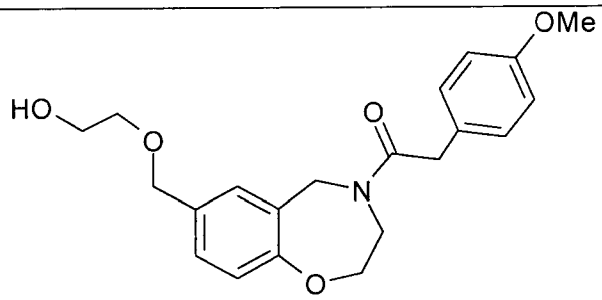
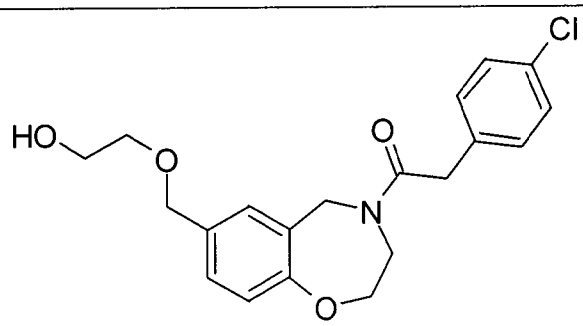
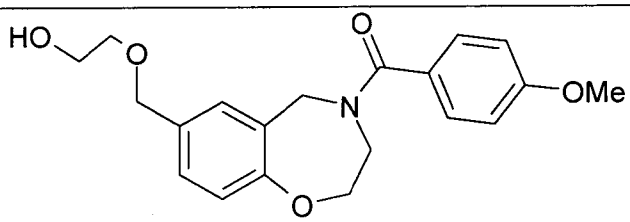
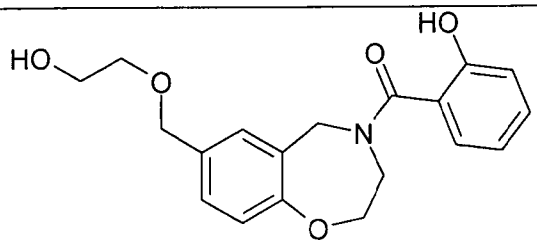
Таблица 5.			
I.2.1-39		MB 402.92; LC MS m/z 404 (M+1)	A
I.2.1-40		MB 386.47; LC MS m/z 387 (M+1)	A
I.2.1-41		MB 371.44; LC MS m/z 372 (M+1)	B
I.2.1-42		MB 375.86; LC MS m/z 377 (M+1)	B
I.2.1-43		MB 357.41; LC MS m/z 358 (M+1)	B
I.2.1-44		MB 343.38; LC MS m/z 344 (M+1)	B

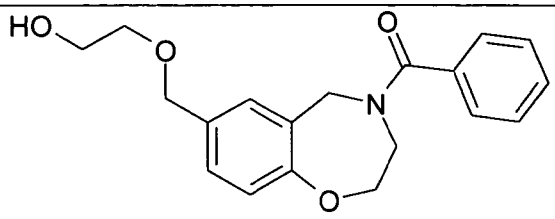
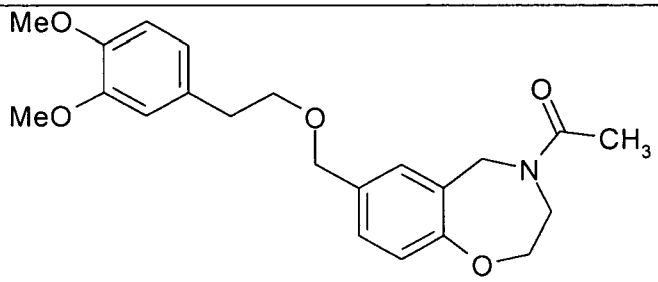
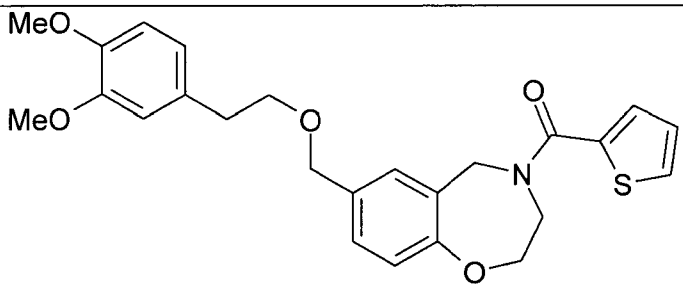
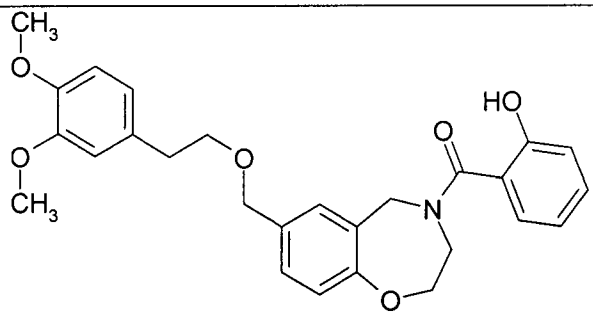
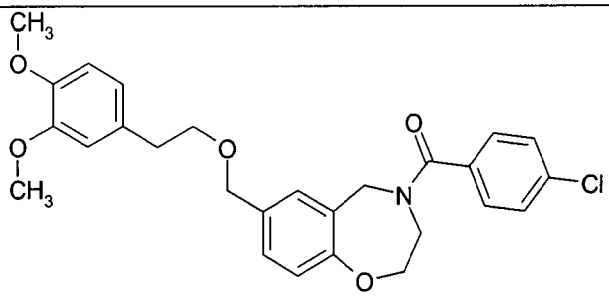
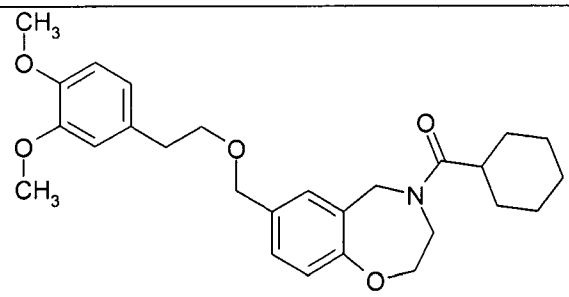
Таблица 5.			
I.2.1-45		MB 327.38; LC MS m/z 328 (M+1)	B
I.2.1-46		MB 385.46; LC MS m/z 386 (M+1)	B
I.2.1-47		MB 453.56; LC MS m/z 455 (M+1)	A
I.2.1-48		MB 463.53; LC MS m/z 465 (M+1)	A
I.2.1-49		MB 481.98; LC MS m/z 483 (M+1)	A
I.2.1-50		MB 453.58; LC MS m/z 455 (M+1)	C

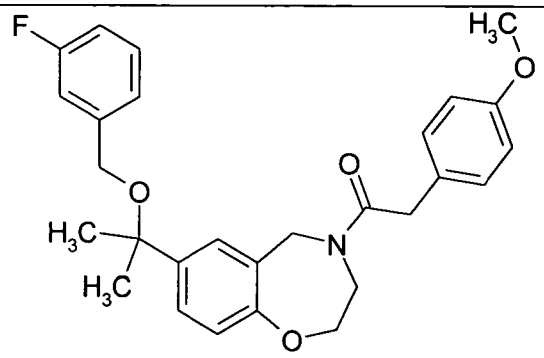
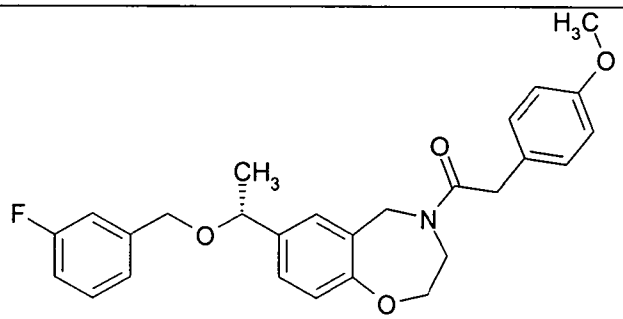
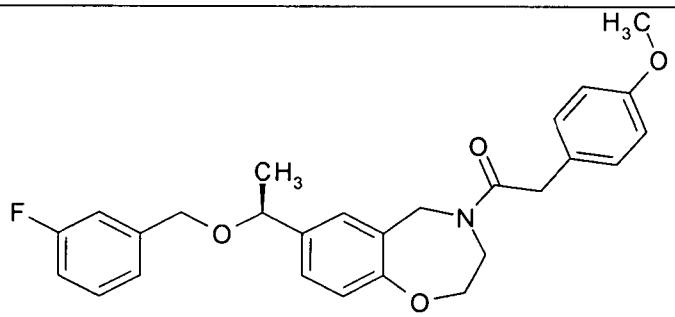
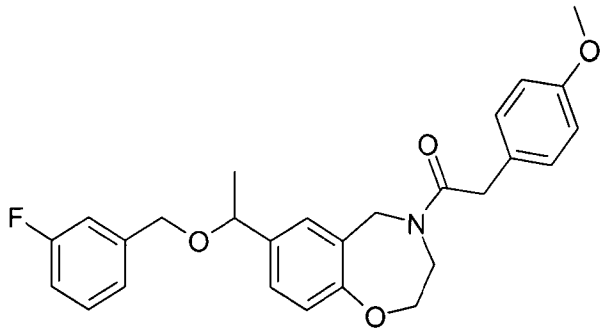
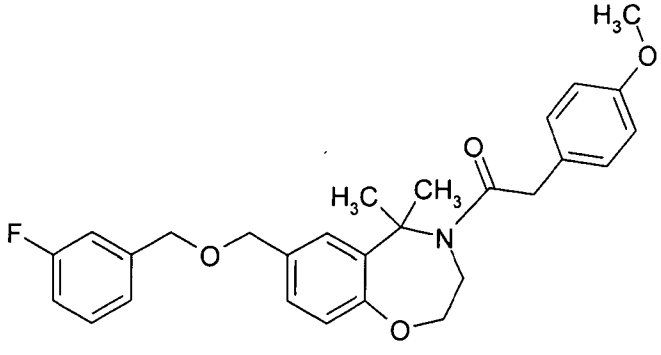
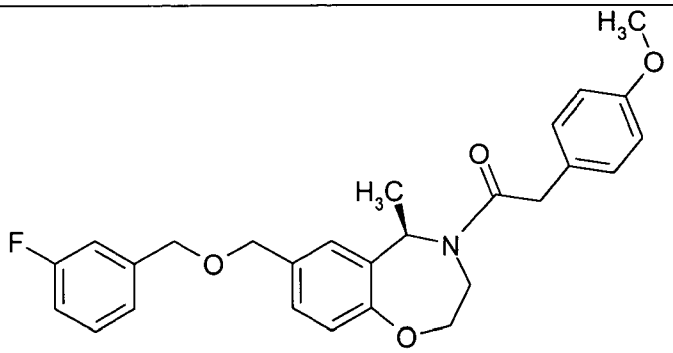
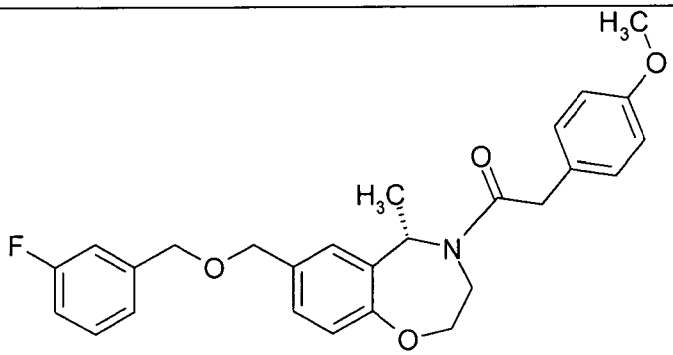
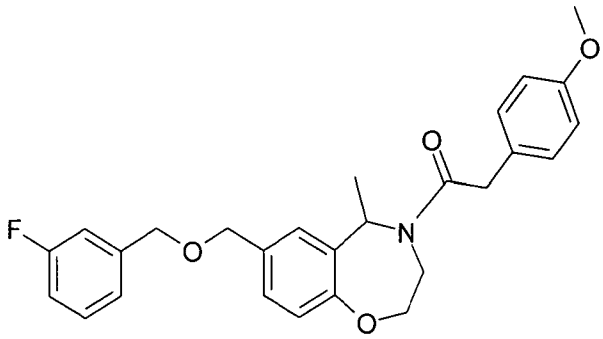
Таблица 5.			
I.2.1-51		MB 463.55; LC MS m/z 465 (M+1)	A
I.2.1-52		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A
I.2.1-53		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A
I.2.1-52/53p		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A
I.2.1-54		MB 463.55; LC MS m/z 465 (M+1)	A

Таблица 5.			
I.2.1-55		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A
I.2.1-56		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A
I.2.1-55/56p		MB 449.53; LC MS m/z 451 (M+1)	A

Структура ряда соединений **I.2.1** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.2.1-06

3.63-3.72 (m, 5H), 3.87 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.45-4.68 (m, 6H), 6.75 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.27-7.48 (m, 4H).

I.2.1-03

4.03 (bs, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.32-7.53 (m, 5H), 7.23 (m, 1H).

I.2.1-21

1.37-1.75 (m, 8H), 3.00 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.55 (m, 5H), 4.17 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 3H), 7.53 (m, 1H).

I.2.1-11

4.00 (bs, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.60 (bs, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.03-7.27 (m, 5H), 7.40 (m, 1H).

I.2.1-10

3.76 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.27-4.76 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 6.96-7.53 (m,10H).

Пример 7. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.2.2.**

Синтез осуществляли в соответствии со схемой 2.

К 0.063 г (0.000211 моль) трифосгена, растворенного в 1 мл дихлорметана, добавляли 1 мл раствора, содержащего соединение ***B1*** (0.00057 моль) и диизопропилэтиламина DIPEA (0.00126 моль, 0.163 г). Перемешивали полученную массу при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 30 мин, а затем добавляли амин **b3** (0.00057 моль) и DIPEA (0.081 г, 0.00063 моль), растворенные в 1 мл дихлорметана. Смесь после перемешивания при комнатной температуре (2 ч) разбавляли 30 мл дихлорметана, промывали 2 н раствором HCl (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 4 см, ширина 1 см). Получили чистые продукты **I.2.2** с выходами 30-70%.

Таким образом, были получены соединения **I.2.2-01 – I.2.2-61/62p**, представленные в Таблице 6.

Таблица 6. Соединения общей формулы I.2.2 данные их LC MS анализа и активности.

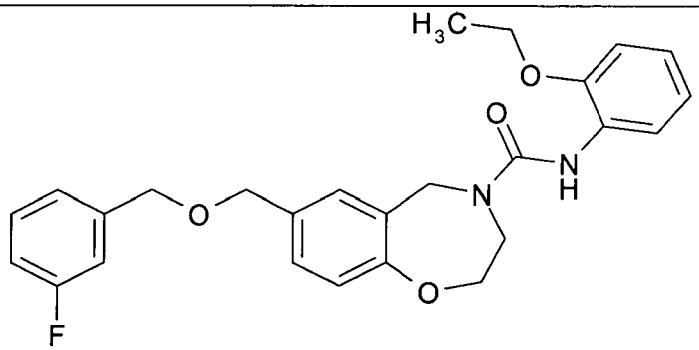
Номер соединения	Структура	MB, LC MS данные	% активации при @10μM
I.2.2-01		**MB 450.52; LC MS m/z 451 (M+1)**	**A**

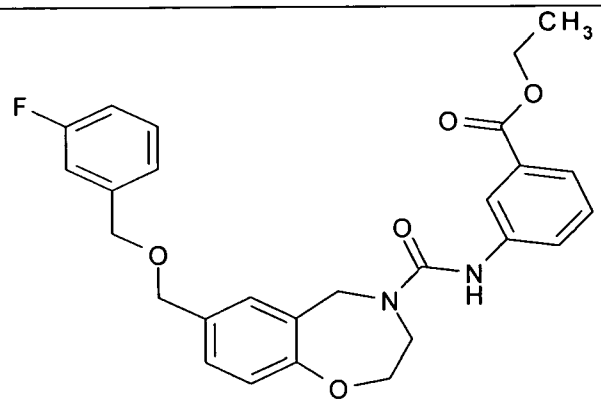
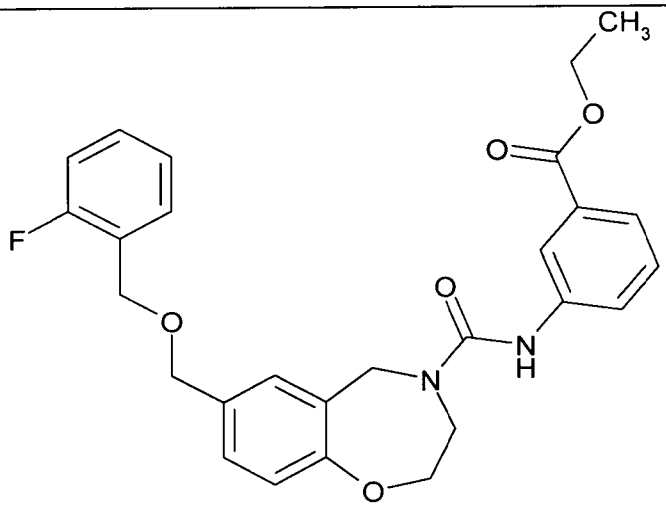
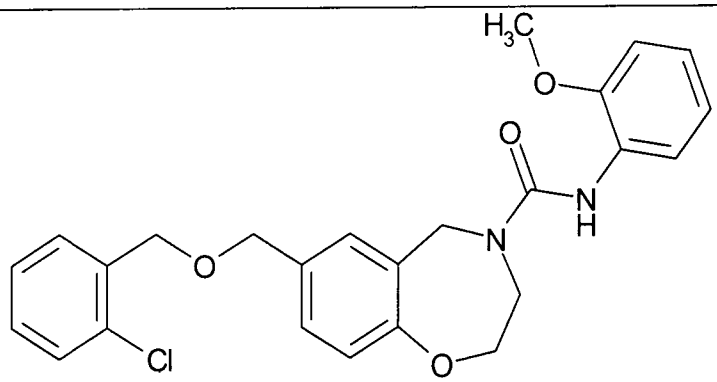
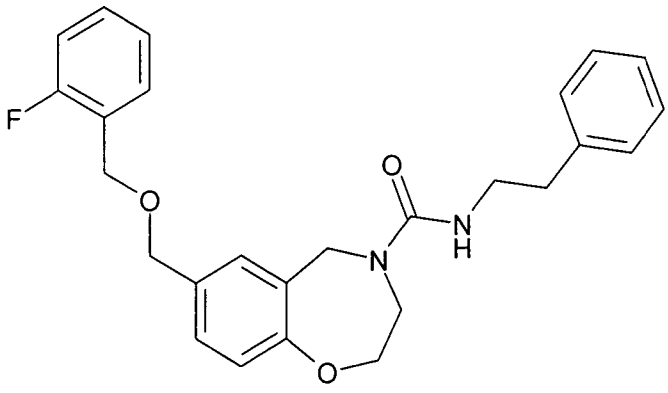
Таблица 6.			
I.2.2-02		MB 478.53; LC MS m/z 479 (M+1)	B
I.2.2-03		MB 478.53; LC MS m/z 479 (M+1)	B
I.2.2-04		MB 452.94; LC MS m/z 454 (M+1)	B
I.2.2-05		MB 434.52; LC MS m/z 435 (M+1)	B

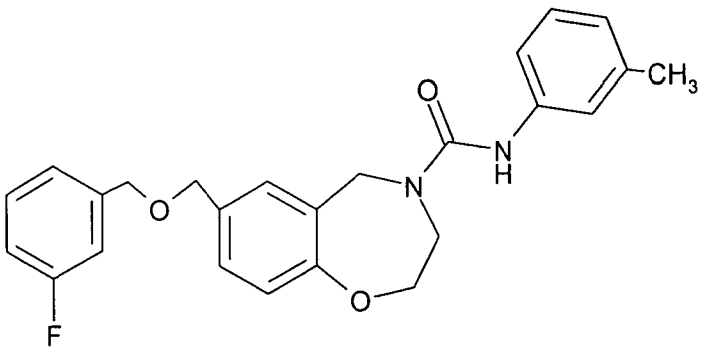
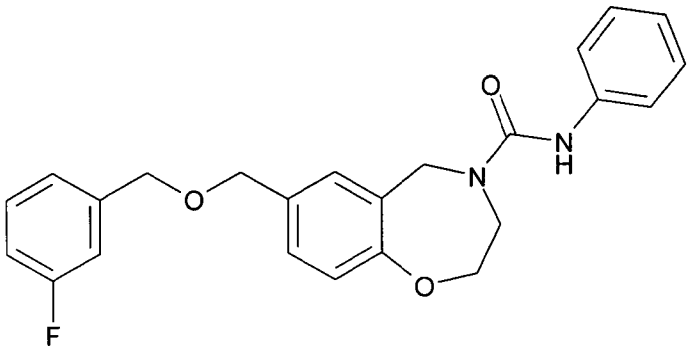
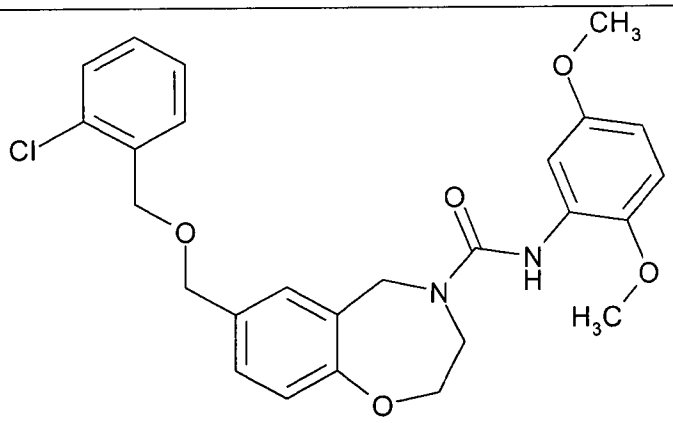
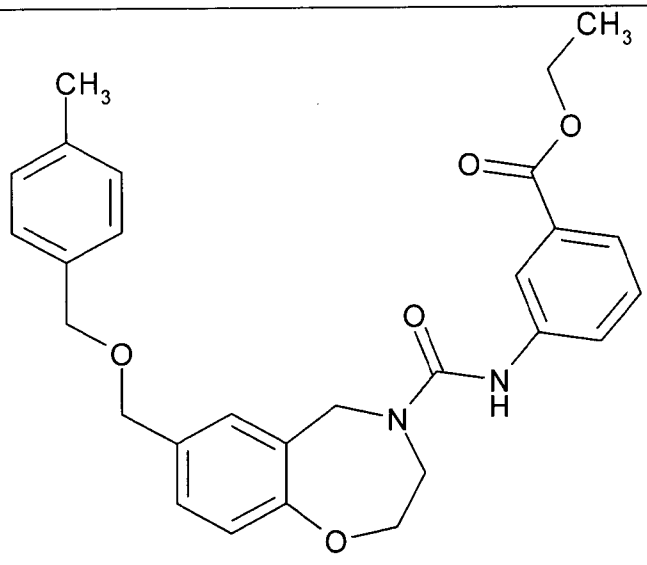
Таблица 6.			
I.2.2-06		MB 420.49; LC MS m/z 421 (M+1)	C
I.2.2-07		MB 406.46; LC MS m/z 407 (M+1)	C
I.2.2-08		MB 482.97; LC MS m/z 484 (M+1)	C
I.2.2-09		MB 474.56; LC MS m/z 475 (M+1)	C

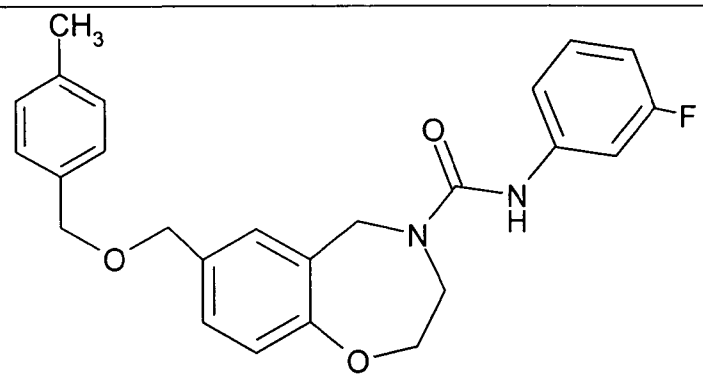
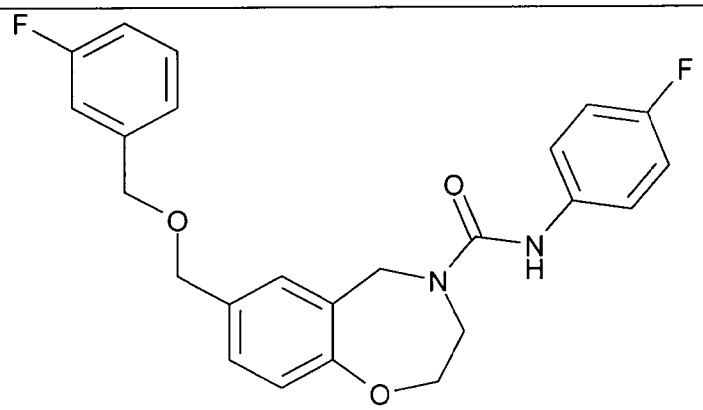
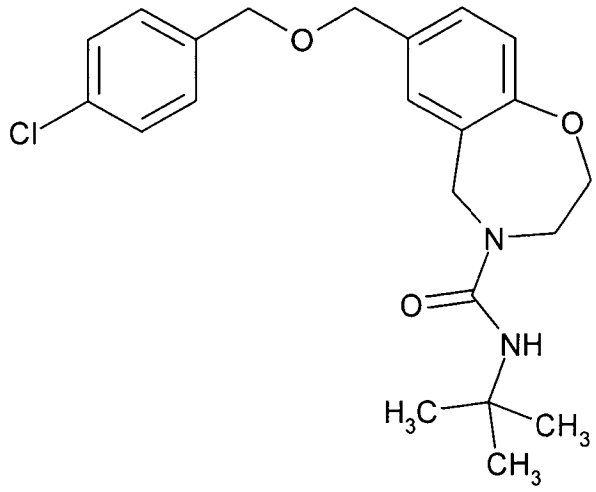
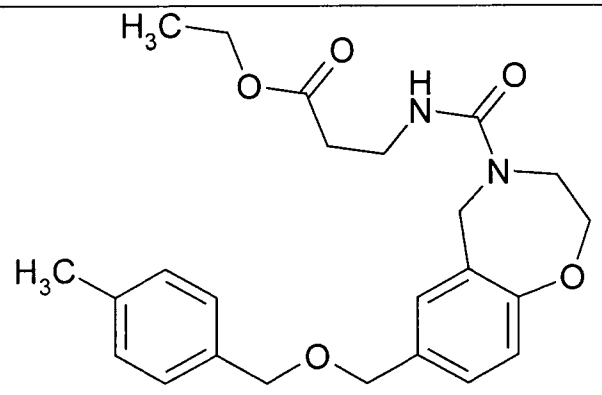
Таблица 6.			
I.2.2-10		MB 420.49; LC MS m/z 421 (M+1)	C
I.2.2-11		MB 424.45; LC MS m/z 425 (M+1)	C
I.2.2-12		MB 402.93; LC MS m/z 403 (M+1)	C
I.2.2-13		MB 426.52; LC MS m/z 427 (M+1)	C

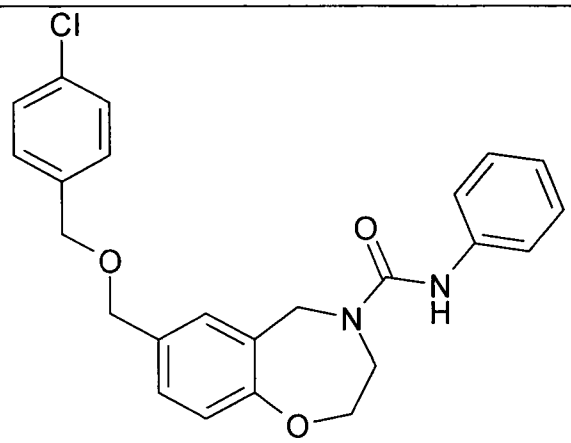
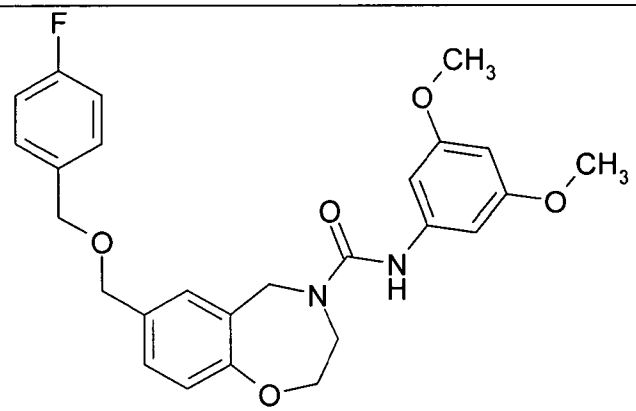
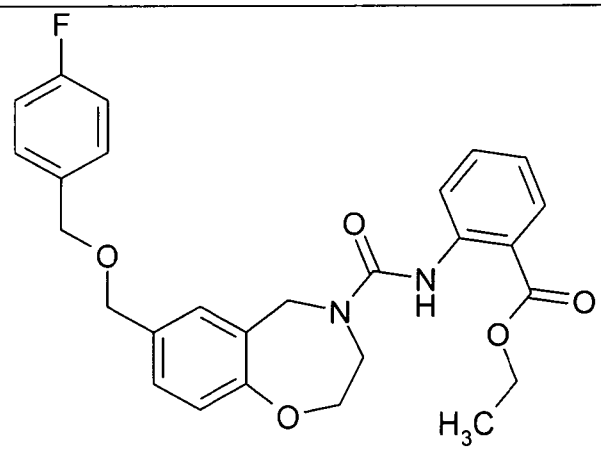
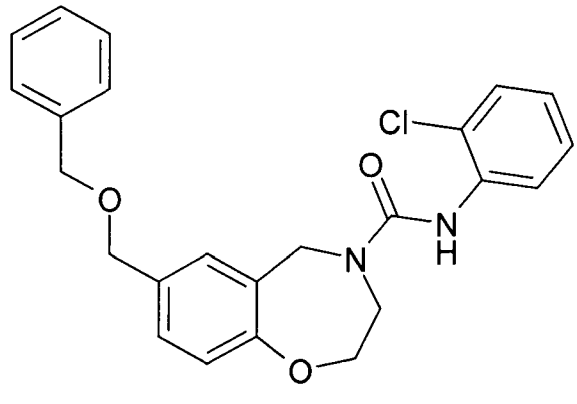
Таблица 6.			
I.2.2-14		MB 422.92; LC MS m/z 424 (M+1)	C
I.2.2-15		MB 466.51; LC MS m/z 467 (M+1)	C
I.2.2-16		MB 478.53; LC MS m/z 479 (M+1)	C
I.2.2-17		MB 422.92; LC MS m/z 424 (M+1)	C

