



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010138928/04, 20.02.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

22.02.2008 JP 2008-041296

04.09.2008 JP 2008-227368

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2012 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 27.10.2013 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 96/40655 A, 19.12.1996. WO 95/14470 A,
01.06.1995. RU 2004118243 A, 10.01.2006. JP
02096133 A, 06.04.1990.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.09.2010(86) Заявка РСТ:
JP 2009/053623 (20.02.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/104819 (27.08.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

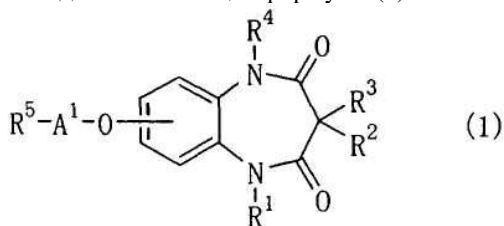
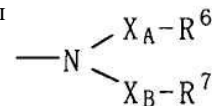
ОСИМА Кунио (JP),
ОСИЯМА Такаси (JP),
ТАИРА Синити (JP),
МЕНДЗО Ясухиро (JP),
ЯМАБЕ Хокуто (JP),
МАЦУМУРА Суудзи (JP),
УЕДА Масатака (JP),
КОГА Ясуо (JP),
ТАИ Кунинори (JP),
НАКАЯМА Сунао (JP),
ОНОГАВА Тосиюки (JP),
ЦУДЗИМАЕ Кендзи (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (JP)

(54) СОЕДИНЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Описываются новые соединения
бензодиазепина общей формулы (1)где R¹, R², R³ и R⁴ - каждый независимо
водород или алкил, или R² и R³ - вместе низшийалкилен; A¹ - низший алкилен, возможно
замещенный гидроксигруппой; иR⁵ - фрагмент формулыгде R⁶ и R⁷ - каждый независимо водород,
низший алкил, циклоалкил, фенил, фурил,
тиенил, пирозолил и т.д.; X_A и X_B - каждый
независимо связь, низший алкилен, -CO-, -SO₂- и
др., фармацевтическая композиция, их
содержащая, и применение данных соединений в
качестве или для получения фармацевтической

композиции. Новые соединения могут применяться для профилактики и лечения

сердечной аритмии. 4 н. и 4 з.п. ф-лы, 1047 пр., 78 табл.

RU 2 4 9 6 7 7 5 C 2

RU 2 4 9 6 7 7 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 243/12 (2006.01)*A61P 9/06* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*C07D 417/14* (2006.01)*C07D 491/04* (2006.01)*C07D 495/04* (2006.01)*C07D 513/04* (2006.01)*A61K 31/551* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010138928/04, 20.02.2009**(24) Effective date for property rights:
20.02.2009

Priority:

(30) Convention priority:

22.02.2008 JP 2008-041296**04.09.2008 JP 2008-227368**(43) Application published: **27.03.2012 Bull. 9**(45) Date of publication: **27.10.2013 Bull. 30**(85) Commencement of national phase: **22.09.2010**

(86) PCT application:

JP 2009/053623 (20.02.2009)

(87) PCT publication:

WO 2009/104819 (27.08.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

OSIMA Kunio (JP),**OSIJama Takasi (JP),****TAIRA Siniti (JP),****MENDZO Jasukhiro (JP),****JaMABE Khokuto (JP),****MATsUMURA Suudzi (JP),****UEDA Masataka (JP),****KOGA Jasuo (JP),****TAI Kuninori (JP),****NAKAJaMA Sunao (JP),****ONOGAVA Tosijuki (JP),****TsUDZIMAE Kendzi (JP)**

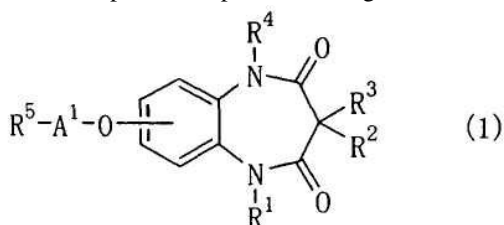
(73) Proprietor(s):

OTsUKA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD (JP)(54) **BENZODIAZEPINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

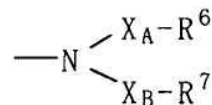
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there are described new benzodiazepine compounds of general formula



wherein each R^1 , R^2 , R^3 and R^4 independently represent hydrogen or alkyl, or R^2 and R^3 together represent lower alkylene; A^1 is lower alkylene

optionally substituted by hydroxy; and R^5 is a fragment of formula



each R^6 and R^7 independently represents hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, phenyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, etc.; each X_A and X_B independently represents a bond, lower alkylene, -CO-, -SO₂- etc., a pharmaceutical composition containing them, and using the above compound as the pharmaceutical composition or for preparing the same.

EFFECT: new compounds may be used for preventing and treating cardiac arrhythmia.

8 cl, 1047 ex, 78 tbl

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данное изобретение относится к соединению бензодиазепина и фармацевтической композиции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Предсердная фибрилляция (далее обозначенная как «ПФ») является наиболее часто наблюдаемым видом аритмии при клинических обследованиях. Хотя она не является летальной аритмией, ПФ вызывает кардиогенную церебральную эмболию и поэтому признается аритмией, которая значительно влияет на жизненный прогноз и качество жизни. Известно, что риск наступления ПФ повышается с возрастом, и что повторные приступы ПФ приводят к хронической (серьезной) ПФ (The Journal of American Medical Association, 285, 2370-2375 (2001) и Circulation, 114, 119-123 (2006)).

Для профилактики хронической ПФ, которая затрудняет восстановление синусового ритма и повышает риск кардиогенной церебральной эмболии, ранней дефибрилляции, и требуется последующая профилактика рецидива (поддержания синусового ритма). Антиаритмические лекарственные средства (классы I и III) наиболее часто применяются в качестве фармакотерапии, но эти лекарственные средства не дают достаточный терапевтический эффект, одновременно вызывая серьезные побочные эффекты, такие как проаритмический эффект (Am. J. Cardiol., 72, B44-B49

(1993)).

Наступление ПФ провоцируется предсердной экстрасистолой, в
5 основе которой лежат такие причины как замедление
внутрипредсердной проводимости, сокращение и неоднородности
периода сокращения предсердий (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4,
10 899-910 (2005)). Известно, что пролонгация периода сокращения
мышцы предсердия может оборвать ПФ (дефибрилляция) или
15 предотвратить наступление ПФ. Длительность потенциала действия
сердечной мышцы человека преимущественно определяется
потенциалозависимыми K^+ каналами. Ингибирование K^+ канала
20 пролонгирует длительность потенциала действия миокарда, что дает
пролонгацию периода сокращения (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5,
1034-49 (2006)). Механизм действия антиаритмических
25 лекарственных средств III класса (например, Дофетилида) основан
на ингибировании быстрого отложенного выпрямителя K^+ тока (I_{Kr}),
30 K^+ тока, кодированного HERG. Однако, так как I_{Kr} присутствует и в
предсердии, и в желудочках, такие лекарственные средства могут
вызвать вентрикулярную аритмию, такую как трепетание-мерцание
35 (Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001)).

Ультрабыстрый отложенный выпрямитель K^+ ток (I_{Kur}), K^+ ток,
40 кодированный Kv1.5, был идентифицирован как K^+ канал, который
специфически экспрессируется только в человеческом предсердии
(Circ. Res., 73, 1061-1076 (1993), J. Physiol., 491, 31-50
45 (1996) и Circ. Res., 80, 572-579 (1997)). Мышиный калиевый ток
(I_{KACH}), кодированный двумя генами, называемыми GIRK1 и GIRK4,
известен как K^+ канал, специфически экспрессирующийся в
50 человеческом предсердии (Nature 374, 135-141 (1995)).

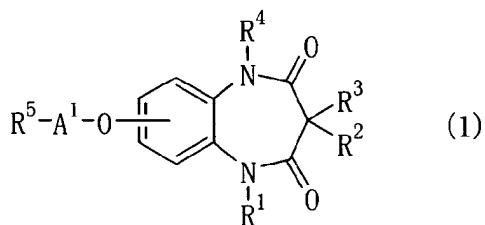
Следовательно, фармакологически приемлемое вещество, которое селективно блокирует I_{Kur} ток (Kv1.5 канал) или I_{KAch} ток (GIRK1/4 канал), может действовать селективно на предсердную мышцу и считаться эффективным для исключения проаритмического эффекта, вызванного продолжительностью пролонгированного действия потенциала вентрикулярной мышцы.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы данного изобретения провели обширные исследования для разработки соединения, которое блокирует I_{Kur} ток (Kv1.5 канал) и/или I_{KAch} ток (GIRK1/4 канал) эффективно и более селективно, чем другие K^+ каналы. В результате авторы данного изобретения обнаружили, что новое соединение бензодиазепина, представленное Общей формулой (1) ниже, может быть желаемым соединением. Данное изобретение осуществлено на основе указанных выше открытий.

В данном изобретении представлены соединения бензодиазепина и фармацевтические композиции, содержащие соединения бензодиазепина, суммированные в пунктах 1-13 ниже.

Пункт 1. Соединение бензодиазепина, представленное Общей формулой (1)



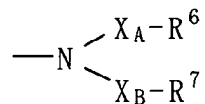
или его соль,

где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо является водородом или низшим алкилом;

R^2 и R^3 могут быть связаны с получением низшего алкилена;

A^1 является низшим алкиленом, необязательно замещенным одним
5 или более гидроксигруппами; и

R^5 является группой, представленной



где R^6 и R^7 каждый независимо является водородом или
15 органической группой;

X_A и X_B каждый независимо является связью, низшим алкиленом,
низшим алкениленом, ---CO--- , $\text{---SO}_2\text{---}$, $\text{---SO}_2\text{---}$ низшим алкиленом, ---CO---
20 низшим алкиленом, ---CO--- низшим алкениленом, низшим алкиленом-
 $\text{N(низшим алкилом)---CO---}$ низшим алкиленом, низшим алкиленом- N(низшим
25 алкилом)--- , низшим алкиленом- $\text{N(низшим алкилом)---CO---}$ или низшим
алкиленом- O--- .

Пункт 2. Соединение бензодиазепина, представленное Общей
30 формулой (1) или его соль по Пункту 1,

где R^6 и R^7 каждый независимо является водородом, низшим
алкилом, низшим циклоалкилом, арилом или гетероциклической
35 группой.

Пункт 3. Соединение бензодиазепина, представленное Общей
40 формулой (1) или его соль по Пункту 2,

где R^6 и R^7 каждый независимо является водородом, низшим
алкилом, низшим циклоалкилом, арилом или насыщенной или
45 ненасыщенной моноциклической или полициклической
гетероциклической группой, содержащей, по меньшей мере, один
гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота.
50

Пункт 4. Соединение бензодиазепина, представленное Общей

формулой (1) или его соль по Пункту 3,

где R^6 и R^7 каждый независимо является водородом, низшим
 5 алкилом, низшим циклоалкилом, фенилом, нафтилом, фурилом,
 тиенилом, пиразолилом, оксазолилом, изоксазолилом, тиазолилом,
 пирролилом, триазолилом, пиридиллом, пиримидинилом,
 10 пиридазинилом, пиразинилом, имидазо[2,1-b]тиазолилом, тиено[2,3-
 b]пиразинилом, 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]тиазолилом,
 15 бензотиазолилом, индолилом, имидазо[1,2-a]пиридиллом,
 бензотиенилом, бензимидазолилом, 2,3-дигидробензо[b]фурилом,
 бензофурилом, индазолилом, фуро[2,3-c]пиридиллом, фуро[3,2-
 20 c]пиридиллом, тиено[2,3-c]пиридиллом, тиено[3,2-c]пиридиллом,
 тиено[2,3-b]пиридиллом, бензо[1,3]диоксолилом, бензизоксазолилом,
 пиразоло[2,3-a]пиридиллом, индолизинилом, 2,3-дигидроиндолилом,
 25 изохинолилом, 1,2,3,4-тетрагидро-1H-изохинолилом, карбостирилом,
 3,4-дигидрокарбостирилом, хинолилом, хроманилом, 5,6,7,8-
 30 тетрагидроизохинолилом, 3,4-дигидро-1H-изохинолилом,
 нафтиридинилом, 1,4-бензодиоксанилом, циннолинилом,
 хиноксалинилом или 2,3-дигидробенз-1,4-оксазинилом, каждый из
 35 которых необязательно замещен.

Пункт 5. Соединение бензодиазепина, представленное Общей
 40 формулой (1) или его соль по Пункту 4,

где R^6 и R^7 каждый является одним из (1)-(52):

(1) водорода,

45 (2) низшего алкила,

(3) низшего циклоалкила,

50 (4) фенила, необязательно замещенного одним или более
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (4-1)-(4-25):

(4-1) циано,

(4-2) гидроксид,

5 (4-3) галогена,

(4-4) низшего алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, имидазолила и морфолинила,

(4-5) низшего алкокси, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из амино и низшего алкиламино,

(4-6) пиридила,

20 (4-7) тиенила,

(4-8) пиперазинила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

25 (4-9) фенила,

(4-10) пиразолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(4-11) пиримидинила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

35 (4-12) пиперидила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

40 (4-13) фурила,

(4-14) карбокси,

(4-15) низшего алкоксикарбонила,

45 (4-16) амино, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алканоила и низшего алкилсульфонила,

50 (4-17) низшего алкилтио,

(4-18) триазолила,

(4-19) имидазолила,

5 (4-20) пирролидинила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(4-21) низшего алкилсульфонила,

10 (4-22) низшего алкилендиокси, необязательно замещенного одним или более галогеном,

15 (4-23) нитро,

(4-24) оксазолила, и

(4-25) тиазолила, необязательно замещенного одним или более
20 низшим алкилом,

(5) нафтила,

25 (6) фурила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, карбокси, сульфо,
30 пиридилокси, низшего алкоксикарбонила и фенила,

(7) тиенила, необязательно замещенного одним или более
35 заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилендиокси, карбокси, галогена, пиридила, низшего алкокси, низшего алкоксикарбонила, оксазолила и фурила,

40 (8) имидазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фенила, низшего алкила и галогена,

45 (9) пиразолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, фенила,
50 необязательно замещенного низшего алкокси, фурила и тиенила,

(10) оксазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и фенила,

(11) изоксазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фенила, низшего алкила, тиенила и фурила,

(12) тиазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного низшего алкокси, фенила и низшего алканоиламино,

(13) пирролила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и низшего алкоксикарбонила,

(14) триазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(15) пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, оксо, гидроксид, низшего алкокси, галогена, пирролидинила, морфолинила и тиенила,

(16) пиримидинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и фенила,

(17) пиридазинила,

(18) пиразинила,

(19) имидазо[2,1-b]тиазолила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

(20) тиено[2,3-b]пиразинила,

(21) 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]тиазолила, необязательно замещенного одним или более фенилом,

5 (22) бензотиазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

10 (23) индолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алканоила и галогена,

15 (24) имидазо[1,2-a]пиридила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

20 (25) бензотиенила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

25 (26) бензимидазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(27) 2,3-дигидробензо[b]фурила,

30 (28) бензофурила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

35 (29) индазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

40 (30) фуро[2,3-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо и низшего алкила,

45 (31) фуро[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, фурила, пиридила и фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей
50 из amino и низшего алкокси,

(32) тиено[2,3-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксогруппы и низшего алкила,

(33) тиено[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо и низшего алкила,

(34) тиено[2,3-b]пиридила,

(35) бензо[1,3]диоксолила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

(36) бензизоксазолила,

(37) пиразоло[2,3-а]пиридила,

(38) индолизинила,

(39) 2,3-дигидроиндолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, низшего алкила и низшего алканоила,

(40) изохинолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена и оксо,

(41) 1,2,3,4-тетрагидро-1Н-изохинолила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(42) карбостирила, необязательно замещенного одним или более низшим алкокси,

(43) 3,4-дигидрокарбостирила, необязательно замещенного одним или более низшим алкокси,

(44) хинолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина, необязательно замещенного одним или двумя низшим алкилом,

низшего алкокси, низшего алкила и оксо,

(45) хроманила, необязательно замещенного одним или более
5 низшим алкилом,

(46) 5,6,7,8-тетрагидроизохинолила, необязательно
замещенного одним или более оксо,

10 (47) 3,4-дигидро-1Н-изохинолила, необязательно замещенного
одним или более оксо,

15 (48) нафтиридинила,

(49) 1,4-бензодиоксанила,

(50) циннолинила,

20 (51) хиноксалинила, или

(52) 2,3-дигидробенз-1,4-оксазинила, необязательно
замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы,
25 состоящей из низшего алкила и оксо.

Пункт 6. Соединение бензодиазепина, представленное Общей
30 формулой (1) или его соль по Пункту 5,

где R^6 и R^7 каждый является одним из (4а), (6а), (7а),
(15а), (30а), (31а), (32а), (33а), (40а) и (44а):

35 (4а) фенил, необязательно замещенный одним или более
заместителями, выбранными из группы, состоящей из (4а-1), (4а-4)
и (4а-6):

(4а-1) циано,

(4а-4) низшего алкила, необязательно замещенного одним или
45 более галогеном, и

(4а-6) пиридила,

(6а) фурила,

50 (7а) тиенила,

(15a) пиридила, необязательно замещенного одним или более
низшим алкилом,

5 (30a) фуоро[2,3-с]пиридила, необязательно замещенного одним
или более оксо,

(31a) фуоро[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним
10 или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо
и низшего алкила,

15 (32a) тиено[2,3-с]пиридил, необязательно замещенного одним
или более оксо,

(33a) тиено[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним
20 или более оксо,

(40a) изохинолила, необязательно замещенного одним или
более оксо, и

25 (44a) хинолила, необязательно замещенного одним или более
оксо.

30 Пункт 7. Соединение бензодиазепина, представленное Общей
формулой (1) или его соль по Пункту 6, которое выбирают из
группы, состоящей из следующих соединений:

35 тригидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
илэтил) пиридин-4-ил-метиламино] пропокси}-1,5-

40 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

тригидрохлорид 3,3,5-триметил-1-пропил-7-{3-[(2-пиридин-3-
илэтил) пиридин-4-ил-метиламино] пропокси}-1,5-

45 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

тригидрохлорид 1,5-диэтил-3,3-диметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
илэтил) пиридин-4-ил-метиламино] пропокси}-1,5-

50 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

тригидрохлорид 1, 3, 3, 5-тетраметил-7- { 3- [(2-пиридин-3-
илэтил) пиридин-4-илметиламино] пропокси} -1, 5-
5 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (1-оксо-1Н-
изохинолин-2-ил) этил] пиридин-4-илметиламино } пропокси) -1, 5-
10 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (7-оксо-7Н-
фуро [2, 3-с] пиридин-6-ил) этил] пиридин-4-илметиламино } пропокси) -
15 1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
дигидрохлорид N-метил-N- (2- { пиридин-4-илметил- [3- (1, 3, 3, 5-
20 тетраметил-2, 4-диоксо-2, 3, 4, 5-тетрагидро-1Н-
бензо [b] [1, 4] diazepin-7-илокси) пропил] amino } этил) бензамид,
дигидрохлорид 1, 3, 3, 5-тетраметил-7- { 3- [(2-метилбензил) - (2-
25 пиридин-3-илэтил) amino] пропокси} -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
30 тригидрохлорид 1, 3, 3, 5-тетраметил-7- { 3- [(2-пиридин-3-
илэтил) - (хинолин-4-илметил) amino] пропокси} -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
35 тригидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- { 3- [(3-метилпиридин-
4-илметил) - (2-пиридин-3-илэтил) amino] пропокси} -1, 5-
40 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (2-оксо-2Н-
хинолин-1-ил) этил] пиридин-4-илметиламино } пропокси) -1, 5-
45 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,
дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (7-оксо-7Н-
тиено [2, 3-с] пиридин-6-ил) этил] пиридин-4-илметиламино } пропокси) -
50 1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона,

4- ({ [3- (1-этил-3, 3, 5-триметил-2, 4-диоксо-2, 3, 4, 5-
тетрагидро-1Н-бензо [b] [1, 4] diazepin-7-илокси) пропил] - [2- (1-оксо-
5 1Н-изохинолин-2-ил) этил] amino } метил) бензонитрил,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (1-оксо-1Н-изохинолин-2-
ил) этил] тиофен-3-илметиламино } пропокси) -1, 5-
10 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-7- (3- { фуран-2-илметил- [2- (1-оксо-1Н-изохинолин-2-
15 ил) этил] amino } пропокси) -3, 3, 5-триметил-1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

7- { 3- [бензил- (2-пиридин-3-илэтил) amino] пропокси } -1-этил-
20 3, 3, 5-триметил-1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

3- { [[3- (1-этил-3, 3, 5-триметил-2, 4-диоксо-2, 3, 4, 5-
25 тетрагидро-1Н-бензо [b] [1, 4] diazepin-7-илокси) пропил] - (2-пиридин-
3-илэтил) amino] метил } бензонитрил,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- { 3- [(2-пиридин-3-илбензил) - (2-
30 пиридин-3-илэтил) amino] пропокси } -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

4- ({ [3- (1-этил-3, 3, 5-триметил-2, 4-диоксо-2, 3, 4, 5-
35 тетрагидро-1Н-бензо [b] [1, 4] diazepin-7-илокси) пропил] - [2- (7-оксо-
7Н-фуоро [2, 3-с] пиридин-6-ил) этил] amino } метил) бензонитрил,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- { 3- [[2- (7-оксо-7Н-фуоро [2, 3-
40 с] пиридин-6-ил) этил] - (4-трифторметилбензил) amino] пропокси } -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { (2-метилбензил) - [2- (7-оксо-7Н-
45 фуоро [2, 3-с] пиридин-6-ил) этил] amino } пропокси) -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (7-оксо-7Н-фуоро [2, 3-

с] пиридин-6-ил) этил] тиофен-2-илметиламино} пропокси) -1, 5-

дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

5 дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (2-метил-4-

оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] пиридин-4-

илметиламино} пропокси) -1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-

10 диона,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (4-оксо-4Н-фуоро [3, 2-

15 с] пиридин-5-ил) этил] пиридин-3-илметиламино} пропокси) -1, 5-

дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [2- (4-оксо-4Н-тиено [3, 2-

20 с] пиридин-5-ил) этил] пиридин-3-илметиламино} пропокси) -1, 5-

дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

25 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- { 3- [[2- (2-метил-4-оксо-4Н-фуоро [3, 2-

с] пиридин-5-ил) этил] - (4-метилпиридин-3-илметил) амино} пропокси} -

1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

30 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { (2-метилпиридин-3-илметил) - [2-

(4-оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] амино} пропокси) -1, 5-

35 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { (4-метилпиридин-3-илметил) - [2-

(4-оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] амино} пропокси) -1, 5-

40 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

1-этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { (2-метилпиридин-3-илметил) - [2-

(4-оксо-4Н-тиено [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] амино} пропокси) -1, 5-

45 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-дион,

дигидрохлорид 1-этил-3, 3, 5-триметил-7- { 3- [[2- (2-метил-4-

50 оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] - (2-пропилпиридин-3-

илметил) амино} пропокси} -1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-

диона,

гидрохлорид N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 5 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diaзепин-7-илокси) пропил]-N-(2-
 пиридин-3-илэтил) бензолсульфонамида,

дигидрохлорид 7-(3-{(2,6-диметилпиридин-3-илметил)-[2-(4-
 10 оксо-4H-фуоро[3,2-c] пиридин-5-ил) этил] амино}пропокси)-1-этил-
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2,4-диона,

гидрохлорид N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 15 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diaзепин-7-илокси) пропил]-N-(2-
 пиридин-3-илэтил) бензамида и

N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-
 1H-бензо[b][1,4] diaзепин-7-илокси) пропил]-N-[2-(1-оксо-1H-
 20 изохинолин-2-ил) этил] бензолсульфонамид.