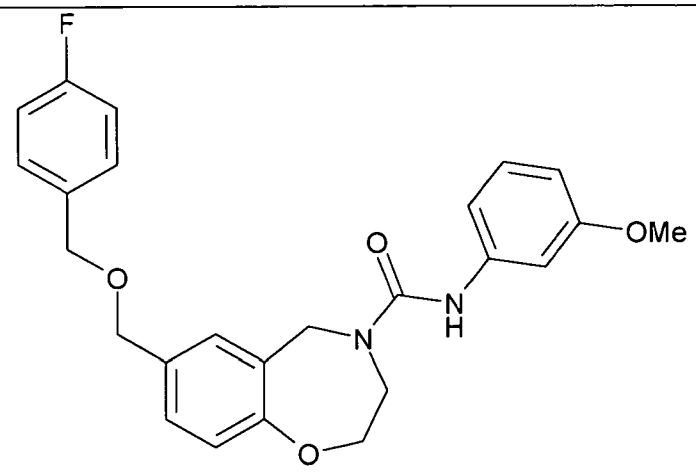
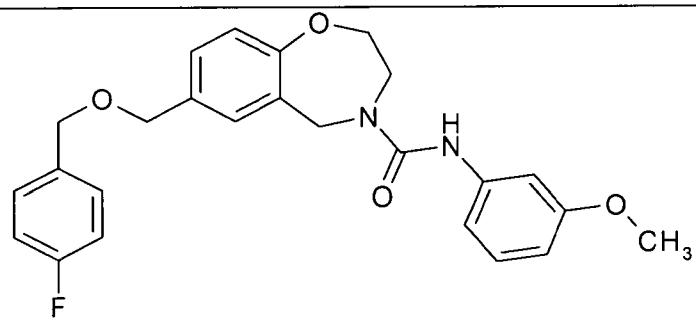
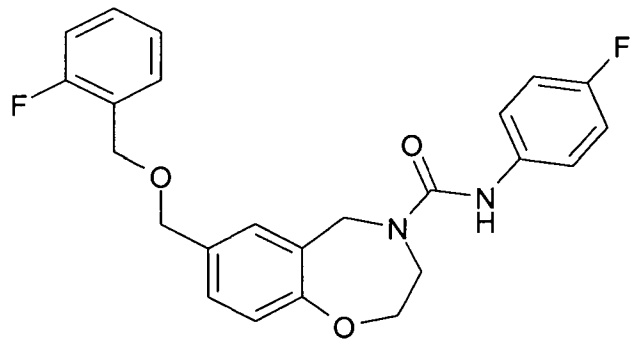
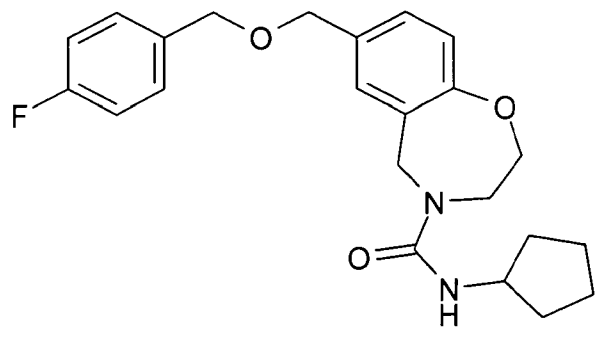
Таблица 6.			
I.2.2-18		MB 436.49; LC MS m/z 437 (M+1)	C
I.2.2-19		MB 436.49; LC MS m/z 437 (M+1)	C
I.2.2-20		MB 424.45; LC MS m/z 425 (M+1)	C
I.2.2-21		MB 398.48; LC MS m/z 399 (M+1)	C

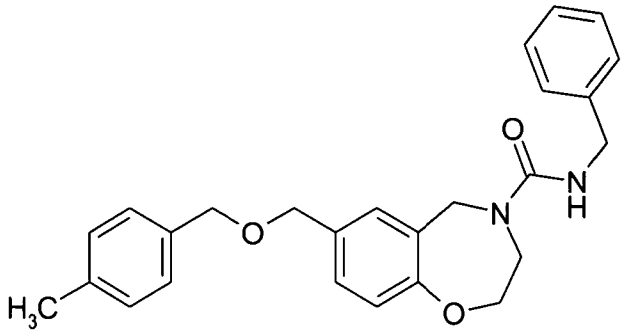
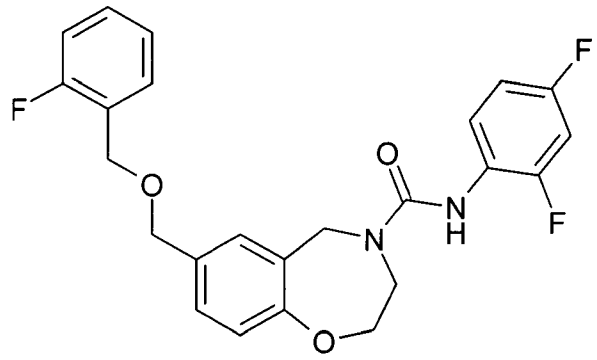
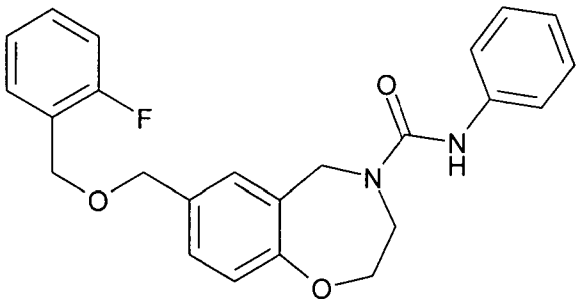
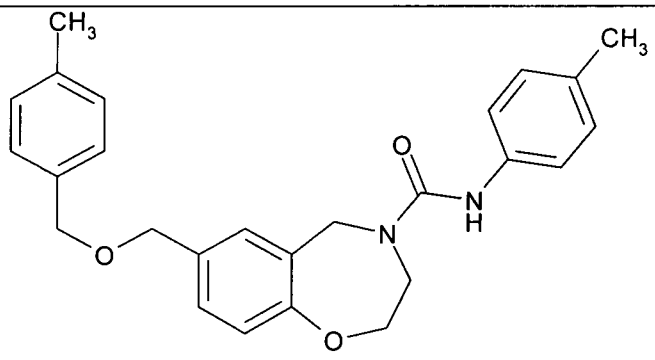
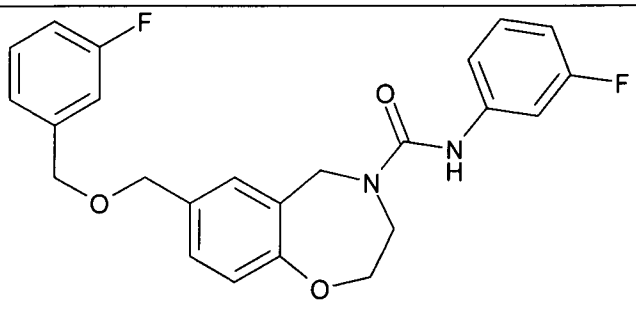
Таблица 6.			
I.2.2-22		MB 416.53; LC MS m/z 417 (M+1)	D
I.2.2-23		MB 442.44; LC MS m/z 443 (M+1)	D
I.2.2-24		MB 406.46; LC MS m/z 407 (M+1)	D
I.2.2-25		MB 416.53; LC MS m/z 417 (M+1)	D
I.2.2-26		MB 424.45; LC MS m/z 425 (M+1)	D

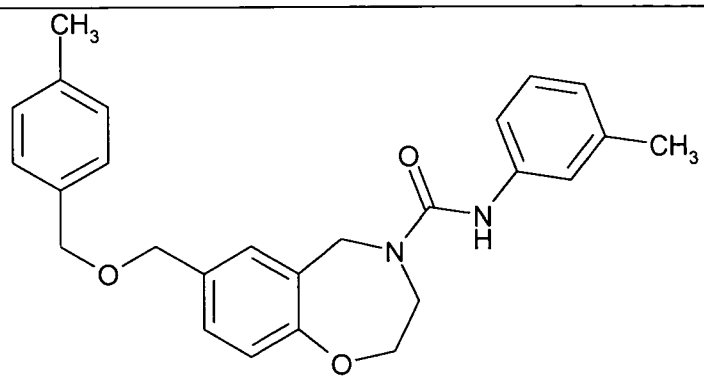
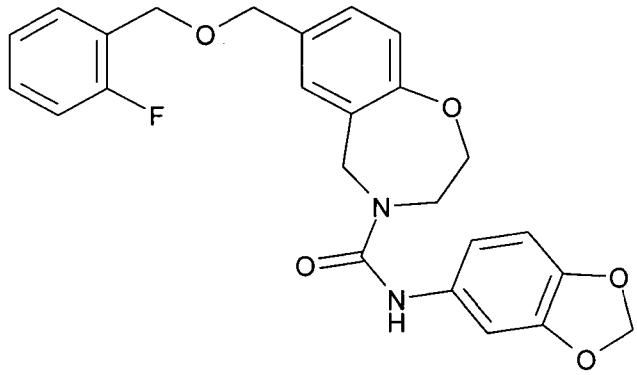
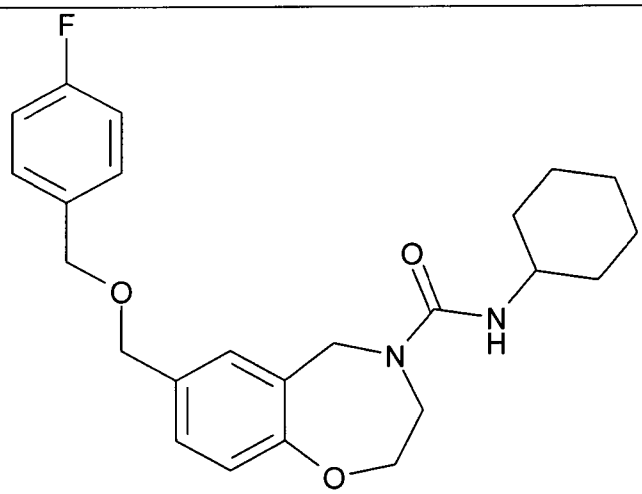
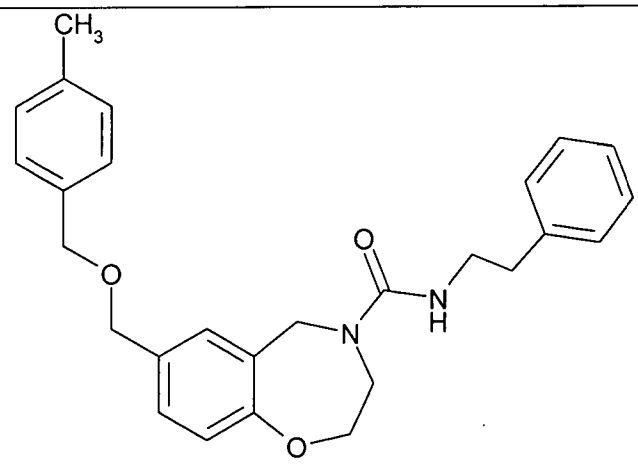
Таблица 6.			
I.2.2-27		MB 416.53; LC MS m/z 417 (M+1)	D
I.2.2-28		MB 450.47; LC MS m/z 451 (M+1)	D
I.2.2-29		MB 412.51; LC MS m/z 413 (M+1)	D
I.2.2-30		MB 430.55; LC MS m/z 431 (M+1)	D

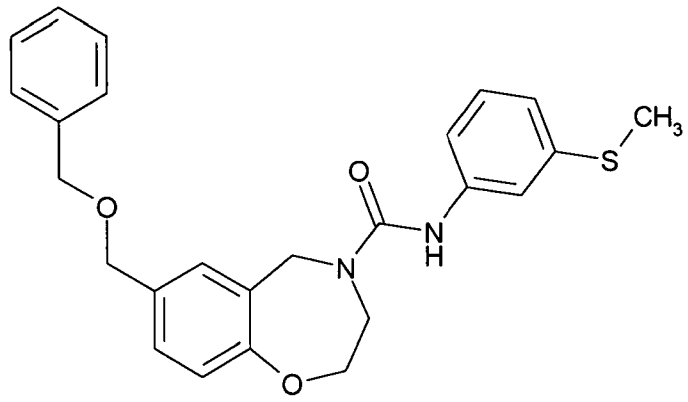
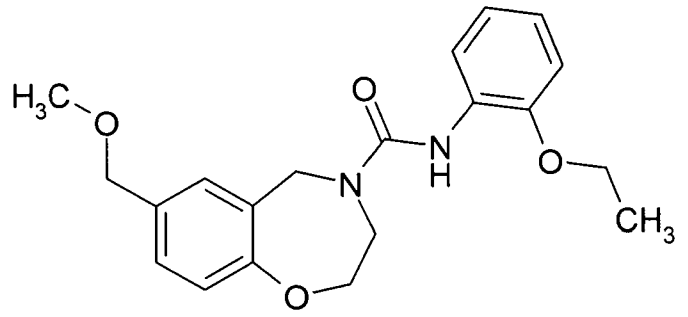
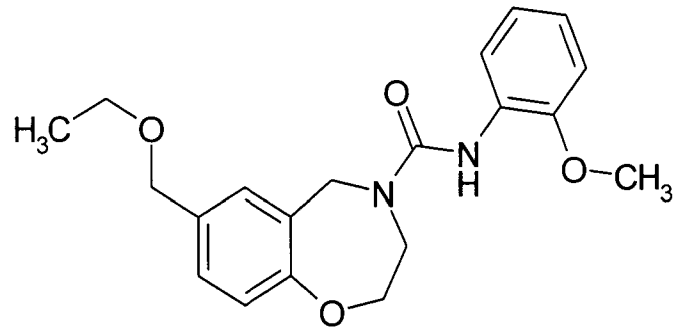
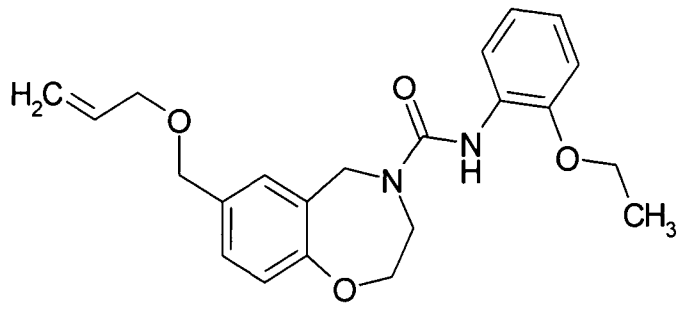
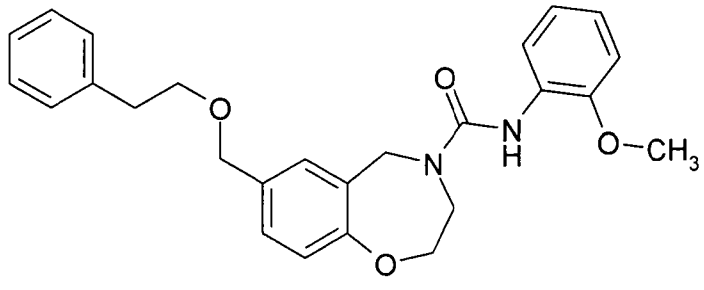
Таблица 6.			
I.2.2-31		MB 434.56; LC MS m/z 436 (M+1)	D
I.2.2-32		MB 356.43; LC MS m/z 357 (M+1)	B
I.2.2-33		MB 356.43; LC MS m/z 357 (M+1)	B
I.2.2-34		MB 382.46; LC MS m/z 383 (M+1)	B
I.2.2-35		MB 432.52; LC MS m/z 434 (M+1)	A

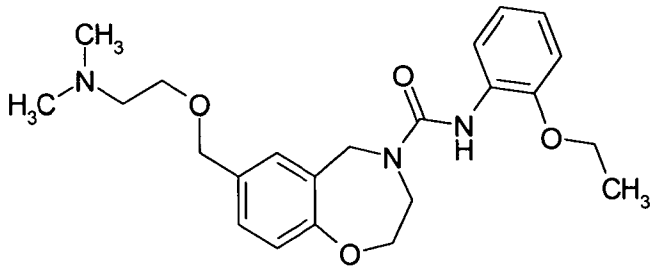
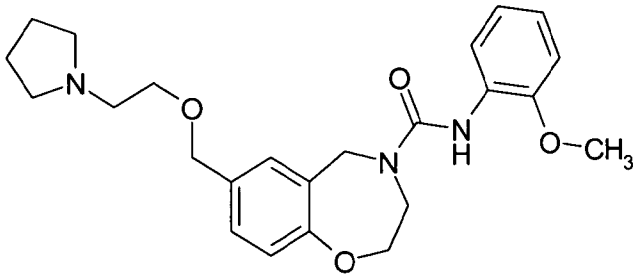
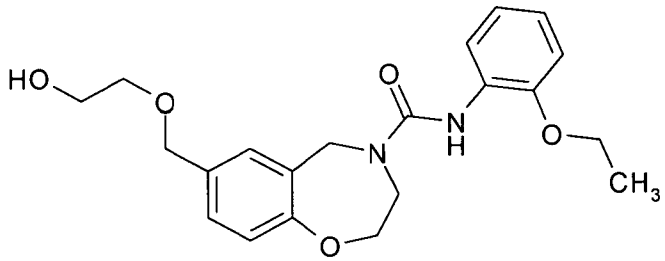
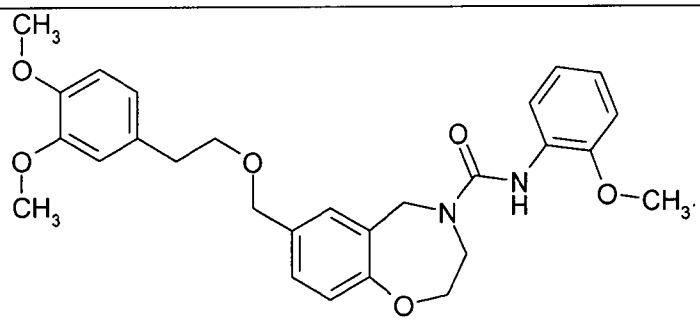
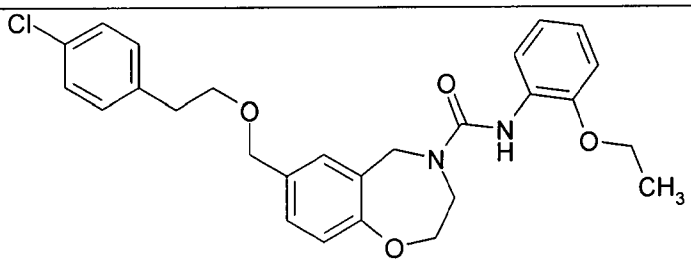
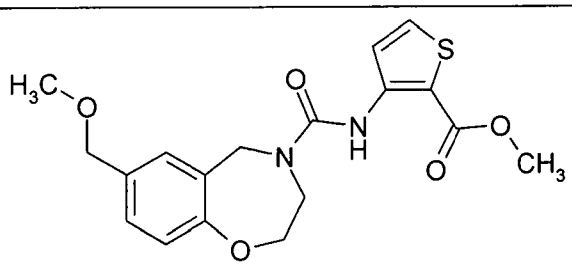
Таблица 6.			
I.2.2-36		MB 413.52; LC MS m/z 415 (M+1)	A
I.2.2-37		MB 425.53; LC MS m/z 427 (M+1)	A
I.2.2-38		MB 386.45; LC MS m/z 387 (M+1)	A
I.2.2-39		MB 492.58; LC MS m/z 494 (M+1)	A
I.2.2-40		MB 480.99; LC MS m/z 482 (M+1)	A
I.2.2-41		MB 376.43; LC MS m/z 377 (M+1)	B

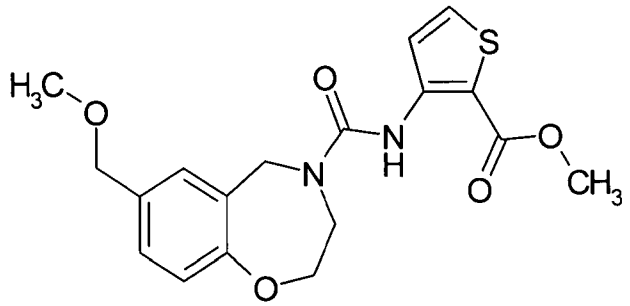
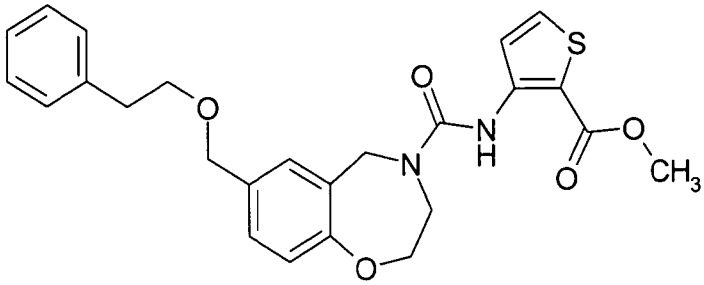
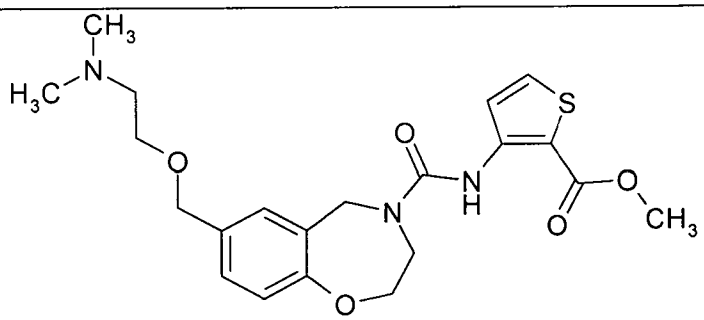
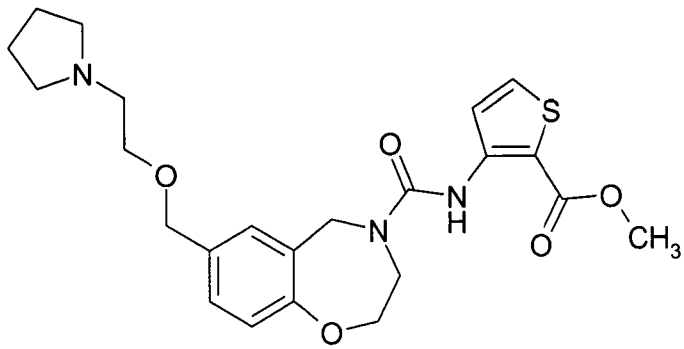
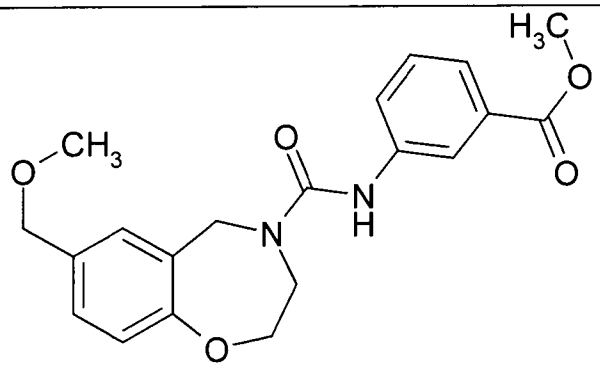
Таблица 6.			
I.2.2-42		MB 402.47; LC MS m/z 403 (M+1)	B
I.2.2-43		MB 466.56; LC MS m/z 468 (M+1)	A
I.2.2-44		MB 433.53; LC MS m/z 435 (M+1)	A
I.2.2-45		MB 459.57; LC MS m/z 461 (M+1)	A
I.2.2-46		MB 370.41; LC MS m/z 371 (M+1)	B

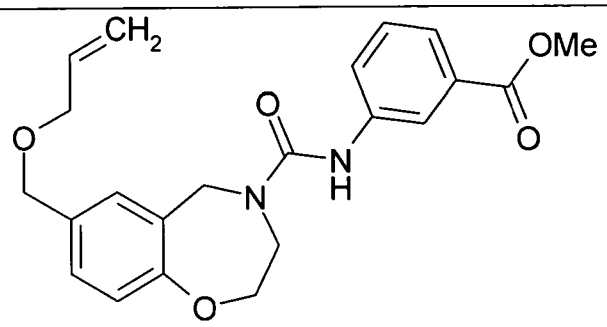
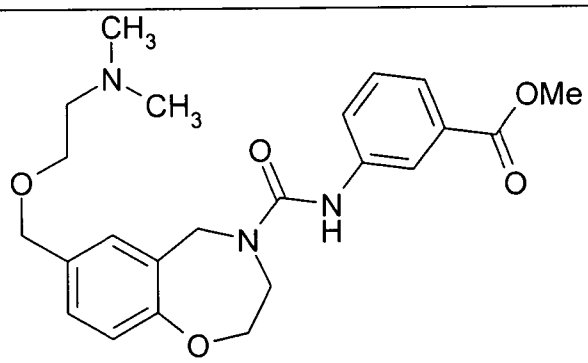
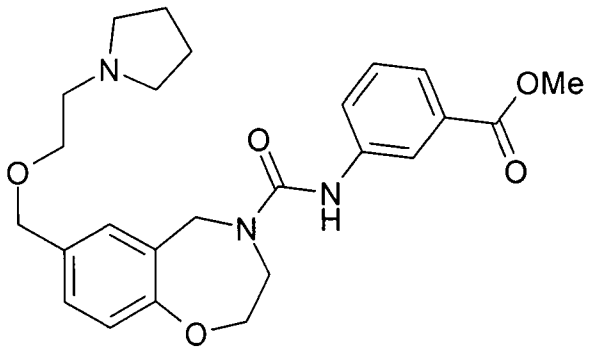
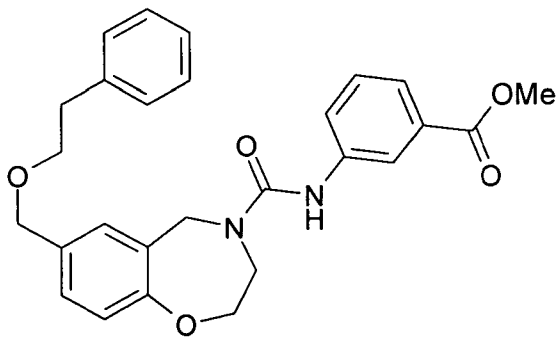
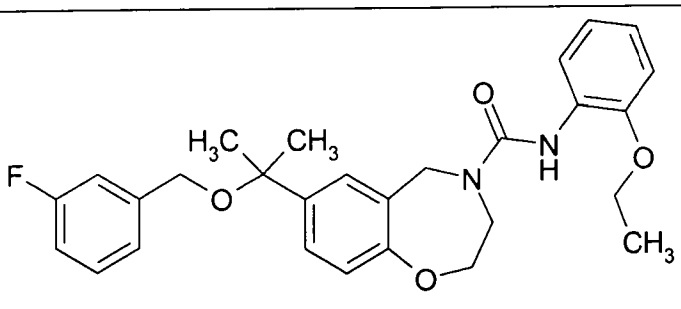
Таблица 6.			
I.2.2-47		MB 396.45; LC MS m/z 397 (M+1)	B
I.2.2-48		MB 427.50; LC MS m/z 428 (M+1)	A
I.2.2-49		MB 453.54; LC MS m/z 455 (M+1)	A
I.2.2-50		MB 460.53; LC MS m/z 462 (M+1)	A
I.2.2-51		MB 478.57; LC MS m/z 480 (M+1)	A

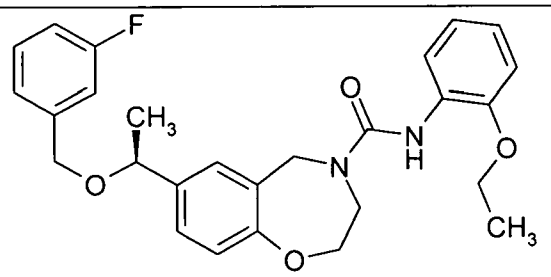
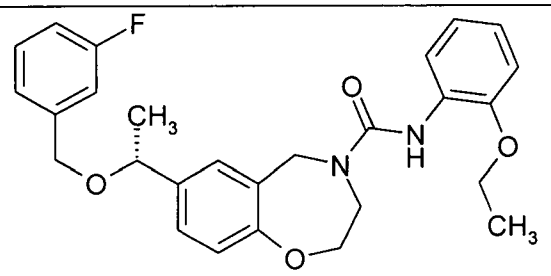
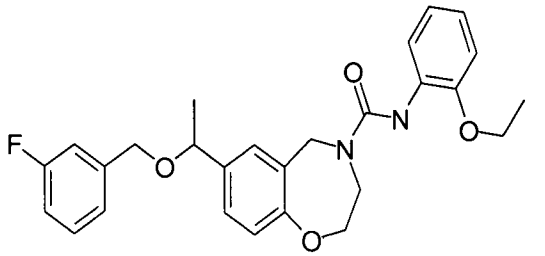
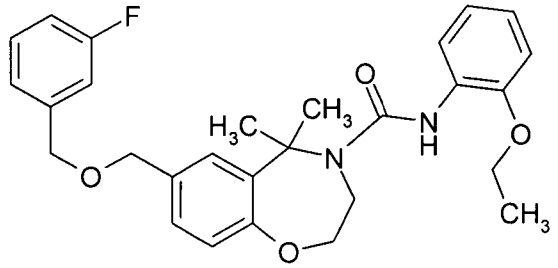
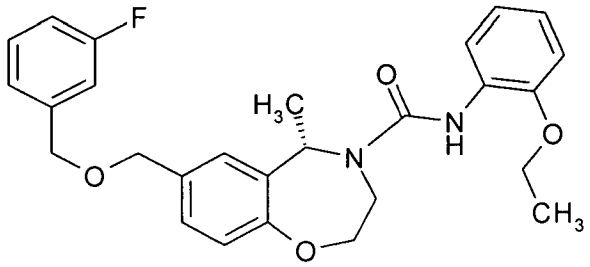
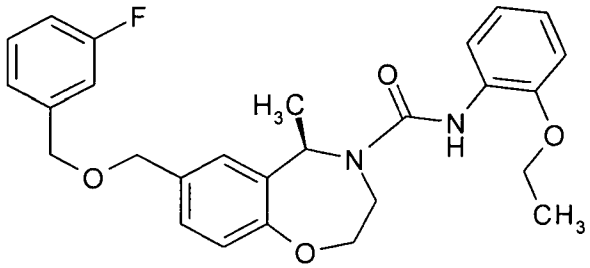
Таблица 6.			
I.2.2-52		MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)	A
I.2.2-53		MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)	A
I.2.2-52/53p		MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)	A
I.2.2-54		MB 478.57; LC MS m/z 480 (M+1)	A
I.2.2-55		MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)	A
I.2.2-56		MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)	A

Таблица 6.

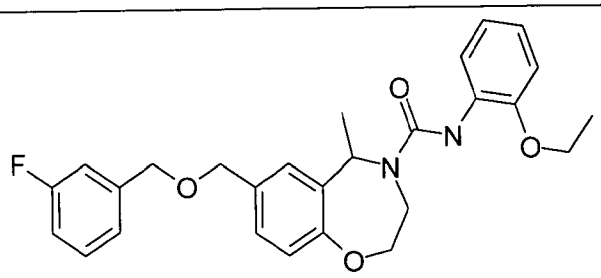
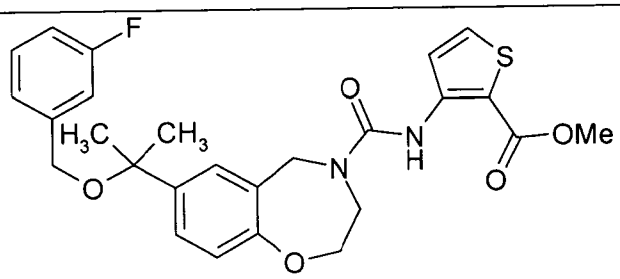
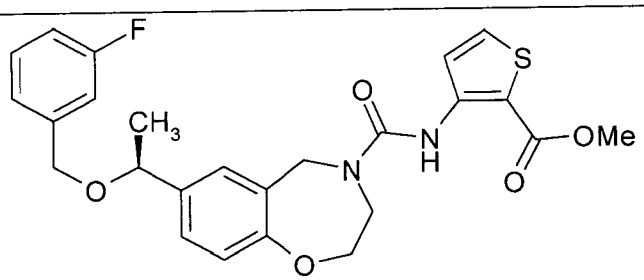
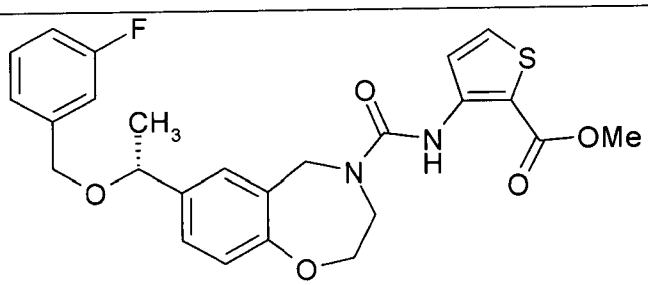
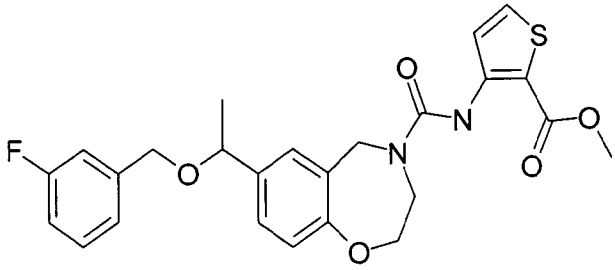
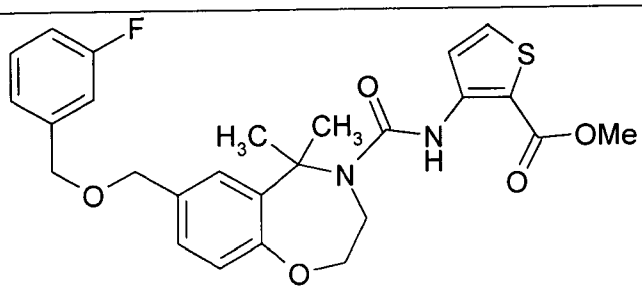
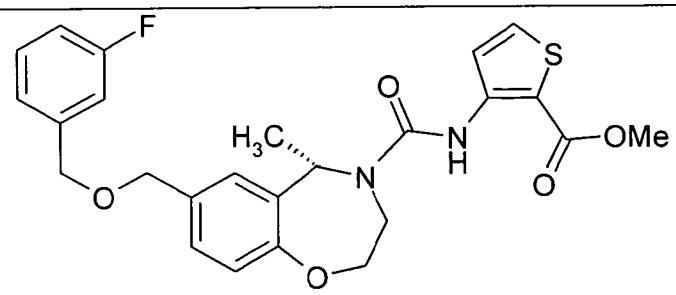
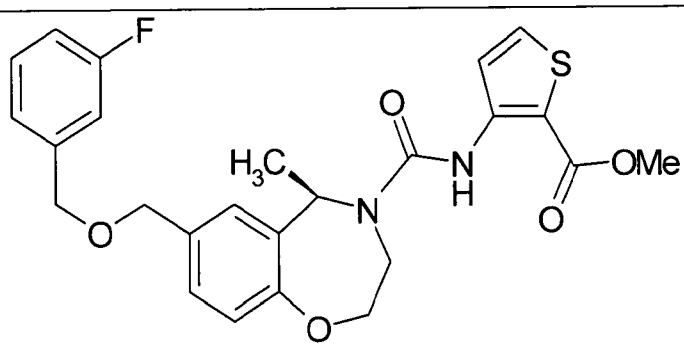
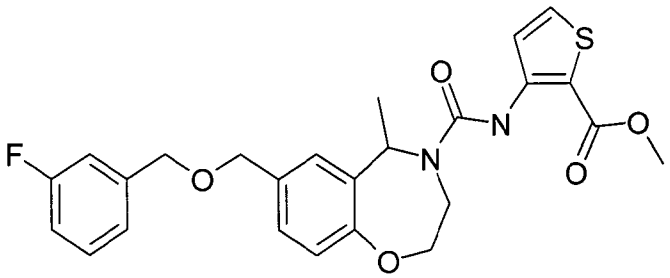
I.2.2-55/56		**MB 464.54; LC MS m/z 466 (M+1)**	**A**
I.2.2-57		**MB 498.58; LC MS m/z 500 (M+1)**	**A**
I.2.2-58		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**
I.2.2-59		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**
I.2.2-58/59p		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**
I.2.2-60		**MB 498.58; LC MS m/z 500 (M+1)**	**A**

Таблица 6.			
I.2.2-61		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**
I.2.2-62		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**
I.2.2-61/62p		**MB 484.55; LC MS m/z 486 (M+1)**	**A**

Структура ряда соединений **I.2.2** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.2.2-04

3.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.86 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.26-7.71 (m, 7H).

I.2.2-08

3.56 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27-7.59 (m, 7H).

I.2.2-07

3.57 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.05-7.47 (m, 7H), 7.40 (m, 4H), 8.51 (s, 1H).

I.2.2-02

3.29 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.06-7.19 (m, 4H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

I.2.2-05

2.66 (t, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.46-4.57 (m, 6H), 6.67 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.07-7.43 (m, 10H), 7.48 (t, 1H).

Пример 8. Общий метод синтеза соединений общей формулы **I.2.3.**

Синтез осуществляли в соответствии со схемой 2.

Соединение ***B1*** (0.001 моль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли триэтиламин (0.002 моль, 0.202 г) и при интенсивном перемешивании осторожно добавляли 0.0012 моль сульфохлорида **b4**. После 5 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную массу разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали 2 н раствором соляной кислоты (2×15 мл), высушивали над сульфатом натрия и хроматографировали смесью CH2Cl2/EtOH (высота колонки 5 см, ширина 1 см). Получали чистые продукты **I.2.3** с выходами 50-65%.

Таким образом, были получены соединения **I.2.3-01 – I.2.3-61/62p**, представленные в Таблице 7.

Таблица 7. Соединения общей формулы I.2.3 данные их LC MS анализа и активности.

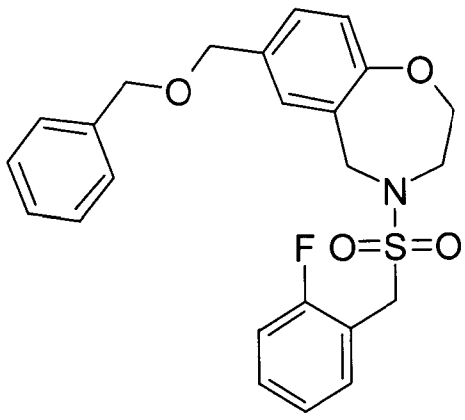
Номер соединения	Структура	MB, LC MS данные	% активации при @10μM
I .2.3-01		MB 441.53; LC MS m/z 442 (M+1)	B

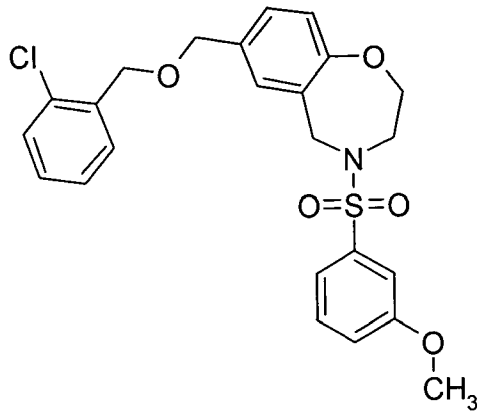
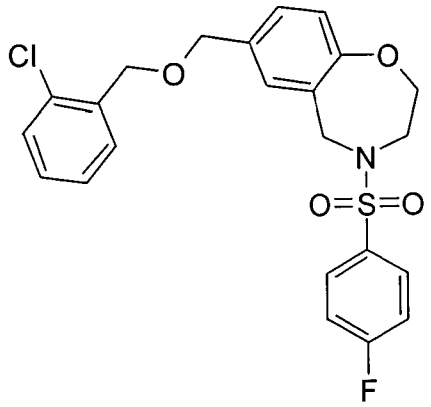
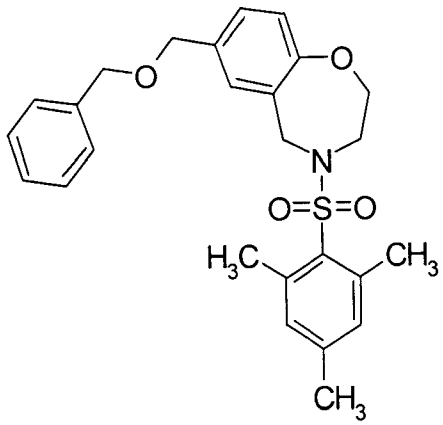
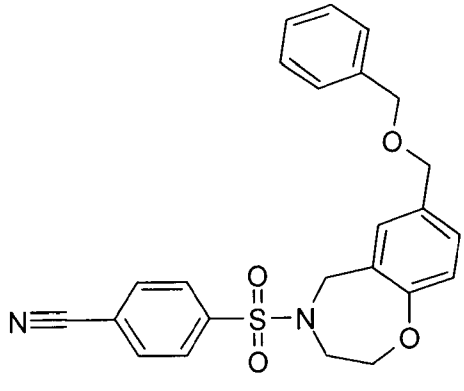
Таблица 7.			
I.2.3-02		MB 473.98; LC MS m/z 475 (M+1)	B
I.2.3-03		MB 461.94; LC MS m/z 463 (M+1)	B
I.2.3-04		MB 451.59; LC MS m/z 452 (M+1)	B
I.2.3-05		MB 434.52; LC MS m/z 435 (M+1)	B

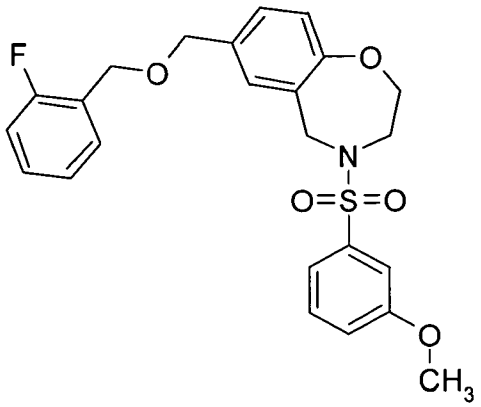
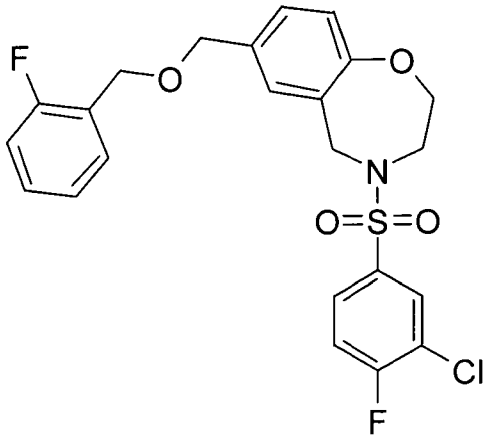
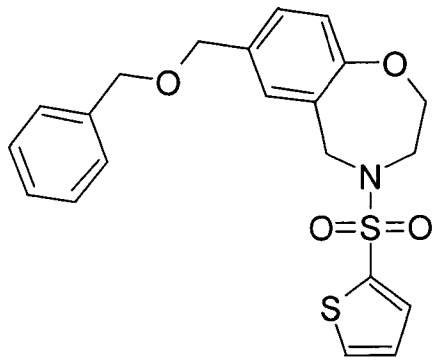
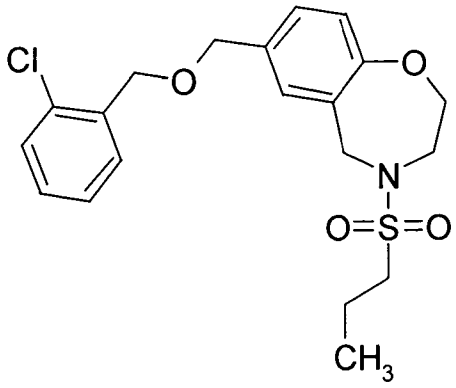
Таблица 7.			
I.2.3-06		MB 457.53; LC MS m/z 458 (M+1)	B
I.2.3-07		MB 479.93; LC MS m/z 481 (M+1)	C
I.2.3-08		MB 415.53; LC MS m/z 416 (M+1)	B
I.2.3-09		MB 409.94; LC MS m/z 411 (M+1)	C

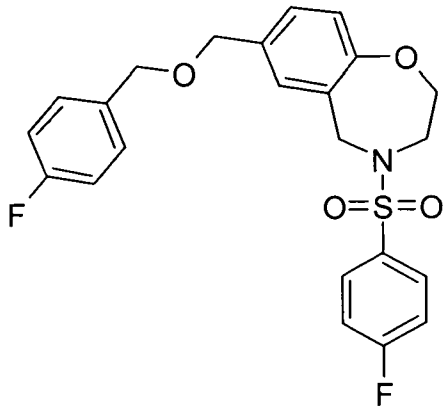
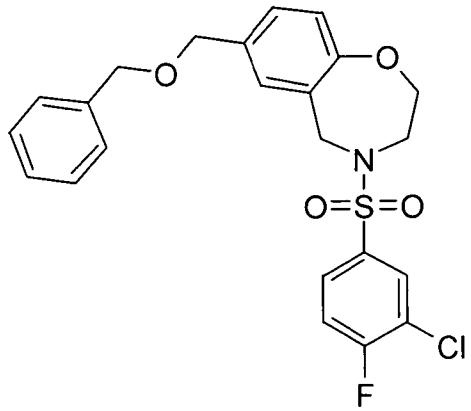
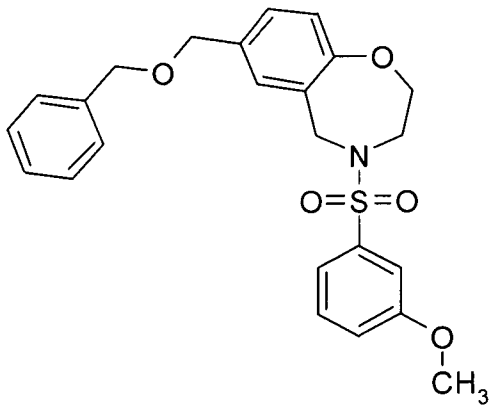
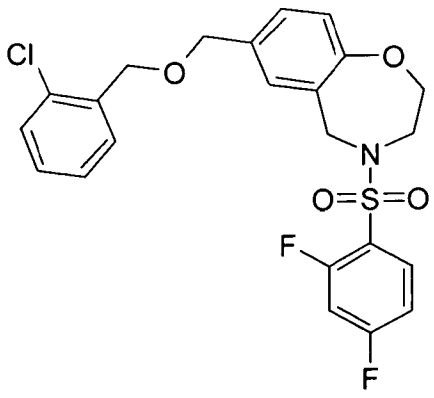
Таблица 7.			
I.2.3-10		MB 445.49; LC MS m/z 446 (M+1)	B
I.2.3-11		MB 461.94; LC MS m/z 463 (M+1)	B
I.2.3-12		MB 439.54; LC MS m/z 440 (M+1)	C
I.2.3-13		MB 479.93; LC MS m/z 481 (M+1)	B

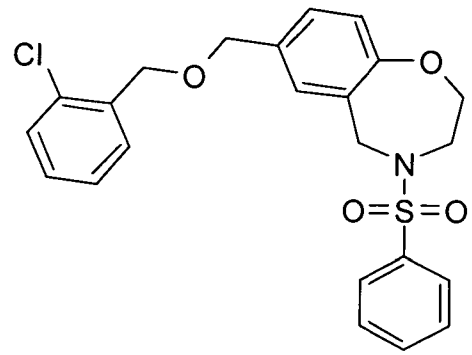
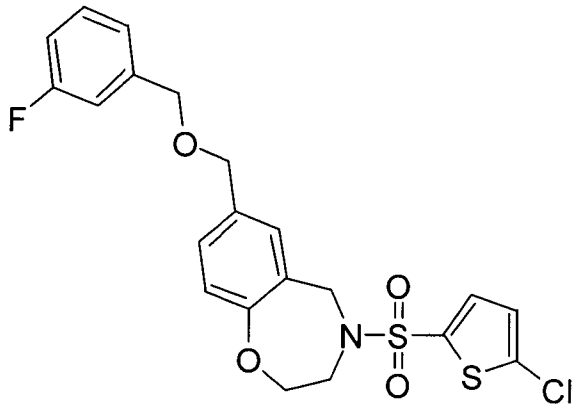
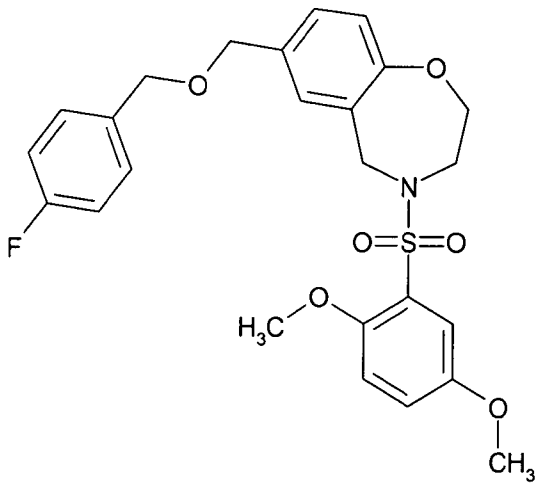
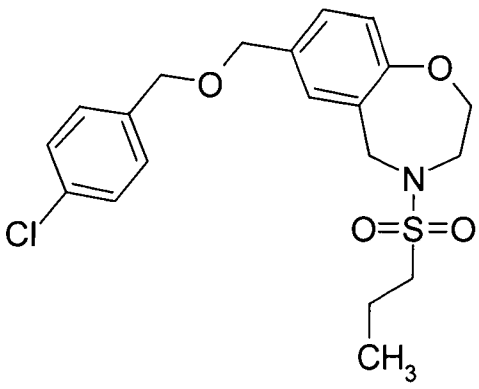
Таблица 7.			
I.2.3-14		MB 443.95; LC MS m/z 445 (M+1)	B
I.2.3-15		MB 467.97; LC MS m/z 469 (M+1)	B
I.2.3-16		MB 487.55; LC MS m/z 488 (M+1)	B
I.2.3-17		MB 409.94; LC MS m/z 411 (M+1)	C

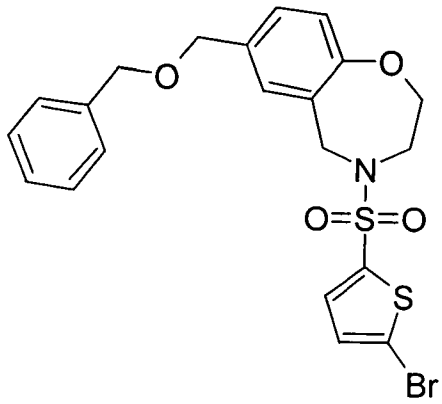
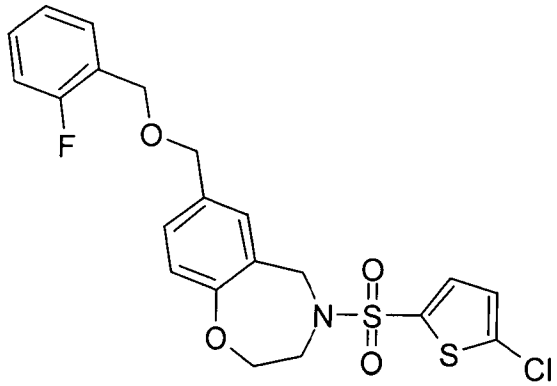
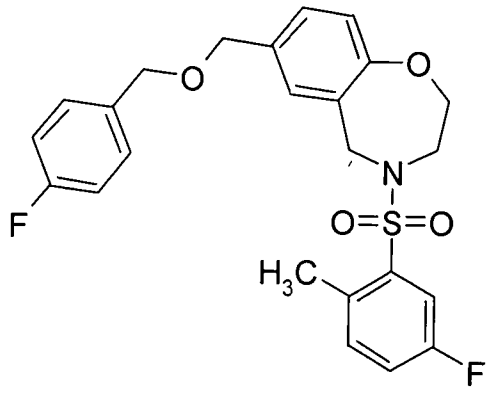
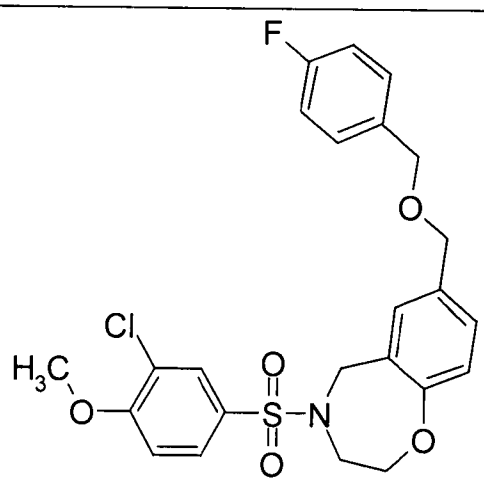
Таблица 7.			
I.2.3-18		MB 494.43; LC MS m/z 495 (M+1)	C
I.2.3-19		MB 467.97; LC MS m/z 469 (M+1)	B
I.2.3-20		MB 459.52; LC MS m/z 460 (M+1)	C
I.2.3-21		MB 491.97; LC MS m/z 493 (M+1)	B

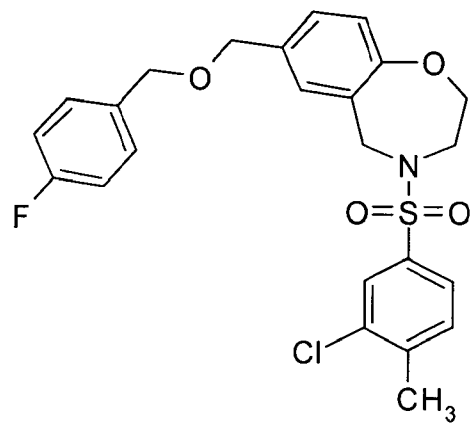
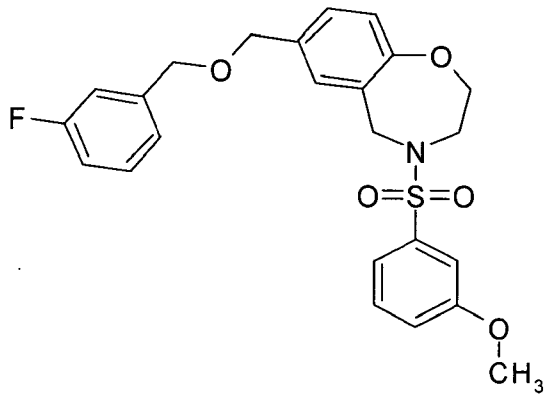
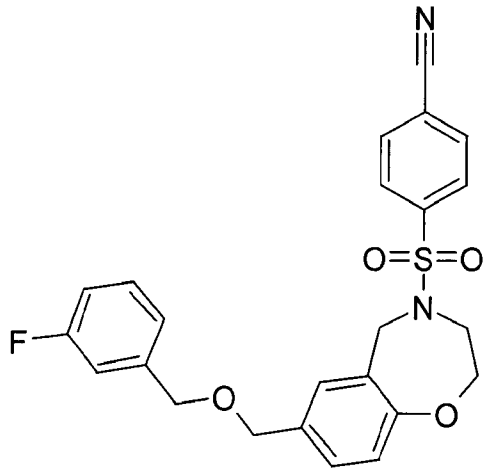
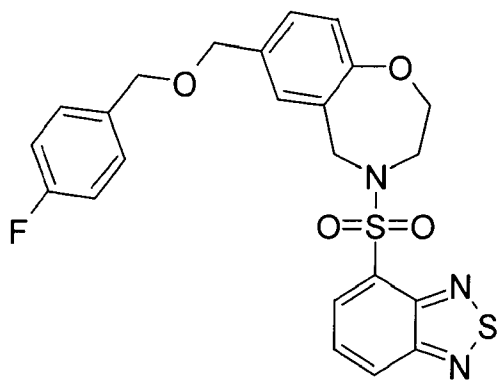
Таблица 7.			
I.2.3-22		MB 475.97; LC MS m/z 477 (M+1)	B
I.2.3-23		MB 457.53; LC MS m/z 458 (M+1)	C
I.2.3-24		MB 452.51; LC MS m/z 453 (M+1)	C
I.2.3-25		MB 485.56; LC MS m/z 486 (M+1)	C

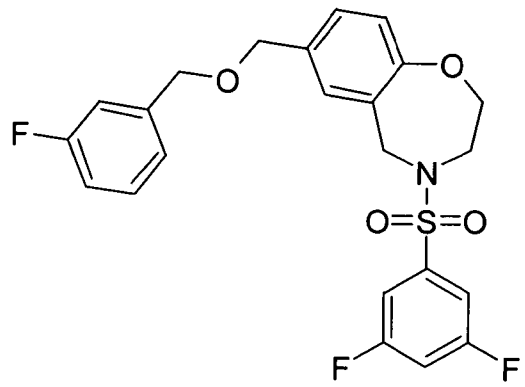
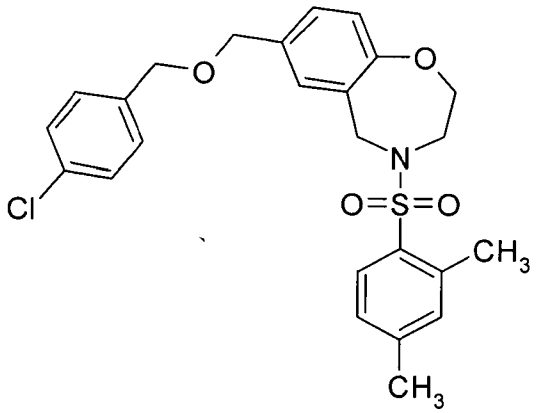
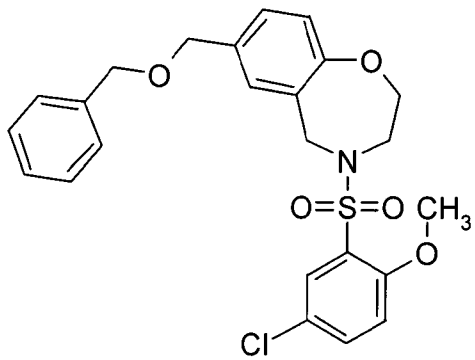
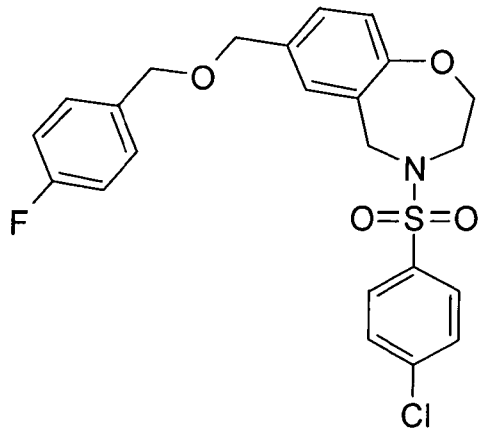
Таблица 7.			
I.2.3-26		MB 463.48; LC MS m/z 464 (M+1)	C
I.2.3-27		MB 472.01; LC MS m/z 473 (M+1)	C
I.2.3-28		MB 473.98; LC MS m/z 475 (M+1)	D
I.2.3-29		MB 461.94; LC MS m/z 463 (M+1)	D

Таблица 7.