Пункт 8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение
 бензодиазепина, представленное Формулой (1) или его соль по
 30 пункту 1, и фармакологически приемлемый носитель.

Пункт 9. Фармацевтическая композиция по Пункту 8 для
 предотвращения и/или лечения аритмии.

Пункт 10. Соединение бензодиазепина, представленное
 Формулой (1) или его соль по Пункту 1 для применения в
 40 фармацевтической композиции.

Пункт 11. Применение соединения бензодиазепина,
 представленного Формулой (1) или его соли по Пункту 1 в качестве
 45 фармацевтической композиции.

Пункт 12. Применение соединения бензодиазепина,
 представленного Формулой (1), или его соли по Пункту 1 для
 50 производства фармацевтической композиции.

Пункт 13. Способ предотвращения и/или лечения аритмии, включающий введение пациенту соединения бензодиазепина, представленного Формулой (1), или его соли по Пункту 1.

Группы, представленные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 , X_A и X_B , в спецификации описаны ниже.

Примеры «органических групп» включают низший алкил, низший циклоалкил, арил, такой как фенил и нафтил, гетероциклические группы, такие как (6)–(52) для R^6 и R^7 .

Примеры «гетероциклической группы» включают насыщенные или ненасыщенные моноциклические или полициклические гетероциклические группы, содержащие, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота. Более предпочтительно, гетероциклическая группа может быть такой группой, как:

- ненасыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например, пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, и его N-оксид, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил (например, 4H-1,2,4-триазолил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, и т.д.), тетразолил (например, 1H-тетразолил, 2H-тетразолил, и т.д.), дигидротриазинил (например, 4,5-дигидро-1,2,4-триазинил, 2,5-дигидро-1,2,4-триазинил, и т.д.), и т.д.;

- насыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиразолидинил, пиперазинил, и т.д.;

- ненасыщенная конденсированная 7-12-членная

гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например, индолил, дигидроиндолил (например, 2,3-дигидроиндолил, и т.д.), изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, дигидроизохинолил (например, 3,4-дигидро-1Н-изохинолил, и т.д.), тетрагидроизохинолил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-1Н-изохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, и т.д.), карбостирил, дигидрокарбостирил (например, 3,4-дигидрокарбостирил, и т.д.), индазолил, бензотриазолил, тетразолопиридил, тетразолопиридазинил (например, тетразоло[1,5-*b*]пиридазинил, и т.д.), дигидротриазолопиридазинил, имидазопиридил (например, имидазо[1,2-*a*]пиридил, и т.д.), нафтиридирил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолопиридил (например, пиразоло[2,3-*a*]пиридил, и т.д.) и т.д.;

- ненасыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода, например, фурил, и т.д.;

- ненасыщенная конденсированная 7-12-членная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 атомов кислорода, например, бензофурил, дигидробензофурил (например, 2,3-дигидробензо[*b*]фурил, и т.д.), хроманил, бензодиоксанил (например, 1,4-бензодиоксанил, и т.д.), дигидробензоксазинил (например, 2,3-дигидробенз-1,4-оксазинил, и т.д.), бензодиоксолил (бензо[1,3]диоксолил, и т.д.), и т.д.;

- ненасыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-

оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, и т.д.), и т.д.;

– насыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная
5 петеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов
кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например, морфолинил, и
т.д.;

10 – ненасыщенная конденсированная 7-12-членная
петероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода
и от 1 до 3 атомов азота, например, бензоксазолил,
15 бензоксадиазолил, бензизоксазолил, фуропиридил (например,
фуро[2,3-b]пиридил, фуро[3,2-c]пиридил, и т.д.), и т.д.;

20 – ненасыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная
петеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и
от 1 до 3 атомов азота, например, тиазолил, 1,2-тиазолил,
25 тиазолинил, тиadiaзолил (например, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,3,4-
тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил, 1,2,3-тиadiaзолил, и т.д.), и
30 т.д.;

– насыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная
петеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и
35 от 1 до 3 атомов азота, например, тиазолидинил, и т.д.;

– ненасыщенная 3-8-членная, предпочтительно 5 или 6-членная
40 петеромоноциклическая группа, содержащая атом серы, например,
тиенил, и т.д.;

– ненасыщенная конденсированная 7-12-членная
45 петероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 атомов серы,
например, бензотиенил (например, бензо[b]тиенил, и т.д.),

– ненасыщенная конденсированная 7-12-членная
50 петероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от

1 до 3 атомов азота, например, бензотиазолил, бензотиадиазолил, тиенопиридил (например, тиено[2,3-*b*]пиридил, тиено[2,3-*c*]пиридил, тиено[3,2-*c*]пиридил, и т.д.), имидазотиазолил (например, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, и т.д.), дигидроимидазотиазолил (например, 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолил, и т.д.), тиенопиразинил (например, тиено[2,3-*b*]пиразинил, и т.д.), и т.д. и подобные; где указанная петероциклическая группа может быть замещена одним или более подходящими заместителями.

Примеры «низшего алкила» включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, *n*-пентил, неопентил, *n*-гексил, изогексил и 3-метилпентил.

Примеры «низшего алкилена» включают линейные или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метилен, этилен, триметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 1-метилтриметилен, метилметилен, этилметилен, тетраметилен, пентаметилен и гексаметилен.

Примеры «низшего циклоалкила» включают линейный или разветвленный циклоалкил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Примеры «низшего алкокси» включают линейные или разветвленные алкоксигруппы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, *n*-пентилокси,

неопентилокси, н-гексилокси, изогексилокси и 3-метилпентилокси.

Примеры «галогена» включают фтор, хлор, бром и йод.

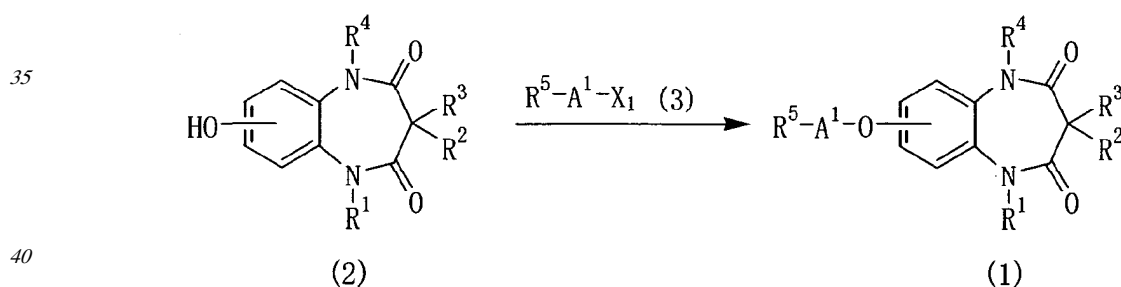
Примеры «низшего алкилендиокси» включают линейные или разветвленные алкиленовые группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метилендиокси, этилендиокси, триметилендиокси и тетраметилендиокси.

Примеры «низшего алканоила» включают линейные или разветвленные алканоильные группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, трет-бутилкарбонил и гексаноил.

Термин «один или более» включает, предпочтительно, от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3.

Соединение бензодиазепина в соответствии с данным изобретением, представленное Формулой (1), или его соль может быть получено, например, способами, показанными на представленных ниже схемах реакций.

Схема реакции 1



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и A¹ такие, как определены выше, и X₁ является галогеном или гидроксиллом.

Реакция соединения Формулы (2) с соединением Формулы (3), где X₁ является галогеном, может проводиться в обычном инертном растворителе или без растворителей в присутствии или отсутствии

щелочного соединения.

Примеры инертных растворителей включают воду; простые
5 эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир,
диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир
этиленгликоля; ароматические углеводороды, такие как бензол,
10 толуол и ксилол; галогенированные углеводороды, такие как
дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и четыреххлористый углерод;
15 низшие спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол; кетоны,
такие как ацетон и метилэтилкетон; полярные растворители, такие
как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО),
20 гексаметилфосфорный триамид и ацетонитрил; и смеси таких
растворителей.

Щелочное соединение может быть выбрано из различных
25 известных соединений. Примеры таких соединений включают
неорганические основания, например, гидроксиды щелочных
30 металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид
цезия и гидроксид лития; карбонаты щелочных металлов, такие как
карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, карбонат лития,
35 гидрокарбонат лития, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия;
щелочные металлы, такие как натрий и калий; амид натрия; гидрид
40 натрия; и гидрид калия; и органические основания, например,
алкоголяты щелочных металлов, такие как метоксид натрия, этоксид
натрия, метоксид калия и этоксид калия; триэтиламин;
45 трипропиламин; пиридин; хинолин; 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5
(DBN); 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU); и 1,4-
диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO). Эти щелочные соединения могут
50 применяться отдельно или в сочетании двух или более.

Указанная выше реакция может проводиться с добавлением
йодида щелочного металла, такого как йодид калия или йодид
натрия, к реакционной системе, при необходимости.

Соединение Формулы (3) обычно применяют в количестве, по
меньшей мере, 0,5 молей, и, предпочтительно от 0,5 до 10 молей,
на моль соединения Формулы (2).

Щелочное соединение обычно применяют в количестве от 0,5 до
10 молей, и, предпочтительно, от 0,5 до 6 молей, на моль
соединения Формулы (2).

Реакцию обычно проводят при температуре от 0°C до 250°C, и,
предпочтительно, от 0°C до 200°C, и обычно завершают в течение от
около 1 до около 80 часов.

Реакцию соединения Формулы (2) с соединением Формулы (3),
где X_1 является гидроксилом, проводят в подходящем растворителе в
присутствии конденсирующего агента.

Примеры растворителей, применяемых в данной реакции,
включают воду; галогенированные углеводороды, такие как
хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и четыреххлористый углерод;
ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол;
простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир,
тетрагидрофуран и диметоксиэтан; сложные эфиры, такие как
метилацетат, этилацетат и изопропилацетат; спирты, такие как
метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-
бутанол, этилцеллозольв и метилцеллозольв; апротонные полярные
растворители, такие как ацетонитрил, пиридин, ацетон, N,N-
диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорный
триамид; и смеси таких растворителей.

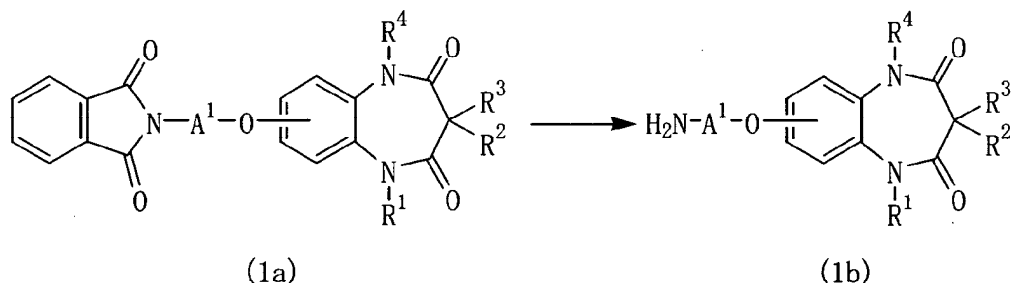
Примеры конденсирующих агентов включают азокарбоксилаты, такие как ди-трет-бутилазодикарбоксилат, N,N,N',N'-тетраметилазодикарбокса-
 5 мид, 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин, диэтилазодикарбоксилат; и соединения фосфора, такие как трифенилфосфин и три-н-бутилфосфин.

В этой реакции соединение (3) обычно применяют в количестве, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно, от 1 до
 15 2 молей, на моль соединения (2).

Конденсирующий агент обычно применяют в количестве, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно от 1 до 2 молей, на
 20 моль соединения (2).

Реакция проходит обычно при температуре от 0 до 200°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 150°C, и завершается в течение от около 1 до около 10 часов.

Схема реакции 2



40 где R¹, R², R³, R⁴ и A¹ такие, как определены выше.

Реакция превращения соединения Формулы (1a) в соединение Формулы (1b) может проводиться либо взаимодействием соединения
 45 (1a) с гидразином в подходящем растворителе, либо гидролизом. В качестве гидразина может применяться гидрат гидразина.

Примеры растворителей, применяемых для реакции с
 50 гидразином, включают воду; галогенированные углеводороды, такие

как хлороформ, дихлорметан и дихлорэтан; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран и диметоксиэтан; сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; и апротонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорный триамид; и смеси таких растворителей. Другие примеры растворителей, применяемых для реакции, включают спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-бутанол, этилцеллозольв или метилцеллозольв; ацетонитрил, пиридин, ацетон, и смеси таких растворителей.

Гидразин обычно применяют в количестве, по меньшей мере, около 1 моля, и, предпочтительно, от около 1 до около 5 молей, на моль соединения (1a).

Реакция проводят обычно при температуре от около 0 до около 120°C, и, предпочтительно от около 0 до около 100°C, и обычно завершается в течение от около 0,5 до около 5 часов.

Гидролиз соединения Формулы (1a) проводят в подходящем растворителе или без растворителей в присутствии кислого или щелочного соединения.

Примеры растворителей включают воду; низшие спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран и диметиловый эфир этиленгликоля; жирные кислоты, такие как уксусная кислота и муравьиная кислота; и смеси таких растворителей.

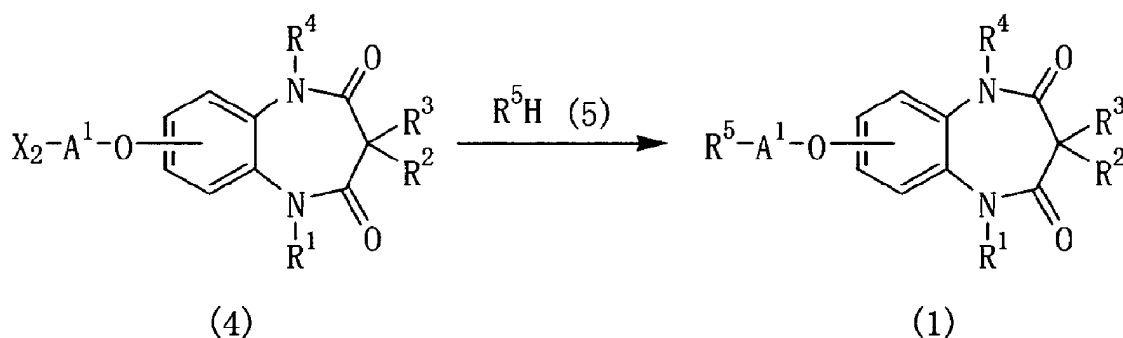
Примеры кислот включают минеральные кислоты, такие как

хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота; алифатические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота; и сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота.

Примеры щелочных соединений включают карбонаты металлов, такие как карбонат натрия и карбонат калия; и гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия.

Реакция проходит при температуре от комнатной температуры до около 200°C, и, предпочтительно, при температуре от комнатной температуры до около 150°C, и обычно завершается в течение от около 10 минут до 25 часов.

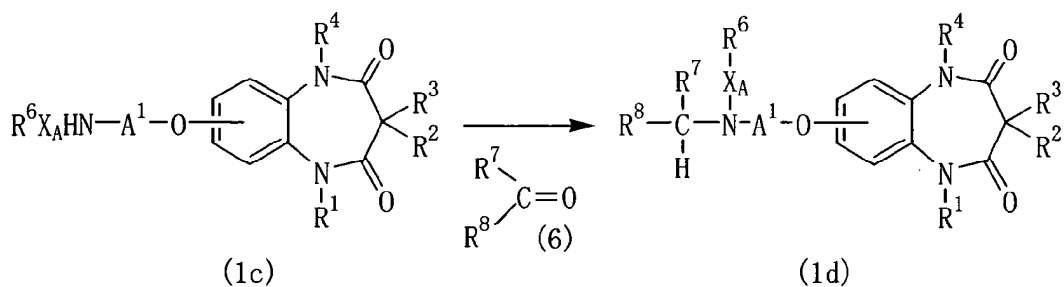
Схема реакции 3



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , и A^1 такие, как определены выше, и X_2 является галогеном, алкансульфонилокси или арилсульфонилокси.

Реакцию соединения Формулы (4) с соединением Формулы (5) проводят в тех же условиях реакции, как и для реакции соединения Формулы (3), где X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Схема реакции 4



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 и A^1 такие, как определены выше; и R^6 является водородом или низшим алкилом;

при условии, что алкиленовая группа $-\text{CHR}^7\text{R}^8$ не содержит более 6 атомов углерода, и $-\text{CHR}^8$ является такой же, как X_B в котором содержится алкилен.

Реакцию соединения Формулы (1c) и соединения Формулы (6) проводят, например, в присутствии восстанавливающего агента в подходящем растворителе или без растворителей.

Примеры применяемых растворителей включают воду; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и этиленгликоль; ацетонитрил; алифатические кислоты, такие как муравьиная кислота и уксусная кислота; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, моноглим и диглим; ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и четыреххлористый углерод; и смеси таких растворителей, и т.д.

Примеры восстанавливающих агентов включают алифатические кислоты, такие как муравьиная кислота и уксусная кислота; соли алифатических кислот со щелочными металлами, такие как формиат натрия и ацетат натрия; гидридные восстанавливающие агенты, такие как боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия,

триацетоксиборгидрид натрия и алюмогидрид лития; смеси таких гидридных восстанавливающих агентов; смеси алифатических кислот или солей алифатических кислот со щелочными металлами с гидридными восстанавливающими агентами; каталитические гидрирующие восстанавливающие агенты, такие как палладиевая чернь, палладий на угле, оксид платины, платиновая чернь, никель Ренея и т.д.

Если алифатическую кислоту, такую как муравьиная кислота, или соль алифатической кислоты со щелочным металлом, такую как формиат натрия или ацетат натрия, применяют в качестве восстанавливающего агента, подходящая температура реакции обычно составляет от около комнатной температуры до около 200°C , и, предпочтительно, от около 50 до около 150°C . Реакция обычно завершается в течение от около 10 минут до около 10 часов. Такие алифатические кислоты и соли алифатических кислот со щелочными металлами обычно применяют в большом избытке по отношению к соединению Формулы (1с).

Если применяют гидридный восстанавливающий агент, подходящая температура реакции обычно составляет от около -80 до около 100°C , и, предпочтительно, от около -80 до около 70°C . Реакция обычно завершается в течение от около 30 минут до около 60 часов. Гидридный восстанавливающий агент обычно применяют в количестве от около 1 до около 20 молей, и, предпочтительно, от около 1 до около 10 молей, на моль соединения Формулы (1с). В частности, если алюмогидрид лития применяют в качестве гидридного восстанавливающего агента, предпочтительно применять диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, моноглим, диглим или

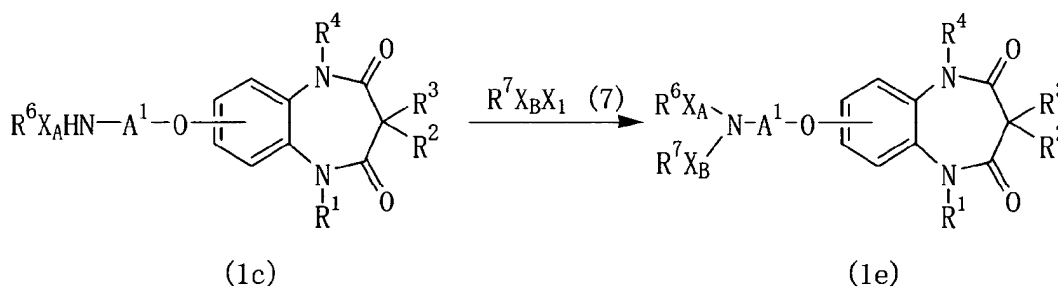
подобные простые эфиры; или бензол, толуол, ксилол, или подобные ароматические углеводороды в качестве растворителя.

Триметиламин, триэтиламин, *N*-этилдиизопропиламин или подобные амины; или молекулярные сита 3А (MS-3А), молекулярные сита 4А (MS-4А), или подобные молекулярные сита могут быть введены в реакцию

При применении каталитического гидрирующего агента, реакцию обычно проводят при температуре от около -30 до около 100°C , и, предпочтительно, от около 0 до около 60°C , в атмосфере водорода обычно от около 1 до около 20 атм., и, предпочтительно, от около 1 до около 10 атм., или в присутствии муравьиной кислоты, формиата аммония, циклогексена, гидрата гидразина или подобного донора водорода. Реакцию обычно проводят в течение от около 1 до около 12 часов. Каталитический гидрирующий восстанавливающий агент обычно применяют в количестве от около $0,1$ до около 40% масс., и, предпочтительно, от около 1 до около 20% масс. по отношению к соединению Формулы (1с).

В реакции соединения Формулы (1с) с соединением Формулы (6), соединение Формулы (6) обычно применяют в количестве, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно, от 1 до 5 молей, на моль соединения Формулы (1с).