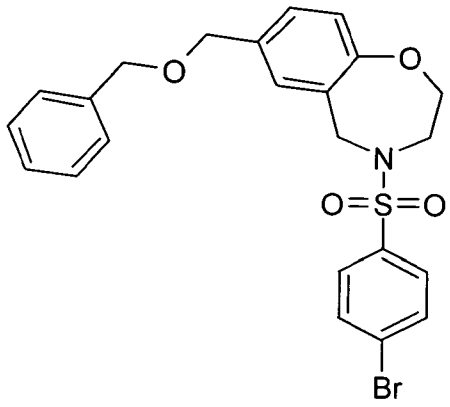
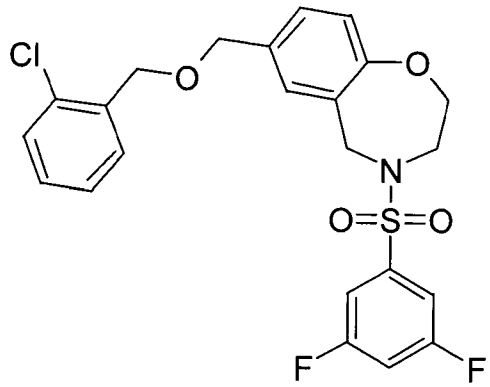
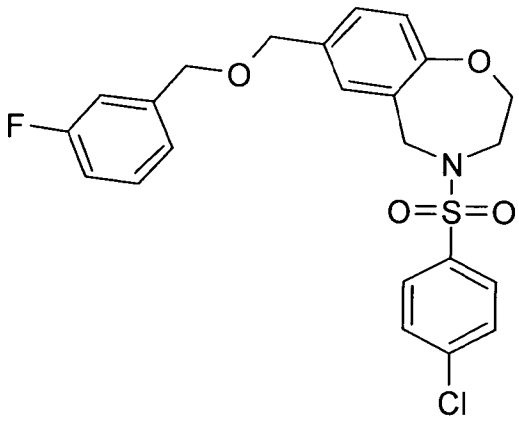
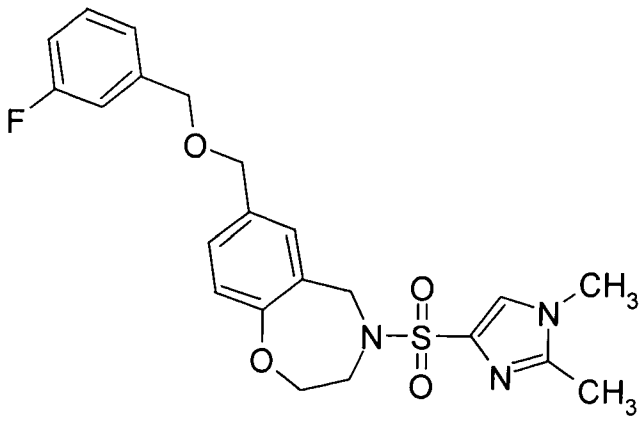
I.2.3-30		**MB 478.40; LC MS m/z 479 (M+1)**	**D**
I.2.3-31		**MB 479.93; LC MS m/z 481 (M+1)**	**D**
I.2.3-32		**MB 461.94; LC MS m/z 463 (M+1)**	**D**
I.2.3-33		**MB 445.52; LC MS m/z 446 (M+1)**	**D**

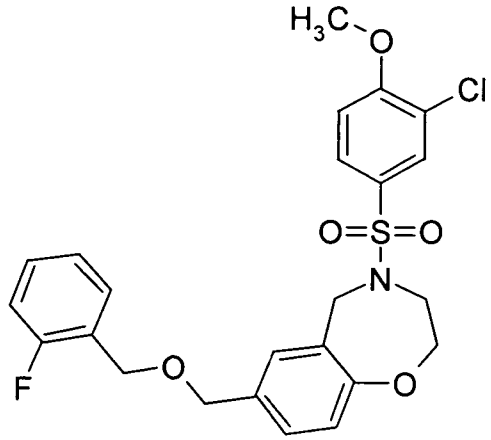
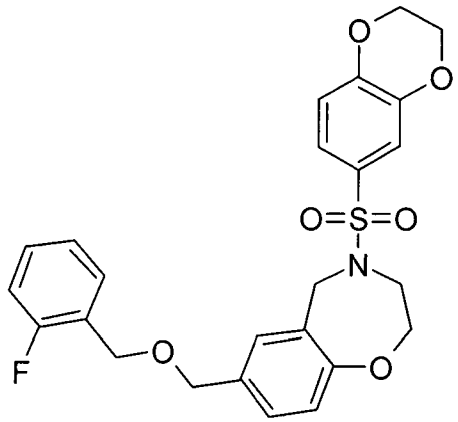
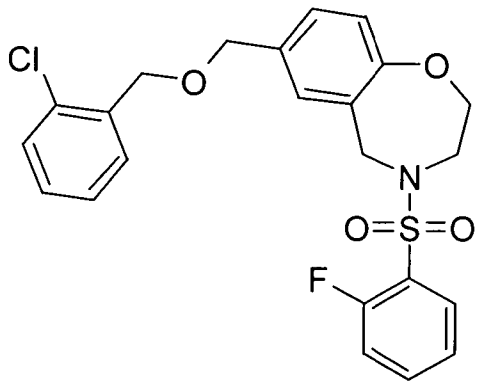
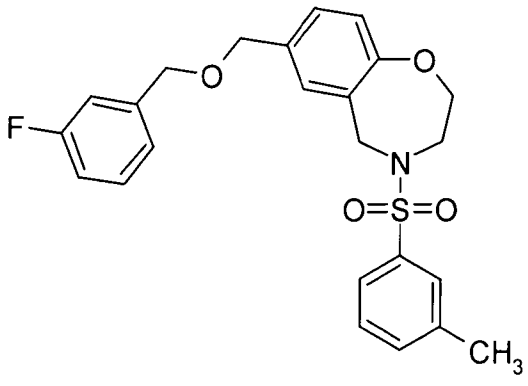
Таблица 7.			
I.2.3-34		MB 491.97; LC MS m/z 493 (M+1)	D
I.2.3-35		MB 485.54; LC MS m/z 486 (M+1)	D
I.2.3-36		MB 461.94; LC MS m/z 463 (M+1)	D
I.2.3-37		MB 441.53; LC MS m/z 442 (M+1)	D

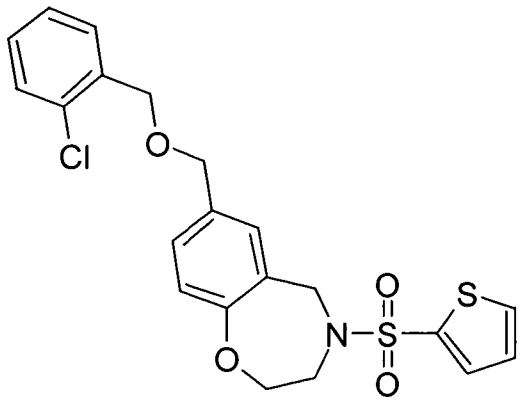
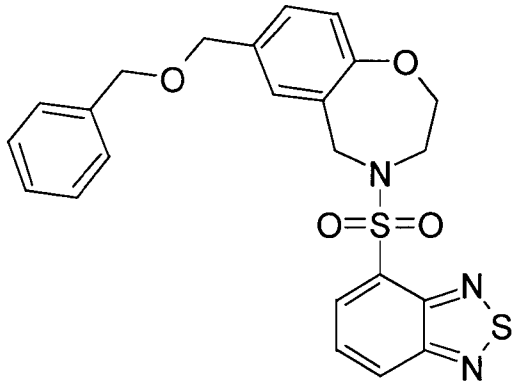
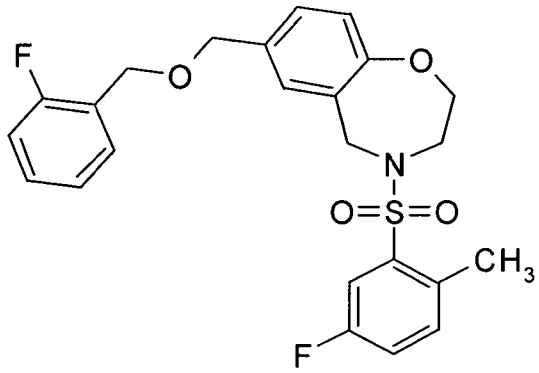
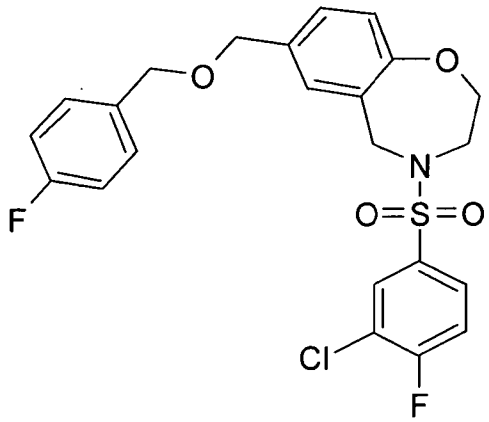
Таблица 7.			
I.2.3-38		MB 449.98; LC MS m/z 451 (M+1)	D
I.2.3-39		MB 467.57; LC MS m/z 468 (M+1)	D
I.2.3-40		MB 459.52; LC MS m/z 460 (M+1)	D
I.2.3-41		MB 479.93; LC MS m/z 481 (M+1)	D

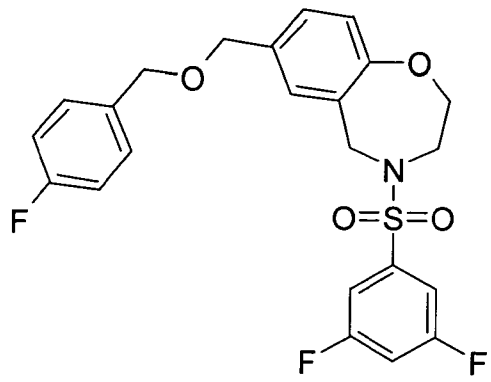
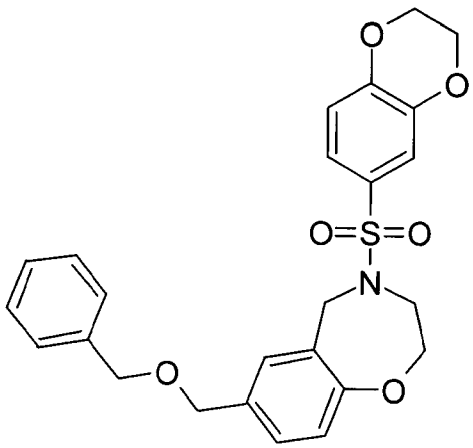
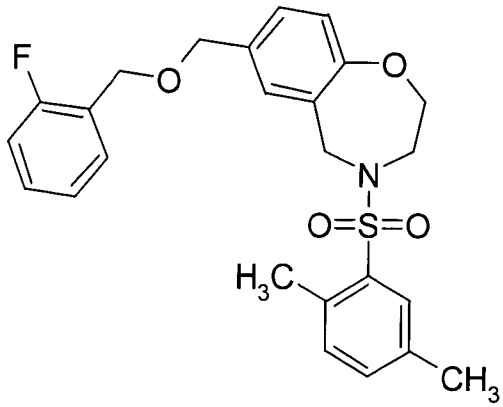
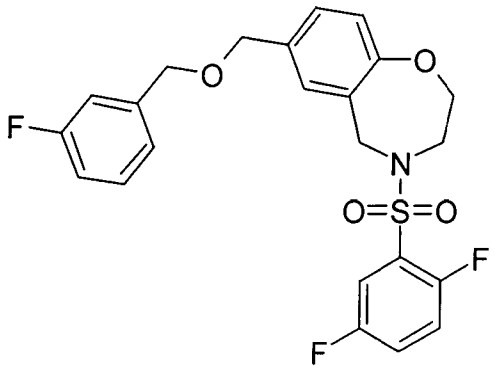
Таблица 7.			
I.2.3-42		MB 463.48; LC MS m/z 464 (M+1)	D
I.2.3-43		MB 467.55; LC MS m/z 468 (M+1)	D
I.2.3-44		MB 455.55; LC MS m/z 456 (M+1)	D
I.2.3-45		MB 463.48; LC MS m/z 464 (M+1)	D

Таблица 7.

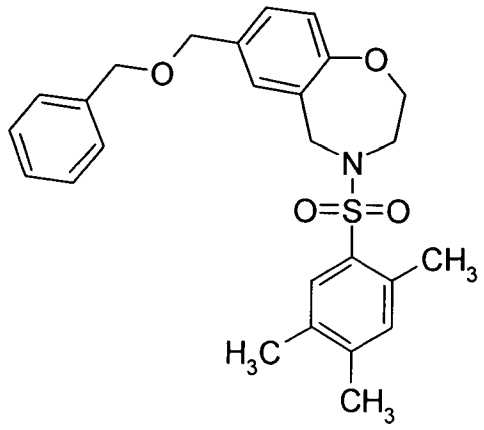
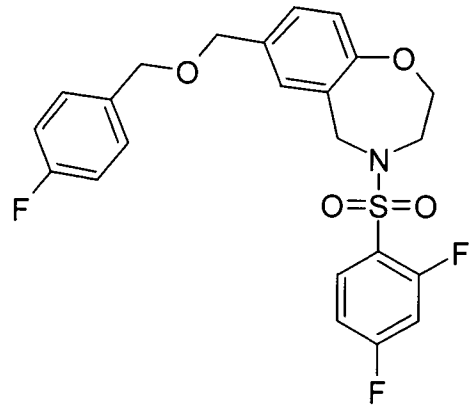
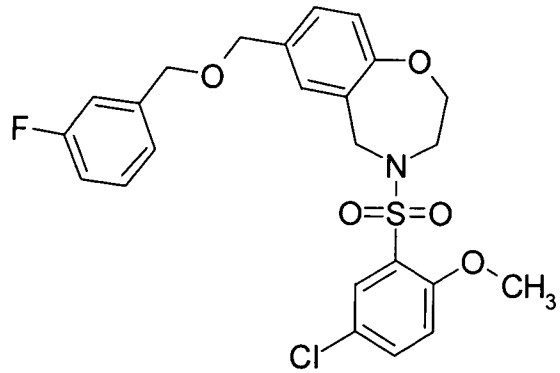
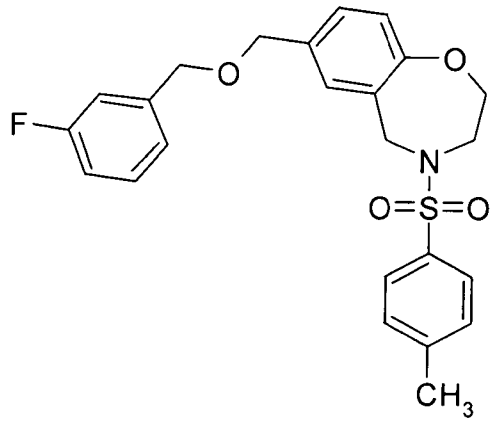
I.2.3-46		**MB 451.59; LC MS m/z 452 (M+1)**	**D**
I.2.3-47		**MB 463.48; LC MS m/z 464 (M+1)**	**D**
I.2.3-48		**MB 491.97; LC MS m/z 493 (M+1)**	**D**
I.2.3-49		**MB 441.53; LC MS m/z 442 (M+1)**	**D**

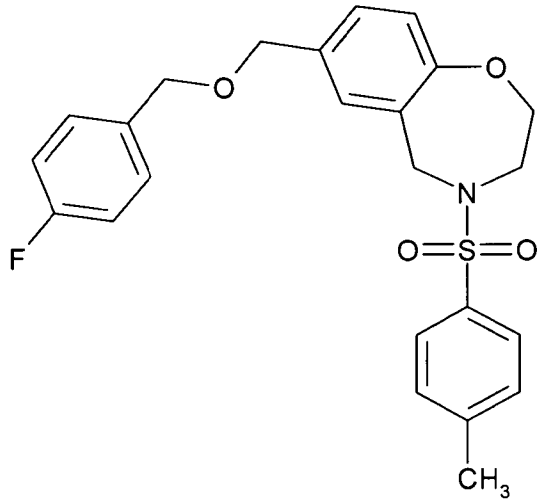
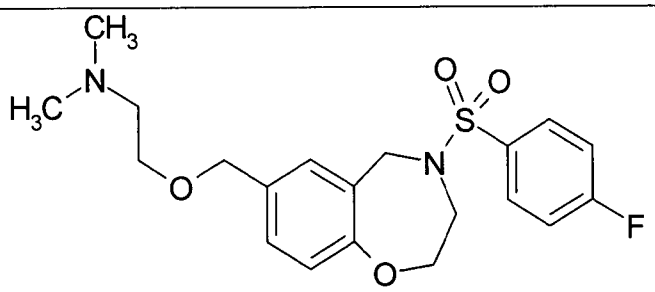
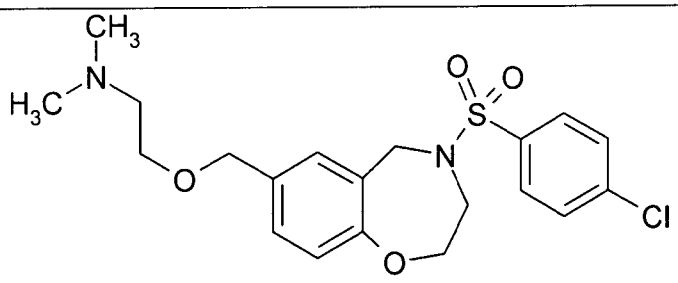
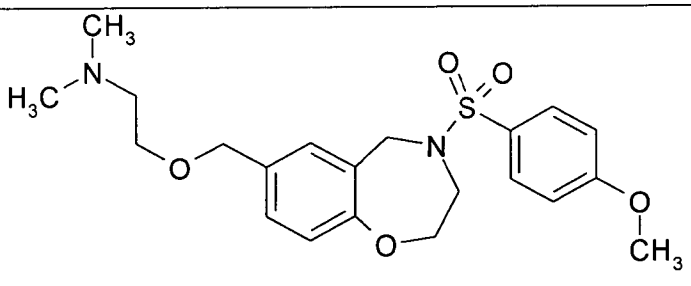
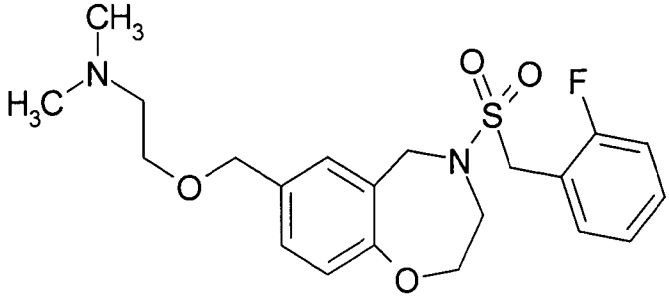
Таблица 7.			
I.2.3-50		MB 441.53; LC MS m/z 442 (M+1)	D
I.2.3-51		MB 408.50; LC MS m/z 410 (M+1)	A
I.2.3-52		MB 424.95; LC MS m/z 426 (M+1)	A
I.2.3-53		MB 420.53; LC MS m/z 422 (M+1)	B
I.2.3-54		MB 422.52; LC MS m/z 424 (M+1)	B

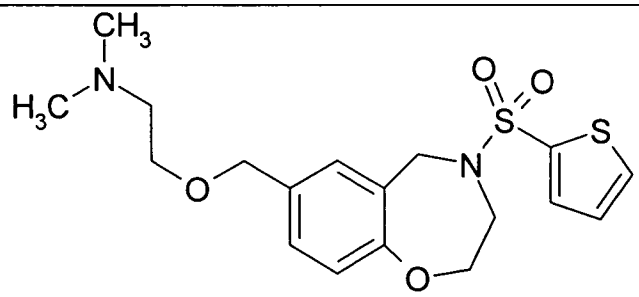
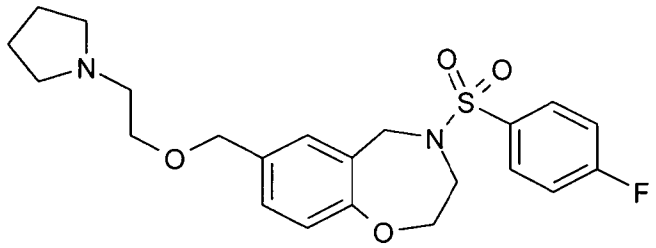
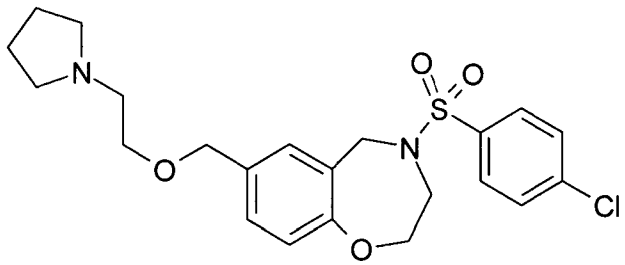
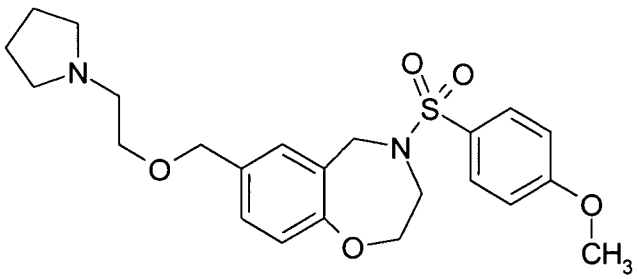
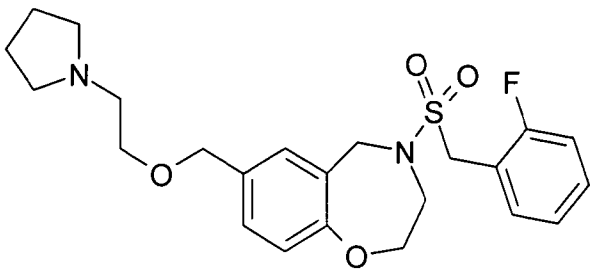
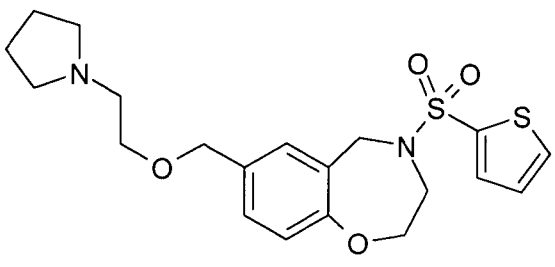
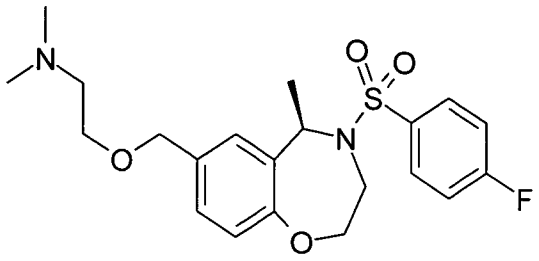
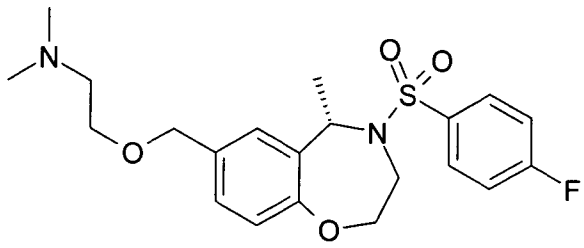
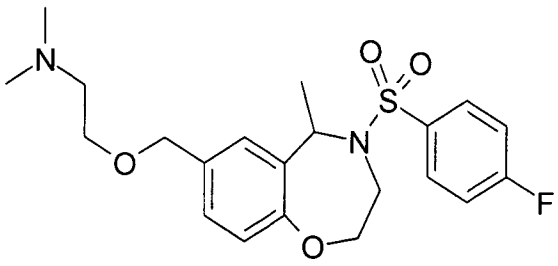
Таблица 7.			
I.2.3-55		MB 396.53; LC MS m/z 398 (M+1)	B
I.2.3-56		MB 434.53; LC MS m/z 436 (M+1)	B
I.2.3-57		MB 450.99; LC MS m/z 452 (M+1)	B
I.2.3-58		MB 446.57; LC MS m/z 448 (M+1)	B
I.2.3-59		MB 448.56; LC MS m/z 450 (M+1)	B
I.2.3-60		MB 422.57; LC MS m/z 424 (M+1)	B

Таблица 7.			
I.2.3-61		**MB 408.50; LC MS m/z 410 (M+1)**	**A**
I.2.3-62		**MB 408.50; LC MS m/z 410 (M+1)**	**A**
I.2.3-61/62p		**MB 408.50; LC MS m/z 410 (M+1)**	**A**

Структура ряда соединений **I.2.3** подтверждена также методом ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 MHz):

I.2.3-09

0.91 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H).

I.2.3-02

3.57 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.26-7.49 (m, 6H), 7.57 (d, 1H).

I.2.3-06

3.63 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.07-7.53 (m, 11H).

I.2.3-05

3.67 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.43 (m, 6H), 7.87-7.98 (m, 4H).

I.2.3-04

2.25 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

Пример 9. Общий метод синтеза солей соединений общей формулы I.

Часть соединений настоящего изобретения содержит ионогенные группы (вторичные м третичные амины или карбоновые кислоты) и может образовывать соли, которые получают способами, известными в данной области техники. Для этого, например, к раствору основания в инертном растворителе (спирт, ацетон, хлороформ, эфир, этилацетат) добавляли раствор эквивалентного количества (иногда – избытка) органической или неорганической кислоты в инертном растворителе и добивались осаждения искомой соли. Неорганическая кислота может представлять собой хлороводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, бромоводородную кислоту или йодоводородную кислоту. Органическая кислота может представлять собой метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, щавелевую кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, миндальную кислоту, пропионовую кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, глюконовую кислоту, галактуроновую кислоту, глютаминовую кислоту, глутаровую кислоту, глюкуроновую кислоту, аспарагиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, карбоновую кислоту или ванилинóвую кислоту, но не ограничиваясь ими.

Соединения по данному изобретению, содержащие в своей структуре карбоксильную группу, могут образовывать соли с подходящими терапевтически приемлемыми неорганическими и органическими основаниями. К подходящим неорганическим основаниям, которые образуют соли, относятся, например, гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты фармацевтически приемлемых щелочных металлов и щелочноземельных металлов, таких как литий, натрий, калий, магний, кальций и т. п. К подходящим органическим основаниям относятся первичные вторичные и третичные амины, такие как метиламин, бензатин (N,N'-дибензилэтилендиамин), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглукамин), бенетамин (N-бензилфенэтиламин), диэтиламин, пиперазин, трометамин (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол), прокаин, триэтиламин и т.д.

В **Таблице 8** представлены примеры полученных фармацевтически приемлимых солей и некоторые их свойства.

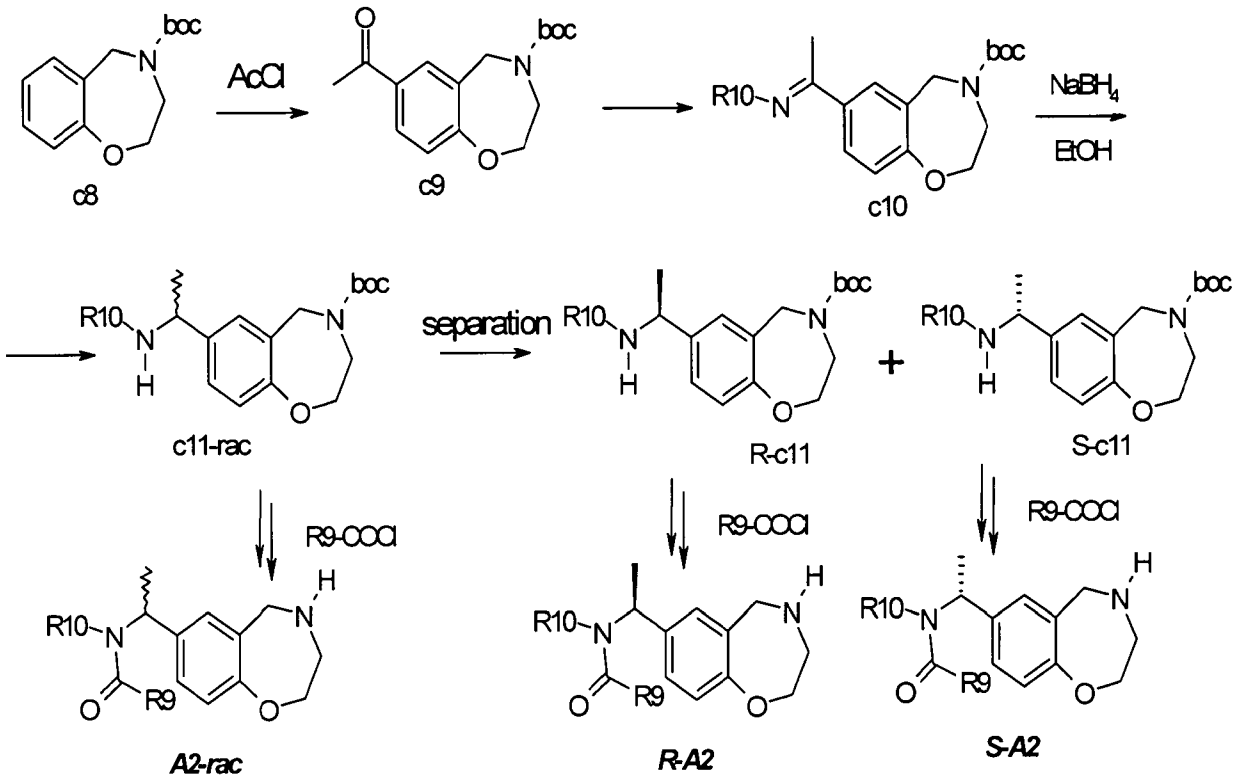
Табица 8. Фармацевтически приемлимые соли соединений общей формулы **I**

Номер	Соль	MB	Растворимость в воде, моль/литр (при 20°C)	% активации при @10μM
I.2.1-35	основание	355.4	0.048	A
I.2.1-35a	Фумарат	471.5	0.94	A
I.2.1-35b	Оксалат	445.5	0.19	A
I.2.1-35c	Мезилат	451.6	1.7	A
I.2.1-35d	Гидрохлорид	391.9	2.2	A
I.2.1-35e	Сульфат	453.5	0.80	A
I.1.1-45	основание	319.4	0.019	B
I.1.1-45d	Гидрохлорид	355.9	0.90	B
I.2.1-33	основание	360.5	0.0023	B
I.2.1-33d	Гидрохлорид	396.9	1.3	B
I.2.1-37	основание	424.5	0.00053	A
I.2.1-37d	Гидрохлорид	461.0	0.25	A
I.2.2-37	основание	425.532	0.00012	A
I.2.2-37d	Гидрохлорид	462.0	0.18	A
I.2.2-37c	Мезилат	521.6	0.12	A
I.1.3-50	основание	495.6	0.00017	B
I.1.3-50d	Гидрохлорид	532.1	0.054	B
I.2.3-51	основание	408.5	0.00049	A
I.2.3-51d	Гидрохлорид	445.0	0.55	A
I.1.2-30	кислота	479.6	0.000026	B
I.1.2-30	Na	501.5	0.20	A

Пример 10. Общий метод синтеза хиральных соединений 1.1-57, 1.1-58, 1.2-53, 1.2-54, 1.3-52, 1.3-53, 1.3-57, 1.3-58 и рацемических смесей 1.1-57/58p, 1.2-53/54p, 1.3-52/53p, 1.3-57/58p общей формулы I.

Хиральные соединения 1.1-57, 1.1-58, 1.2-53, 1.2-54, 1.3-52, 1.3-53, 1.3-57, 1.3-58 и рацемические смеси 1.1-57/58p, 1.2-53/54p, 1.3-52/53p, 1.3-57/58p получали в соответствии со схемой 1 исходя из синтонов ***A2-rac, R-A2*** и ***S-A2***. Синтез синтонов ***A2*** осуществляли в соответствии со схемой 5.

Схема 5



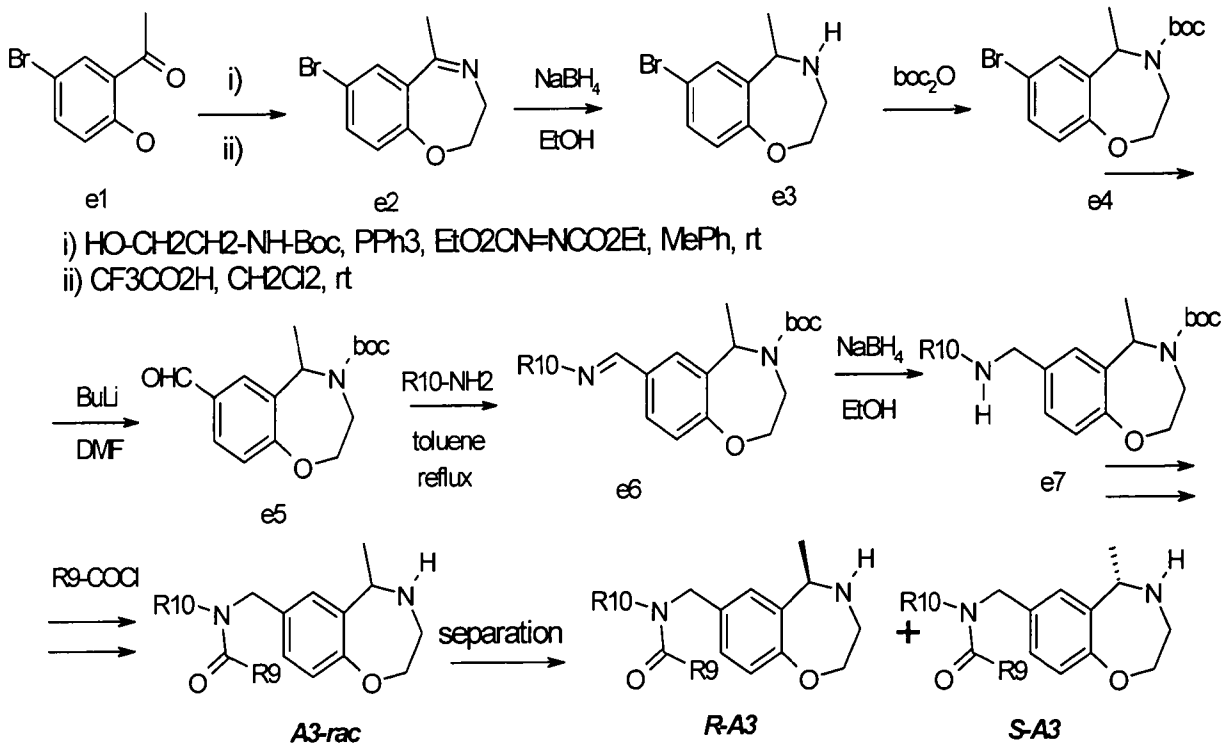
Для этого доступный Boc-защищенный 2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин **c8** ацетилировали ацетилгалогенидом или уксусным ангидридом в присутствии катализатора (хлористого алюминия, хлористого цинка, бромистого магния, хлорида лития и т.п.), получая ацетофенон **c9**. Серию иминов **c10** получали конденсацией кетона **c9** с подходящими аминами в присутствии водоотнимающих агентов и удалением воды (например, TsOH в толуоле, насадка Дина-Старка и т.п.). Серию рацемических аминов **c11-rac** получали восстановлением иминов **c10** с помощью подходящих восстановительных агентов (например, NaBH4, LiBH4, Zn/HOAc, H2/Pd и т.д.). Серии индивидуальных оптически активных аминов **R-c11** и **S-c11** получали способами, известными в данной области техники, которые подробно описаны , например, в ["Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. by: E.L. Eliel. Wiley, New York, 1994]. В частности, для разделение смесей аминов **c11-rac** взаимодействием с хиральной винной кислотой получали диастереоменые соли, которые разделяли с помощью

хроматографии или дробной кристаллизации. Ацилирование аминов **c11** подходящим ацилгалогенидом R9COX (ацилхлоридом, ацилфторидом, ацилбромидом) в апротонном нейтральном растворителе (дихлорметан, диоксан, хлороформ и подобные) в присутствии основания (триэтиламин, DABCO, пиридин и подобные) при охлаждении и последующее снятие Boc-защиты приводит к серии синтонов ***A2-rac, R-A2*** и ***S-A2***. LC-MS характеристики финальных рацематов и хиральных соединений представлены в таблицах 1-3.

Пример 11. Общий метод синтеза хиральных соединений 1.1-59, 1.1-60, 1.2-55, 1.2-56, 1.2-58, 1.2-59, 1.3-55, 1.3-56, 1.3-59, 1.3-60, 2.1-55, 2.1-56, 2.2-55, 2.2-56, 2.2-61, 2.2-62, 2.3-61, 2.3-62 и рацемических смесей 1.1-59/60p, 1.2-55/56p, 1.2-58/59p, 1.3-55/56p, 1.3-59/60p, 2.1-55/56p, 2.2-55/56p, 2.2-61/62p, 2.3-61/62p общей формулы I.

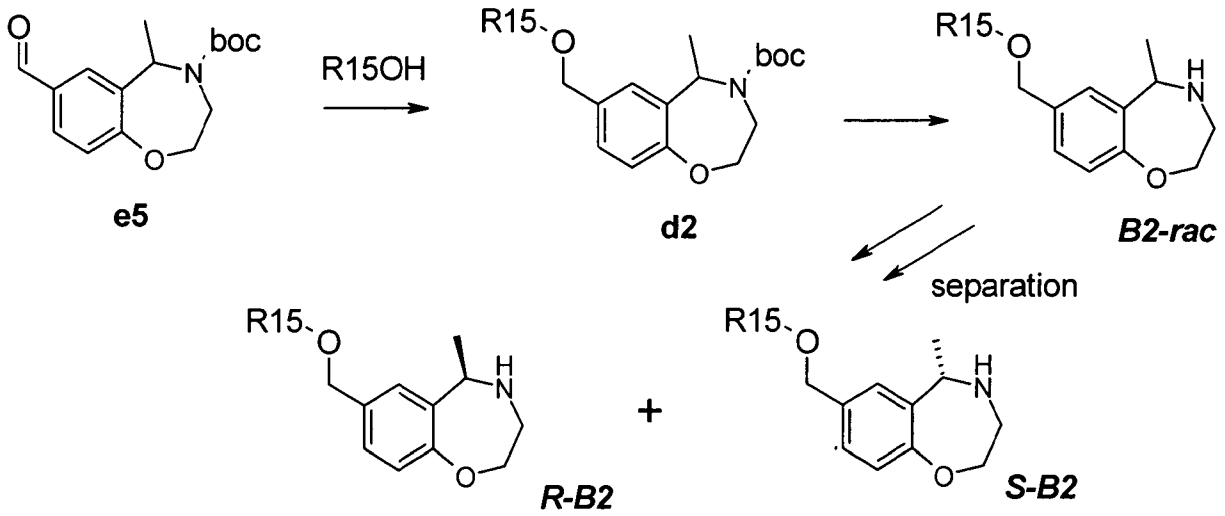
Хиральные соединения 1.1-59, 1.1-60, 1.2-55, 1.2-56, 1.2-58, 1.2-59, 1.3-55, 1.3-56, 1.3-59, 1.3-60, 2.1-55, 2.1-56, 2.2-55, 2.2-56, 2.2-61, 2.2-62, 2.3-61, 2.3-62 и рацемические смеси 1.1-59/60p, 1.2-55/56p, 1.2-58/59p, 1.3-55/56p, 1.3-59/60p, 2.1-55/56p, 2.2-55/56p, 2.2-61/62p, 2.3-61/62p получали в соответствии со схемой 1 исходя из синтонов ***A3-rac, R-A3*** и ***S-A3***. или в соответствии со схемой 2 исходя из синтонов ***B2-rac, R-B2*** и ***S-B2***. Синтоны ***A3*** получали в соответствии со схемой 6, синтоны ***B2*** – в соответствии со схемой 7.

Схема 6



Для этого 2-гидроксиацетофенон **e1** вводили в реакцию Мицунобу с N-boc-этаноламином, последующая циклоконденсациия приводила к гетероциклу **e2**, который восстановливали борогидридом натрия в амин **e3**, Boc-защита последнего приводила к продукту **e4**. Последующая последовательность реакций (бромид **e4** → альдегид **e5** → имины **e6** → амины **e7** → рацемические синтоны ***A3-rac***) соответствовала синтетическому пути, ведущему к синтонам ***A1*** (схема 3). Серии индивидуальных оптически активных синтонов ***R-A3*** и ***S-A3*** получали способами, известными в данной области техники, которые подробно описаны , например, в ["Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. by: E.L. Eliel. Wiley, New York, 1994].

Схема 7



Рацемический альдегид **e5** (схема 6) восстанавливали и конденсировали со спиртом R15OH, получая эфиры **d2**. Снятие Boc-защиты приводило к рацемическим синтонам ***B2-rac,*** оптическое расщепление которых приводило к хиральным сериям ***R-B2*** и ***S-B2***. LC-MS характеристики финальных рацематов и хиральных соединений представлены в таблицах 1-6.

Пример 12. Определение агонистической активности соединений по отношению к рецептору hTGR5.

Скрининг библиотеки, содержащей более 10 тысяч веществ, включая соединения формулы I, осуществляли с использованием линии клеток HEK-293, в которых был стабильно экспрессирован человеческий рецептор TGR5 (hTGR5). Агонистическая активность соединений оценивалась по возрастанию внутриклеточной концентрации

cAMP, так как из литературы известно, что активация рецептора hTGR5 путем последующей активации клеточной аденилатциклазы, ведет к повышению внутриклеточного содержания cAMP. В качестве экспериментальной платформы была выбрана тест-система Lance Ultra cAMP (Perkin Elmer). Известные агонисты рецептора hTGR5 были использованы в качестве положительного контроля и для определения абсолютной величины максимального сигнала эксперимента. Вещества тестировались в конечной концентрации 10 μM, в одной точке. Вещества, проявившие агонистическую активность более чем 50% от максимального сигнала – 3xSD (минимального сигнала), были номинированы на повторный тест в концентрации 10 μM в репликатах для подтверждения проявленной активности. **Данные для наиболее активных веществ представлены в таблицах 3-8. A означает активацию hTGR5 рецепторов более, чем на 75%, B – более 50%, C – более 25%, D - более 10%.** Для наиболее активных соединений проводили анализ зависимости агонистической активности вещества от концентрации вещества. Из полученных графиков зависимости определялись значения EC50 (концентрация вещества в мкмолях, которая вызывает 50% от максимального эффекта).

Клеточная линия: иммортализованная линия HEK 293, стабильно экспрессирующая hTGR5, Millipore, каталожный номер HTS238L. Культуральная среда для клеток представляла собой смесь DMEM, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% заменимых аминокислот, 2мМ L-глутамина, а также 1мкг/мл пуромицина/400мкг/мл G418/200мкг/мл гигромицина Б в качестве селективной смеси антибиотиков.

Подготовка клеток к эксперименту. Клетки размораживали в водяной бане при 37°C, ресуспендировали в 5мл р-ра Хенкса, центрифугировали и еще раз ресуспендировали в 6мл раствора Хенкса. Таким образом, осуществлялась отмывка клеток от сыворотки и культуральной среды. Повторяли шаг центрифугирования и ресуспендировали клетки в стимулирующем буфере тест-системы (SB). Финальная концентрация клеток была 2.00E+05 клеток/мл, что давало 1000 клеток на лунку. cAMP-антитела добавляли к суспензии клеток в пропорции 1:150.

Подготовка планшетов с веществами. Вещества первоначально растворяли в DMSO до концентрации 2.5mM. Планшеты с веществами в DMSO хранили при -20°C. На Фиг. 2 представлена схема 384-луночного планшета с веществами.

Протокол эксперимента

1. В день эксперимента готовили буфер для эксперимента (SB): 1x HBSS, 5mM HEPES, 0.1% BSA, pH 7.4. Смешивали 45мл HBSS, 225мкл 1M HEPES and 600 мкл 7.5% BSA.

2. Суспензию клеток, включающую 4-кратный раствор антител к cAMP добавляли в 384-луночные планшеты для эксперимента, по 5мкл в лунку с использованием автоматизированной системы Biomek 2000 (Beckman Coulter). Центрифугировали при 300 rpm, 1 минуту.

3. 2-кратную смесь [SB+вещества] добавляли к клеточной суспензии с использованием роботизированной системы Biomek FX 384. Для приготовления 2-кратной смеси [SB+вещества], SB переносили в 384 луночный планшет, по 99мкл/лунку. 1мкл 200-кратного рабочего раствора веществ в DMSO переносили в тот же 384-луночный планшет. Полученную смесь тщательно перемешивали. 5мкл 2-кратной смеси [SB+вещества] добавляли к клеточной суспензии по 5мкл на лунку. Экспериментальный планшет центрифугировали при 300 rpm, 1минуту. Далее клеточную суспензию инкубировали с веществами в течение 30 минут при комнатной температуре на шейкере, 300 rpm.

4. Исходный раствор Eu-cAMP трейсера разводили 1:100 в буфере для детекции сигнала, получая 2-кратный рабочий раствор трейсера. Далее растовр добавляли в экспериментальный планшет, по 10мкл, используя роботизированную систему Biomek 2000. Клеточную суспензию инкубировали с раствором для детекции сигнала 60 минут на шейкере, 300 rpm.

5. Сигнал эссея измеряли на многофункциональном ридере Wallac 1420 Victor^3 (Perkin Elmer), используя длину волны 665нм, протокол LANCE High Count_665_OptiPlate.

6. Агонистическую активность веществ рассчитывали с использованием скрипта для обработки данных Grand CaLculate_0.1.1. В качестве минимального сигнала эксперимента использовали усредненные данные лунок 23 столбца экспериментального планшета, содержащие нестимулированные клетки. В качестве максимального сигнала эксперимента использовали усредненные данные всех лунок 24 столбца экспериментального планшета, содержащие клетки, стимулированные известным стероидным агонистом hTGR5.

Пример 11. Определение EC50 для наиболее активных веществ.

Данные анализировали в программе GraphPad Prizm (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Для построения концентрационной зависимости было выбрано уравнение

$$Y = Bottom + \frac{(Top - Bottom)}{1 + 10^{(LogEC50 - X) \cdot HillSlope}}$$

EC_{50} определялось исходя из построенного графика, как концентрация вещества, которая вызывает 50% от максимального эффекта.

Пример 12. Метаболическая модель с использованием DIO-мышей.

DIO-мыши (Diet Induced Obesity mice - мыши с ожирением, индуцированным диетой) широко используются для моделирования метаболического синдрома у человека, который характеризуется абдоминальным ожирением, высоким уровнем триглицеридов, нарушением гомеостаза глюкозы и гиперинсулинемией [Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. Nutr Res Rev. 2010; 23(2): 270-99]. Для создания DIO-модели использовали мышей C57B L/6J, которых кормили диетой с высоким содержанием жира (high fat diet HFD; пища включает 58% свиного сала. Диета D12492, Research Diet, New Brunswick, NJ; West D. et al. 1992). HFD-диета и вода предоставлялись животным ad libitum в течение 28 дней до начала эксперимента. Полученную DIO-модель использовали для изучения фармакологического действия соединений общей формулы **I** на секрецию пептида GLP-1 и метаболизм глюкозы.

Пример 13. Исследование фармакологического действия соединений общей формулы I на секрецию инкретинового пептида GLP-1.

Исследуемое соединение N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-05)** общей формулы **I** (доза 30 мг/кг) в водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (0.5%) и Tween-20 (0.25%) вводилось перорально DIO-мышам C57B L/6J (6 мышей на временную точку) за 15 минут до перорального введения декстрозы (2 г/кг в физиологическом растворе). Кровь для анализов собиралась из хвостовой вены животных через 5, 10, 15 и 30 минут после введения сахара. В качестве контроля вводили водный раствор карбоксиметилцеллюлозы (0.5%) и Tween-20 (0.25%). Эксперимент повторяли для соединений **I.1.2-01, I.1.3-03, I.2.1-02, I.2.2-01, I.2.3-51** общей формулы **I**.

Содержание инкретинового пептида GLP-1 в плазме определяли стандартным методом ELISA. В результате стимуляции секреции GLP-1, через 15 минут эксперимента для

всех соединений: **I.1.1-05, I.1.2-01, I.1.3-03, I.2.1-02, I.2.2-01, I.2.3-51** содержание инкретинового пептида GLP-1 в крови превысило 6 нг/ммоль и через 30 минут после введения сахара для всех соединений: **I.1.1-05, I.1.2-01, I.1.3-03, I.2.1-02, I.2.2-01, I.2.3-51** содержание инкретинового пептида GLP-1 в крови превысило 5,5 нг/ммоль (или через 30 и 45 минут после введения соединения). Введение соединений общей формулы **I** (30 мг/кг) во всех случаях существенно и статистически достоверно стимулирует секрецию гормона GLP-1.

Пример 14. Исследование фармакологического действия соединений общей формулы I на метаболизм глюкозы (тест толерантности к глюкозе ГТТ).

Исследуемое соединение N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-05)** общей формулы **I** (дозы от 5 до 100 мг/кг) в водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (0.5%) и Tween-20 (0.25%) вводилось перорально DIO-мышам C57B L/6J (6 мышей на временную точку) за 15 минут до перорального введения декстрозы (2 г/кг в физиологическом растворе). Кровь для анализов собиралась из хвостовой вены животных через 0, 5, 10, 20, 30, 60 и 120 минут после введения сахара. В качестве контроля вводили водный раствор карбоксиметилцеллюлозы (0.5%) и Tween-20 (0.25%). Эксперимент повторяли для соединений **I.1.2-01, I.1.3-03, I.2.1-02, I.2.2-01, I.2.3-51** общей формулы **I**.

Данные, полученные в результате эксперимента показывают существенное статистически достоверное снижение содержания глюкозы в плазме DIO-мышей под действием агонистов TGR5 рецепторов:

Содержание глюкозы в плазме через 20 минут после начала эксперимента -1000 мг/lЛ;
Содержание глюкозы в плазме через 60 минут после начала эксперимента -800 мг/lЛ;
Содержание глюкозы в плазме через 120 минут после начала эксперимента -600 мг/lЛ;

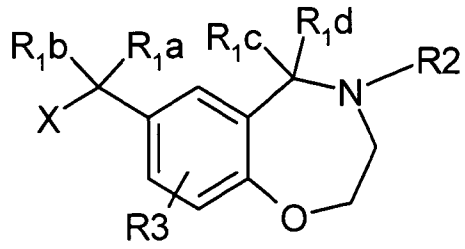
Результаты однозначно свидетельствуют о перспективности заявляемого подхода лечения метаболических заболеваний.

Промышленная применимость

Изобретение может быть использовано в медицине, ветеринарии, биохимии.

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы **I** или их рацемические смеси, или индивидуальные оптические изомеры, или фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



I

где: **X** представляет собой аминогруппу **R'R"N ,** замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями **R'** и **R"**, или замещенную оксигруппу;

R'R"N- группа представляет собой неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин;

R' и R" - заместители аминогруппы R' и R" представляют собой водород, алкил, замещенный алкил циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, ацил, ароил, гетероароил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, необязательно замещенный аминосульфонил,

R'R"N-группа может представлять неароматический азагетероцикл, предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин;

Замещенная оксигруппа представляет собой гидроксигруппу, в которой водород замещен алкилом, алкенилом, циклоалкилом, циклоалкенилом, арилом, гетарилом и гетероциклилом, или ацилом, или аминокарбонильной группой, или оксикарбонильной группой;

R1a и R1b представляют собой водород, алкил, или

R1a и R1b совместно образуют полиметиленовую цепочку -$(CH2)_n$-, где n = 2 - 5;

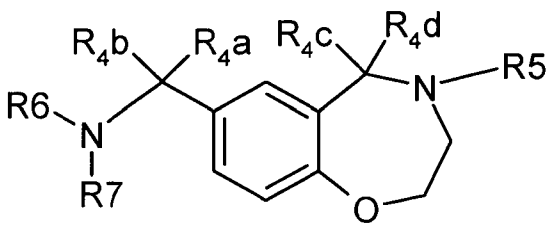
R1c и R1d представляют собой водород, алкил, или

R1c и R1d совместно образуют полиметиленовую цепочку -$(CH2)_n$-, где n = 2 - 5;

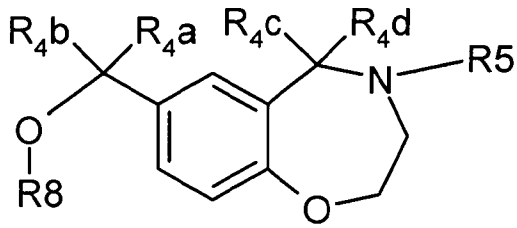
R2 представляет собой ацильную группу, тиоацильную группу, замещенную оксикарбонильную группу, замещенную амидиновую группу, замещенную аминокарбонильную группу, замещенную аминотиокарбонильную группу или сульфонильную группу;

R3 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, алкоксигруппу, галоген, CF3, CN.

2. Соединения по п.1, общей формулы **I.1** и **I.2** или их рацемические смеси, или индивидуальные оптические изомеры, или фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



I.1



I.2

где:

R4a и R4b представляют собой водород или метил, или

R4a и R4b совместно образуют полиметиленовую цепочку -CH2-CH2-;

R4c и R4d представляют собой водород или метил, или

R4c и R4d совместно образуют полиметиленовую цепочку -CH2-CH2-;

R5 представляет собой ацильную группу, замещенную оксикарбонильную группу, замещенную аминокарбонильную группу и сульфонильную группу;

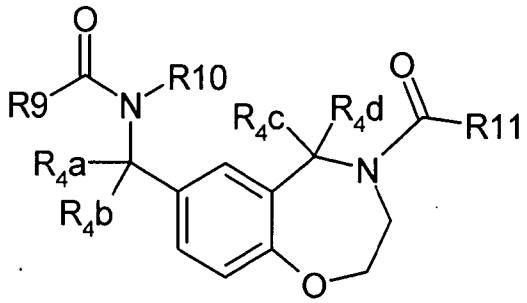
R6 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил , ацильную или сульфонильную группы;

R7 представляет собой водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил , или

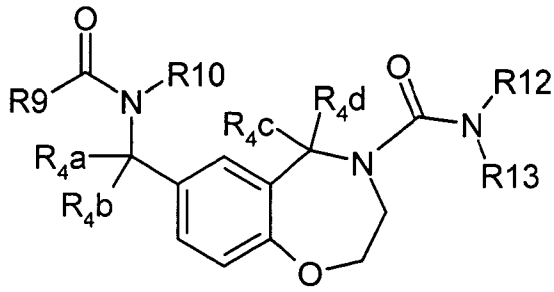
R6 и R7 могут образовывать совместно циклические заместители, при этом группа **R6-N-R7** представляет необязательно замещенные азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, а также анелированные азагетероциклы и циклы большего размера;

R8 представляет собой водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил.

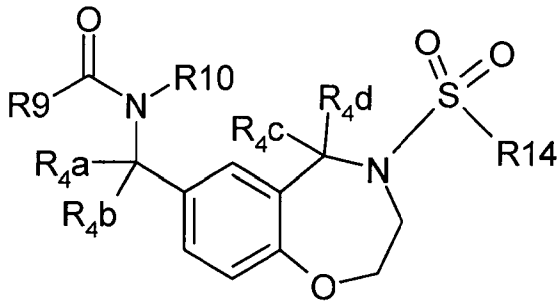
3. Соединения по п. 2 общей формулы **I.1.1, I.1.2, I.1.3, I.2.1, I.2.2** и **I.1.2.3** или их рацемические смеси, или индивидуальные оптические изомеры, или фармацевтически приемлемые соли, и/или гидраты,



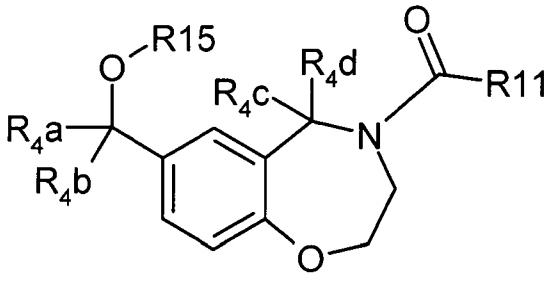
I.1.1



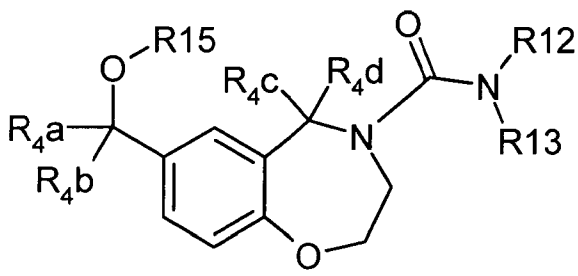
I.1.2



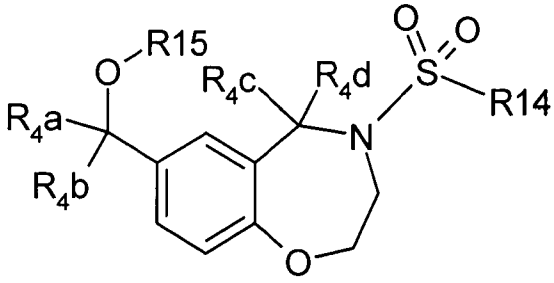
I.1.3



I.2.1



I.2.2



I.2.3

где **R4a, R4b, R4c и R4d** имеют значения, определенные в п. 2;

R9, R10, R11, R12 и **R13** независимо друг от друга представляют собой водород, необязательно замещенные C_1-C_6 алкил ,алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил , необязательно замещенный аралкил , или

R12 и **R13** могут образовывать совместно циклические заместители, при этом группа **R12-N-R13** представляет необязательно замещенные азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, а также анелированные азагетероциклы и циклы большего размера;

R14 представляет необязательно замещенный C_1-C_6 алкил , арил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил:

R15 представляет необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, алкенил, алкинил, арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил.