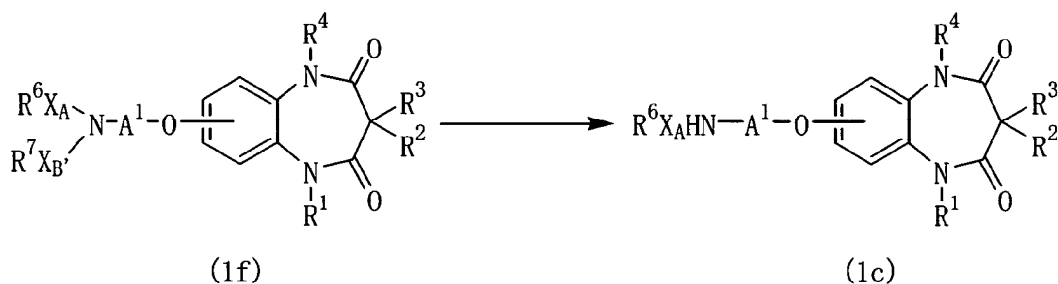
Схема реакции 5



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X_A , X_B , A^1 и X_1 такие, как определены выше.

Реакцию соединения Формулы (1с) с соединением Формулы (7) проводят в тех же условиях, которые применяются для реакции соединения Формулы (3) с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Схема реакции 6



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , X_A и A^1 такие, как определены выше, и $X_{B'}$ является $-SO_2-$ или $-CO-$.

Реакцию превращения соединения Формулы (1f) в соединение Формулы (1с) может проводиться гидролизом.

Реакцию гидролиза проводят в подходящем растворителе или без применения растворителей в присутствии кислого или щелочного соединения.

Примеры полезных растворителей включают воду; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и трет-бутанол; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, моноглим и диглим; алифатические кислоты, такие как уксусная кислота и муравьиная кислота; сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и четыреххлористый углерод;

диметилсульфоксид; N,N-диметилформамид; и гексаметилфосфорный триамид; и смеси таких растворителей.

Примеры полезных кислот включают минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, тиогликолевая кислота, трифторуксусная кислота и сульфоновая кислота (например, п-толуолсульфоновая кислота). Такие кислоты могут применяться отдельно или в сочетании.

Примеры полезных щелочных соединений включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; и гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид лития. Такие щелочные соединения могут применяться отдельно или в сочетании.

Кислотное или щелочное соединение обычно применяют в количестве, по меньшей мере, около 1 моль, и, предпочтительно, от около 1 до около 10 молей, на моль соединения Формулы (1f).

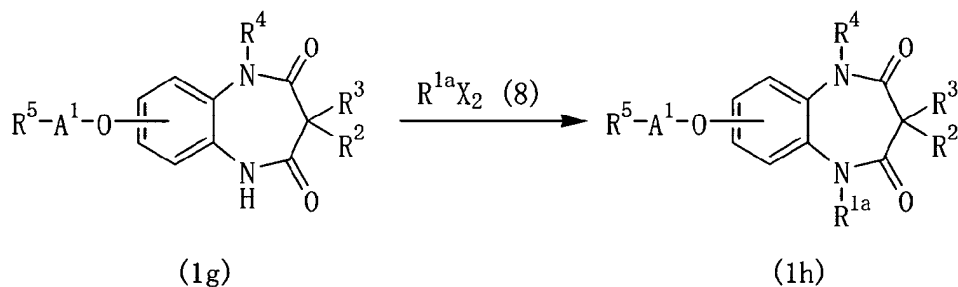
Реакцию предпочтительно проводят при температуре от около 0 до около 200°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 150°C, и обычно она заканчивается в течение от около 10 минут до около 80 часов.

На Схеме реакции 6, если X_B в соединении Формулы (1f) является $-SO_2-$, соединение Формулы (1c) может быть легко получено из соединения Формулы (1f), когда тиол воздействует на соединение в щелочных условиях. Может применяться любое щелочное соединение, применяемое в описанном выше гидролизе. Примеры

тиолов включают ароматические меркаптаны, такие как тиофенол; низшие алкилтиолы, такие как тиогликолевая кислота; и т.д.

5 Реакцию проводят в тех же условиях реакции, за исключением того, что тиол обычно применяют в количестве, по меньшей мере, 0,5 молей, и, предпочтительно, от около 1 до около 3 молей на моль соединения Формулы (1f).

Схема реакции 7



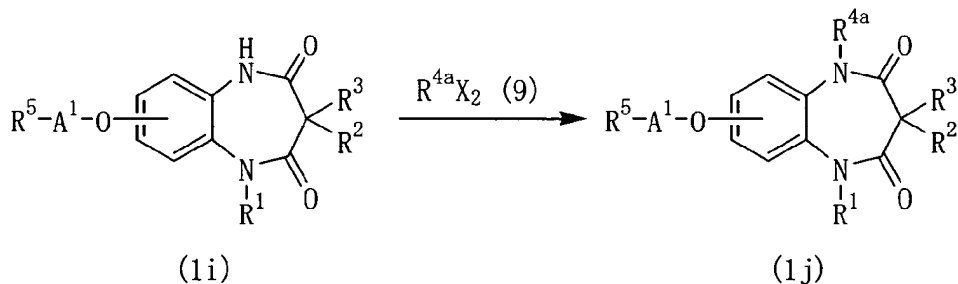
25 где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 и X_2 такие, как определены выше, и R^{1a} является низшим алкилом.

Реакцию соединения Формулы (1g) с соединением Формулы (8) проводят в тех же условиях реакции, которые применяют для

30 реакции соединения Формулы (3), в котором X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

35 Если R^4 в соединении Формулы (1g) является водородом, может быть получено соединение, в котором первое и пятое положения бензодиазепинового скелета одновременно замещены R^{1a} .

Схема реакции 8

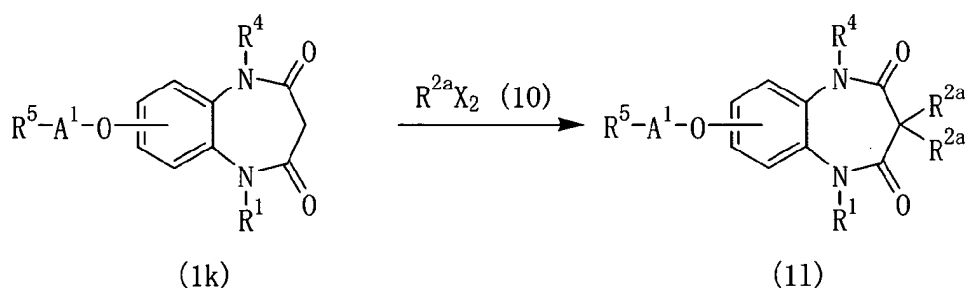


где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , A^1 и X_2 такие, как определены выше, и R^{4a} является низшим алкилом.

Реакцию соединения Формулы (1i) с соединением Формулы (9) проводят в тех же условиях реакции, которые применяются для реакции соединения Формулы (3), в котором X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Если R^1 в соединении Формулы (1i) является водородом, может быть получено соединение, в котором первое и пятое положения бензодиазепинового скелета одновременно замещены R^{4a} .

Схема реакции 9



где R^1 , R^4 , R^5 , A^1 и X_2 такие, как определены выше, и R^{2a} является низшим алкилом.

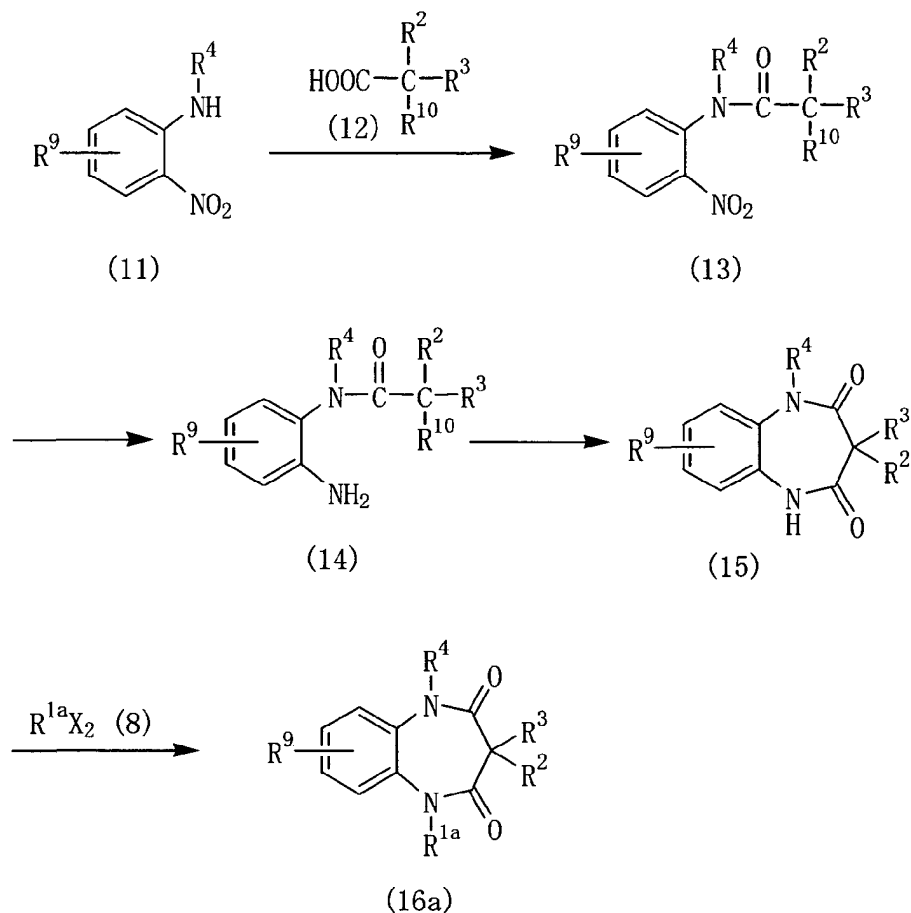
Реакцию соединения Формулы (1k) с соединением Формулы (10) проводят в тех же условиях реакции, которые применяются для реакции соединения Формулы (3), в котором X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Если R^1 и/или R^4 является водородом в реакции соединения Формулы (1k) и соединения Формулы (10), водород может быть замещен R^{2a} .

Соединение Формулы (2), которое применяют в качестве исходного материала в указанной выше схеме реакции, может быть легко получено методом, показанным на представленной ниже схеме

реакции.

Схема реакции 10



где R^2 , R^3 , R^4 , R^{1a} и X_2 такие, как определены выше. R^9 является низшим алкокси, и R^{10} является низшим алкоксикарбонилем.

В реакции соединения Формулы (11) и соединения Формулы (12), соединение Формулы (11) взаимодействует с карбоновой кислотой соединения Формулы (12) через обычную реакцию образования амидной связи. Условия для известных реакций образования амидной связи могут легко применяться в указанной выше реакции образования амида. Например, могут применяться следующие методы реакции: (А) метод смешанного кислотного ангидрида, в котором карбоновая кислота (12) взаимодействует с алкилгалогенкарбоксилатом с получением смешанного кислотного

ангидрида, который затем взаимодействует с амином (11); (B) метод активного сложного эфира, в котором карбоновую кислоту (12) превращают в активированный сложный эфир, такой как фениловый эфир, р-нитрофениловый эфир, N-гидроксисукцинимидный эфир, 1-гидроксibenзотриазоловый эфир или подобные, или активированный амид с бензоксазолин-2-тионом, и активированный сложный эфир или амид взаимодействует с амином (11); (C) метод карбодиимида, в котором карбоновую кислоту (12) подвергают конденсации с амином (11) в присутствии активирующего агента, такого как дициклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (WSC), карбонилдиимидазол или подобные; (D) другие методы, например, метод, в котором карбоновую кислоту (12) превращают в карбоновый ангидрид с применением дегидратирующего агента, такого как уксусный ангидрид, и карбоновый ангидрид затем подвергают взаимодействию с амином (11), метод, в котором сложный эфир карбоновой кислоты (12) с низшим спиртом подвергают взаимодействию с амином (11) при высоком давлении и при высокой температуре, метод, в котором галогенид карбоновой кислоты (12), т.е. карбоновый галогенид, подвергают взаимодействию с амином (11), и т.д.

Смешанный кислый ангидрид, применяемый в методе смешанного кислого ангидрида (A), может быть получен известной реакцией Шоттена-Бауманна, и полученный смешанный кислый ангидрид подвергают взаимодействию с амином (11), обычно без выделения, с получением соединения Формулы (13). Реакцию Шоттена-Бауманна проводят в присутствии щелочного соединения. Полезные щелочные соединения включают соединения, обычно применяемые в реакции

Шоттена-Бауманна, такие как триэтиламин, триметиламин, пиридин, диметиланилин, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и другие органические основания; карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и другие карбонаты; гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и другие гидроксиды металлов; гидрид калия, гидрид натрия, калий, натрий, амид натрия, алкоголяты металлов, такие как метилат натрия и этилат натрия, и другие неорганические основания; и т.д. Реакцию обычно проводят при температуре от около -20 до около 150°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 100°C, обычно в течение от около 5 минут до около 10 часов, и, предпочтительно, в течение от около 5 минут до около 5 часов. Реакцию полученного смешанного кислого ангидрида с амином (11) обычно проводят при температуре от около -20 до около 150°C, и, предпочтительно, от около 10 до около 50°C, обычно в течение от около 5 минут до около 30 часов, и, предпочтительно, от около 5 минут до около 25 часов. Обычно метод смешанного кислого ангидрида проводят в растворителе. Применяют растворители, применяемые обычно для обычных методов смешанного кислого ангидрида. Примеры применяемых растворителей включают хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, четыреххлористый углерод и другие галогенированные углеводороды; бензол, толуол, ксилол и другие ароматические углеводороды; диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диметоксиэтан и другие простые эфиры;

метилацетат, этилацетат, изопропилацетат и другие сложные эфиры; N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорный триамид и другие апротонные полярные растворители; их смеси; и т.д. Примеры алкилгалогенкарбоксилатов, применяемых в методе смешанного ангидрида, включают метилхлорформиат, метилбромформиат, этилхлорформиат, этилбромформиат, изобутилхлорформиат, и т.д. В этом методе карбоновую кислоту (12), алкилгалогенкарбоксилат и амин (11) предпочтительно применяют в эквимольных количествах, но каждый из алкилгалогенкарбоксилата и карбоновой кислоты (12) также могут применяться в количестве от около 1 до около 1,5 молей на моль амина (11).

Метод (C), в котором реакцию конденсации проводят в присутствии активирующего агента, может проводиться в подходящем растворителе в присутствии или отсутствии активирующего агента, в подходящем растворителе в присутствии или отсутствии щелочного соединения. Растворители и щелочные соединения, применяемые в этом методе, включают указанные выше как растворители и щелочные соединения, применяемые в методе, в котором галогенид карбоновой кислоты взаимодействует с амином (11), указанным выше в качестве одного из других методов (D). Подходящее количество активирующего агента составляет, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно, от 1 до 5 молей на моль амина (11). При применении WSC в качестве активирующего агента, добавление 1-гидроксибензотриазола в реакционную систему позволяет улучшить прохождение реакции. Реакцию проводят при температуре от около -20 до около 180°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 150°C,

и обычно она завершается в течение от около 5 минут до около 90 часов.

5 При применении метода, в котором галогенид карбоновой
кислоты взаимодействует с амином (11), указанного выше в
качестве одного из других методов (D), реакцию проводят в
10 присутствии щелочного соединения в подходящем растворителе.
Полезные щелочные соединения включают широкий спектр известных
щелочных соединений, таких, которые применяются в реакции
15 Шоттена-Бауманна, описанной выше. Подходящие растворители
включают, в дополнение к применяемым в методе смешанного кислого
ангидрида, метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, 3-
метокси-1-бутанол, этилцеллозольв, метилцеллозольв и другие
20 спирты; ацетонитрил; пиридин; ацетон; воду; и т.д. Отношение
галогенида карбоновой кислоты к амину (11) не ограничено и может
быть подходящим образом выбрано из широкого спектра. Обычно
25 применяют, например, по меньшей мере, около 1 моля, и,
предпочтительно, от около 1 до около 5 молей галогенида
карбоновой кислоты на моль амина (11). Реакцию обычно проводят
30 при температуре от около -20 до около 180°C, и, предпочтительно,
от около 0 до около 150°C, и обычно она завершается в течение от
около 5 минут до около 30 часов.

Реакция образования амидной связи, показанная на Схеме
реакции 10, также может проводиться взаимодействием карбоновой
45 кислоты (12) в амином (11) в присутствии соединения фосфора,
служащего в качестве конденсирующего агента, такого как
трифенилфосфин, хлорид дифенилфосфинила, хлоридат фенил-N-
50 фенилфосфорамид, диэтилхлорфосфат, диэтилцианофосфат,

дифенилфосфорный азид, бис(2-оксо-3-оксазолидинил) фосфиновый хлорид или подобные.

5 Реакцию проводят в присутствии растворителя и щелочного соединения, применяемого в методе, в котором галогенид карбоновой кислоты взаимодействует с амином (11), обычно при
10 температуре от около -20 до около 150°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 100°C, и обычно реакция завершается в течение от
15 около 5 минут до около 30 часов. Можно применять каждый из конденсирующего агента и карбоновой кислоты (12) в количествах, по меньшей мере, около 1 моля, и, предпочтительно, от около 1 до
20 около 2 молей на моль амина (11).

Реакция превращения соединения Формулы (13) в соединение
25 Формулы (14) может проводиться, например, (1) восстановлением соединения Формулы (13) в подходящем растворителе с применением каталитического гидрирующего восстанавливающего агента, или (2)
30 восстановлением соединения Формулы (13) в подходящем инертном растворителе с применением в качестве восстанавливающего агента смеси кислоты с металлом или солью металла, смеси металла или
35 соли металла в гидроксидом, сульфидом щелочного металла или аммониевой солью, или подобных.

40 При применении метода (1), в котором применяют каталитический гидрирующий восстанавливающий агент, примеры подходящих растворителей включают воду; уксусную кислоту;
45 спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол; углеводороды, такие как н-гексан и циклогексан; простые эфиры, такие как диоксан,
50 тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и диэтиленгликольдиметиловый эфир; сложные эфиры, такие как

этилацетат и метилацетат; апротонные полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид; смеси таких растворителей; и т.д.

5 Примеры подходящих каталитических гидрирующих восстанавливающих агентов включают палладий, палладиевую чернь, палладий на угле, платину на угле, платину, платиновую чернь, оксид платины, хромит меди, никель Ренея и т.д. Восстанавливающий агент обычно
10 применяют в количестве от около 0,02 раза до равного массе соединения Формулы (13). Температура реакции обычно составляет от около -20 до около 150°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 100°C. Давление водорода обычно составляет от около 1 до 10
20 атм. Реакция обычно проходит в течение от около 0,5 до около 100 часов. Кислота, такая как хлористоводородная кислота, может быть введена в реакционную систему данной реакции.
25

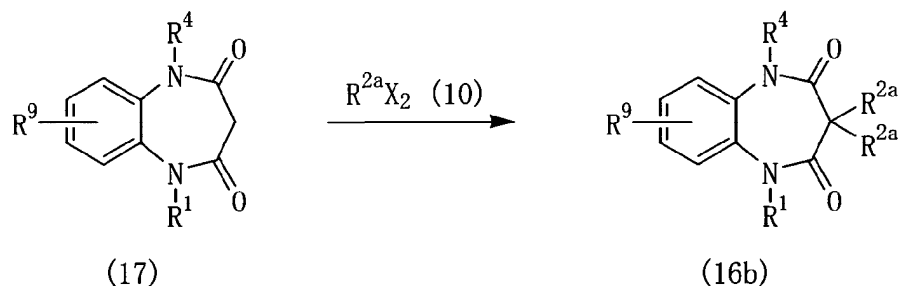
При применении метода (2), представленного выше, смесь железа, цинка, олова или хлорида олова (II) с минеральной
30 кислотой, такой как хлористоводородная кислота или серная кислота; или смесь железа, сульфата железа (II), цинка или олова с гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид натрия, сульфидом, таким как сульфид аммония, водным раствором аммиака
35 или аммониевой солью, такой как хлорид аммония, или подобные, могут применяться в качестве восстанавливающего агента. Примеры инертных растворителей включают воду; уксусную кислоту; спирты, такие как метанол и этанол; простые эфиры, такие как диоксан;
45 смеси таких растворителей, и т.д. Условия реакции восстановления могут быть подходящим образом выбраны в соответствии с применяемым восстанавливающим агентом. Например, если
50 применяется смесь хлорида олова (II) и хлористоводородной

кислоты в качестве восстанавливающего агента, предпочтительно проводить реакцию при температуре от около 0 до около 150°C в течение от около 0,5 до около 10 часов. Восстанавливающий агент применяют в количестве, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно, от около 1 до 5 молей на моль соединения Формулы (13).

Реакцию превращения соединения Формулы (14) в соединение Формулы (15) проводят в тех же условиях реакции, которые применяются для реакции соединения Формулы (11) с соединением Формулы (12).

Реакцию соединения Формулы (15) с соединением Формулы (8) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (1g) с соединением Формулы (8) на Схеме реакции 7.

Схема реакции 11



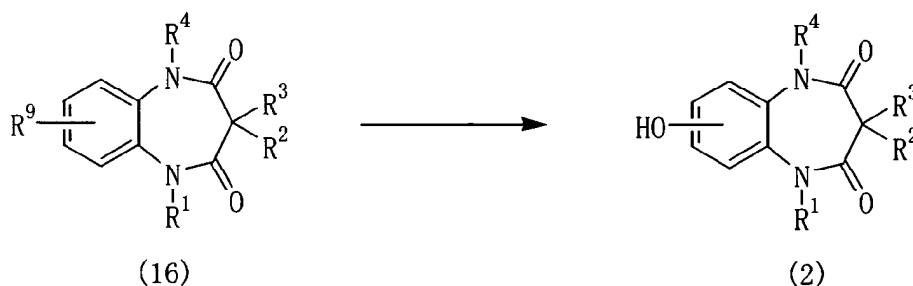
где R^1 , R^{2a} , R^4 , R^9 и X_2 такие, как определены выше.

Реакцию соединения Формулы (17) с соединением Формулы (10) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (3), в которой X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Если R^1 и/или R^4 является водородом в реакции соединения Формулы (17) и соединения Формулы (10), атом водорода может быть

замещен R^{2a} .

Схема реакции 12



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^9 такие, как определены выше.

15 Реакция превращения соединения Формулы (16) в соединение Формулы (2) может проводиться в подходящем растворителе в присутствии кислоты. Примеры растворителей включают воду; низшие спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол; простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран и диэтиловый эфир; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ и четыреххлористый углерод; полярные растворители, такие как ацетонитрил; и смеси таких растворителей. Примеры кислот

20 включают минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота; алифатические кислоты, такие как муравьиная кислота и уксусная кислота; сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота; кислоты Льюиса, такие как фторид бора, хлорид алюминия

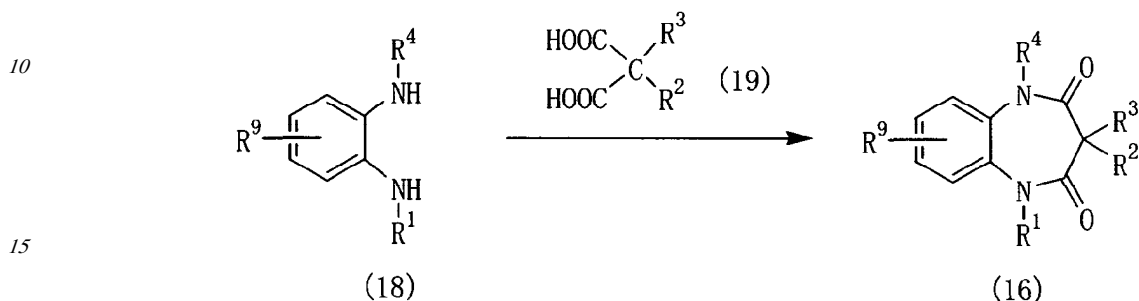
25 и трибромид бора; йодиды, такие как йодид натрия и йодид калия; смеси таких йодидов и кислот Льюиса. Реакцию обычно проводят при температуре от около 0 до около 200°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 150°C, и обычно она проходит в течение от около 0,5 до около 25 часов. Кислоту обычно применяют в количестве от

30 1 до 10 молей, и, предпочтительно, от около 1 моля до около 2

молей на моль соединения Формулы (16).

Соединение Формулы (16) может быть получено с применением
5 способов, показанных на Схемах реакции 13 и 14 ниже.

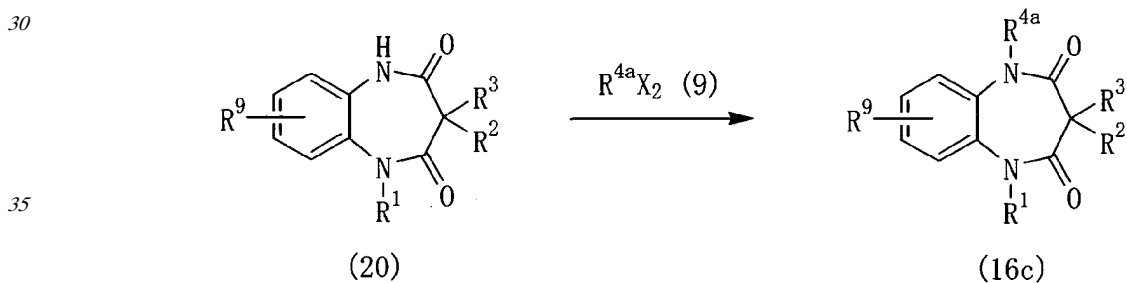
Схема реакции 13



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^9 такие, как определены выше.

20 Реакцию соединения Формулы (18) с соединением Формулы (19)
проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции
соединения Формулы (11) с соединением Формулы (12) на Схеме
25 реакции 10.

Схема реакции 14



где R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} и R^9 такие, как определены выше.

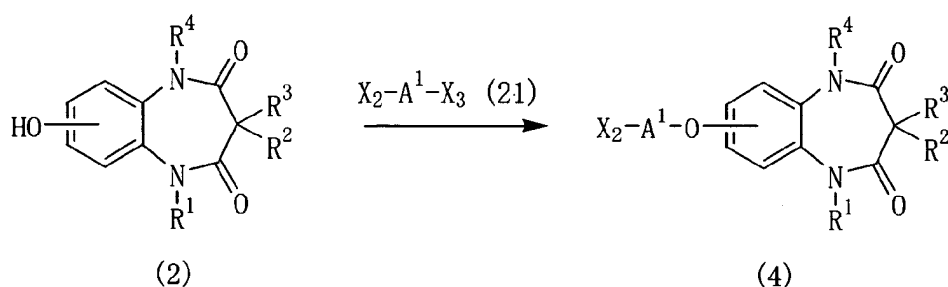
40 Реакцию соединения Формулы (20) с соединением Формулы (9)
проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции
соединения Формулы (1i) с соединением Формулы (9) на Схеме
45 реакции 8.

Если R^1 в соединении Формулы (20) является водородом в
50 реакции, может быть получено соединение, в котором первое и

пятое положения бензодиазепинового скелета одновременно замещены R^{4a} .

Соединение Формулы 4, которое применяют в качестве исходного материала в указанных выше схемах реакции, может быть легко получено способом, показанным на следующей схеме реакции.

Схема реакции 15



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 и X_2 такие, как определены выше, и X_3 является галогеном.

Реакцию соединения Формулы (2) с соединением Формулы (21) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (3), в котором X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

X_2 в соединении Формулы (4) может быть замещен другим атомом галогена добавлением его в подходящий растворитель с галогенидом щелочного металла, и нагреванием при кипении с обратным холодильником. Примеры галогенидов щелочного металла включают йодид натрия, бромид натрия, фторид натрия, хлорид натрия, йодид калия, бромид калия, фторид калия, хлорид калия и т.д. Примеры растворителей для галогенного обмена включают кетоны, такие как ацетон, 2-бутанон; простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля; и сложные

эфиры, такие как метилацетат и этилацетат. Такие растворители могут применяться отдельно или в сочетании двух или более.

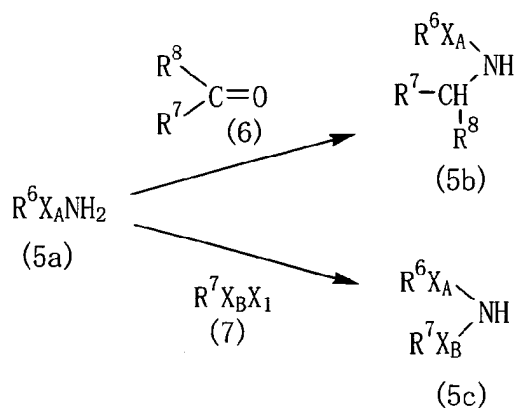
5 Галогенид щелочного металла обычно применяют в количестве, по меньшей мере, 1 моль, и, предпочтительно, от около 1 моль до около 10 молей, на моль соединения Формулы (4). Нагревание-кипение с обратным холодильником продолжают до окончания

10 реакции. Например, нагревание-кипение с обратным холодильником предпочтительно проводят в течение от около 1 до около 15 часов. Температура нагревания-кипения с обратным холодильником варьируется в зависимости от применяемого растворителя, и обычно

15 составляет от около 0 до около 150°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 100°C.

25 Соединение Формулы (5), которое применяют в качестве исходного материала, может быть легко получено способом, показанным на следующей схеме реакции.

Схема реакции 16



45 где R^6 , R^7 , X_A , X_B , X_1 и R^8 такие, как определены выше.

Реакция соединения Формулы (5a) с соединением Формулы (6) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции

50 соединения Формулы (1c) с соединением Формулы (6) на Схеме

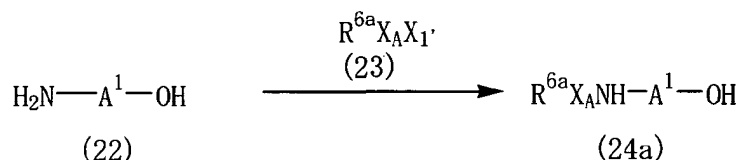
реакции 4.

Реакцию соединения Формулы (5a) с соединением Формулы (7) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (1c) с соединением Формулы (7) на Схеме реакции 5.

Соединение Формулы (3), которое применяют в качестве исходного материала, может быть легко получено способом, показанным на следующей схеме реакции.

Исходный материал (24), применяемый на следующей Схеме реакции 18, может быть легко получен способом, показанным на Схеме реакции 17.

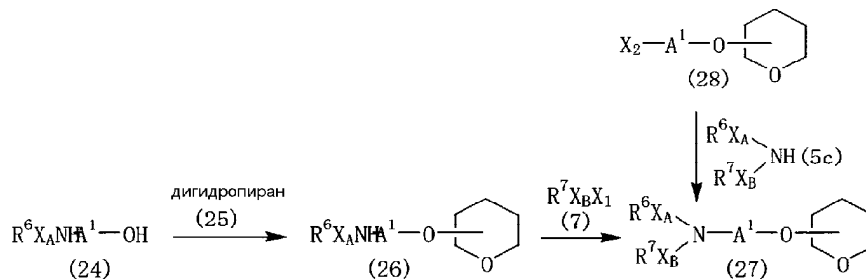
Схема реакции 17

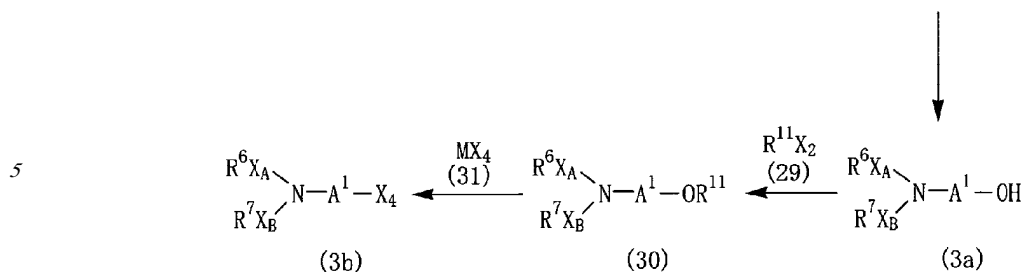


где A^1 и X_A такие, как определены выше, X_1 является галогеном, и R^{6a} такой же, как R^6 , описанный выше, исключая атом водорода.

Реакцию соединения Формулы (22) с соединением Формулы (23) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (2) с соединением Формулы (3) на Схеме реакции 1.

Схема реакции 18





где R^6 , R^7 , X_A , X_B , A^1 , X_1 и X_2 такие, как определены выше, и R^{11} является низшим алкилсульфонилом. X_4 является галогеном, и M является щелочным металлом, таким как натрий, калий и т.д.

Примеры низшей алкилсульфонильной группы, представленной R^{11} , включают линейные или разветвленные C_{1-6} алкилсульфонильные группы, такие как метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил, изобутилсульфонил, трет-бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил, н-пентилсульфонил, изопентилсульфонил, неопентилсульфонил, н-гексилсульфонил, изогексилсульфонил и 3-метилпентилсульфонил.

Реакцию соединения Формулы (24) и соединения Формулы (25) проводят в подходящем растворителе или без растворителей в присутствии кислоты. Примеры растворителей включают растворители, применяемые в реакции соединения Формулы (2) и соединения Формулы (3) на Схеме реакции 1. Примеры кислот включают минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, тиогликолевая кислота, трифторуксусная кислота и сульфоновая кислота (например, п-толуолсульфоновая кислота). Такие кислоты могут применяться отдельно или в сочетании. Условия, отличные от описанных выше, могут быть такими, которые

применяются в реакции между соединением Формулы (2) и соединением Формулы (3) на Схеме реакции 1.

5 Реакцию соединения Формулы (26) с соединением Формулы (7) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (2) с соединением Формулы (3) на Схеме
10 реакции 1.

Реакцию соединения Формулы (5с) с соединением Формулы (28) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции
15 соединения Формулы (3), в которой X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

20 Реакция превращения соединения Формулы (27) в соединением Формулы (3а) может проводиться в подходящем растворителе или без растворителя в присутствии кислоты или щелочного соединения.
25

Примеры растворителей включают воду; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и трет-бутанол; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; простые эфиры, такие как диэтиловый
30 эфир, диоксан, тетрагидрофуран, моноглим и диглим; алифатические кислоты, такие как уксусная кислота и муравьиная кислота;
35 сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и четыреххлористый углерод; диметилсульфоксид; N,N-диметилформамид; и гексаметилфосфорный триамид; и смеси таких растворителей.

45 Примеры кислот включают минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как муравьиная кислота,
50 уксусная кислота, трифторуксусная кислота и сульфоновая кислота

(например, р-толуолсульфоновая кислота и п-толуолсульфонат пиридиния); кислоты Льюиса, такие как трибромид бора и трихлорид бора. Такие кислоты могут применяться отдельно или в сочетании.

Примеры полезных щелочных соединений включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; и гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид лития. Такие щелочные соединения могут применяться отдельно или в сочетании.

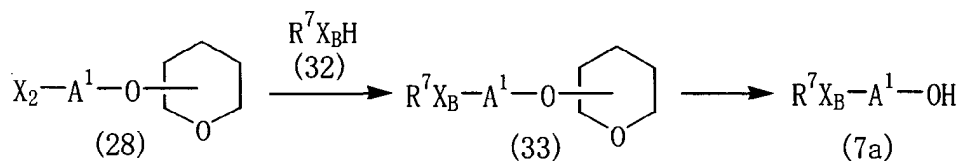
Реакция предпочтительно проходит при температуре обычно от около 0 до около 200°C, и, предпочтительно, от около 0 до около 150°C, и обычно в течение от около 10 минут до около 50 часов.

реакцию соединения Формулы (3a) с соединением Формулы (29) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (5c) с соединением Формулы (28).

Реакцию превращения соединения Формулы (30) в соединение Формулы (3b) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (3), в которой X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Соединение Формулы (7), которое применяют в качестве исходного материала, может быть легко получено способом, показанным на следующей схеме реакции.

Схема реакции 19



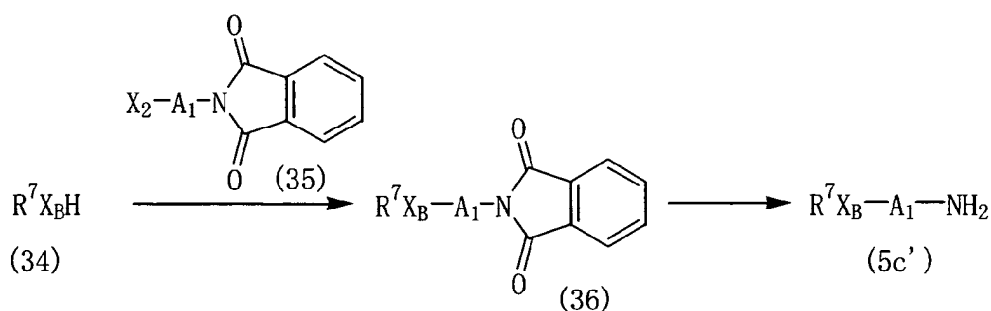
где R_7 , X_B , X^2 и A^1 такие, как определены выше.

Реакцию соединения Формулы (32) с соединением Формулы (28) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (5с) с соединением Формулы (28) на Схеме реакции 18.

Реакция превращения соединения Формулы (33) в соединение Формулы (7а) может проводиться в тех же условиях реакции, которые применяют для реакции превращения соединения Формулы (27) в соединение Формулы (3а) на Схеме реакции 18.

Соединение Формулы (5), которое применяют в качестве исходного материала, может быть легко получено способом, показанным на следующей схеме реакции.

Схема реакции 20

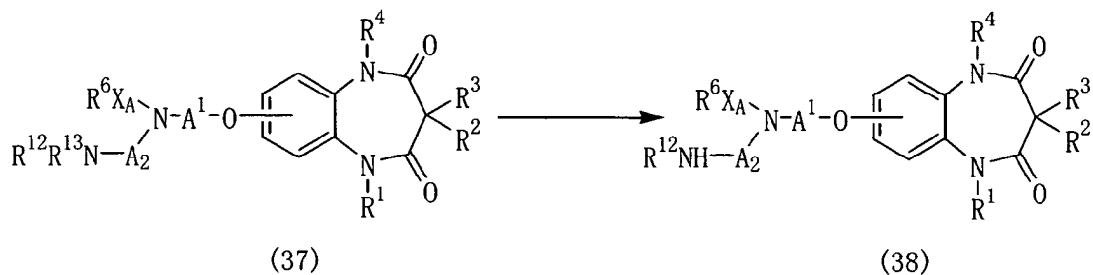


где A^1 , R^7 , X_B и X_2 такие, как определены выше.

Реакцию соединения Формулы (34) с соединением Формулы (35) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (3), в котором X_1 является галогеном, с соединением Формулы (2) на Схеме реакции 1.

Реакция превращения соединения Формулы (36) в соединение Формулы (5с) может проводиться в тех же условиях реакции, которые применяют для реакции превращения соединения Формулы (1а) в соединение Формулы (1b) на Схеме реакции 2.

Схема реакции 21

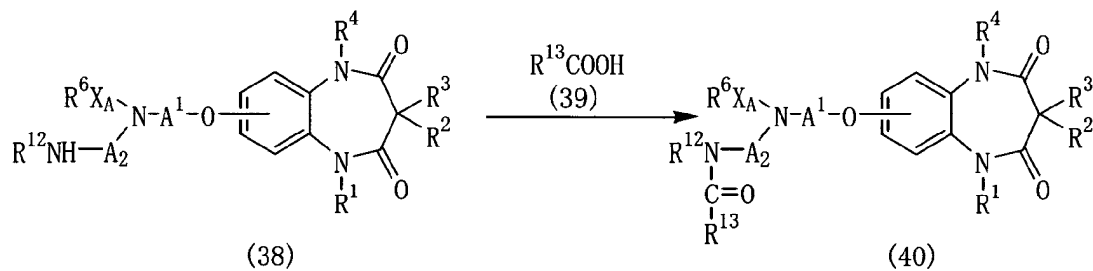


где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_A и A^1 такие, как определены выше.

R^{12} является водородом, низшим алкилом, низшим алкоксикарбонилем, 2,3-дигидробензо[b]фурилкарбонилем или бензоилом. R^{13} является низшим алкоксикарбонилем, 2,3-дигидробензо[b]фурилкарбонилем или бензоилом, и A^2 является низшим алкиленом.

Реакция превращения соединения Формулы (37) в соединение Формулы (38) может проводиться в тех же условиях реакции, которые применяют для реакции превращения соединения Формулы (1f) в соединение Формулы (1c) на Схеме реакции 6.

Схема реакции 22



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_A , R^{12} , A^1 и A^2 такие, как определены выше. R^{13} является 2,3-дигидробензо[b]фурилом или фенилом.

Реакцию соединения Формулы (38) с соединением Формулы (39) проводят в тех же условиях, которые применяют для реакции соединения Формулы (11) с соединением Формулы (12) на Схеме реакции 10.

Кроме того, соединения в форме, в которой сольват (например, гидрат, этанолят и т.д.) добавляют к исходным соединениям и целевым соединениям, показанным на каждой схеме, включены в каждую формулу.

Соединение Формулы (1) в соответствии с данным изобретением включает стереоизомеры и оптические изомеры.

Исходные соединения и целевые соединения, представленные в каждой схеме реакции, могут применяться в виде подходящей соли.

Каждое из целевых соединений, полученных на указанных выше схемах реакции, может быть выделено и очищено из реакционной смеси, например, после охлаждения реакционной смеси, с применением методов выделения, таких как фильтрация, концентрация, экстракция и т.д., для отделения неочищенного продукта реакции, и затем неочищенный продукт реакции очищают обычными методами очистки, такими как хроматография на колонке, перекристаллизация и т.д.

Среди соединения в соответствии с данным изобретением, соединения, имеющие щелочную группу или группы, могут легко образовывать соли с обычными фармацевтически приемлемыми кислотами. Примеры таких кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и другие неорганические кислоты, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и другие органические кислоты, и т.д.

Среди соединений в соответствии с данным изобретением,

соединения, имеющие кислотную группу или группы, легко образуют соли с фармацевтически приемлемыми щелочными соединениями.

5 Примеры таких щелочных соединений включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, и т.д.

10 Далее представлены описания фармацевтических препаратов, содержащих соединение в соответствии с данным изобретением в качестве активного ингредиента.

15 Такие фармацевтические препараты получают добавлением соединения в соответствии с данным изобретением в обычные фармацевтические препараты с применением обычных разбавителей или наполнителей, таких как наполнители, добавки, связующие агенты, смачивающие агенты, разрыхлители, поверхностно-активные
25 вещества, смазывающие вещества и т.д.

Форма таких фармацевтических препаратов может быть выбрана из различных форм в соответствии с целями терапии. Типовые
30 примеры включают таблетки, пилюли, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории, инъекции (растворы, суспензии и т.д.) и подобные.

Для получения таблеток могут применяться любые известные носители, включая, например, лактозу, белый сахар, хлорид
40 натрия, глюкозу, мочевины, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическую целлюлозу и другие наполнители; воду, этанол, пропанол, простой сироп, растворы глюкозы, растворы крахмала, растворы желатина, карбоксиметилцеллюлозу, шеллак, метилцеллюлозу, фосфат калия, поливинилпирролидон и другие
45 связующие агенты; сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара,

порошок ламинарии, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтиленсорбитана, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты, крахмал, лактоза и другие разрыхлители; белый сахар, стеарин, масло какао, гидрированные масла и другие ингибиторы разложения; четвертичное аммониевое основание, лаурилсульфат натрия и другие промоторы абсорбции; глицерин, крахмал и другие смачивающие агенты; крахмал, лактоза, каолин, бентонит, коллоидная кремниевая кислота и другие адсорбенты; очищенный тальк, стеараты, порошок борной кислоты, полиэтиленгликоль и другие смазывающие агенты; и т.д.

Такие таблетки могут быть покрыты с применением покрытий, при необходимости, для получения, например, таблеток с сахарным покрытием, таблеток с желатиновым покрытием, таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток с пленочным покрытием, таблеток с двухслойным или многослойным покрытием и т.д.

Для получения пилюль могут применяться любые известные носители, включая, например, глюкозу, лактозу, крахмал, масло какао, гидрированные растительные масла, каолин, тальк и другие наполнители; порошок аравийской камеди, порошок трагаканта, желатин, этанол и другие связующие агенты; ламинария, агар и другие разрыхлители; и т.д.