4. Соединения по п. 1, представляющие собой:

N-(4-фторбензил)-N'-({4-[(3-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.1-01);**

N-{[4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-02) ;**

N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.1-03) ;**

N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-04) ;**

N-({4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-05) ;**

N-{[4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-06) ;**

N-{[4-(2-фуроил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-07) ;**

N-(4-метилфенил)-N-({4-[(4-метилфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.1-08) ;**

N-[(4-изобутирил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]-N'-(4-

метилфенил)ацетамид **(I.1.1-09)** ;

N-[(4-бутирил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-10)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-тиенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.1-11)** ;

N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(2-тиенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.1-12)** ;

N-{[4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-13)** ;

N-({4-[(4-фторфенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-14)** ;

N-{[4-(3-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-15)** ;

N-{[4-(2,6-дифторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-16)** ;

N-{[4-(2,6-дифторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-17)** ;

N-{[4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-18)** ;

N-{[4-(2-фуроил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-19)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-{[4-(феноксиацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.1-20)** ;

N-({4-[(4-метоксифенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N'-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.1-21)** ;

N-{[4-(циклопентилацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-22)** ;

N-{[4-(2-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-23)** ;

N-{[4-(циклобутилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метил-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-24)** ;

N-{[4-(2-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-25)** ;

N-{[4-(циклопентилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-26)** ;

N-{[4-(циклогексилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-27)** ;

N-{[4-(4-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-фенил-циклопропанкарбоксамид **(I.1.1-28)** ;

2-метил-N-(4-метилфенил)-N'-[(4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)метил]пропанамид **(I.1.1-29)** ;

2-метил-N-{[4-(3-метилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.1-30)** ;

N-([4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-31)** ;

N-([4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)пропанамид **(I.1.1-32)** ;

N-([4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-33)** ;

N-([4-бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-34)** ;

N-{[4-(4-метилбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-35)** ;

N-{[4-(4-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-36)** ;

N-{[4-(2-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-37)** ;

N-{[4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-38)** ;

N-{[4-(4-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-39)** ;

N-{[4-(тиофен-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)ацетамид **(I.1.1-40)** ;

N-{[4-(тиофен-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(4-метил)пропионамид **(I.1.1-41)** ;

N-{[4-(3-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-

(метил)пропионамид **(I.1.1-42)** ;

N-{[4-фенилацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-43)** ;

N-{[4-(метиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-44)** ;

N-{[4-(диметиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(метил)ацетамид **(I.1.1-45)** ;

N-{[4-(метиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(2-фенилэтил)ацетамид **(I.1.1-46)** ;

N-{[4-(диметиламино)ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(2-фенилэтил)ацетамид **(I.1.1-47)** ;

N-{[4-(3-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-48)** ;

N-{[4-(4-пиридоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-49)** ;

N-{[4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N'-(этил)ацетамид **(I.1.1-50)** ;

N-(1-{4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-51)** ;

N-(1-{4-[4-метоксибензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-52)** ;

N-(1-{4-[(3-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}-1-{метил}этил)-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-53)** ;

N-(1-{[4-(циклопропилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-(метил)этил}-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-54)** ;

N-[1-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-циклопропил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-55)** ;

N-[(4-ацетил-5,5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-56)** ;

N-[1(**S**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-57)** ;

N-[1(**R**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-58)** ;

N-[1(**S**)-(4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-этил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид (I.1.1-57/58p);

N-[(4-ацетил-5(**S**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-59)** ;

N-[(4-ацетил-5(**R**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.1-60)** ;

N-[(4-ацетил-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил)-метил]-N'-(4-метилфенил)ацетамид (**I.1.1-59/60p**) ;

Метил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-01);**

7-{[(Циклопропилкарбонил)(фенил)-амино]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-02);**

N-(2-этилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-03);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-04);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-05);**

N-(изо-бутил)-7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-06);**

7-{[(циклопропилкарбонил)-(фенил)амино]метил}-N-(3-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-07);**

N-(4-хлорфенил)-7-{[(циклопропилкарбонил)-(фенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-08);**

N-(3,4-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)-амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-09);**

N-(4-фторбензил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-10);**

N-(2,4-дифторфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-11);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-фтор-4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-12);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-13);**

N-(2-фторфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-14);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(2,4-дифторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-15);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(2-этилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-16);**

7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-17);**

N-(втор-бутил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-18);**

N-(2,5-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-19);**

N-(трет-бутил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-20);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-21);**

7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-N-циклопентил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-22);**

N-(2-хлорфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-23);**

N-(2,4-диметилфенил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-24);**

N-(2-фурилметил)-7-{[изобутирил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.1.2-25);**

этил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-26);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты диметиламид **(I.1.2-27);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты метиламид **(I.1.2-28);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-

ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты N-циклопентиламид **(I.1.2-29);**

3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-30);**

N-[7-{[ацетил(метил)амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-31);**

N-[7-{[пропионил(метил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-32);**

N-[7-{[ацетил(метил)амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-фенил-карбоксамид **(I.1.2-33);**

3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-34);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-35);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-3)-карбоксамид **(I.1.2-36);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-4)-карбоксамид **(I.1.2-37);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-бензил-карбоксамид **(I.1.2-38);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-39);**

7-N-{[ацетил(метил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-фторфенил)-карбоксамид **(I.1.2-40);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(2-фторфенил)-карбоксамид **(I.1.2-41);**

3-({[7-{[ацетил(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-42);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-43);**

3-({[7-{[(2-метилпропионил)-(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота **(I.1.2-44);**

Метил 3-({[7-{[(2-метилпропионил)-(этил)амино]-метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-45);**

N-[7-{[ацетил(2-фенилэтил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-метил-карбоксамид **(I.1.2-46);**

N-[7-{[ацетил(2-фенилэтил)-амино]метил}- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-N'-трет-бутил-карбоксамид **(I.1.2-47);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-бензил-карбоксамид **(I.1.2-48);**

7-N-{[ацетил(этил)амино]метил- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(пиридил-3)-карбоксамид **(I.1.2-49);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-50);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-51);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-52);**

Метил-3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1(**S**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-53);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1(**R**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-54);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(2-фенилэтил)амино]-1-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-53/54р);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-55);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)карбоксамид **(I.1.2-56);**

7-{[N-ацетил(метил)амино]метил}-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)}-N'-(4-метилфенил)-карбоксамид **(I.1.2-55/56р);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-57);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-58);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-59);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(метил)амино]метил}-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-

4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-58/59p);**

Метил 3-({[7-{[ацетил(4-метилфенил)амино]метил}-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.1.2-60);**

N-({4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.3-01);**
N-({4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(фенил)циклопропанкарбоксамид **(I.1.3-02);**
N-({4-[(4-изопропилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)ацетамид **(I.1.3-03);**
N-(4-фторбензил)-N-({4-[(3-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.3-04);**
N-(4-метилфенил)-N-({4-[(4-пропилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)ацетамид **(I.1.3-05);**
N-({4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-метил-N-(4-метилфенил) пропанамид **(I.1.3-06);**
N-({4-[(3,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-фторбензил)ацетамид **(I.1.3-07);**
2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.3-08);**
2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I.1.3-09);**
N-({4-[(3-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-метил-N-(4-метилфенил) пропанамид **(I.1.3-10);**
N-({4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенил-циклопропанкарбоксамид **(I.1.3-11);**
N-({4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-12);**
N-({4-[(4-этилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-13);**
N-({4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-14);**

N-({4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-2-метил-N-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.3-15);**

N-({4-[(2-хлорфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-16);**

N-({4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-фторбензил)ацетамид **(I.1.3-17);**

N-({4-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-18);**

(2-метил-N-(4-метилфенил)-N-{[4-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}пропанамид **(I1.3-19);**

2-метил-N-({4-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-(4-метилфенил)пропанамид **(I.1.3-20);**

N-({4-[(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5 -тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-21);**

(N-(4-метилфенил)-N-{[4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-22);**

N-({4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-23);**

N-({4-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил}метил)-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-24);**

N-{[4-(бутилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-N-фенилциклопропанкарбоксамид **(I.1.3-25);**

N-(4-метилфенил)-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-26);**

N-метил-N-{[4-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-27);**

N-метил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-28);**

N-метил-N-{[4-(4-метилфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-29);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-30);**

N-этил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-

ил]метил}ацетамид **(I.1.3-31);**

N-этил-N-{[4-(4-метилфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-32);**

N-этил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-33);**

N-этил-N-{[4-(2-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-34);**

N-этил-N-{[4-(4-метоксифенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-35);**

N-аллил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-36);**

N-аллил-N-{[4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-37);**

N-аллил-N-{[4-(4-метил-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-38);**

N-аллил-N-{[4-(4-фтор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-39);**

N-аллил-N-{[4-(4-метокси-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-40);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-41);**

N-этил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-42);**

N-метил-N-{[4-(4-хлорфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-43);**

N-метил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-44);**

N-метил-N-{[4-(2-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}-2-метилпропанамид **(I.1.3-45);**

N-фенилэтил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-46);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-хлорфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-47);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-фторфенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-48);**

N-фенилэтил-N-{[4-(4-метил-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-49);**

N-[2-(пирид-3-ил)этил]-N-{[4-(4-метокси-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-50);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-метил(этил)}ацетамид **(I.1.3-51);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**R**)-этил}ацетамид **(I.1.3-52);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**S**)-этил}ацетамид **(I.1.3-53);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-этил}ацетамид **(I.1.3-52/53p);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-54);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5(**R**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-55);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5(**S**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-56);**

N-метил-N-{[4-(2-тиенилсульфонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-55/56p);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**R**)-этил}ацетамид **(I.1.3-57);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1(**S**)-этил}ацетамид **(I.1.3-58);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]-1-этил}ацетамид **(I.1.3-57/58p);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5(**S**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-59);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5(**R**)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-ил]метил}ацетамид **(I.1.3-60);**

N-метил-N-{[4-(4-хлор-фенилсульфонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-7-

ил]метил}ацетамид **(I.1.3-59/60p);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-01);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-02);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-03);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[3-(4-метоксифенил)пропаноил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-04);**

4-(циклогексилкарбонил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-05);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-06);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(3,4,5-триметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-07);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(феноксиацетил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-08);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(4-фторбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-09);**

4-(3-хлорбензоил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-10);**

4-(5-бром-2-фуроил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-11);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-4-(3,4,5-триметоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-12);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-13);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-14);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-15);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-

бензоксазепин **(I.2.1-16);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-17);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенокси)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-18);**

4-(2,3-диметоксибензоил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-19);**

4-(циклопентилкарбонил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-20);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(циклопентилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-21);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-22);**

7-(метоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-23);**

7-(этоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-24);**

7-(аллилоксиметил)-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-25);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксибензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-26);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(пиридил-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-27);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-28);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2,3-метилендиоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-29);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-30);**

7-(аллилоксиметил)-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-31);**

7-[2-фенилэтилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-32);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-

бензоксазепин **(I.2.1-33);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-(2-тиенилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-34);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-(4-пиридилкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-35);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-36);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-37);**

7-[2-N-пирролидино-этилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-38);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-39);**

7-[2-диметиламино-этилокси(метил)]-4-[(4-фторфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-40);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-41);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-[(4-хлорфенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-42);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-43);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-44);**

7-[2-гидроксиэтилокси(метил)]-4-бензоил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-45);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-46);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-тиенилкарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-47);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-(2-гидроксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-48);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-(4-хлорбензоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-49);**

7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]-4-циклогексилкарбонил-2,3,4,5-тетрагидро-

1,4-бензоксазепин **(I.2.1-50);**

7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-51);**

7-{1(**R**)-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-52);**

7-{1(**S**)-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(.2.1-53);**

7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил})этил-4-[(4-метокси-фенил)ацетил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-52/53р);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-54);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5(**R**)-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-55);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5(**S**)-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-56);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метоксифенил)ацетил]-5-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.1-55/56р);**

N-(2-этоксифенил)-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-01);**

Этил 3-({[7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-02);**

этил 3-({[7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-03);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-N-(2-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-04);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-(2-фенилэтил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-05);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-06);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-07);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-N-(2,5-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-

4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-08);**

этил 3-({[7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-09);**

N-(3-фторфенил)-7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-10);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-11);**

N-(трет-бутил)-7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-12);**

этил N-{[7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}-бета-аланинат **(I.2.2-13);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-14);**

N-(3,5-диметоксифенил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-15);**

этил 2-({[7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил}амино)бензоат **(I.2.2-16);**

7-[(бензилокси)метил]-N-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-17);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-18);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-19);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-20);**

N-циклопентил-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-21);**

N-бензил-7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-22);**

N-(2,4-дифторфенил)-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-23);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-N-фенил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-24);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-25);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-N-(3-фторфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-26);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(3-метилфенил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-27);**

N-1,3-бензодиоксол-5-ил-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-28);**

N-циклогексил-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-29);**

7-{[(4-метилбензил)окси]метил}-N-(2-фенилэтил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-30);**

7-[(бензилокси)метил]-N-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-31);**

N-(2-этоксифенил)-7-метоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-32);**

N-(2-метоксифенил)-7-этоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-33);**

N-(2-этоксифенил)-7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-34);**

N-(2-метоксифенил)-7-(2-фенилэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-35);**

N-(2-этоксифенил)-7-(2-диметиламиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-36);**

N-(2-метоксифенил)-7-(2-N-пирролидиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-37);**

N-(2-этоксифенил)-7-(2-гидроксиэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-38);**

N-(2-метоксифенил)-7-[2-(2,3-диметоксифенил)этилокси (метил)]- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-39);**

N-(2-метоксифенил)-7-[2-(4-хлорфенил)этилокси (метил)]- 2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-40);**

Метил 3-([7-метоксиметил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-

ил]карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-41);**

Метил 3-{[7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-42);**

Метил 3-{[7-(2-фенилэтил-окси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-43);**

Метил 3-{[7-(2-диметиламиноэтил-окси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-44);**

Метил 3-{[7-(2-N-пирролидино-этилокси(метил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]карбонил-амино}тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-45);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-метоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-46);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-аллилоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-47);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-диметиламиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-48);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-N-пирролидиноэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-49);**

N-(3-метоксикарбонилфенил)-[7-(2-фенилэтилокси)метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)]-карбоксамид **(I.2.2-50);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-(метил)этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-51);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1(**S**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-52);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1(**R**)-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-53);**

N-(2-этоксифенил)-7-{1-[(3-фторбензил)окси]-1-этил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-52/53p);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-54);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-55);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид **(I.2.2-56);**

N-(2-этоксифенил)-7-[(3-фторбензил)оксиметил]-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбоксамид (I.2.2-55/56);

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1-метилэтил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-57);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1(**S**)-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-58);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1(**R**)-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-59);**

Метил 3-({7-[1-(3-фторбензилокси)-1-этил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат (I.2.2-58/59p);

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5-диметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-60);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5(**S**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-61);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5(**R**)-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-62);**

Метил 3-{[7-(3-фторбензилокси)-метил]-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-карбонил}амино)тиофен-2-карбоксилат **(I.2.2-61/62p);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(2-фторбензил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-01);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-02);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-03);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(мезитилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-04);**

4-{[7-[(бензилокси)метил]-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-ил]сульфонил}бензонитрил **(I.2.3-05);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-06);**

4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-07);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-08);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-09);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-10);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-11);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-12);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-13);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(фенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-14);**

4-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-15);**

4-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-16);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-(пропилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-17);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(5-бром-2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-18);**

4-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-19);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-20);**

4-[(3-хлор-4-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-21);**

4-[(3-хлор-4-метилфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-22);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-23);**

4-{[7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3-дигидро-1,4-бензоксазепин-4(5H)-

ил]сульфонил}бензонитрил **(I.2.3-24);**

4-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-25);**

4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-26);**

7-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2,4-диметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-27);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-28);**

4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-29);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(4-бромфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-30);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-31);**

4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-32);**

4-[(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-33);**

4-[(3-хлор-4-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-34);**

4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илсульфонил)-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-35);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-[(2-фторфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-36);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(3-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-37);**

7-{[(2-хлорбензил)окси]метил}-4-(2-тиенилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-38);**

4-(2,1,3-бензотиадиазол-4-илсульфонил)-7-[(бензилокси)метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-39);**

7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-4-[(5-фтор-2-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-40);**

4-[(3-хлор-4-фторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-41);**

4-[(3,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-42);**

7-[(бензилокси)метил]-4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-43);**

4-[(2,5-диметилфенил)сульфонил]-7-{[(2-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-44);**

4-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-45);**

7-[(бензилокси)метил]-4-[(2,4,5-триметилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-46);**

4-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-47);**

4-[(5-хлор-2-метоксифенил)сульфонил]-7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-48);**

7-{[(3-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-49);**

7-{[(4-фторбензил)окси]метил}-4-[(4-метилфенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-50);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-51);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-хлор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-52);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-метокси-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-53);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(2-фтор-фенилметил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-54);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-55);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-56);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-хлор-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-

тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-57);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(4-метокси-фенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-58);**

7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(2-фтор-фенилметил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-59);**

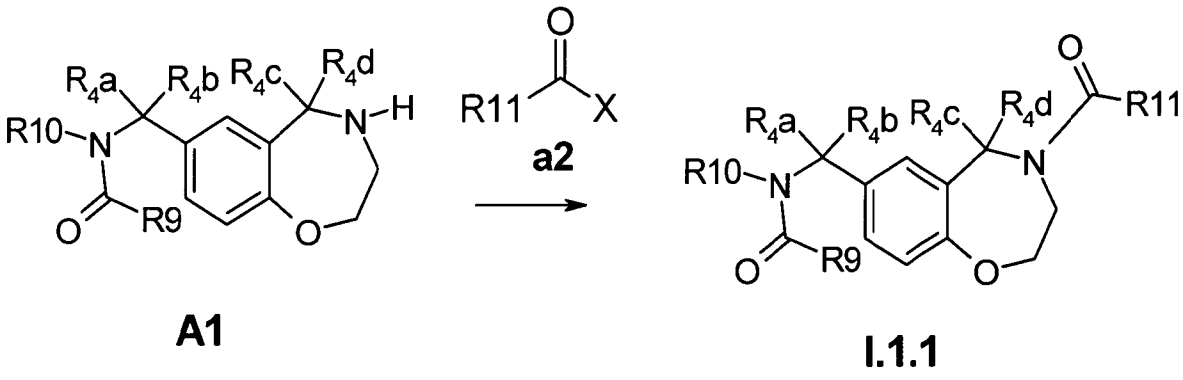
7-{[(2-N-пирролидино-этил)окси]метил}-4-[(2-тиенил)сульфонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-60);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-5(R)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-61);**

7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]- 5(S)-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-62);**

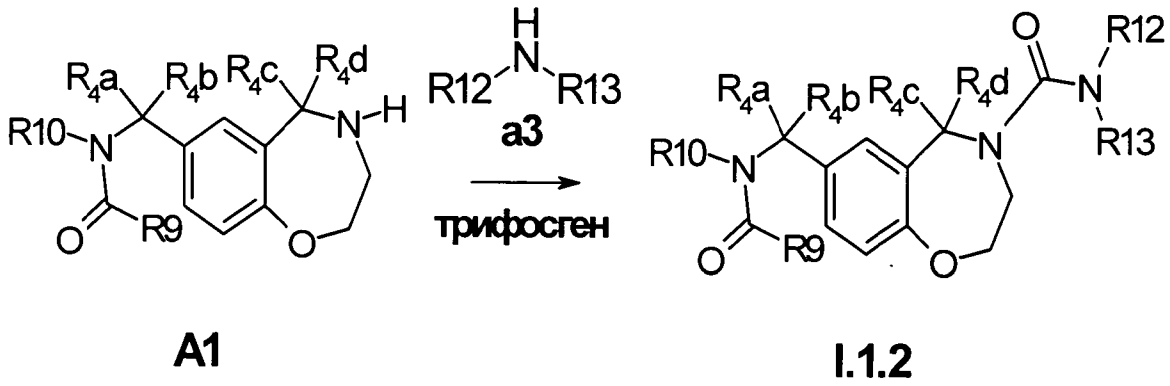
7-{[(2-диметиламино-этил)окси]метил}-4-[(4-фтор-фенил)сульфонил]-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин **(I.2.3-61/62p);**

5. Способ получения соединений общей формулы **I.1.1,** согласно которому синтон *A1* ацилируют подходящим ацилгалогенидом *a2* (ацилхлоридом, ацилфторидом, ацилбромидом) в апротонном нейтральном растворителе (дихлорметан, диоксан, хлороформ и подобные) в присутствии основания (триэтиламин, DABCO, пиридин и подобные) и охлаждают



, где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12** , **R13** и **R14** имеют вышеуказанные значения.

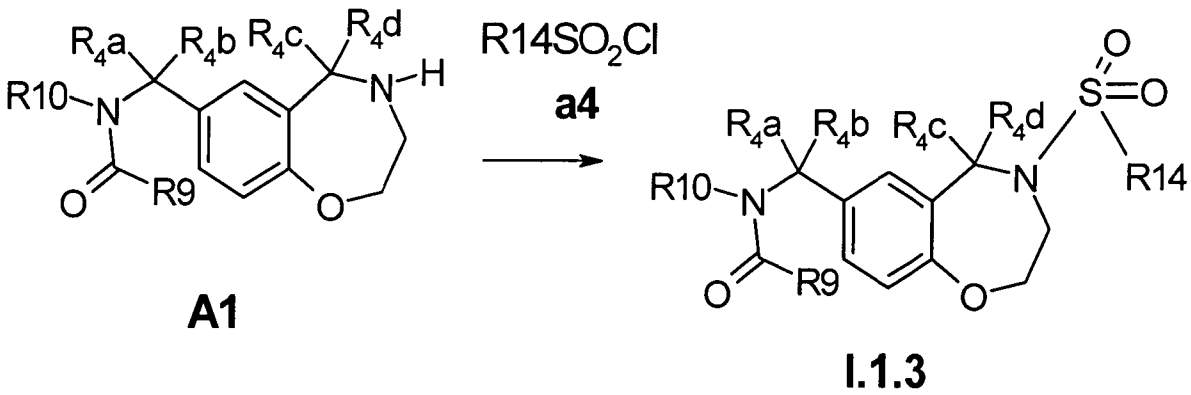
6. Способ получения соединений общей формулы **I.1.2,** заключающийся во взаимодействии синтона *A1* с трифосгеном в нейтральном апротонном растворителе в присутствии сильного ненуклеофильного основания (DIPEA, DABCO и подобные) с последующим добавлением в реакционную смесь амина *a3* в атмосфере аргона,



A1 **I.1.2**

где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12 , R13** и **R14** имеют вышеуказанные значения.

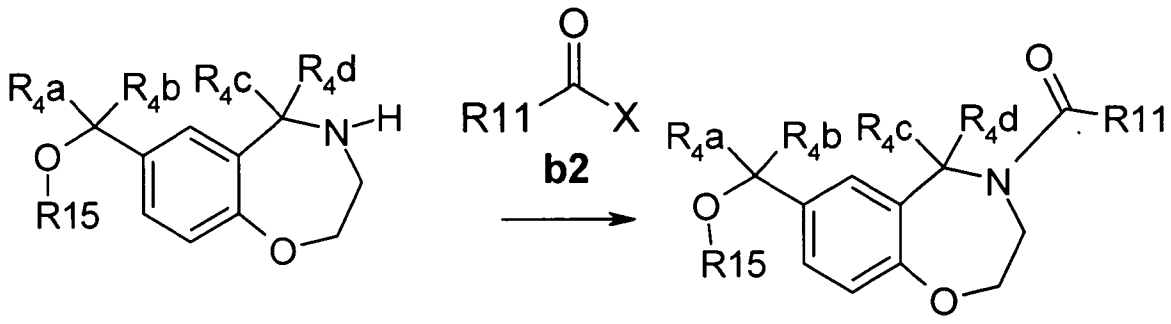
7. Способ получения соединений общей формулы **I.1.3**, заключающийся во взаимодействие синтона *A1* и сульфохлорида *a4* в инертном растворителе в присутствии сильного основания и последующем охлаждении,



A1 **I.1.3**

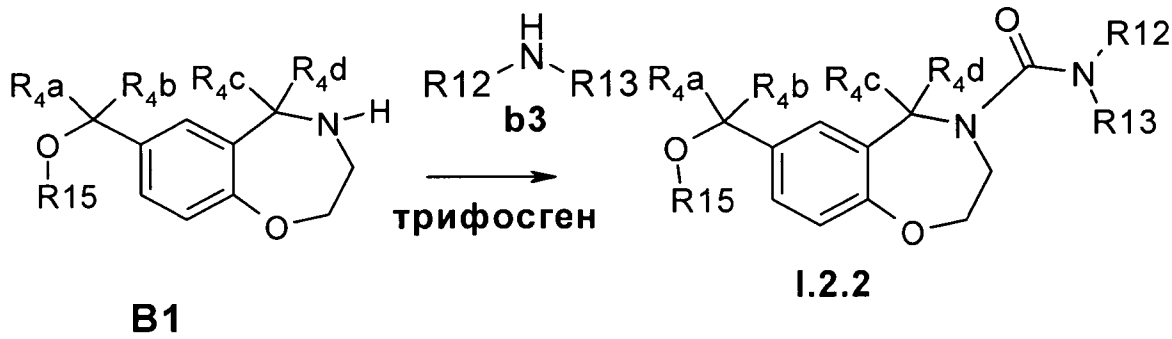
где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12 , R13** и **R14** имеют вышеуказанные значения.

8. Способ получения соединений общей формулы **I.2.1,** согласно которому синтон *B1* ацилируют подходящим ацилгалогенидом b*2* (ацилхлоридом, ацилфторидом, ацилбромидом) в апротонном нейтральном растворителе (дихлорметан, диоксан, хлороформ и подобные) в присутствии основания (триэтиламин, DABCO, пиридин и подобные) и охлаждают,



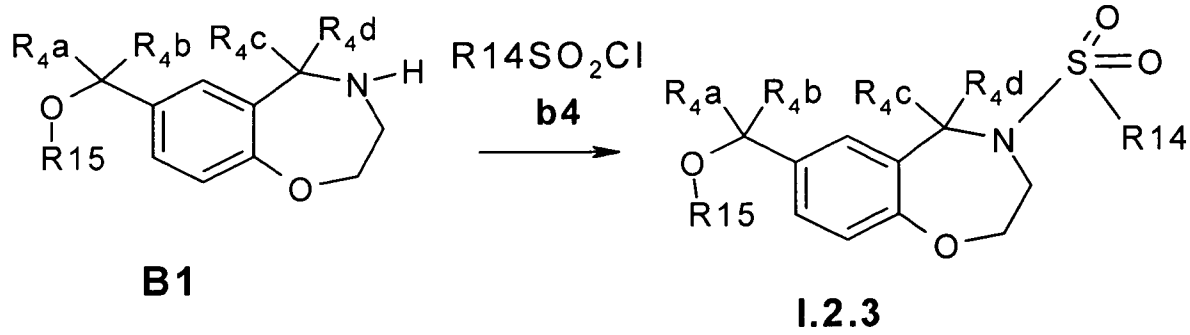
где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12 , R13** и **R14** имеют вышеуказанные значения.

9. Способ получения соединений общей формулы **I.2.2,** заключающийся во взаимодействии синтона *B1* с трифосгеном в нейтральном апротонном растворителе в присутствии сильного ненуклеофильного основания (DIPEA, DABCO и подобные) с последующим добавлением в реакционную смесь амина b3 в атмосфере аргона,



где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12 , R13** и **R14** имеют вышеуказанные значения.

10. Способ получения соединений общей формулы **I.2.3**, заключающийся во взаимодействие синтона *B1* и сульфохлорида b4 в инертном растворителе в присутствии сильного основания и последующем охлаждении,



где **R4a, R4b, R4c , R4d , R9, R10, R11, R12 , R13 , R14 , R15** имеют значения, определенные выше.

11. Активный компонент, обладающий свойством агониста рецепторов желчных кислот TGR5, представляющий собой соединения общей формулы **I** по любому из пунктов 1-4.

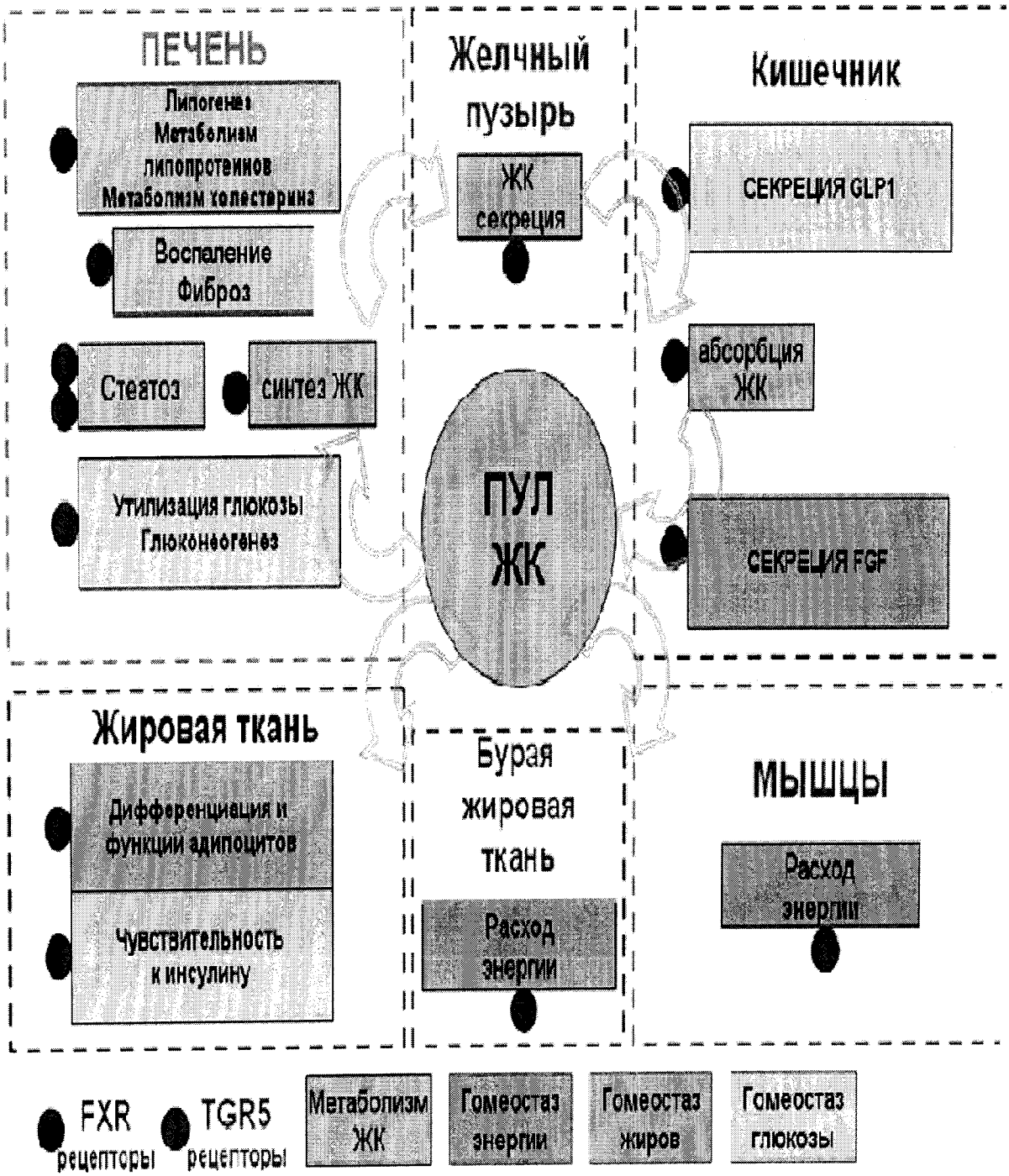
12. Фармацевтическая композиция, для профилактики и лечения метаболических заболеваний, содержащая в эффективном количестве активный компонент по п. 11.

13. Лекарственное комбинированное средство для профилактики и лечения метаболических заболеваний , содержащее в эффективном количестве активный компонент по п.11 или фармацевтическую композицию по п. 12 и одно или несколько антидиабетических лекарственных веществ, для одновременного использования.

14. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения метаболических заболеваний, содержащая в эффективном количестве лекарственное комбинированное средство по п. 13.