Для получения суппозиторий могут применяться любые известные носители, включая, например, полиэтиленгликоль, масло какао, высшие спирты, сложные эфиры высших спиртов, желатин, полусинтетические глицериды и т.д.

Для получения инъекций, раствор, суспензию или эмульсию

стерилизуют и, предпочтительно, делают изотонической к крови.

Любой известный широко применяемый разбавитель может применяться

5 для получения раствора, эмульсии или суспензии. Примеры таких

разбавителей включают воду, этанол, пропиленгликоль,

этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный

10 изостеариловый спирт, сложные эфиры жирных кислот

полиоксиэтиленсорбитана и т.д. В этом случае, фармацевтический

15 препарат может содержать хлорид натрия, глюкозу или глицерин в

количестве, достаточном для получения изотонического раствора, и

может содержать обычные солюбилизаторы, буферы, обезболивающие

20 агенты и т.д., а также, при необходимости, красители,

консерванты, вкусовые добавки, подсластители и т.д., и/или

другие лекарственные средства.

Доля соединения в соответствии с данным изобретением в

фармацевтическом препарате не ограничена и выбирается из

30 широкого интервала. Обычно предпочтительно, чтобы

фармацевтический препарат содержал соединение в соответствии с

данным изобретением в количестве от 1 до 70% масс.

35 Способ введения фармацевтического препарата в соответствии

с данным изобретением не ограничен, и препарат может вводиться

40 способом, подходящим для формы препарата, возраста пациента и

пола, состояния болезни и других условий.

Например, таблетки, пилюли, растворы, суспензии, эмульсии,

45 гранулы и капсулы вводят перорально.

Инъекции вводят внутривенно отдельно или в сочетании с

обычными внутривенными вливаниями, такими как растворы глюкозы,

50 растворы аминокислот или подобные, или отдельно вводят

внутримышечно, внутрикочно, подкожно или внутрибрюшинно, по необходимости. Суппозитории вводят ректально.

5 Дозу фармацевтического препарата выбирают в соответствии со способом применения, возрастом пациента и полом, тяжестью заболевания и другими условиями, и обычно составляет от около
10 0,001 до около 100 мг/кг массы тела/сутки, и, предпочтительно, от 0,001 до 50 мг/кг массы тела/сутки, одной или несколькими дозами.

15 Так как доза меняется в зависимости от различных условий, доза меньше указанных пределов может быть достаточной, или доза выше указанных пределов может потребоваться.

При введении человеку в виде фармацевтического средства, соединение в соответствии с данным изобретением может
25 применяться одновременно с, или до или после, противотромботических средств, таких как ингибиторы свертывания крови и антитромбоцитарные агенты (например, варфарин, аспирин и
30 т.д.). Далее, данное соединение может применяться одновременно с, или до или после, лекарственными средствами для лечения хронических заболеваний, такими как антигипертензивные
35 лекарственные средства (ингибиторы ACE, бета-блокаторы, антагонисты рецептора ангиотензина II), лекарственные средства при сердечной недостаточности (кардиотонические агенты,
40 диуретики), и агенты для лечения диабета.

45 Соединение в соответствии с данным изобретением оказывает мощное блокирующее действие на человеческие Kv1.5 и/или GIRK1/4 каналы, и слабое блокирующее действие на HERG каналы. Таким
50 образом, соединение в соответствии с данным изобретением имеет

характеристики селективного к предсердию блокатора K^+ канала.

Поэтому соединение в соответствии с данным изобретением
5 может применяться в качестве фармакологически активного
вещества, которое является более безопасным и обладает более
мощным действием на пролонгацию рефрактерного периода предсердия
10 по сравнению с обычными антиаритмическими агентами. Соединение в
соответствии с данным изобретением предпочтительно применяют в
15 качестве терапевтического агента при аритмии, такой как
предсердная фибрилляция, трепетание предсердий и предсердная
тахикардия (элиминация аритмии и/или профилактика наступления
20 аритмии). Соединение в соответствии с данным изобретением
особенно предпочтительно применяют в качестве терапевтического
агента при предсердной фибрилляции (дефибрилляция и поддержание
25 синусового ритма). Соединение в соответствии с данным
изобретением также может применяться в качестве
30 профилактического агента при тромбоэмболии, такой как
церебральный инфаркт, и в качестве терапевтического агента при
сердечной недостаточности.

35 Соединение, оказывающее мощное блокирующее действие на
человеческие Kv1.5 и человеческие GIRK1/4 каналы, может
40 обеспечивать более мощное действие на пролонгацию рефракторного
периода предсердия и является высоко безопасным, по сравнению с
соединениями, ингибирующими какой-либо один из каналов. Более
45 того, это соединение оказывает эффективное терапевтическое
действие на предсердную фибрилляцию (дефибрилляцию и сохранение
синусового ритма), по сравнению с соединениями, ингибирующими
50 какой-либо один из каналов. Поэтому соединение, оказывающее

мощное блокирующее действие на человеческий Kv1.5 и человеческий GIRK1/4 каналы, особенно полезны в качестве терапевтического агента при аритмии, такой как предсердная фибрилляция, трепетание предсердий и предсердная тахикардия (превращение аритмии и/или профилактика возникновения аритмии). Это соединение особенно полезно в качестве терапевтического агента при предсердной фибрилляции (дефибрилляция и поддержание синусового ритма).

НАИЛУЧШИЙ СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Представленные ниже примеры предназначены для иллюстрации данного изобретения более подробно.

Ссылочный пример 1

Синтез этил N-(5-метокси-2-нитрофенил)-N-метилмалонамата

Гидрид натрия (60% в масле, 96 мг, 2,4 ммоль) суспендируют в 10 мл диметилформамида (ДМФ). В суспензию добавляют N-метил-5-метокси-2-нитроанилин (364 мг, 2 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют этилмалонилхлорид (0,38 мл, 3 ммоль) при 0°C к перемешиваемой смеси, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляют воду и проводят экстрагирование этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этилацетат=2:1→1:2). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 554 мг (выход: 90%) этил N-(5-метокси-2-нитрофенил)-N-метилмалонамата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,15-3,17 (2H, м), 3,25 (3H, с),
 3,92 (3H, с), 4,13 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=2,8 Гц),
 7,02 (1H, дд, J=2,8 и 9,2 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,2 Гц),

Ссылочный пример 2

Синтез этил N-этил-N-(5-метокси-2-нитрофенил)малонамата

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 1, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,11 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,24 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,11-3,25
 (2H, м), 3,39-3,46 (1H, м), 3,92 (3H, с), 3,98-4,17 (3H, м),
 6,89 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,03 (1H, дд, J=9,2 и 2,8 Гц), 8,13 (1H,
 д, J=9,2 Гц).

Ссылочный пример 3

Синтез этил N-(2-амино-5-метоксифенил)-N-метилмалонамата

Палладий на угле (10%, 0,5 г) добавляют к этанольному
 раствору (150 мл) этил N-(5-метокси-2-нитрофенил)-N-
 метилмалонамата (3,0 г, 10 ммоль), и каталитическое
 восстановление проводят при комнатной температуре и нормальном
 давлении. Реакционную смесь фильтруют через Целит для удаления
 катализатора. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с
 получением 2,68 г (выход: количественный) этил N-(2-амино-5-
 метоксифенил)-N-метилмалонамата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,22 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,19-3,27 (5H, м), 3,52-3,68 (2H,
 ш), 3,74 (3H, с), 4,11 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,7
 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,79 (1H, дд, J=2,7 и 8,7 Гц).

Ссылочный пример 4

Синтез 8-метокси-1-метил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
5 диона

Этоксид натрия (204 мг, 3,0 ммоль) добавляют к этанольному
раствору (15 мл) этил N-(2-амино-5-метоксифенил)-N-
10 метилмалонамата (266 мг, 1,0 ммоль), и перемешивают при 65°C в
течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной
15 температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток
очищают хроматографией на колонке с силикагелем
(дихлорметан:метанол=1:0→10:1). Очищенный продукт концентрируют
20 досуха при пониженном давлении с получением 176,3 мг (выход:
80%) 8-метокси-1-метил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
25 диона в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

3,36 (2H, c), 3,43 (3H, c), 3,84 (3H, c), 6,79-6,83 (1H,
30 м), 7,06-7,09 (1H, м), 8,72 (1H, шс).

Ссылочный пример 5

Синтез 1-этил-8-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
35 диона

Палладий на угле (10%, 1,1 г) добавляют к этанольному
40 раствору (250 мл) этил N-этил-N-(5-метокси-2-
нитрофенилмалонамата) (21,05 г, 67,8 ммоль), и охлаждают на бане
с ледяной водой. Каталитическое восстановление продолжают при
45 комнатной температуре. Фильтрацию на целите проводят для
удаления катализатора, и фильтрат концентрируют при пониженном
50 давлении. Остаток растворяют в тетрагидрофуране (ТГФ) (200 мл).
Добавляют этоксид натрия (6,9 г, 102 ммоль), и затем нагревание

продолжают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и выпавшее в осадок нерастворимое вещество собирают
 5 фильтрацией. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду и собранное нерастворимое вещество, и
 10 смесь нейтрализуют хлористоводородной кислотой. Затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом
 15 натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из этанола с получением 7,9 г (выход: 50%) 1-этил-8-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2,4-диона в
 20 виде белого порошка. Маточную жидкость затем концентрируют, и остаток очищают с применением флэш-колонки с силикагелем (н-гексан:этил
 25 ацетат=1:1→0:1) с получением 2,9 г целевого соединения.

30 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,19 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 3,33 (2H, с), 3,78-3,84 (1H, м),
 3,84 (3H, с), 4,13-4,25 (1H, м), 6,82 (1H, дд, $J=8,8$ и $2,7$ Гц),
 35 6,87 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 8,82 (1H, шс).

Ссылочный пример 6

40 Синтез 1-этил-7-метокси-5-метил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2,4-диона

Гидрид натрия (60% в масле, 44 мг, 1,1 ммоль) суспендируют
 45 в диметилформамиде (ДМФ) (8 мл) и охлаждают на бане с ледяной водой до 0°C . 8-Метокси-1-метил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-
 50 2,4-дион (220 мг, 1,0 ммоль) добавляют к суспензии при той же температуре, и перемешивают при 0°C в течение 1 часа. К смеси

добавляют этилийодид (187 мг, 1,2 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=4:1→1:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 190,2 мг (выход: 77%) 1-этил-7-метокси-5-метил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,11 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 3,31-3,32 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,59-3,68 (1H, м), 3,85 (3H, с), 4,18-4,30 (1H, м), 6,78 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,84 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Ссылочный пример 7

Синтез 1,5-диэтил-7-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,04-1,14 (6H, м), 3,28 (2H, с), 3,50-3,64 (2H, м), 3,85 (3H, с), 4,35-4,47 (2H, м), 6,83-6,88 (2H, м), 7,25-7,27 (1H, м).

Ссылочный пример 8

Синтез 7-метокси-5-метил-1-пропил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,76 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,35-1,62 (2H, м), 3,32 (2H, с),
3,40 (3H, с), 3,33-3,51 (1H, м), 3,49 (3H, с), 4,21-4,38 (1H,
м), 6,78 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,84 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,25
(1H, д, $J=9,0$ Гц).

Ссылочный пример 9

Синтез 1-изобутил-7-метокси-5-метил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,69 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,77 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,56-1,90
(1H, м), 3,24 (1H, дд, $J=13,6$ и $5,9$ Гц), 3,33 (2H, с), 3,40 (3H,
с), 3,85 (3H, с), 4,32 (1H, дд, $J=13,6$ и $9,0$ Гц), 6,78 (1H, д,
 $J=2,8$ Гц), 6,84 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,9$ Гц), 7,24 (1H, д, $J=9,0$
Гц).

Ссылочный пример 10

Синтез 7-метокси-5-метил-1-(3-метилбутил)-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,80 (3H, д, J=6,3 Гц), 0,86 (3H, д, J=6,3 Гц), 1,22-1,53
 (3H, м), 3,32 (2H, с), 3,39 (3H, с), 3,36-3,62 (1H, м), 3,85
 5 (3H, с), 4,31-4,48 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,85 (1H,
 дд, J=8,8 и 2,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,8 Гц).

Ссылочный пример 11

10 Синтез 7-метокси-5-метил-1-(3-метилбут-2-енил)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 1,63 (6H, с), 3,32-3,34 (2H, м), 3,38 (3H, с), 3,84 (3H,
 с), 4,33 (1H, дд, J=13,6 и 6,2 Гц), 4,51 (1H, дд, J=13,6 и 6,9
 Гц), 5,14-5,19 (1H, м), 6,76 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,81 (1H, дд,
 25 J=9,0 и 2,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=9,0 Гц).

Ссылочный пример 12

30 Синтез 1-этил-7-метокси-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Гидрид натрия (60% в масле, 76 мг, 1,9 ммоль) суспендируют
 35 в ДМФ (8 мл). Добавляют 1-этил-7-метокси-5-метил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион (190 мг, 0,76 ммоль) при
 40 0°C, и перемешивание проводят при той же температуре в течение 1
 часа. К смеси добавляют метилиодид (0,19 мл, 3,1 ммоль) и
 перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. К
 45 реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.
 Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при
 50 пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с
 силикагелем (этил ацетат). Очищенный продукт концентрируют

досуха при пониженном давлении с получением 169 мг (выход: 80%)

1-этил-7-метокси-3,3,5-триметил-1,5-

5 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде желтого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, c), 3,40
10 (3H, c), 3,65-3,76 (1H, м), 3,85 (3H, c), 4,12-4,24 (1H, м),
6,73 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,22 (1H,
15 д, $J=9,0$ Гц).

Ссылочный пример 13

Синтез 7-метокси-3,3,5-триметил-1-пропил-1,5-

20 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 12, синтезируют целевое соединение.

25 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,76 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 0,85 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,38-
30 1,68 (2H, м), 3,41 (3H, c), 3,42-3,58 (1H, м), 3,85 (3H, c),
4,19-4,31 (1H, м), 6,72 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=9,0$ и
2,8 Гц), 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

35 Ссылочный пример 14

Синтез 7-метокси-3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-1,5-

40 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 12, синтезируют целевое соединение.

45 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,82 (3H, д, $J=6,2$ Гц), 0,85 (3H, c), 0,86 (3H, д, $J=6,2$
Гц), 1,30-1,49 (3H, м), 1,52 (3H, c), 3,40 (3H, c), 3,49-3,62
50 (1H, м), 3,85 (3H, c), 4,21-4,36 (1H, м), 6,71 (1H, д, $J=2,8$

Гц), 6,80 (1H, дд, J=9,0 и 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц).

Ссылочный пример 15

5 Синтез 1,5-диэтил-7-метокси-3,3-диметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 12, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

15 0,84 (3H, с), 1,06-1,18 (6H, м), 1,51 (3H, с), 3,56-3,83
(2H, м), 3,85 (3H, с), 4,29-4,42 (2H, м), 6,79-6,86 (2H, м),
7,21 (1H, д, J=8,9 Гц).

20 Ссылочный пример 16

Синтез 1,3-диэтил-7-метокси-5-метил-1,5-
25 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 12, синтезируют целевое соединение.

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,06 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,94-2,05
(2H, м), 2,97 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,40 (3H, с), 3,55-3,66 (1H,
35 м), 3,86 (3H, с), 4,20-4,33 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=2,8 Гц),
6,84-6,88 (1H, м), 7,26-7,29 (1H, м).

40 Ссылочный пример 17

Синтез 3,3-диэтил-7-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-
2,4-диона

45 Дихлорид диэтилмалонила (0,95 мл, 5,5 ммоль) добавляют к
раствору в дихлорметане (20 мл) 4-метокси-о-фенилендиамин (691
мг, 5 ммоль) и триэтиламина (1,7 мл, 12,5 ммоль) при 0°C, и
50 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К

реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=9:1→1:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 452,3 мг (выход: 34%) 3,3-диэтил-7-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде желтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,10 (6H, т, $J=7,5$ Гц), 1,86 (4H, кв, $J=7,5$ Гц), 3,76 (3H, с), 4,18 (2H, ш), 6,30 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,35 (1H, дд, $J=8,7$ и 2,7 Гц), 7,23 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

Ссылочный пример 18

Синтез 3,3-диэтил-7-метокси-1,5-диметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Гидрид натрия (60% в масле, 170 мг, 4,3 ммоль) суспендируют в ДМФ (15 мл). Добавляют 3,3-диэтил-7-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион (452 мг, 1,7 ммоль) при 0°C, и перемешивание продолжают при той же температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют метилиодид (0,42 мл, 6,8 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=2:1→1:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 373 мг (выход: 76%) 3,3-диэтил-7-метокси-1,5-диметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,56 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,02 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,20-1,31 (2H, м), 2,15 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 3,38 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,85 (3H, с), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=9,0$ и 2,8 Гц), 7,14 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Ссылочный пример 19

Синтез 7-метокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Гидрид натрия (60% в масле, 128 мг, 3,2 ммоль) суспендируют в ДМФ (10 мл). Добавляют 8-метокси-1-метил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион (176 мг, 0,8 ммоль) при 0°C, и перемешивание проводят при той же температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют метилиодид (0,25 мл, 4,0 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из н-гексана с получением 161,6 мг (выход: 77%) 7-метокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,54 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,42 (3H, с), 3,84 (3H, с), 6,73 (1H, с), 6,84 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=8,9$ Гц).

Ссылочный пример 20

Синтез 5-этил-7-метокси-1,3,3-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 5 примера 19, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,19 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, c), 3,38
 10 (3H, c), 3,75-3,82 (1H, м), 3,84 (3H, c), 4,12-4,19 (1H, м),
 6,80-6,85 (2H, м), 7,16 (1H, дд, $J=8,6$ и $0,5$ Гц).

Ссылочный пример 21

Синтез 1,3,3,5-тетраэтил-7-метокси-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион

20 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 19, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,56 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 0,98 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,07-1,26
 (6H, м), 2,10-2,17 (2H, м), 3,59-3,74 (2H, м), 3,85 (3H, c),
 30 4,24-4,32 (2H, м), 6,78-6,85 (2H, м), 7,20 (1H, д, $J=8,9$ Гц).

Ссылочный пример 22

Синтез 1,3,3-триэтил-7-метокси-5-метил-1,5-
 35 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 40 примера 19, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,57 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,00 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,16 (3H,
 45 т, $J=7,2$ Гц), 1,21-1,29 (2H, м), 2,10-2,19 (2H, м), 3,40 (3H,
 c), 3,72-3,83 (1H, м), 3,85 (3H, c), 4,06-4,14 (1H, м), 6,71
 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,82 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,21 (1H, д,
 50 $J=9,0$ Гц).

Ссылочный пример 23

Синтез 1,3,5-триэтил-7-метокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-
2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 19, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,85 (3H, т, $J=7,5$ Гц), 0,88-1,11 (6H, м), 2,92-2,97 (1H,
м), 3,50-3,65 (2H, м), 3,86 (3H, с), 4,12 (2H, кв, $J=7,2$ Гц),
4,38-4,45 (2H, м), 6,84-6,89 (2H, м), 7,25-7,28 (1H, м).

Ссылочный пример 24

Синтез 1-этил-7-гидрокси-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

1,0 М раствор трибромида бора/дихлорметана (1,22 мл)
добавляют к раствору в дихлорметане (3 мл) 1-этил-7-метокси-
3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (169
мг, 1,0 ммоль) при 0°C , и перемешивают при комнатной температуре
в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и метанол и
экстрагируют смешанным растворителем (дихлорметан:метанол=10:1).
Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют
досуша при пониженном давлении с получением 156,4 мг (выход:
98%) 1-этил-7-гидрокси-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,90 (3H, с), 1,16 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,55 (3H, с), 3,41
(3H, с), 3,66-3,78 (1H, м), 4,12-4,23 (1H, м), 6,79 (1H, д,
 $J=2,7$ Гц), 6,84 (1H, дд, $J=8,8$ и $2,7$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=2,7$
Гц), 7,18 (1H, д, $J=8,8$ Гц).

Ссылочный пример 25

Синтез 3,3-диэтил-7-гидрокси-1,5-диметил-1,5-
дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,55 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,00 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,15-1,29
(2H, м), 2,12 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 3,37 (3H, с), 3,38 (3H, с),
6,69 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,76 (1H, дд, $J=8,8$ и $2,7$ Гц), 7,06 (1H,
д, $J=8,8$ Гц).

Ссылочный пример 26

Синтез 1,3,3-триэтил-7-гидрокси-5-метил-1,5-
дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,59 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,01 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,18 (3H,
т, $J=7,1$ Гц), 1,21-1,34 (2H, м), 2,13-2,24 (2H, м), 3,40 (3H,
с), 3,71-3,82 (1H, м), 4,05-4,16 (1H, м), 6,78 (1H, д, $J=2,7$
Гц), 6,84 (1H, дд, $J=8,8$ и $2,7$ Гц), 7,04 (1H, шс), 7,17 (1H, д,
 $J=8,8$ Гц).

Ссылочный пример 27

Синтез 1,3-диэтил-7-гидрокси-5-метил-1,5-
дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,87 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,07 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,95-2,05
(2H, м), 3,00 (1H, т, J=6,9 Гц), 3,39 (3H, с), 3,58-3,64 (1H,
5 м), 4,22-4,29 (1H, м), 5,87 (1H, шс), 6,80-6,84 (2H, м), 7,21-
7,24 (1H, м).

Ссылочный пример 28

10

Синтез 1,3-диэтил-7-гидрокси-3,5-диметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

15

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20

0,64 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,11-1,26 (5H, м), 1,54 (3H, с),
3,40 (3H, с), 3,70-3,82 (1H, м), 4,06-4,17 (1H, м), 6,39 (1H,
25 шс), 6,75-6,83 (2H, м), 7,17-7,24 (1H, д, J=8,8 Гц).

25

Ссылочный пример 29

Синтез 5-этил-7-гидрокси-1,3,3-триметил-1,5-

30

дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

35

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40

0,88 (3H, с), 1,20 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 3,38
(3H, с), 3,73-3,84 (1H, м), 4,07-4,19 (1H, м), 6,76-6,81 (2H,
40 м), 7,11 (1H, д, J=8,7 Гц).

Ссылочный пример 30

45

Синтез 7-гидрокси-3,3,5-триметил-1-пропил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

50

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ ч./млн.:

0,74 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 0,85 (3H, с), 1,43 (3H, с), 1,38-
 1,61 (2H, м), 3,36 (3H, с), 3,53-3,61 (1H, м), 4,21-4,29 (1H,
 м), 6,76-6,82 (2H, м), 7,26 (1H, д, $J=8,5$ Гц).

Ссылочный пример 31

Синтез 7-гидрокси-3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ ч./млн.:

0,79 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 0,85 (3H, с), 0,85 (3H, д, $J=6,1$
 Гц), 1,26-1,40 (3H, м), 1,42 (3H, с), 3,35 (3H, с), 3,56-3,63
 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 6,76-6,82 (2H, м), 7,28 (1H, д,
 $J=8,7$ Гц).

Ссылочный пример 32

Синтез 1,3,3,5-тетраэтил-7-гидрокси-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,58 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 0,98 (3H, т, $J=7,3$ Гц), 1,08-1,29
 (8H, м), 2,12-2,19 (2H, м), 3,57-3,76 (2H, м), 4,20-4,34 (2H,
 м), 6,09 (1H, шс), 6,78-6,82 (2H, м), 7,14-7,17 (1H, м).

Ссылочный пример 33

Синтез 1,5-диэтил-7-гидрокси-3,3-диметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного

примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,87 (3H, c), 1,08-1,17 (6H, м), 1,54 (3H, c), 3,57-3,73 (2H, м), 4,27-4,39 (2H, м), 6,85-6,87 (2H, м), 7,15-7,18 (1H, м).

Ссылочный пример 34

Синтез 1,3,5-триэтил-7-гидрокси-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,02-1,12 (6H, м), 1,95-2,19 (2H, м), 3,03 (1H, т, $J=6,9$ Гц), 3,51-3,70 (2H, м), 4,33-4,46 (2H, м), 6,89-6,93 (2H, м), 7,23 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,57 (1H, c).

Ссылочный пример 35

Синтез 7-гидрокси-1,3,3,5-тетраметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,90 (3H, c), 1,49 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,40 (3H, c), 6,73 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=8,9$ и $2,7$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,9$ Гц).

Ссылочный пример 36

Синтез 7-гидрокси-1-изобутил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного

примера 24, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,69 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,75 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,87 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,72-1,91 (1H, м), 3,24 (1H, дд, $J=6,3$ и 13,5 Гц), 3,40 (3H, с), 4,35 (1H, дд, $J=8,6$ и 13,5 Гц), 6,72-6,79 (2H, м), 7,13 (1H, д, $J=8,6$ Гц).

Ссылочный пример 37

Синтез 7-(3-хлорпропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

1-Этил-7-гидрокси-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дион (1,85 г, 7,1 ммоль) и карбонат калия (1,2 г, 8,5 ммоль) добавляют в ацетонитрил с 50% содержанием воды (40 мл), и растворяют нагреванием до 70°C. Добавляют 1-бromo-3-хлорпропан (2,1 мл, 21 ммоль) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этилацетат=2:1→1:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 2,18 г (выход: 91%) 7-(3-хлорпропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, с), 2,21-2,38 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,63-3,89 (4H, м), 4,10-4,26 (2H, м), 6,74 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=2,8$ и 9,0 Гц), 7,21

(1H, д, J=9,0 Гц).

Ссылочный пример 38

5 Синтез 7-(3-хлорпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 37, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

15 0,88 (3H, с), 1,53 (3H, с), 2,20-2,32 (2H, м), 3,40 (3H,
с), 3,42 (3H, с), 3,77 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,8
Гц), 6,74 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,15
20 (1H, д, J=9,0 Гц).

Ссылочный пример 39

25 Синтез 1-этил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион

7-(3-Хлорпропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидро-
30 бензо[b][1,4] diazepин-2,4-дион (2,18 г, 6,4 ммоль) и йодид
натрия (4,8 г, 32 ммоль) добавляют к ацетону (50 мл) и нагревают
при кипении с обратным холодильником в течение 8,5 часов.
35 Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют
воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над
40 сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.
Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-
гексан:этил ацетат=1:1). Очищенный продукт концентрируют при
45 пониженном давлении с получением 2,76 г (выход: 100%) 1-этил-7-
(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 2,26 –
 2,34 (2H, м), 3,39 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,65–3,76 (1H, м), 3,41
 5 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,12–4,24 (1H, м), 6,74 (1H, д,
 J=2,8 Гц), 6,83 (1H, дд, J=9,0 и 2,8 Гц), 7,22 (1H, д, J=9,0
 Гц) .

Ссылочный пример 40

Синтез 7-(3-йодпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-

15 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 39, синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (3H, с), 1,54 (3H, с), 2,22–2,34 (2H, м), 3,39 (2H, т,
 25 J=6,6 Гц), 3,40 (3H, с), 3,42 (3H, с), 4,07 (2H, т, J=5,8 Гц),
 6,74 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,8 и 9,0 Гц), 7,15 (1H,
 д, J=9,0 Гц) .

30 Ссылочный пример 41

Синтез (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламина

4-Пиридинкарбальдегид (5,36 г, 50 ммоль) и 3-(2-
 35 аминоэтил)пиридин (6,5 мл, 50 ммоль) добавляют к метанолу (100
 мл), и перемешивают при комнатной температуре в течение 7 часов.
 40 Полученную смесь охлаждают до 0°C. К смеси добавляют боргидрид
 натрия (2,8 г, 74 ммоль) и перемешивают при 0°C в течение 1 часа.
 45 Затем к реакционной смеси добавляют воду для отгонки метанола
 при пониженном давлении. Остаток экстрагируют дихлорметаном.
 Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида
 50 натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при
 пониженном давлении. Остаток очищают основной хроматографией на

колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=95:5→85:5). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 10,03 г (выход: 94%) (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламина в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

2,79–2,98 (4H, м), 3,82 (2H, с), 7,21–7,25 (3H, м), 7,51–7,55 (1H, м), 8,47–8,50 (2H, м), 8,52–8,54 (2H, м).

Ссылочный пример 42

Синтез (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметил-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]амин

Йодид натрия (1,5 г, 10 ммоль) добавляют к раствору в ДМФ (20 мл) 2-(3-бромпропокси)тетрагидропирана (0,85 мл, 5 ммоль), и перемешивают при 70°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Затем к реакционной смеси добавляют (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламин (1,28 г, 6 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (1,3 мл, 7,5 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, в следующем порядке: органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=20:1→4:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 236 мг (выход: 13%) (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметил-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]амин в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,40-1,92 (8H, м), 2,52-2,83 (6H, м), 3,30-3,56 (2H, м),
 3,62 (2H, с), 3,66-3,90 (2H, м), 4,51-4,53 (1H, м), 7,16 (2H, д,
 5 J=6,0 Гц), 7,19 (1H, д, J=4,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=6,6 Гц), 8,41-
 8,49 (4H, м).

Ссылочный пример 43

10

Синтез 3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропан-1-
 ола

15

20

25

30

35

2н раствор гидрохлорида метанола (1,2 мл) добавляют к
 метанольному раствору (4 мл) (2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-
 илметил-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]амин (236 мг, 0,66
 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.
 К смеси добавляют 2н раствор гидрохлорида метанола (0,5 мл) и
 перемешивают при 50°C в течение 3 часов. Затем к реакционной
 смеси добавляют триэтиламин (0,64 мл) и концентрируют при
 пониженном давлении. Остаток очищают основной хроматографией на
 колонке с силикагелем (дихлорметан). Очищенный продукт
 концентрируют при пониженном давлении с получением 186,3 мг
 (выход: количественный) 3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-
 илметиламино]пропан-1-ола в виде оранжевого масла.

40

45

50

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,70-1,86 (2H, м), 2,67-2,78 (4H, м), 2,81 (2H, т, J=6,0
 Гц), 3,65 (2H, с), 3,72 (2H, т, J=5,5 Гц), 7,18 (2H, д, J=5,9
 Гц), 7,21 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,42 (1H, дт, J=1,8 и 7,8 Гц),
 8,42-8,54 (2H, м), 8,54 (2H, д, J=5,9 Гц).

Ссылочный пример 44

Синтез 6-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этил]-6Н-фуоро[2,3-
с]пиридин-7-она

Гидрид натрия (60% в масле, 138 мг, 3,5 ммоль) суспендируют в ДМФ (10 мл). Добавляют раствор в ДМФ (5 мл) 6Н-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она (310 мг, 2,3 ммоль) при 0°C, и перемешивание проводят при той же температуре в течение 1 часа. Добавляют раствор в ДМФ (5 мл) 2-(2-йодэтокси)тетрагидропирана (1175 мг, 4,6 ммоль) и перемешивание проводят при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=2:1→1:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 450 мг (выход: 74%) 6-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этил]-6Н-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,46-1,81 (6H, м), 3,40-3,47 (1H, м), 3,63-3,79 (2H, м), 4,00-4,07 (1H, м), 4,16-4,24 (1H, м), 4,34-4,41 (1H, м), 4,54 (1H, т, J=3,1 Гц), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,65 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,26 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц).

Ссылочный пример 45

Синтез 7-метил-2-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этил]-2Н-изохинолин-1-он

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 44, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,39-1,88 (6H, м), 2,49 (3H, с), 3,33-3,48 (1H, м), 3,61-
 3,81 (2H, м), 4,00-4,21 (2H, м), 4,28-4,39 (1H, м), 4,53 - 4,56
 (1H, м), 6,43 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,41
 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,45 (1H, дд, $J=1,7$ и $8,1$ Гц), 8,23 (1H, с).

Ссылочный пример 46

Синтез 6-(2-гидроксиэтил)-6H-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она

п-Толуолсульфонат пиридиния (0,21 г, 0,85 ммоль) добавляют
 к метанольному раствору (20 мл) 6-[2-(тетрагидропиран-2-
 илокси)этил]-6H-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она (0,45 г, 1,7 ммоль), и
 перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Водный
 раствор гидрокарбоната натрия добавляют к реакционной смеси и
 экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над
 сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. К
 остатку добавляют диэтиловый эфир для осаждения кристаллов.
 Кристаллы собирают фильтрацией и сушат с получением 223 мг
 (выход: 73%) 6-(2-гидроксиэтил)-6H-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она в
 виде белого порошка.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

3,15 (1H, т, $J=5,3$ Гц), 3,96-4,01 (2H, м), 4,25 (2H, т,
 $J=5,3$ Гц), 6,49 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,18
 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

Ссылочный пример 47

Синтез 2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-2H-изохинолин-1-он

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 46, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

2,48 (3H, c), 3,29 (1H, т, J=5,2 Гц), 3,96-4,01 (2H, м),
 4,16-4,19 (2H, м), 6,49 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=7,3
 5 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,46 (1H, дд, J=1,7 и 8,1 Гц), 8,20
 (1H, д, J=1,7 Гц).

Ссылочный пример 48

10 Синтез 2-нитро-N-[3-(тетрагидропиран-2-
 илокси) пропил] бензолсульфонамида

15 Хлорид 2-нитробензолсульфонила (22,1 г, 0,10 моль)
 добавляют к раствору в дихлорметане (400 мл) 3-аминопропанола
 (8,2 г, 0,11 моль) и триэтиламина (21 мл, 0,15 моль) при 0°C, и
 20 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К
 реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном.
 Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при
 25 пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (400 мл)
 и добавляют 3,4-дигидро-2H-пиран (9,3 г, 0,11 моль) и п-
 30 толуолсульфоновую кислоту (1,9 г, 0,01 моль). Перемешивание
 проводят при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной
 смеси добавляют 1N водный раствор гидроксида натрия и
 35 экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают водой,
 сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном
 40 давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с
 силикагелем (н-гексан:этил ацетат=2:1→1:2). Очищенный продукт
 концентрируют при пониженном давлении с получением 27,56 г
 45 (выход: 80%) 2-нитро-N-[3-(тетрагидропиран-2-
 илокси) пропил] бензолсульфонамида в виде бледно-коричневого
 масла.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,40-1,93 (6H, м), 3,12-3,38 (2H, м), 3,38-3,58 (2H, м),
3,75-3,92 (2H, м), 4,11-4,17 (1H, м), 4,51-4,54 (1H, м), 5,85-
5,93 (1H, м), 7,63-7,79 (2H, м), 7,79-7,92 (1H, м), 8,07-8,20
(1H, м).

Ссылочный пример 49

Синтез 2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]-N-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]бензолсульфонамида

Трифенилфосфин (393 мг, 1,5 ммоль) и ди-трет-бутиловый эфир азодикарбоновой кислоты (345 мг, 1,5 ммоль) добавляют к раствору в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) 6-(2-гидроксиэтил)-6H-фуоро[2,3-с]пиридин-7-она (179 мг, 1,0 ммоль) и 2-нитро-N-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]бензолсульфонамида (413 мг, 1,2 ммоль), и перемешивают в течение ночи. Полученную реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=1:1→0:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 286 мг (выход: 57%) 2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]-N-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропил]бензолсульфонамида в виде белого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,37-1,91 (8H, м), 3,25-3,59 (4H, м), 3,61-3,88 (4H, м),
4,27 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,45-4,49 (1H, м), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц),
6,64 (1H, с), 7,19 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,49-7,69 (3H, м),
7,72 (1H, с), 7,92-8,02 (1H, м).

Ссылочный пример 50

Синтез 2-нитро-N-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]-N-[3-

(тетрагидропиран-2-илокси) пропил] бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 5 примера 49, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,40-1,91 (8H, м), 3,21-3,61 (4H, м), 3,61-3,86 (4H, м),
 10 4,21 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,45-4,48 (1H, м), 6,45 (1H, д, $J=7,3$
 Гц), 7,14 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,38-7,79 (6H, м), 7,91-8,01 (1H,
 15 м), 8,34 (1H, д, $J=7,5$ Гц).

Ссылочный пример 51

Синтез 2-нитро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-
 20 ил) этил]-N-[3-(тетрагидропиран-2-
 илокси) пропил] бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 25 примера 49, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,44-1,98 (8H, м), 3,01 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,28-3,82 (12H,
 30 м), 4,46-4,49 (1H, м), 7,18 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,29-7,72 (5H,
 м), 7,98-8,07 (2H, м).

Ссылочный пример 52

Синтез N-(3-гидроксипропил)-2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 40 с] пиридин-6-ил) этил] бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 примера 46, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,73-1,87 (2H, м), 3,51 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,63 (2H, т,
 50 $J=5,7$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 4,27 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 6,46
 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 6,65 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=7,0$

Гц), 7,50-7,69 (3H, м), 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,92-8,01 (1H, м).

5 Ссылочный пример 53

Синтез N-(3-гидроксипропил)-2-нитро-N-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-
2-ил)этил]бензолсульфонамида

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 46, синтезируют целевое соединение.

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,72-1,89 (2H, м), 3,54 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,65 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,8 Гц), 6,49
20 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,42-7,70 (6H, м), 7,90-8,00 (1H, м), 8,34 (1H, д, J=7,9 Гц).

25 Ссылочный пример 54

Синтез N-(3-гидроксипропил)-2-нитро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-
изохинолин-2-ил)этил]бензолсульфонамида

30 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 46, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

35 1,75-2,05 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,46-3,88 (10H, м), 7,18 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,34 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,39-7,42
40 (1H, м), 7,57-7,70 (3H, м), 7,97-8,06 (2H, м).

Ссылочный пример 55

Синтез 3-{(2-нитробензолсульфонил)-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
45 с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропилметансульфоната

Метансульфонилхлорид (0,14 мл, 1,8 ммоль) добавляют к
50 раствору в ТГФ (30 мл) N-(3-гидроксипропил)-2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]бензолсульфонамида (644 мг,

1,5 ммоль) и триэтиламин (0,34 мл, 2,3 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=1:0→10:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 480 мг (выход: 64%) 3-{(2-нитробензолсульфонил)-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропилметансульфоната в виде белого аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,95-2,05 (2H, м), 3,04 (3H, с), 3,50 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,70 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 4,18 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,26 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 7,50-7,74 (4H, м), 7,94-8,02 (1H, м).

Ссылочный пример 56

Синтез 3-{(2-нитробензолсульфонил)-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил)этил]амино}пропилметансульфоната

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 55, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,98-2,09 (2H, м), 3,01 (3H, с), 3,52 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,17 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,21 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,45-7,70 (6H, м), 7,90-8,00 (1H, м), 8,33 (1H, д, $J=7,7$ Гц).

Ссылочный пример 57

Синтез 3-{(2-нитробензолсульфонил)-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1Н-

изохинолин-2-ил) этил] амино}пропилметансульфоната

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
 5 примера 55, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

2,04-2,19 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,02 (3H, с),
 10 3,39-3,48 (6H, м), 3,75 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,26 (2H, т, J=5,9
 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,28-7,45 (2H, м), 7,60-7,74 (3H,
 15 м), 7,96-8,04 (2H, м).

Ссылочный пример 58

Синтез N-(3-йодпропил)-2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 20 с]пиридин-6-ил) этил] бензолсульфонамида

3-{(2-Нитробензолсульфонил)-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 25 с]пиридин-6-ил) этил] амино}пропилметансульфонат (480 мг, 0,96
 ммоль) и йодид натрия (720 мг, 4,8 ммоль) добавляют к ацетону
 (20 мл), и нагревают при кипении с обратным холодильником в
 30 течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной
 температуры, добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном.
 Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при
 35 пониженном давлении с получением 474 мг (выход: 93%) N-(3-
 йодпропил)-2-нитро-N-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-
 40 ил) этил] бензолсульфонамида в виде желтого аморфного твердого
 вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-D₅) δ ч./млн.:

1,89-2,02 (2H, м), 3,12 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,42 (2H, т,
 45 J=7,3 Гц), 3,66 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,15 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,49
 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,84 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,0
 50 Гц), 7,69-7,81 (2H, м), 7,87-7,99 (2H, м), 8,09 (1H, д, J=1,9

Гц) .

Ссылочный пример 59

5 Синтез N-(3-йодпропил)-2-нитро-N-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
ил)этил]бензолсульфонамида

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 58, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

15 2,02-2,18 (2H, м), 3,06 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,44 (2H, т,
 $J=7,2$ Гц), 3,72 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 4,21 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 6,46
(1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,41-7,70 (6H, м),
20 7,95-8,06 (1H, м), 8,34 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

Ссылочный пример 60

25 Синтез N-(3-йодпропил)-2-нитро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-
изохинолин-2-ил)этил]бензолсульфонамида

30 Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного
примера 58, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

35 2,03-2,20 (2H, м), 3,02 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,12 (2H, т,
 $J=6,6$ Гц), 3,50 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,56-3,70 (4H, м), 3,76 (2H,
т, $J=7,0$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,28-7,45 (2H, м), 7,60-
40 7,70 (3H, м), 8,00-8,11 (2H, м).

Ссылочный пример 61

45 Синтез трет-бутил метил-[2-(2-
нитробензолсульфониламино)этил]карбамата

2-Нитробензолсульфонилхлорид (4,9 г, 22 ммоль) добавляют к
50 раствору в дихлорметане (100 мл) трет-бутил (2-
аминоэтил)метилкарбамата (3,5 г, 20 ммоль) и триэтиламина (3,3

мл, 24 ммоль) при 0°C, и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=3:2→2:3). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 5,06 г (выход: 70%) трет-бутил метил-[2-(2-нитробензолсульфониламино)этил]карбамата в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,45 (9H, с), 2,84 (3H, с), 3,26-3,41 (4H, м), 7,68-7,79 (2H, м), 7,79-7,90 (1H, м), 8,09-8,19 (1H, м).

Ссылочный пример 62

Синтез 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил) бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Ссылочного примера 61, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

2,88 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,41 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,44 (1H, т, J=5,4 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,50 (1H, дт, J=7,8 и 1,8 Гц), 7,71-7,77 (2H, м), 7,82-7,88 (1H, м), 8,07-8,12 (1H, м), 8,35 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,45 (1H, дд, J=4,8 и 1,8 Гц).

Пример 1

Синтез 7-(3-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Карбонат калия (2,99 г, 21,6 ммоль) и N-(3-бромпропил)фталимид (2,32 г, 8,65 ммоль) добавляют к раствору в ДМФ (50 мл) 1-этил-7-гидрокси-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (1,89 г, 7,2 ммоль), и
 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К
 5 реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.
 Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором
 хлорида натрия, в следующем порядке. Органический слой сушат над
 10 сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении.
 Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-
 15 гексан:этилацетат=2:1→3:7). Очищенный продукт концентрируют
 досуха при пониженном давлении с получением 2,70 г (выход: 83%)
 7-(3-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)пропокси)-1-этил-
 20 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде
 белого порошка.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,13 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,18-
 2,24 (2H, м), 3,33 (3H, с), 3,63-3,75 (1H, м), 3,93 (2H, т,
 30 J=6,8 Гц), 4,06 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,10-4,10 (1H, м), 6,59 (1H,
 д, J=2,8 Гц), 6,73 (1H, дд, J=9,0 и 2,8 Гц), 7,16 (1H, д, J=9,0
 Гц), 7,72-7,76 (2H, м), 7,82-7,88 (2H, м).

Пример 2

Синтез 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Гидрат гидразина (1,17 мл, 24 ммоль) добавляют к
 метанольному раствору (60 мл) 7-[3-(1,3-диоксо-1,3-
 45 дигидроизоиндол-2-ил)пропокси]-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (2,70 г, 6,0 ммоль), и
 перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 2
 50 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

К остатку добавляют 1н водный раствор гидроксида натрия и перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют дихлорметаном.

Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, в следующем порядке. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением 1,48 г (выход: 77%) 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,90-2,00 (2H, м), 2,94 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,40 (3H, c), 3,66-3,76 (1H, м), 4,08 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 4,11-4,21 (1H, м), 6,73 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,82 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Пример 3

Синтез гидрохлорида 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

4н раствор гидрохлорида этилацетата (0,42 мл) добавляют к раствору в этилацетате (3 мл) 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (264 мг), и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 0,22 г гидрохлорида 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде белого аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-D_6$) δ ч./млн.:

0,77 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=6,6$ Гц), 1,33 (3H, c), 1,92-

2,38 (4H, м), 3,33 (3H, с), 3,67-4,20 (6H, м), 6,95-7,00 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,28 (1H, шс).