15. Фармацевтическая композиция по п.п. 12 или 14 в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей, ректальных суспензий и гелей, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку.

16. Способ профилактики и лечения метаболических заболеваний введением в эффективном количестве нового активного компонента по п. 11 или фармацевтической композиции по п.п. 12, 14, 15 или лекарственного комбинированного средства по п.13.

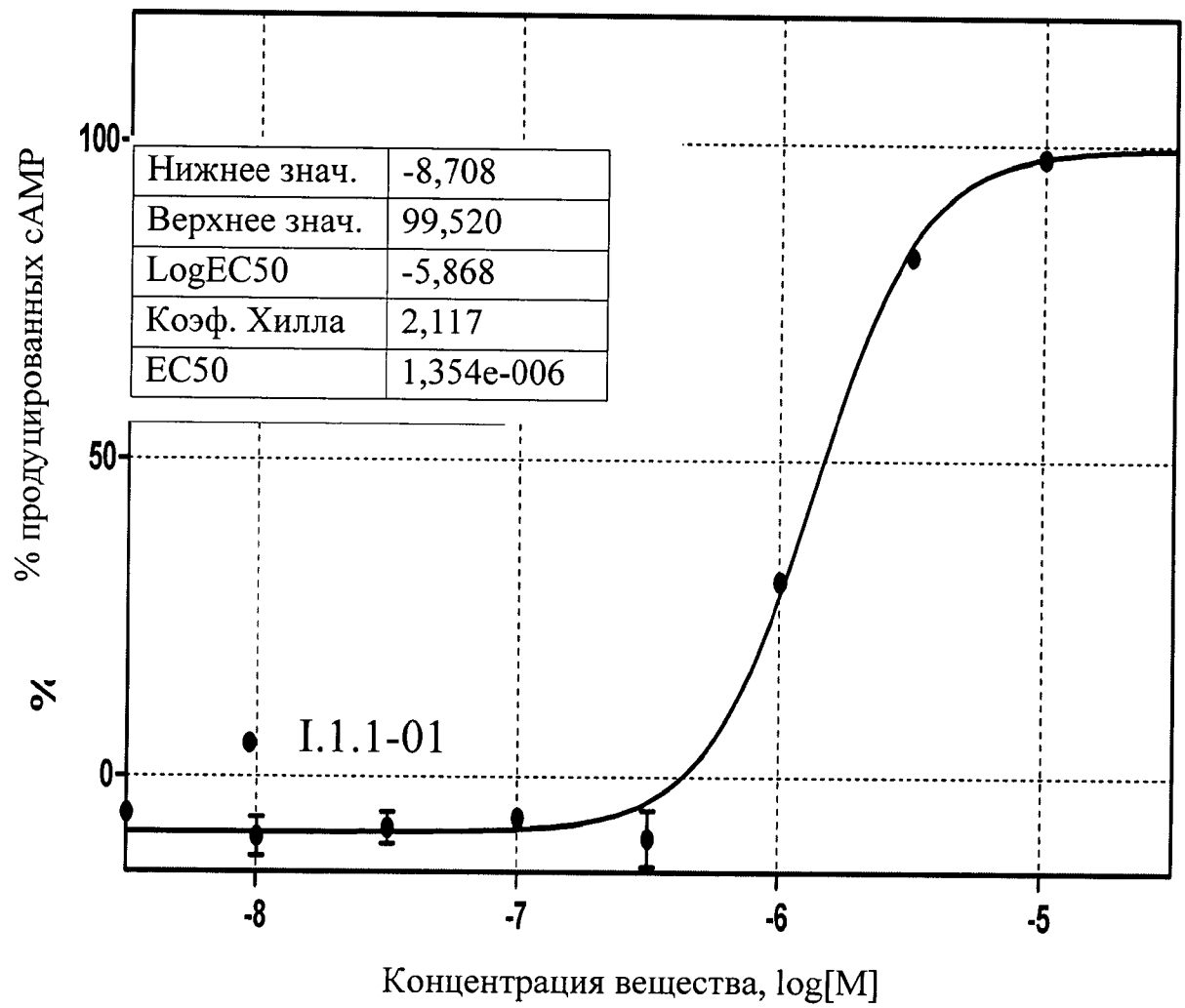

ПЕЧЕНЬ
Липогенез
Метаболизм липопротеинов
Метаболизм холестерина
Воспаление
Фиброз
Стеатоз
синтез ЖК
Утилизация глюкозы
Глюконеогенез
Желчный пузырь
ЖК секреция
Кишечник
СЕКРЕЦИЯ GLP1
абсорбция ЖК
СЕКРЕЦИЯ FGF
ПУЛ ЖК
Жировая ткань
Дифференциация и функции адипоцитов
Чувствительность к инсулину
Бурая жировая ткань
Расход энергии
МЫШЦЫ
Расход энергии
FXR рецепторы
TGR5 рецепторы
Метаболизм ЖК
Гомеостаз энергии
Гомеостаз жиров
Гомеостаз глюкозы

Фиг.1

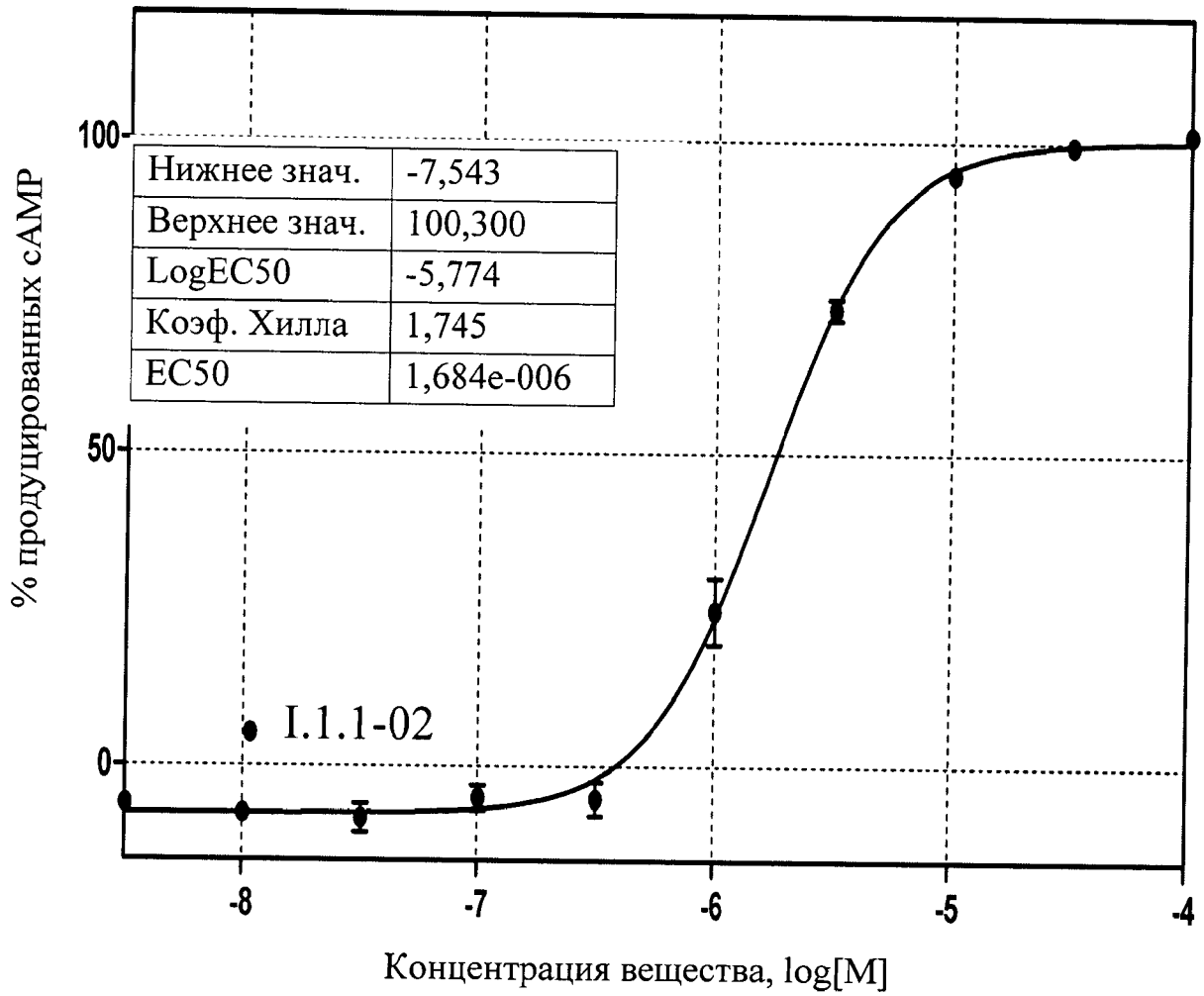
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
B	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
C	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
D	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
E	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
F	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
G	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
H	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
I	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
J	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
K	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
L	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
M	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
N	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
O	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014
P	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	cpd	DMSO	Z979-0014

cpd лунки с тестируемыми веществами
DMSO лунки с минимальным сигналом эксперимента
Z979-0014 лунки с максимальным сигналом эксперимента

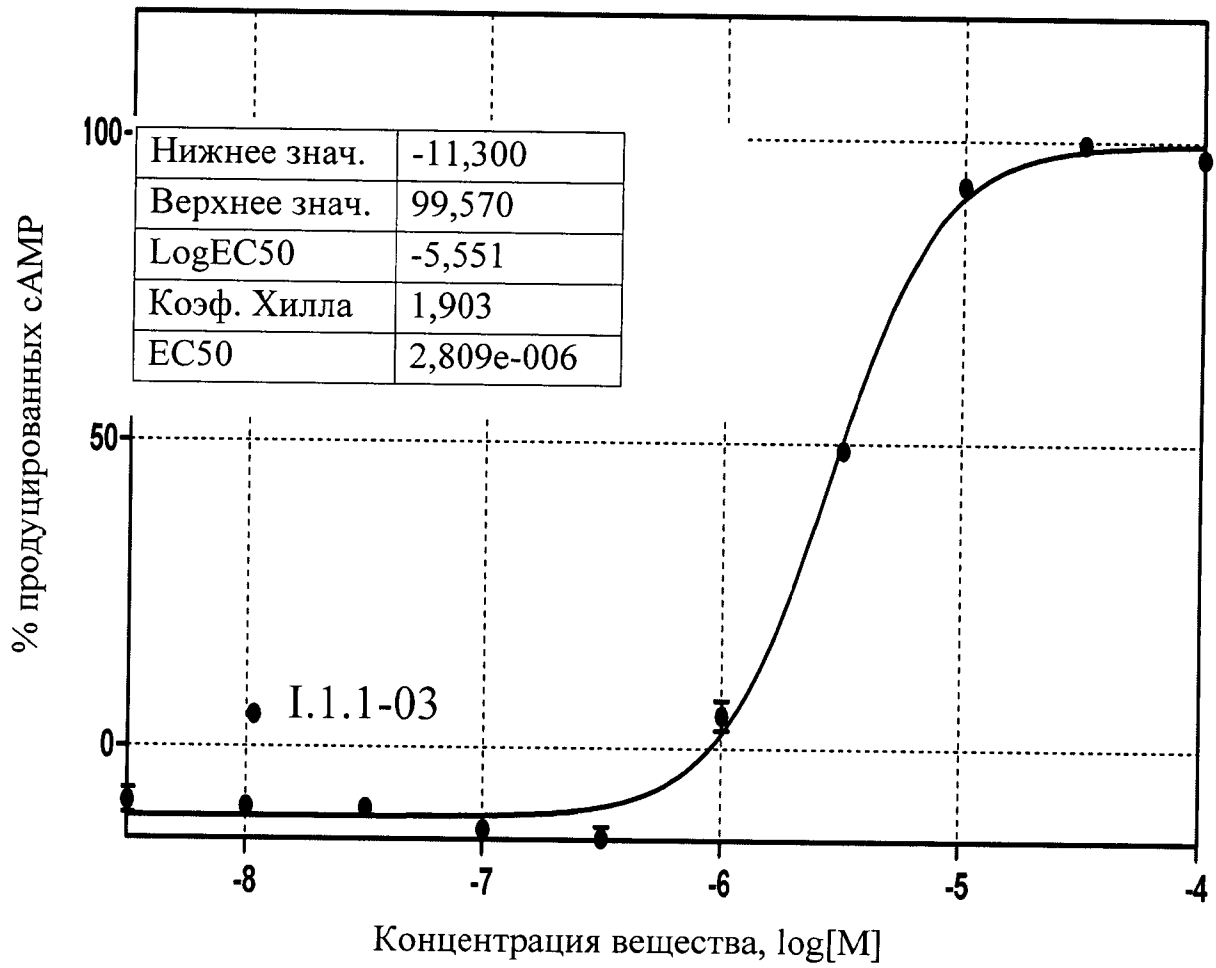
Фиг. 2.


Нижнее знач. -8,708
Верхнее знач. 99,520
LogEC50 -5,868
Коэф. Хилла 2,117
EC50 1,354e-006
100
50
0
%
% продуцированных cAMP
I.1.1-01
-8
-7
-6
-5
Концентрация вещества, log[M]

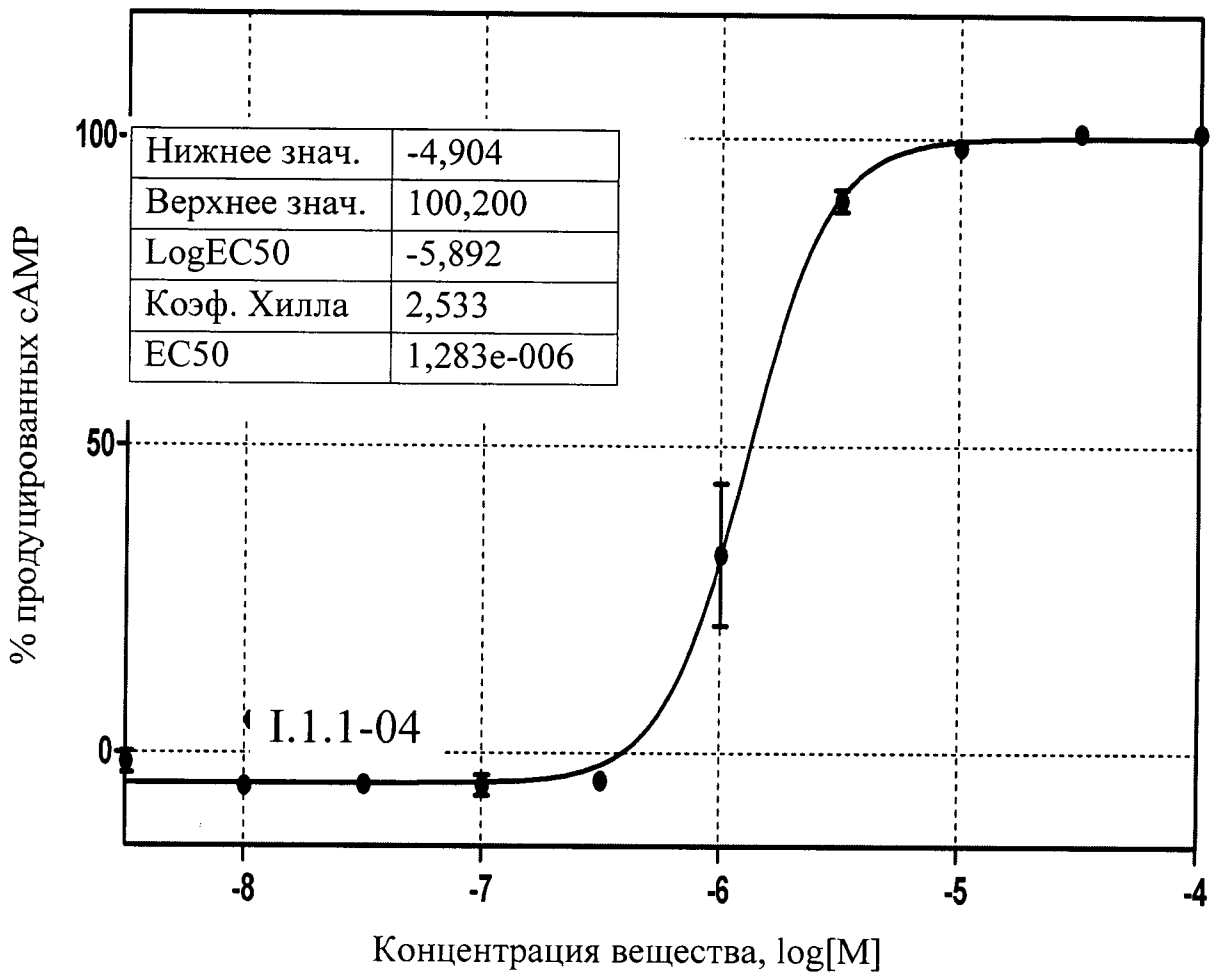
Фиг. 3.


Нижнее знач. -7,543
Верхнее знач. 100,300
LogEC50 -5,774
Коэф. Хилла 1,745
EC50 1,684e-006
100
50
0
I.1.1-02
% продуцированных cAMP
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

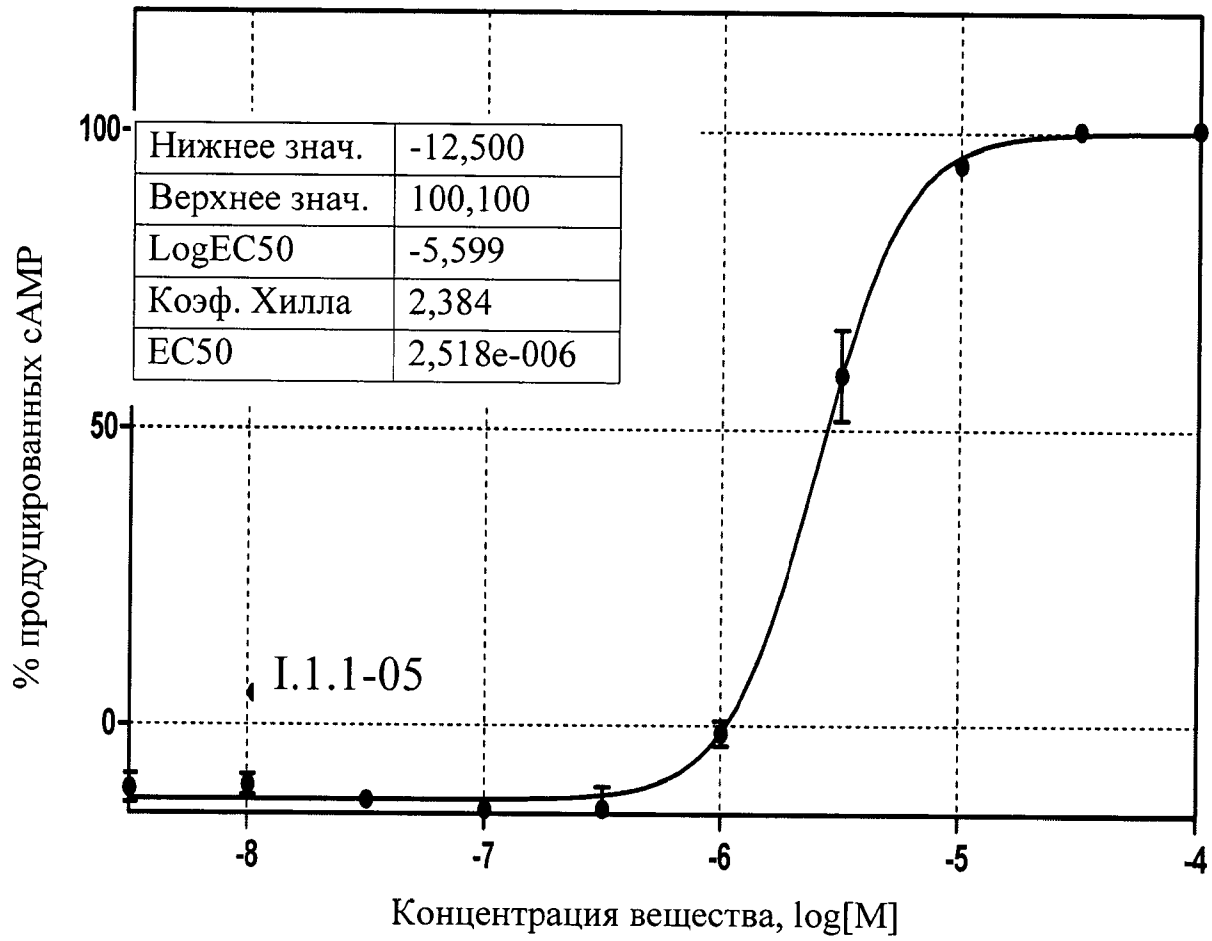
Фиг. 4.


Нижнее знач. -11,300
Верхнее знач. 99,570
LogEC50 -5,551
Коэф. Хилла 1,903
EC50 2,809e-006
100
50
0
I.1.1-03
-8
-7
-6
-5
-4
% продуцированных cAMP
Концентрация вещества, log[M]

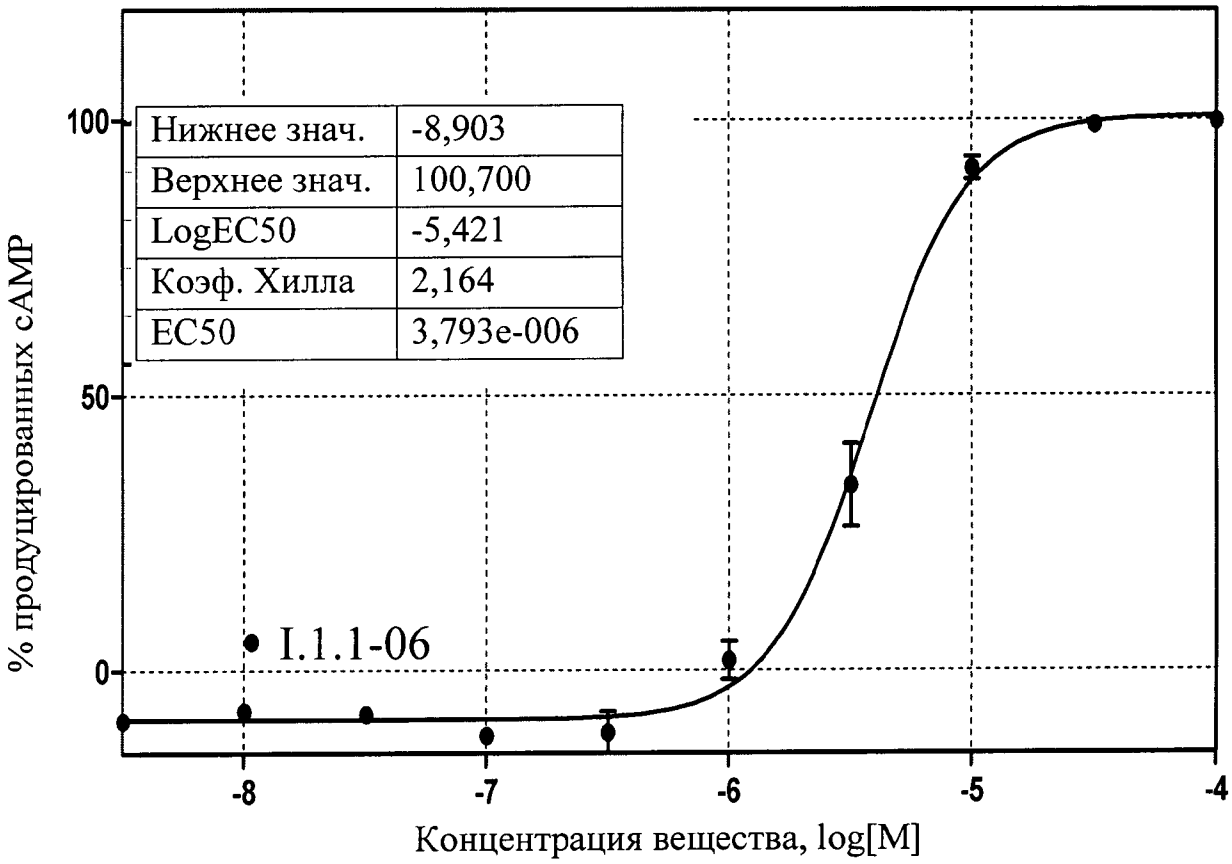
Фиг. 5


Нижнее знач. -4,904
Верхнее знач. 100,200
LogEC50 -5,892
Коэф. Хилла 2,533
EC50 1,283e-006
100
50
0
I.1.1-04
% продуцированных cAMP
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

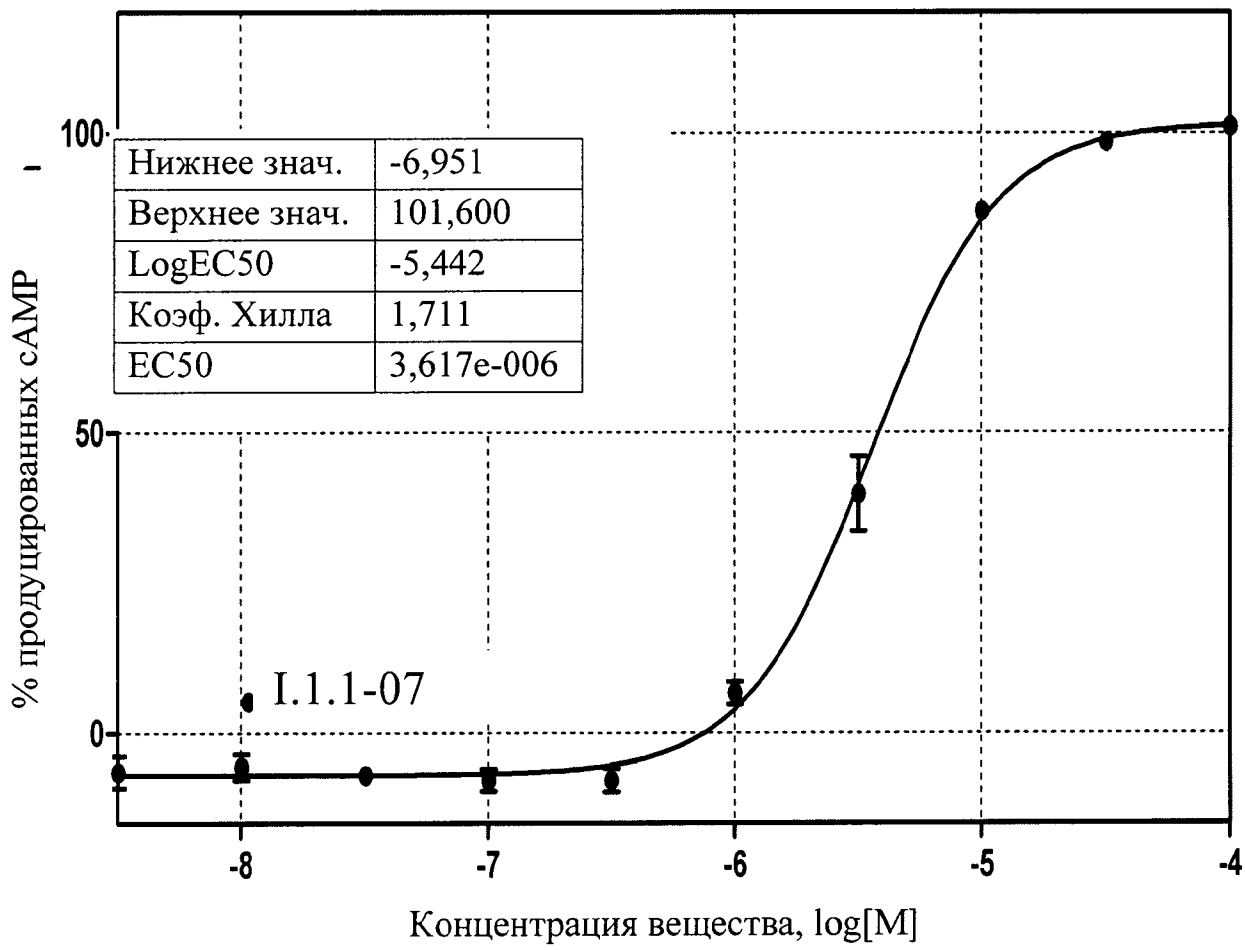
Фиг. 6.


Нижнее знач. -12,500
Верхнее знач. 100,100
LogEC50 -5,599
Коэф. Хилла 2,384
EC50 2,518e-006
100
50
0
I.1.1-05
% продуцированных cAMP
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

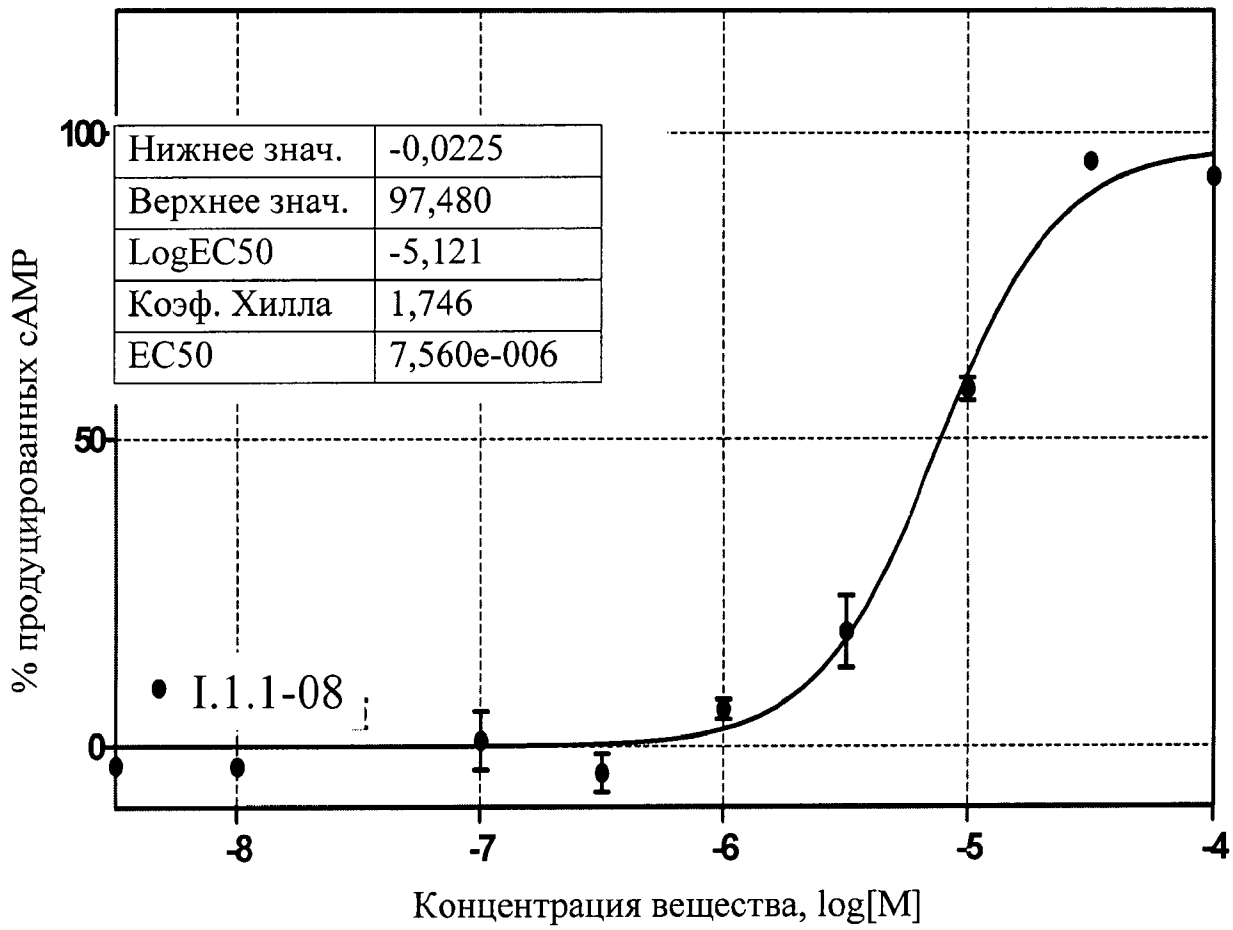
Фиг. 7.