5

Пример 4

10

Синтез N-(3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил)-2-нитробензолсульфонамида

15

20

25

30

35

40

Триэтиламин (0,8 мл, 5,7 ммоль) добавляют к раствору в дихлорметане (50 мл) 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона (1,22 г, 3,8 ммоль) и охлаждают на льду. К полученной смеси добавляют хлорид о-нитробензолсульфонила (1,03 г, 4,2 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, в следующем порядке: сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-гексан:этил ацетат=1:1→0:1). Очищенный продукт концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 1,86 г (выход: 97%) N-(3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил)-2-нитробензолсульфонамида в виде белого аморфного твердого вещества.

45

50

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,05-2,13 (2H, м), 3,34-3,40 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,65-3,77 (1H, м), 4,07-4,21 (3H, м), 5,76 (1H, т, J=5,9 Гц), 6,77 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,82 (1H, дд, J=8,9 и 2,8 Гц), 7,21 (1H, д, J=9,0

Гц), 7,73-7,79 (2H, м), 7,85-7,89 (1H, м), 8,14-8,18 (1H, м).

Пример 5

5 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-илэтиламино)пропокси]-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

1-Этил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-1,5-

10 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион (5.3 ммоль) добавляют к метанольному раствору (100 мл) 3-(2-аминоэтил)пиридина (3,3 г,

15 26,7 ммоль), и перемешивают при 50°C в течение 9 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду

20 и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем

25 (дихлорметан:метанол=20:1→10:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении, и остаток снова очищают основной хроматографией

30 на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=1:0→10:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 1,57 г (выход: 70%) 1-этил-

35 3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-илэтиламино)пропокси]-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона в виде желтого масла.

40 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,93-

2,00 (2H, м), 2,80-2,96 (6H, м), 3,39 (3H, с), 3,66-3,73 (1H,

45 м), 4,04 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,14-4,21 (1H, м), 6,70 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=9,0$ и 2,0 Гц), 7,17-7,24 (2H, м),

50 7,54 (1H, дт, $J=7,8$ и 1,9 Гц), 8,46 (1H, дд, $J=4,8$ и 1,6 Гц), 8,49 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

Пример 6

Синтез дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-
 5 илэтиламино) пропокси]-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

4N раствор гидрохлорида этилацетата (0,37 мл) добавляют к
 раствору в этилацетате (10 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-
 10 пиридин-3-илэтиламино) пропокси]-1,5-
 дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона (207 мг, 0,49 ммоль) и
 15 перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре.
 Выпавшее в осадок нерастворимое вещество собирают фильтрацией,
 промывают этилацетатом и сушат с получением 208 мг (выход: 85%)
 20 дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-
 илэтиламино) пропокси]-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона
 в виде бледно-желтого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,14-
 30 2,20 (2H, м), 3,10 (2H, шс), 3,25-3,33 (6H, м), 3,61-3,73 (1H,
 м), 3,99-4,18 (4H, м), 6,92-6,99 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,9
 Гц), 7,94-7,89 (1H, м), 8,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,80 (1H, дд,
 35 J=5,5 и 1,0 Гц), 8,90 (1H, д, J=1,0 Гц), 9,46 (2H, шс).

Пример 7

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил) пиридин-
 4-илметиламино] пропокси}-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-
 диона

45 4-Пиридинкарбальдегид (1,18 мл, 12,5 ммоль) и
 каталитическое количество уксусной кислоты добавляют к раствору
 в 1,2-дихлорэтано (40 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-
 50 3-илэтиламино) пропокси]-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-

диона (4,44 г, 10,5 ммоль) и перемешивают в течение 30 минут. К полученной смеси добавляют триацетоксигидроборат натрия (3,33 г, 15,7 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5
ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, в следующем
10 порядке: сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (этил ацетат:метанол=1:0→9:1). Очищенный продукт
15 концентрируют при пониженном давлении с получением 4,73 г (выход: 88%) 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона в виде бледно-желтого
20 масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, c), 1,87-
30 1,95 (2H, м), 2,67-2,80 (6H, м), 3,40 (3H, c), 3,66-3,77 (3H, м), 3,89 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,09-4,21 (1H, м), 6,63 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=9,0 и 2,7 Гц), 7,12-7,22 (4H, м),
35 7,42 (1H, дт, J=7,8 и 1,9 Гц), 8,42-8,46 (4H, м).

Пример 8

40 Синтез тригидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

45 Трифенилфосфин (186 мг, 0,71 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (163 мг, 0,71 ммоль) добавляют к раствору в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) 1-этил-7-гидрокси-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона (156 мг,
50

0,59 ммоль) и 3-[(2-пиридин-3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропан-1-ола (161 мг, 0,59 ммоль), и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=1:0→4:1) и очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении. 4н раствор гидрохлорида этилацетата (0,29 мл) добавляют к остатку (раствор в этилацетате), перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 206 мг (выход: 56%) тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона в виде белого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 2,22-2,41 (2H, м), 3,15-3,53 (6H, м), 3,33 (3H, c), 3,64-3,71 (1H, м), 4,07-4,14 (3H, м), 4,62-4,86 (2H, м), 6,88-6,94 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,03 (1H, дд, J=8,0 и 5,7 Гц), 8,27-8,42 (2H, м), 8,54 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,94-9,02 (3H, м).

Пример 9

Синтез тригидрохлорида 1-изобутил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

N,N,N',N'-Тетраметилазодикарбоксамид (TMAD) (189 мг, 1,1 ммоль) и три-н-бутилфосфин (0,28 мл, 1,1 ммоль) добавляют к раствору в ТГФ (5 мл) 7-гидрокси-1-изобутил-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо [b] [1,4]дiazепин-2,4-диона (213 мг, 0,73 ммоль) и 3-
 [(2-пиридин-3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропан-1-ола (199
 5 мг, 0,73 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре в
 течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют
 дихлорметаном. Органический слой сушат над сульфатом натрия и
 10 концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают
 хроматографией на колонке с силикагелем
 (этилацетат:метанол=20:1→10:1). Очищенный продукт концентрируют
 15 при пониженном давлении, и остаток снова очищают хроматографией
 на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=40:1→10:1).
 20 Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении. К
 остатку добавляют 4н раствор гидрохлорида этилацетата (0,57 мл)
 (раствор в этилацетате), перемешивают при комнатной температуре
 25 в течение 30 минут и концентрируют досуха при пониженном
 давлении с получением 480 мг (выход: количественный)
 30 тригидрохлорида 1-изобутил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо [b] [1,4]дiazепин-2,4-диона в виде белого аморфного
 35 твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

40 0,58 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,71 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,75 (3H,
 с), 1,33 (3H, с), 1,51-1,78 (2H, м), 2,19-2,38 (2H, м), 3,00-
 3,48 (7H, м), 3,34 (3H, с), 4,02-4,28 (2H, м), 4,38-4,59 (2H,
 45 м), 6,86-6,94 (2H, м), 7,45 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,63-7,67 (1H,
 м), 7,87 (2H, д, J=5,2 Гц), 8,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,62 (1H, д,
 J=1,3 Гц), 8,66-8,78 (3H, м).

Пример 10

Синтез тригидрохлорида 3,3,5-триметил-1-пропил-7-{3-[(2-пиридин-
 3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,64 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 0,75 (3H, с), 1,32 (3H, с), 1,28-
 1,51 (2H, м), 2,18-2,41 (2H, м), 3,09-3,61 (7H, м), 3,32 (3H,
 с), 4,02-4,26 (3H, м), 4,47-4,82 (2H, м), 6,82-6,97 (2H, м),
 7,42 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,92-8,03 (1H, м), 8,08-8,31 (2H, м),
 8,41-8,50 (1H, м), 8,82 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 8,83-8,98 (3H, м).

Пример 11

Синтез тригидрохлорида 3,3,5-триметил-1-(3-метилбутил)-7-{3-[(2-
 пиридин-3-илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,68-1,80 (15H, м), 2,28-2,48 (2H, м), 3,19-3,40 (2H, м),
 3,31 (3H, с), 3,40-3,64 (5H, м), 4,03-4,18 (2H, м), 4,18-4,33
 (1H, м), 4,70-4,92 (2H, м), 6,87-6,99 (2H, м), 7,44 (1H, д,
 $J=8,9$ Гц), 8,00-8,09 (1H, м), 8,38-8,50 (2H, м), 8,51-8,62 (1H,
 м), 8,86 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,94-9,08 (3H, м).

Пример 12

Синтез тригидрохлорида 5-этил-1,3,3-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 илэтил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,03 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, c), 2,21-
10 2,41 (2H, м), 3,15-3,32 (2H, м), 3,28 (3H, c), 3,32-3,58 (4H,
м), 3,64-3,82 (1H, м), 4,01-4,18 (3H, м), 4,59-4,82 (2H, м),
15 6,86-7,00 (2H, м), 7,38 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 8,02 (1H, дд, $J=5,7$ и
8,0 Гц), 8,32 (2H, c), 8,53 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 8,83 (1H, д,
 $J=5,2$ Гц), 8,90-8,99 (3H, м).

Пример 13

Синтез тригидрохлорида 1,3,3,5-тетраэтил-7-{3-[(2-пиридин-3-
илэтил) пиридин-4-илметиламино] пропокси}-1,5-
25 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
30 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,47 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 0,76-1,80 (13H, м), 1,80-2,00 (2H,
35 м), 2,25-2,44 (2H, м), 3,22-3,40 (2H, м), 3,40-3,58 (2H, м),
3,58-3,79 (2H, м), 4,02-4,30 (4H, м), 4,70-4,92 (2H, м), 6,93
40 (2H, дд, $J=2,5$ и 9,0 Гц), 6,99 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 7,44 (1H, д,
 $J=9,0$ Гц), 8,06 (1H, дд, $J=5,8$ и 7,9 Гц), 8,49 (1H, c), 8,60
(1H, д, $J=8,1$ Гц), 8,86 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,96-9,09 (3H, м).

Пример 14

Синтез тригидрохлорида 1,5-диэтил-3,3-диметил-7-{3-[(2-пиридин-
 3-илэтил) пиридин-4-илметиламино] пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,73 (3H, c), 0,79-1,01 (6H, м), 1,31 (3H, c), 2,20-2,45
 (2H, м), 3,18-3,38 (2H, м), 3,38-3,52 (2H, м), 3,52-3,79 (2H,
 м), 4,09-4,16 (2H, м), 4,16-4,35 (2H, м), 4,63-4,89 (2H, м),
 6,92 (1H, дд, $J=2,6$ и $9,0$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,43 (1H,
 д, $J=9,0$ Гц), 8,02 (1H, дд, $J=5,7$ и $8,0$ Гц), 8,34 (2H, c), 8,55
 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,84 (1H, д, $J=5,4$ Гц), 8,94-8,97 (3H, м).

Пример 15

Синтез тригидрохлорида 1,3,5-триэтил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 илэтил) пиридин-4-илметиламино] пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 9,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,62-1,80 (11H, м), 2,22-2,41 (2H, м), 2,81-3,00 (1H, м),
 3,12-3,37 (2H, м), 3,37-3,55 (4H, м), 3,55-3,85 (2H, м), 4,08-
 4,19 (2H, м), 4,19-4,38 (2H, м), 4,62-4,88 (2H, м), 6,92 (1H, д,
 $J=9,1$ Гц), 7,05 (1H, c), 7,50 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,03 (1H, дд,
 $J=5,9$ и $7,9$ Гц), 8,37 (2H, c), 8,56 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,84 (1H,
 д, $J=5,5$ Гц), 8,92-9,02 (3H, м).

Пример 16

Синтез 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-
 5 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-
 илокси)пропил]бензолсульфонамида

2-Нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)бензолсульфонамид (1,8 г, 5,8
 10 ммоль) и карбонат калия (1,0 г, 7,2 ммоль) добавляют к раствору
 в ДМФ (30 мл) 7-(3-йодпропокси)-1,3,3,5-тетраметил-1,5-
 15 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона (2,0 г, 4,8 ммоль) и
 перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.
 Реакционную смесь добавляют в ледяную воду и экстрагируют
 20 этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над
 сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении. Остаток
 очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-
 25 гексан:этилацетат=1:2→этилацетат→этилацетат:метанол=20:1).

Очищенный продукта концентрируют досуха при пониженном давлении
 30 с получением 2,29 г (выход: 80%) 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-
 N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]бензолсульфонамида в виде
 35 желтого аморфного твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

40 0,86 (3H, c), 1,53 (3H, c), 2,02-2,12 (2H, м), 2,91 (2H, т,
 $J=8,1$ Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,57 (2H, т, $J=8,4$ Гц),
 3,60 (2H, т, $J=7,4$ Гц), 4,01 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 6,71 (1H, д,
 45 $J=2,7$ Гц), 6,77 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,18-
 7,24 (1H, м), 7,48-7,64 (4H, м), 8,00 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 8,41
 50 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц).

Пример 17

Синтез гидрохлорида 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-

(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-

бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] бензолсульфонамида

4н раствор гидрохлорида этилацетата (0,57 мл) добавляют к
 раствору в этилацетате (1 мл) 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-
 [3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] бензолсульфонамида (236
 мг), и перемешивают при комнатной температуре в течение 1
 минуты. Выпавшее в осадок нерастворимое вещество собирают
 фильтрацией и сушат с получением 163 мг (выход: 65%)
 гидрохлорида 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-(1,3,3,5-
 тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] бензолсульфонамида в виде
 белого порошка.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 1,89-2,08 (2H, м), 3,10 (2H, т,
 J=7,0 Гц), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,55 (2H, т, J=7,6 Гц),
 3,69 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,00 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,82-6,95 (2H,
 м), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,76-7,96 (4H, м), 8,03 (1H, д,
 J=7,4 Гц), 8,40 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,75 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,85
 (1H, c).

Пример 18

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-[3-(2-пиридин-3-
 илэтиламино) пропокс]-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Гидроксид лития (0,36 г, 15 ммоль) и тиогликолевую кислоту
 (0,48 мл, 6,9 ммоль) добавляют к раствору в ДМФ (20 мл) 2-нитро-

N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-
2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-

5 илокси)пропил]бензолсульфонамида (2,05 г, 3,4 ммоль), и
перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней.

Реакционную смесь добавляют в ледяную воду и экстрагируют
10 этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над
сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.

15 Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем
(этилацетат:метанол=20:1→дихлорметан:метанол=10:1→4:1).

Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с
20 получением 1,13 г (выход: 81%) 1,3,3,5-тетраметил-7-[3-(2-
пиридин-3-илэтиламино)пропокси]-1,5-

25 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,92-2,02 (2H, м), 2,78-2,90
30 (4H, м), 2,93 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c),
4,04 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, дд,
J=2,7 и 8,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,16-7,25 (1H, м), 7,54
35 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,46 (1H, дд, J=1,6 и 4,8 Гц), 8,49 (1H, д,
J=1,6 Гц).

40 Пример 19

Синтез тригидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-

45 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 8,
50 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,18-2,40 (2H, м), 3,10-3,64
 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,97-4,14 (2H, м), 4,40-
 5 4,72 (2H, м), 6,81-6,92 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,73-
 8,02 (3H, м), 8,28 (1H, д, J=6,4 Гц), 8,68-8,82 (4H, м).

Пример 20

10 Синтез тригидрохлорида 3,3-диэтил-1,5-диметил-7-{3-[(2-пиридин-
 3-илэтил) пиридин-4-илметиламино] пропоксид}-1,5-
 15 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 8,
 синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,54 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,01 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,12-1,31
 25 (4H, м), 2,09-2,24 (2H, м), 2,99-3,41 (6H, м), 3,38 (3H, c),
 3,41 (3H, c), 3,97-4,08 (2H, м), 4,40-4,88 (2H, м), 6,67 (1H, д,
 J=2,6 Гц), 6,74 (1H, дд, J=9,0 и 2,6 Гц), 7,14 (1H, д, J=9,0
 30 Гц), 7,51-7,62 (1H, м), 7,70 (2H, д, J=5,3 Гц), 7,96 (1H, д,
 J=7,1 Гц), 8,61 (1H, д, J=4,7 Гц), 8,70 (2H, д, J=5,3 Гц), 8,89
 (1H, c).

Пример 21

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 40 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси) пропил]-2-нитро-N-
 [2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил) этил] бензолсульфонамида

Карбонат калия (0,22 г, 1,6 ммоль) добавляют к раствору в
 45 ДМФ (10 мл) N-(3-йодпропил)-2-нитро-N-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-
 2-ил) этил] бензолсульфонамида (0,57 г, 1,05 ммоль) и 1-этил-7-
 50 гидроксид-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 диона (0,33 г, 1,26 ммоль), и перемешивают при комнатной

температуре в течение ночи. Реакционную смесь добавляют в
 ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой
 5 промывают 1н водным раствором гидроксида натрия и водой, сушат
 над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.
 Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (н-
 10 гексан:этилацетат=1:1→0:1). Очищенный продукт концентрируют
 досуха при пониженном давлении с получением 0,49 г (выход: 69%)
 15 N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси)пропил]-2-нитро-N-[2-(1-оксо-1Н-
 изохинолин-2-ил)этил]бензолсульфонамида в виде белого аморфного
 20 твердого вещества.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 2,08-
 25 2,14 (2H, м), 3,39 (3H, c), 3,62 (2H, т, $J=7,4$ Гц), 3,66-3,77
 (3H, м), 3,94 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,13-4,22 (1H, м), 4,24 (2H, т,
 30 $J=6,7$ Гц), 6,46 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,72
 (1H, дд, $J=8,9$ и $2,7$ Гц), 7,12-7,19 (2H, м), 7,47-7,67 (6H, м),
 7,95-7,98 (1H, м), 8,35 (1H, д, $J=7,5$ Гц).

Пример 22

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 40 ил)этиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 45 18, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,92-
 50 2,00 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,06 (2H, т, $J=6,2$ Гц),

3,38 (3H, c), 3,63-3,74 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-
4,23 (3H, м), 6,46 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц),
5 6,74 (1H, дд, J=9,0 и 2,7 Гц), 7,10-7,16 (2H, м), 7,46-7,51 (2H,
м), 7,64 (1H, т, J=8,1 Гц), 8,41 (1H, д, J=8,2 Гц).

Пример 23

10 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-
изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
15 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
и 6, синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 2,01-
2,39 (2H, м), 2,89-3,51 (2H, м), 3,30 (3H, c), 3,61-3,73 (1H,
25 м), 3,89-4,12 (5H, м), 4,19-4,77 (4H, м), 6,67 (1H, д, J=7,0
Гц), 6,71-6,90 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50-7,54 (2H,
30 м), 7,66-7,76 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87-8,13 (2H,
м), 8,60-8,96 (2H, м).

Пример 24

35 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

45 Белый порошок (этилацетат).

Температура плавления 119,8-121,6°C.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,16 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, c), 1,87-

1,96 (2H, м), 2,70-2,74 (2H, м), 2,83-2,93 (2H, м), 3,36 (3H,
с), 3,36-3,74 (3H, м), 3,86 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,10 (2H, т,
5 J=6,1 Гц), 4,12-4,21 (1H, м), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,58-6,62
(2H, м), 6,98 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,08-7,17 (3H, м), 7,47-7,52
(2H, м), 7,66 (1H, тд, J=7,5 и 1,7 Гц), 8,27 (2H, дд, J=4,4 и
10 1,6 Гц), 8,59 (1H, дт, J=8,1 и 0,7 Гц).

Пример 25

15 Синтез 2-нитро-N-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]-N-
[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]бензолсульфонамида

20 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
21, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

25 0,85 (3H, с), 1,53 (3H, с), 2,03-2,15 (2H, м), 3,39 (3H,
с), 3,42 (3H, с), 3,59 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,9
30 Гц), 3,94 (2H, т, J=5,8 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,45 (1H,
д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,69-6,75 (2H, м), 7,12
(1H, д, J=8,8 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,56-7,66 (3H, м),
35 7,73 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,98-8,02 (1H, м).

Пример 26

40 Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-
6-ил)этиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диола

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,86 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,90-2,02 (2H, м), 2,87 (2H, т,

J=6,7 Гц), 3,07 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с),
 4,03 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,20 (2H, т, J=6,5 Гц), 6,45 (1H, д,
 5 J=7,0 Гц), 6,65 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,72 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78
 (1H, дд, J=2,7 и 8,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,17 (1H, д,
 J=7,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=2,0 Гц).

10

Пример 27

Синтез дигидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-
 15 фуро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
 1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 20 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 1,33 (3H, с), 1,89-2,32 (2H, м), 2,89-3,51
 25 (6H, м), 3,30 (3H, с), 3,33 (3H, с), 3,91-4,12 (2H, м), 4,22-
 4,61 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=6,5 Гц), 6,72-6,98 (3H, м), 7,35
 30 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,08 (2H, шс), 8,13
 (1H, с), 8,81 (2H, шс).

Пример 28

35

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]-2-нитро-N-
 40 [2-(7-оксо-7H-фуро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 21, синтезируют целевое соединение.

45

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,06-
 2,13 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,57-3,75 (5H, м), 3,94 (2H, т,
 50 J=5,8 Гц), 4,11-4,20 (1H, м), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,45 (1H,

д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,70-6,76 (2H, м), 7,18
 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,55-7,66 (3H, м),
 5 7,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,99-8,02 (1H, м).

Пример 29

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 10 с]пиридин-6-ил) этиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
 20 0,85 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,92-
 2,01 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,05 (2H, т, J=6,2 Гц),
 25 3,39 (3H, с), 3,66-3,75 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,12-
 4,24 (3H, м), 6,43 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64 (1H, д, J=2,0 Гц),
 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,78 (1H, дд, J=9,0 и 2,8 Гц), 7,14 (1H,
 30 д, J=7,0 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 30

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 35 с]пиридин-6-ил) этил] пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок (этилацетат-н-гексан)

45 Температура плавления 80,7-82,8°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
 50 0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,89-
 1,97 (2H, м), 2,73 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,87 (2H, т, J=4,9 Гц),

3,40 (3H, c), 3,66-3,77 (3H, м), 3,91 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-
 4,22 (3H, м), 6,37 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,64-6,72 (3H, м), 6,99
 5 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,09 (2H, д, J=5,9 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,9
 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,33 (2H, дд, J=4,5 и 1,5 Гц).