Нижнее знач. -8,903
Верхнее знач. 100,700
LogEC50 -5,421
Коэф. Хилла 2,164
EC50 3,793e-006
I.1.1-06
% продуцированных cAMP
100
50
0
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

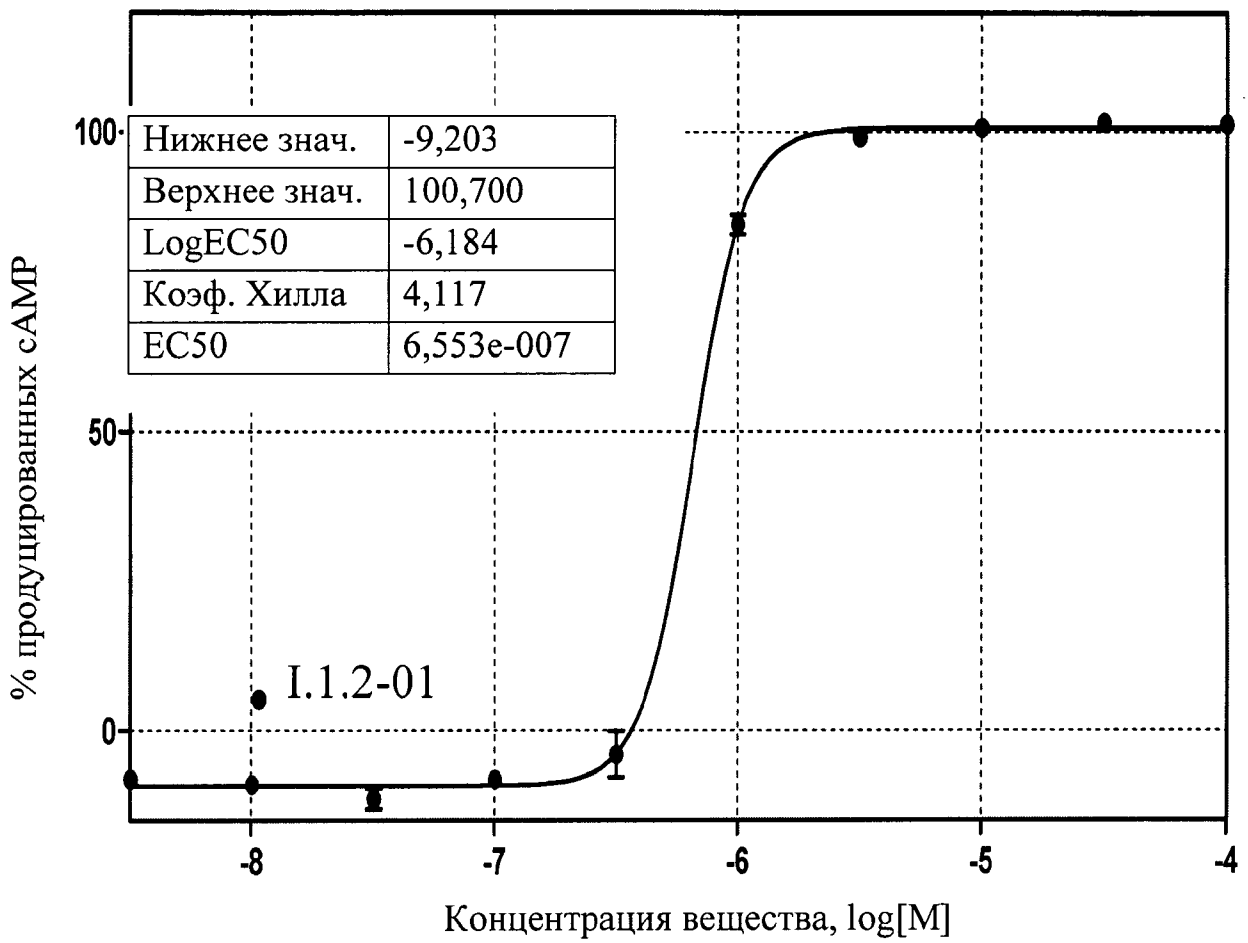
Фиг. 8


Нижнее знач. -6,951
Верхнее знач. 101,600
LogEC50 -5,442
Коэф. Хилла 1,711
EC50 3,617e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.1.1-07
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

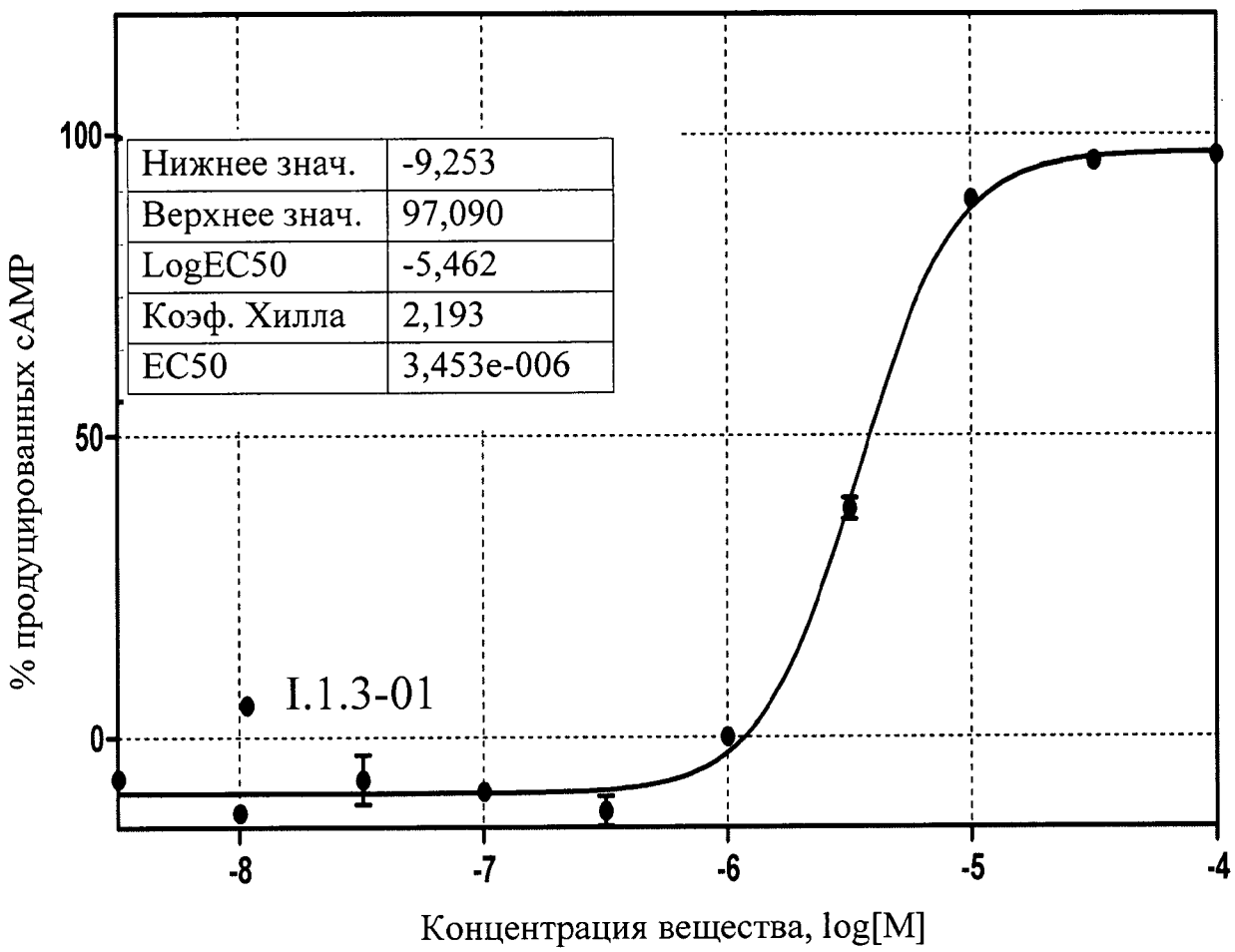
Фиг. 9.


Нижнее знач. -0,0225
Верхнее знач. 97,480
LogEC50 -5,121
Коэф. Хилла 1,746
EC50 7,560e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.1.1-08
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

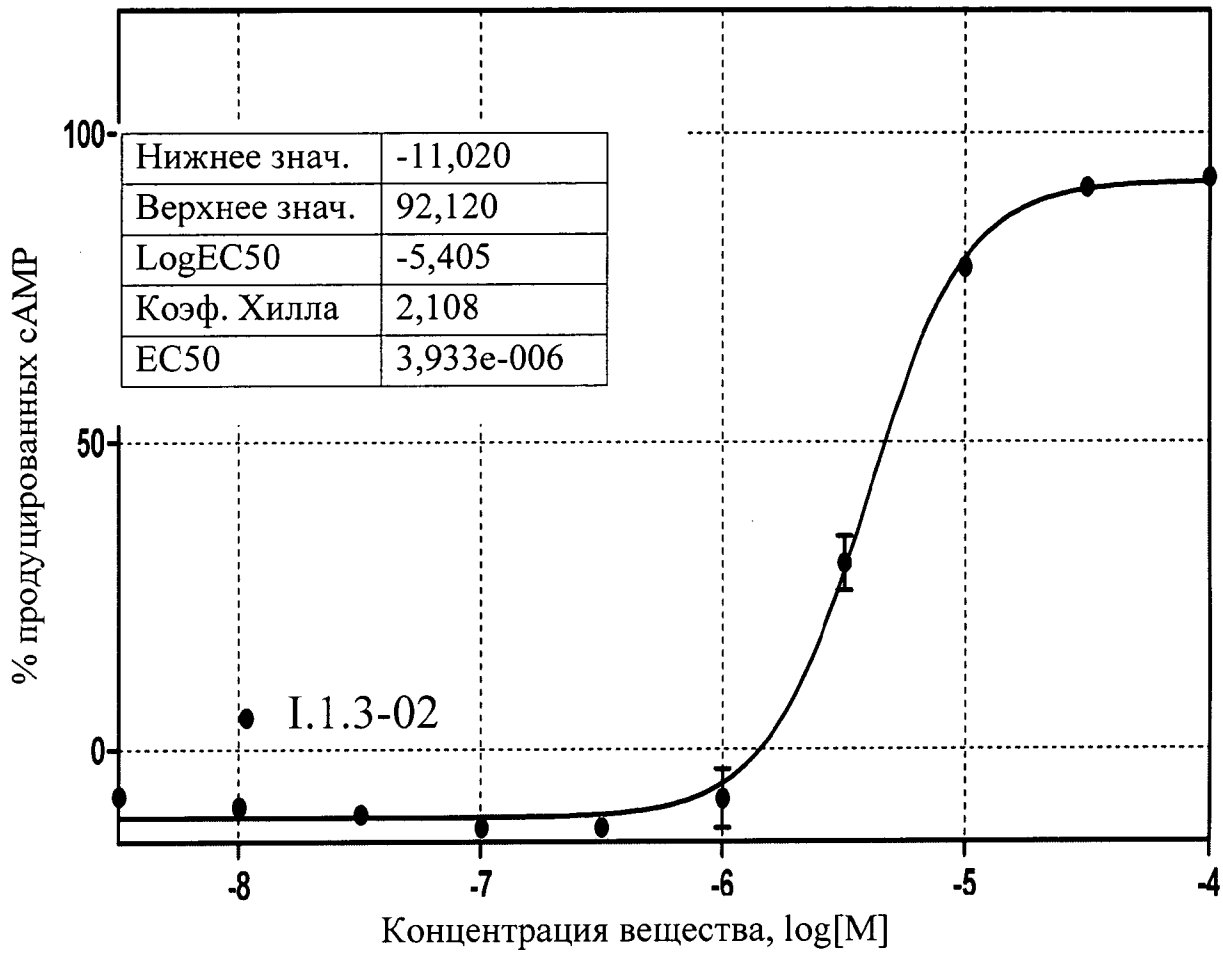
Фиг. 10.


Нижнее знач. -9,203
Верхнее знач. 100,700
LogEC50 -6,184
Коэф. Хилла 4,117
EC50 6,553e-007
100
50
0
I.1.2-01
% продуцированных cAMP
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

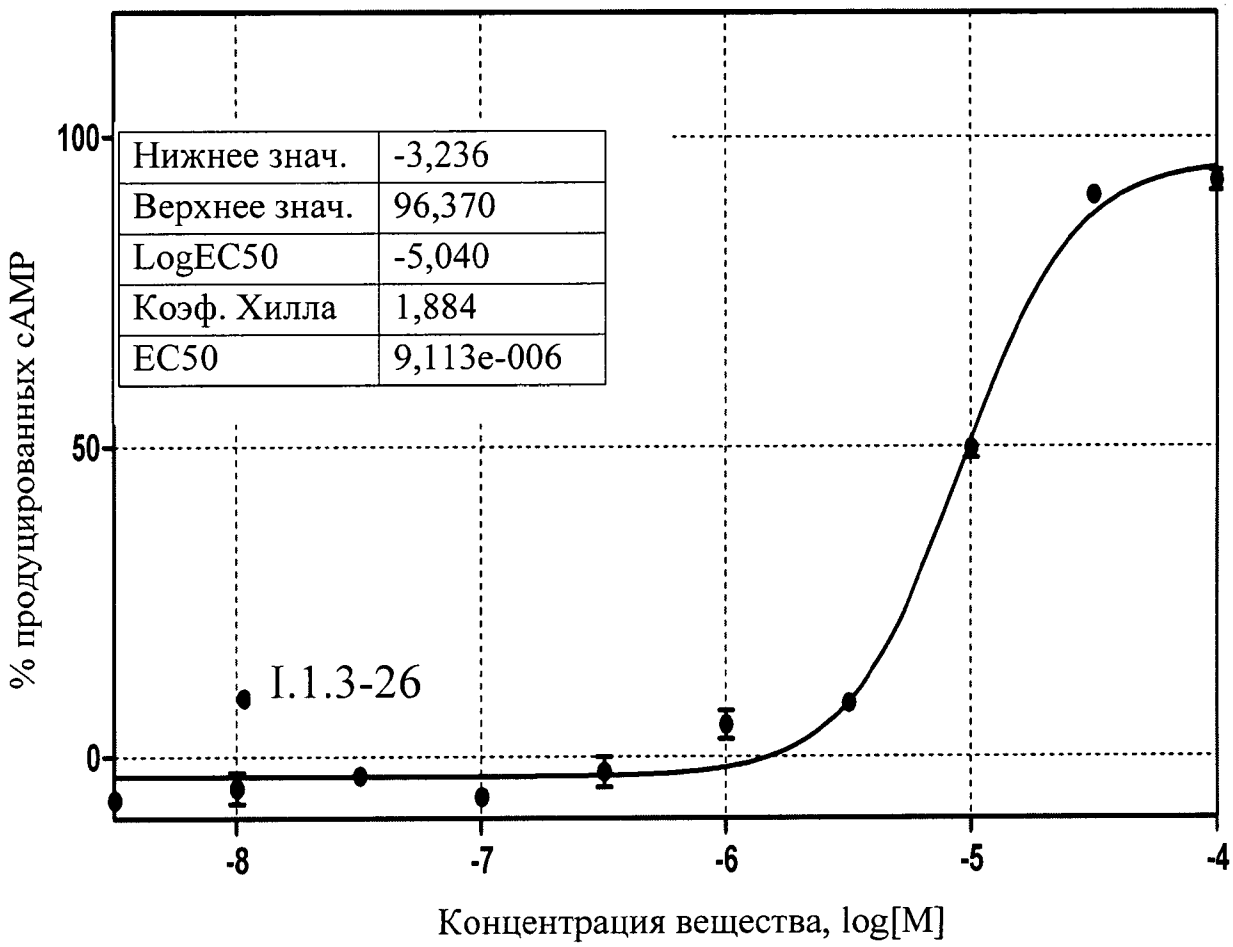
Фиг. 11.


Нижнее знач. -9,253
Верхнее знач. 97,090
LogEC50 -5,462
Коэф. Хилла 2,193
EC50 3,453e-006
I.1.3-01
100
50
0
-8
-7
-6
-5
-4
% продуцированных cAMP
Концентрация вещества, log[M]

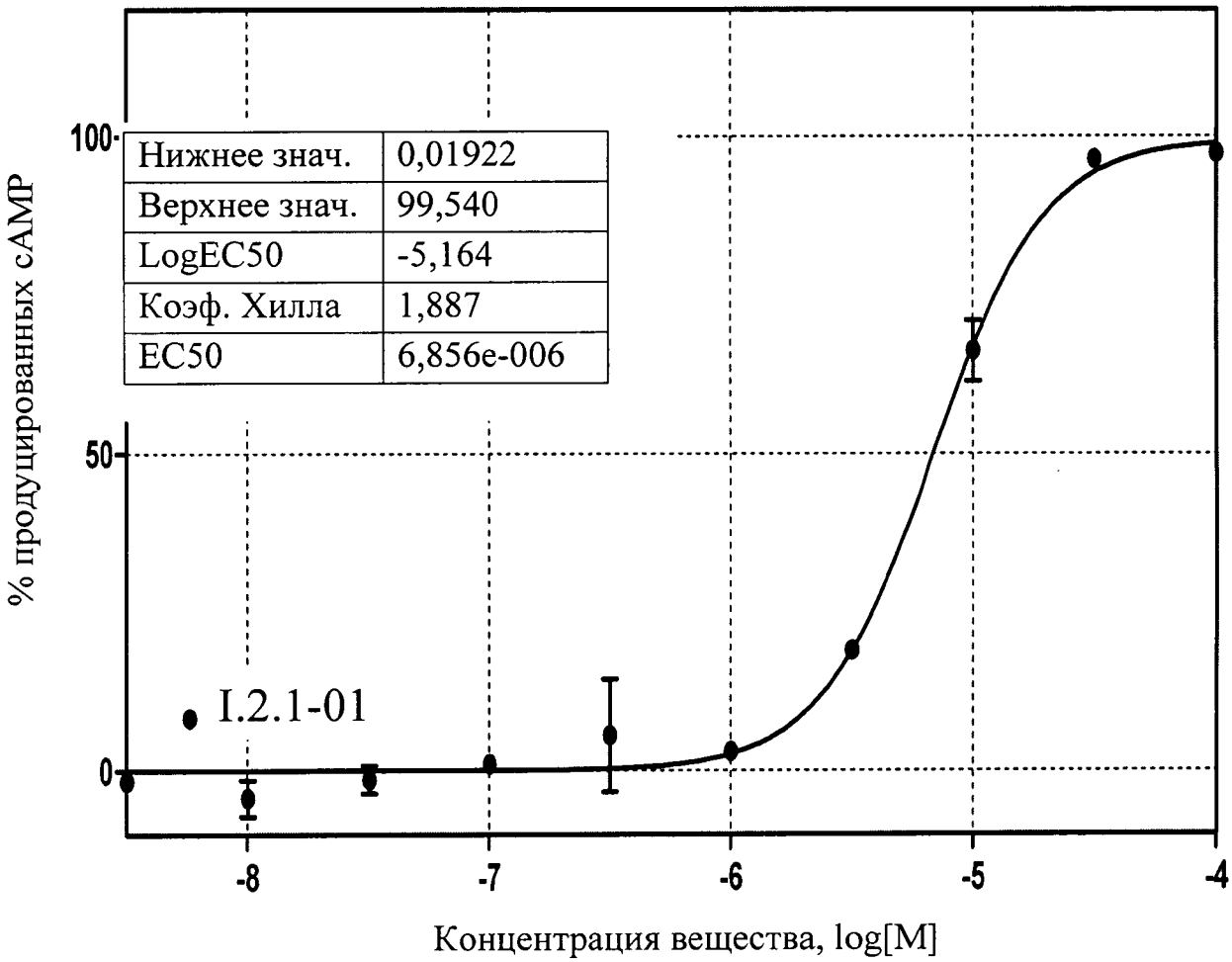
Фиг. 12.


Нижнее знач. -11,020
Верхнее знач. 92,120
LogEC50 -5,405
Коэф. Хилла 2,108
EC50 3,933e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.1.3-02
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

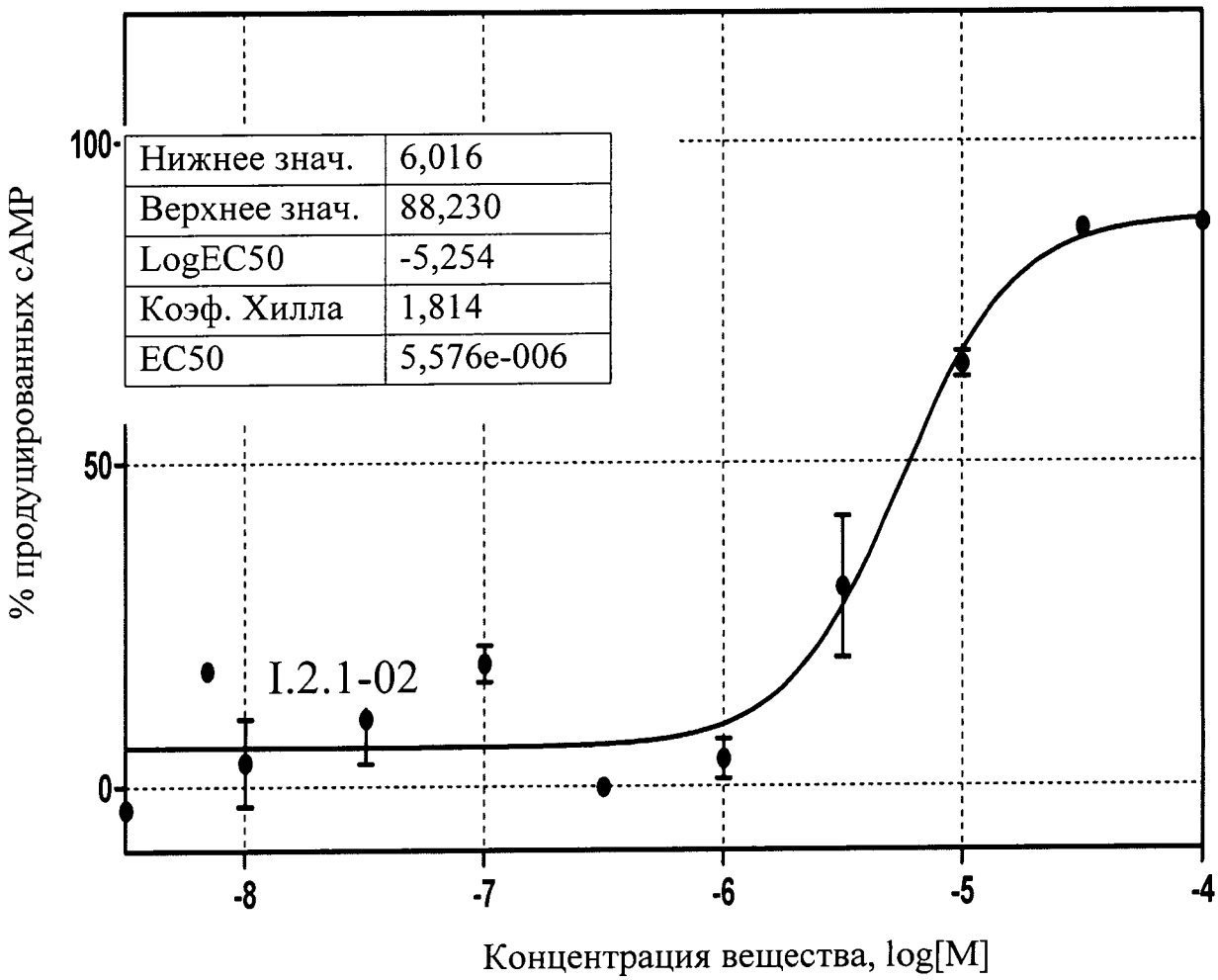
Фиг. 13.


Нижнее знач. -3,236
Верхнее знач. 96,370
LogEC50 -5,040
Коэф. Хилла 1,884
EC50 9,113e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.1.3-26
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

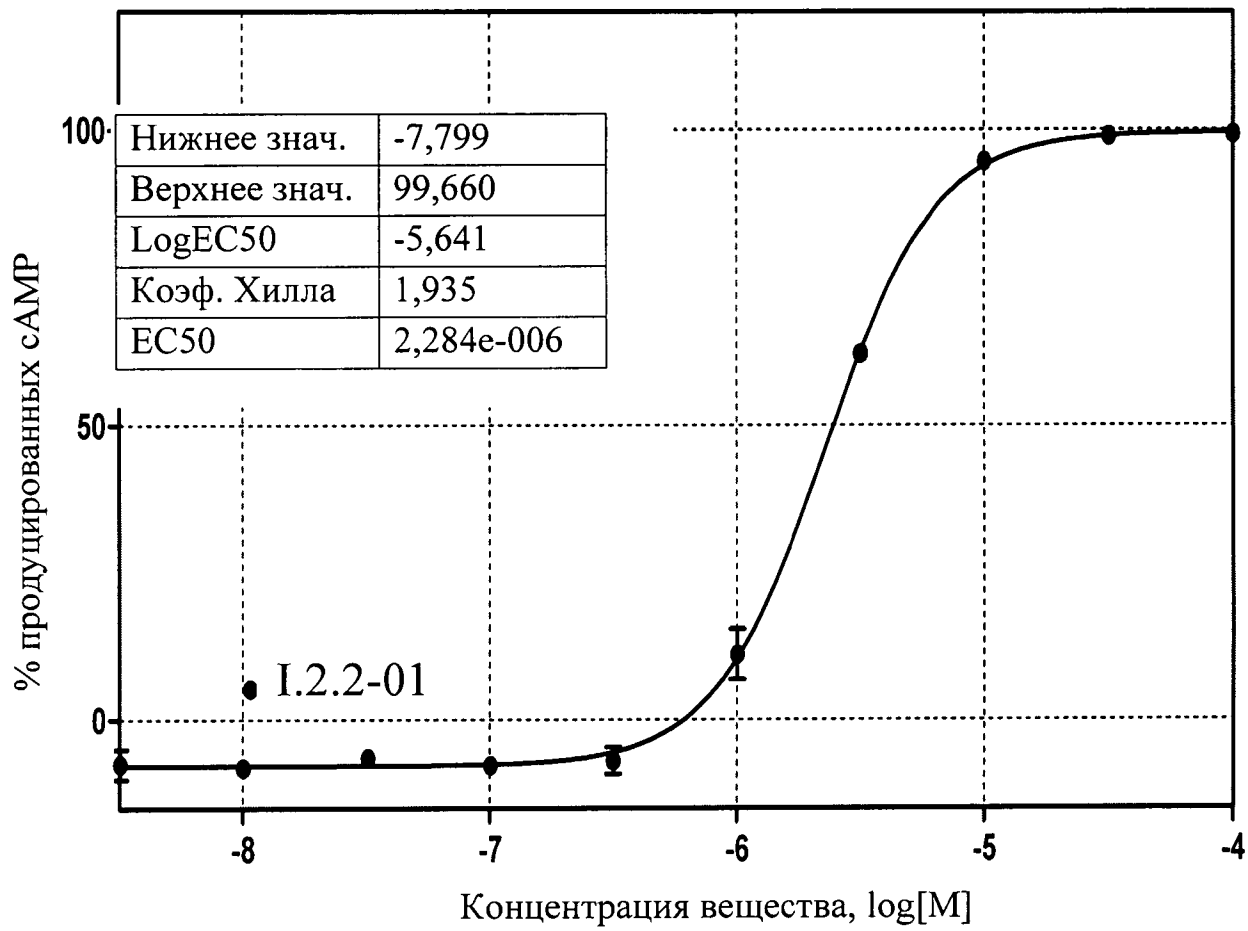
Фиг. 14


Нижнее знач. 0,01922
Верхнее знач. 99,540
LogEC50 -5,164
Коэф. Хилла 1,887
EC50 6,856e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.2.1-01
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

Фиг. 15.


Нижнее знач. 6,016
Верхнее знач. 88,230
LogEC50 -5,254
Коэф. Хилла 1,814
EC50 5,576e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.2.1-02
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

Фиг. 16.


Нижнее знач. -7,799
Верхнее знач. 99,660
LogEC50 -5,641
Коэф. Хилла 1,935
EC50 2,284e-006
100
50
0
% продуцированных cAMP
I.2.2-01
-8
-7
-6
-5
-4
Концентрация вещества, log[M]

Фиг. 17.