Пример 31

10 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-
 фуро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
 15 1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 3,
 синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,98-
 2,20 (2H, м), 2,92-3,40 (4H, м), 3,31 (3H, c), 3,63-3,71 (1H,
 25 м), 3,99-4,12 (4H, м), 4,22-4,66 (3H, м), 6,62 (1H, д, J=6,7
 Гц), 6,82-6,90 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,55 (1H, д,
 30 J=6,8 Гц), 7,89-8,19 (3H, м), 8,65-8,94 (2H, м).

Пример 32

35 Синтез 2-нитро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-
 ил)этил]-N-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-
 1Н-бензо[б][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]бензолсульфонамида

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 21, синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, c), 1,53 (3H, c), 2,10-2,20 (2H, м), 2,95-3,07
 (2H, м), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,55-3,69 (6H, м), 3,79
 50 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,99 (2H, т, J=5,9 Гц), 6,65-6,77 (2H, м),
 7,11 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,18 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,30-7,49 (2H,

м), 7,58-7,69 (3H, м), 7,98-8,08 (2H, м).

Пример 33

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-
изохинолин-2-ил) этиламино]пропокси}-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,92-2,02 (2H, м), 2,87-3,02
(6H, м), 3,38 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,62 (2H, т, J=6,4 Гц),
3,72 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 6,72 (1H, д,
J=2,7 Гц), 6,79 (1H, дд, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,9
Гц), 7,17 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,29-7,43 (2H, м), 8,05 (1H, д,
J=7,6 Гц).

Пример 34

Синтез дигидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-3,4-
дигидро-1H-изохинолин-2-ил) этил] пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 1,33 (3H, с), 2,20-2,41 (2H, м), 2,98-3,08
(2H, м), 3,16-3,45 (4H, м), 3,29 (3H, с), 3,33 (3H, с), 3,53-
3,71 (2H, м), 3,82-4,01 (2H, м), 4,03-4,20 (2H, м), 4,55-4,89
(2H, м), 6,81-6,97 (2H, м), 7,28-7,40 (3H, м), 7,42-7,54 (1H,
м), 7,87 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,28 (2H, д, J=4,9 Гц), 8,94 (2H, д,

J=5,6 Гц).

Пример 35

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-2-нитро-N-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этил]бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 21, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 2,10-2,24 (2H, м), 3,01 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39 (3H, с), 3,59-3,87 (9H, м), 3,99 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,08-4,23 (1H, м), 6,69 (1H, д, J=2,9 Гц), 6,74 (1H, дд, J=2,7 и 8,8 Гц), 7,17 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,29-7,48 (2H, м), 7,57-7,69 (3H, м), 8,00-8,05 (2H, м).

Пример 36

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)этиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,91-2,06 (2H, м), 2,82-3,02 (6H, м), 3,38 (3H, с), 3,53-3,78 (5H, м), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,09-4,25 (1H, м), 6,72 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,78 (1H, дд, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,16 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,28-7,48 (2H, м), 8,05 (1H, д, J=7,6 Гц).

Пример 37

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-
 5 3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-
 илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 и 6, синтезируют целевое соединение.

15 ^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, c), 2,22-
 2,43 (2H, м), 2,98-3,10 (2H, м), 3,20-3,49 (4H, м), 3,32 (3H,
 20 c), 3,57-3,75 (3H, м), 3,90-4,08 (3H, м), 4,08-4,20 (2H, м),
 4,65-4,90 (2H, м), 6,80-6,97 (2H, м), 7,28-7,45 (3H, м), 7,45-
 7,55 (1H, м), 7,87 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,38 (2H, д, $J=5,7$ Гц),
 25 8,99 (2H, д, $J=6,1$ Гц).

Пример 38

30 Синтез 2-нитро-N-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил)этил]-N-[3-
 (1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]бензолсульфонамида

35 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 21, синтезируют целевое соединение.

40 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,85 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,99-2,15 (2H, м), 3,39 (3H,
 c), 3,41 (3H, c), 3,61 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,74 (2H, т, $J=6,8$
 45 Гц), 3,94 (2H, т, $J=5,6$ Гц), 4,24 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 6,45 (1H,
 д, $J=7,3$ Гц), 6,60-6,74 (2H, м), 7,02-7,18 (2H, м), 7,41-7,70
 (6H, м), 7,88-8,00 (1H, м), 8,35 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
 50

Пример 39

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 5 ил)этиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 10 18, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,89-2,04 (2H, м), 2,87 (2H, т,
 15 J=6,8 Гц), 3,07 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,38 (3H, c), 3,39 (3H, c),
 4,03 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,08-4,21 (2H, м), 6,47 (1H, д, J=7,3
 20 Гц), 6,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 и 9,0 Гц), 7,09
 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,13 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,41-7,55 (2H, м),
 7,60-7,70 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=8,0 Гц).

Пример 40

Синтез дигидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-
 30 изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 35 и 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,09-2,38 (2H, м), 3,01-3,56
 40 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,32 (3H, c), 3,93-4,18 (2H, м), 4,30-
 4,54 (2H, м), 6,62-6,73 (1H, м), 6,73-6,96 (2H, м), 7,34 (1H, д,
 45 J=8,9 Гц), 7,48-7,62 (2H, м), 7,62-7,81 (2H, м), 8,12-8,38 (3H,
 м), 8,76-9,05 (2H, м).

Пример 41

Синтез трет-бутил метил-(2-{(2-нитробензолсульфонил)-[3-

(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил]амино}этил) карбамата

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 21, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,46 (9H, c), 1,53 (3H, c), 2,01-2,15 (2H, м), 2,87 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 3,43-3,48 (4H, м), 3,58 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,99 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,75 (1H, дд, $J=2,7$ и $8,9$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,57-7,72 (3H, м), 7,98-8,08 (1H, м).

Пример 42

Синтез трет-бутил метил-{2-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропиламино]этил} карбамата

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 18, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,87 (3H, c), 1,46 (9H, c), 1,53 (3H, c), 1,91-2,04 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 2,88 (3H, c), 3,35 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,39 (3H, c), 3,41 (3H, c), 4,06 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,73 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=2,7$ и $9,0$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Пример 43

Синтез трет-бутил метил-(2-{пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил]амино}этил) карбамата

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,87 (3H, с), 1,44 (9H, ш), 1,53 (3H, с), 1,90-2,02 (2H, м), 2,63 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,67 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,79 (3H, ш), 3,33 (2H, ш), 3,40 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,65 (2H, с), 4,00 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,66 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,75 (1H, дд, $J=2,7$ и 8,9 Гц), 7,13 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,25 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 8,48 (2H, д, $J=5,7$ Гц).

Пример 44

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламиноэтил)-пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

4н раствор гидрохлорида этилацетата (3,2 мл) добавляют к раствору в этилацетате (30 мл) трет-бутил метил-(2-{пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]амино}этил)карбамата (1,43 г, 2,5 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане, и добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл). Перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток растворяют в смеси растворителей дихлорметан-метанол. Добавляют связанный полимером четвертичный карбонат аммония (PL-HCO₃MP) для нейтрализации смеси. Полученную реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,44 г (выход: количественный) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламиноэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-

дигидробензо [b] [1,4]дiazепин-2,4-диона в виде бледно-коричневого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,92-2,06 (2H, м), 2,56 (3H, c), 2,72 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,89 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,03 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,38 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,68 (2H, c), 4,00 (2H, т, J=5,6 Гц), 6,67 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 и 8,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,30 (2H, д, J=5,8 Гц), 8,51 (2H, д, J=4,6 Гц).

Пример 45

Синтез дигидрохлорида N-метил-N-(2-{пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b] [1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] амино} этил) бензамида

Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (WSC) (144 мг, 0,75 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (NOBt) (115 мг, 0,75 ммоль) добавляют в раствор в ДМФ (5 мл) 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метиламиноэтил) пиридин-4-илметиламино] пропокси}-1,5-дигидробензо [b] [1,4]дiazепин-2,4-диона (227 мг, 0,5 ммоль) и бензойной кислоты (92 мг, 0,75 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=1:0→10:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении, и к остатку добавляют 4н раствор гидрохлорида этилацетата (0,14 мл) (раствор этилацетата).

Выпавшее в осадок нерастворимое вещество собирают фильтрацией, промывают этилацетатом и сушат с получением 120,5 мг (выход: 40%) дигидрохлорида N-метил-N-(2-{пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]амино}этил)бензамида в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,34 (3H, c), 2,08-2,31 (2H, м), 2,94 (3H, c), 2,99-3,38 (4H, м), 3,29 (3H, c), 3,32 (3H, c), 3,66-3,89 (2H, м), 4,00-4,15 (2H, м), 4,29-4,55 (2H, м), 6,80-6,89 (2H, м), 7,32 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,41 (5H, шс), 8,02 (2H, шс), 7,58-8,78 (2H, м).

Пример 46

Синтез дигидрохлорида метил-(2-{пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]амино}этил)амида 2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 45, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,77 (3H, c), 1,34 (3H, c), 2,08-2,34 (2H, м), 2,76-3,33 (8H, м), 3,29 (3H, c), 3,32 (3H, c), 3,69-3,92 (2H, м), 3,95-4,18 (3H, м), 4,39-4,63 (4H, м), 6,72-6,92 (3H, м), 6,92-7,10 (1H, м), 7,19-7,37 (2H, м), 7,80-8,18 (2H, м), 8,79 (2H, шс).

Пример 47

Синтез 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-

7-илокси) пропил] бензолсульфонамида

Карбонат калия (1,89 г, 13,7 ммоль) добавляют к раствору в
 5 ДМФ (50 мл) 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил) бензолсульфонамида
 (1,40 г, 4,56 ммоль) и 1-этил-7-(3-йодпропокси)-3,3,5-триметил-
 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диола (2,16 г, 5,0 ммоль),
 10 и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К
 реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.
 15 Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором
 хлорида натрия в следующем порядке: сушат над сульфатом магния и
 концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают
 20 хроматографией на колонке с силикагелем (этил
 ацетат:метанол=1:0→10:1). Очищенный продукт концентрируют при
 пониженном давлении с получением 2,99 г (выход: количественный)
 25 2-нитро-N-(2-пиридин-3-илэтил)-N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
 30 илокси)пропил]бензолсульфонамида в виде желтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (3H, c), 1,15 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 2,04-
 35 2,12 (2H, м), 2,88-2,96 (2H, м), 3,40 (3H, c), 3,55-3,62 (4H,
 м), 3,64-3,76 (1H, м), 4,01 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 4,08-4,23 (1H,
 40 м), 6,70 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,78 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,0$ Гц), 7,17-
 7,22 (2H, м), 7,53 (1H, дт, $J=7,9$ и $2,1$ Гц), 7,59-7,70 (2H, м),
 7,99-8,02 (2H, м), 8,42 (1H, д, $J=1,7$ Гц), 8,46 (1H, дд, $J=4,8$ и
 45 1,7 Гц).

Пример 48

50 Синтез 1-этил-7-{3-[(1H-имидазол-2-илметил)-(2-пиридин-3-
 илэтил)амино]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,85 (3H, c), 1,15 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,91-
10 1,99 (2H, м), 2,68-2,90 (6H, м), 3,39 (3H, c), 3,60-3,78 (1H,
м), 3,78-4,02 (4H, м), 4,07-4,22 (1H, м), 6,67 (1H, д, $J=2,5$
Гц), 6,76 (1H, дд, $J=2,5$ и $9,0$ Гц), 6,85-6,94 (2H, м), 7,12-7,28
15 (2H, м), 7,46 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,44 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 8,47
(1H, c).

Пример 49

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-{3-[(3H-имидазол-4-илметил)-(2-
25 пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
30 и 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=6,9$ Гц), 1,32 (3H, c), 2,18-
35 2,38 (2H, м), 3,17-3,42 (6H, м), 3,33 (3H, c), 3,58-3,72 (1H,
м), 4,00-4,19 (3H, м), 4,40-4,52 (2H, м), 6,88-6,98 (2H, м),
40 7,42 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,73 (1H, дд, $J=5,3$ и $7,5$ Гц), 7,87 (1H,
c), 8,21 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 8,67 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 8,78 (1H,
c), 8,91 (1H, c).

Пример 50

Синтез дигидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилбензил)-
 5 (2-пиридин-3-илэтил) амино] пропоксид}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 10 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

15 0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,20-2,42 (2H, м), 2,50 (3H,
 c), 3,08-3,40 (2H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,49-3,62
 (4H, м), 4,08-4,21 (2H, м), 4,37-4,61 (2H, м), 6,82-6,96 (2H,
 20 м), 7,17-7,41 (4H, м), 7,78 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,99 (1H, дд,
 J=5,7 и 7,6 Гц), 8,49 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,82 (1H, д, J=5,3 Гц),
 25 8,94 (1H, c).

Пример 51

Синтез тригидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 30 илэтил) - (хинолин-4-илметил) амино] пропоксид}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 35 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

40 0,74 (3H, c), 1,32 (3H, c), 2,13-2,45 (2H, м), 3,14-3,78
 (6H, м), 3,29 (3H, c), 3,31 (3H, c), 3,98-4,17 (4H, м), 6,73-
 6,89 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,90 (1H, т, J=7,7 Гц),
 45 7,98-8,12 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,53 (1H, д, J=8,2
 Гц), 8,38-8,69 (2H, м), 8,83 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,95 (1H, c),
 50 9,22 (1H, д, J=4,9 Гц).

Пример 52

Синтез тригидрохлорида 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилпиридин-
 4-илметил) (2-пиридин-3-илэтил) амино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 и 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,33 (3H, c), 2,10-2,37 (2H, м), 2,69 (3H,
 c), 3,00-3,98 (6H, м), 3,30 (3H, c), 3,33 (3H, c), 3,98-4,22
 (2H, м), 4,41-4,78 (2H, м), 6,82-6,95 (3H, м), 7,37 (1H, д,
 $J=8,6$ Гц), 7,88-8,26 (3H, м), 8,68-8,82 (2H, м), 8,85 (1H, c).

Пример 53

Синтез тригидрохлорида 7-{3-[(3,5-дихлорпиридин-4-илметил) - (2-
 пиридин-3-илэтил) амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 и 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,02 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,33 (3H, c), 2,09-
 2,44 (2H, м), 2,98-3,60 (6H, м), 3,33 (3H, c), 3,60-3,77 (1H,
 м), 3,98-4,18 (3H, м), 4,20-4,62 (2H, м), 6,80-7,00 (2H, м),
 7,41 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,97-8,10 (1H, м), 8,49-8,78 (3H, м),
 8,84 (1H, д, $J=5,4$ Гц), 8,96 (1H, c).

Пример 54

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(3-метилпиридин-4-илметил)-(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, c), 2,11-2,42 (2H, м), 2,56 (3H, c), 3,08-3,59 (8H, м), 3,59-3,77 (1H, м), 3,95-4,18 (2H, м), 4,41-4,90 (4H, м), 6,82-6,97 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,03 (1H, дд, J=5,7 и 7,8 Гц), 8,30-8,69 (1H, м), 8,56 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,72-8,88 (3H, м), 8,96 (1H, c).

Пример 55

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-3-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, c), 2,27-2,41 (2H, м), 3,20-3,36 (2H, м), 3,33 (3H, c), 3,38-3,57 (4H, м), 3,67-3,76 (1H, м), 4,00-4,18 (3H, м), 4,52-4,75 (2H, м), 6,87-6,97 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,83 (1H, дд, J=5,3 и 7,9 Гц), 7,99 (1H, дд, J=5,7 и 8,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,65 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,78-8,87 (2H, м), 8,95 (1H, c), 9,13 (1H, c).

Пример 56

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-
 5 изохинолин-2-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7
 10 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

15 0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 2,19-
 2,40 (2H, м), 3,20-3,57 (4H, м), 3,32 (3H, c), 3,61-3,72 (1H,
 м), 3,99-4,10 (3H, м), 4,35-4,85 (4H, м), 6,70 (1H, д, J=7,4
 20 Гц), 6,81-6,97 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50-7,57 (2H,
 м), 7,66-7,92 (3H, м), 8,22 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,50-8,71 (1H,
 м), 8,78-8,90 (1H, м), 9,02-9,18 (1H, м).

Пример 57

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 30 ил)этил]тиазол-2-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Пример 7,
 35 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,84 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,88-
 2,00 (м, 2H), 2,82 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,3 Гц, 2H),
 3,36 (с, 3H), 3,61-3,74 (м, 1H), 3,88 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,07
 45 (с, 2H), 4,08-4,23 (м, 3H), 6,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,60-6,68
 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,12-7,15 (м, 2H), 7,48-7,49
 (м, 2H), 7,64 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,39
 50 (д, J=7,4 Гц, 1H).

Пример 58

Синтез 1-этил-7-(3-{(3-фторбензил)-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
 5 ил) этил] амино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,80-
 15 1,96 (м, 2H), 2,70 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,70 (т, $J=6,4$ Гц, 2H),
 3,35 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,83 (т, $J=6,0$
 20 Гц, 2H), 4,08 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,00-4,21 (м, 1H), 6,40 (д,
 $J=7,4$ Гц, 1H), 6,55-6,61 (м, 2H), 6,80-6,95 (м, 1H), 6,88-7,00
 (м, 3H), 7,05-7,18 (м, 2H), 8,41-8,50 (м, 2H), 7,64 (т, $J=8,0$
 25 Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

Пример 59

Синтез 1-этил-7-(3-{(3-метоксибензил)-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-
 30 2-ил) этил] амино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 35 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,80-
 1,96 (м, 2H), 2,70 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J=6,2$ Гц, 2H),
 45 3,36 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,65-3,72 (м, 1H),
 3,84 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,06 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,10-4,20 (м,
 1H), 6,38 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,55-6,60 (м, 2H), 6,67-6,73 (м,
 50 1H), 6,79-6,81 (м, 2H), 6,95-7,30 (м, 3H), 7,39-7,50 (м, 2H),

7,60-7,67 (м, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Пример 60

5 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил) этил] тиофен-2-илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

15 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,69 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,91 (т, J=6,2 Гц, 2H),
20 3,35 (с, 3H), 3,65-3,78 (м, 1H), 3,82 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,07 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,10-4,25 (м, 1H), 6,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,38-6,49 (м, 2H), 6,87-6,89 (м, 2H), 7,02-7,28
25 (м, 3H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).

30 Пример 61

Синтез 7-(3-{бис-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил) этил] амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
35 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

(1-Оксо-1H-изохинолин-2-ил) ацетальдегид (207 мг, 1,1 ммоль)
40 добавляют к раствору в 1,2-дихлорэтано (4 мл) 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (329 мг, 1,0 ммоль) и
45 триацетоксигидробората натрия (381 мг, 1,8 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.
50 Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором

хлорида натрия, в следующем порядке: сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают
 5 хроматографией на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=20:1). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 7-(3-{бис-[2-(1-оксо-1Н-
 10 изохинолин-2-ил)этил]амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона.

15 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,14 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,74-
 1,82 (м, 2H), 2,75 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J=6,2$ Гц, 4H),
 20 3,34 (с, 3H), 3,62-3,75 (м, 3H), 4,02 (т, $J=6,2$ Гц, 4H), 4,12-
 4,23 (м, 1H), 6,16 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,50 (дд, $J=8,9$ и $2,7$ Гц, 1H),
 6,56 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,09 (д,
 25 $J=8,9$ Гц, 1H), 7,39-7,62 (м, 4H), 7,59-7,68 (м, 2H), 8,41 (д, $J=7,9$ Гц, 2H).

30 Пример 62

Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(7-метокси-2-оксо-3,4-дигидро-2Н-хинолин-
 1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 35 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 40 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,14 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,90-
 45 2,00 (м, 4H), 2,58 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,68 (т, $J=6,8$ Гц, 2H),
 3,38 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,95-4,00 (м, 4H),
 4,08-4,22 (м, 1H), 6,44 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=2,7$
 50 Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=9,0$ и $2,7$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=7,3$ Гц, 1H),

7,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,45-7,52 (м, 2H),
 7,60-7,70 (м, 1H), 8,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,48 (д, J=1,5 Гц,
 5 2H).

Пример 63

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-2H-хинолин-1-
 10 ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 15 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,87 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,92-
 2,04 (м, 2H), 2,80-2,86 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,76 (с, 2H),
 3,68-3,78 (м, 1H), 4,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H),
 25 4,44 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,66-6,70 (м, 2H), 6,76 (дд, J=8,9 и 2,9
 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07-7,11 (м, 4H), 7,38-7,46
 30 (м, 1H), 7,57 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,44
 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Пример 64

35 Синтез 1-этил-7-(3-[2-(6-метокси-2-оксо-2H-хинолин-1-
 ил)этил]пиридин-4-илметиламино]пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,89-
 2,00 (м, 2H), 2,81 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,65-
 50 3,77 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,28

(м, 1H), 4,40 (т, J=6,9 Гц, 2H), 6,64-6,70 (м, 2H), 6,74 (дд, J=8,9 и 2,9 Гц, 1H), 6,96-7,04 (м, 3H), 7,16-7,20 (м, 3H), 7,60
 5 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Пример 65

Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(6-метоксихинолин-2-илокси)этил]пиридин-
 10 4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,82 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,90-
 2,05 (м, 2H), 2,77 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,97 (т, J=7,0 Гц, 2H),
 25 3,34 (с, 3H), 4,58-5,59 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,90 (с, 3H),
 3,95-4,04 (м, 2H), 4,04-4,19 (м, 1H), 4,50-4,63 (м, 2H), 6,59-
 6,66 (м, 2H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,8 Гц, 1H),
 30 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,24-7,27 (м, 3H), 7,67 (д, J=9,1 Гц,
 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Пример 66

35 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-3,4-дигидро-2H-
 хинолин-1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,89-
 50 1,97 (м, 2H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,68-2,77 (м, 4H), 2,86 (т,
 J=8,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,60-3,78 (м, 1H),

3,93-4,20 (м, 5H), 6,67 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,72-6,84 (м, 2H),
 6,79 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,22 (м, 5H), 8,44 (д, J=6,0 Гц,
 5 2H) .

Пример 67

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4H-тиено[3,2-
 10 с]пиридин-5-ил)этил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
 20 0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-
 1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39
 25 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц,
 2H), 4,12 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 6,53-6,70 (м,
 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,20 (д,
 30 J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,3 Гц, 1H),
 8,32 (д, J=5,9 Гц, 2H) .

Пример 68

35 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{ [2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-
 с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
 0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-
 50 1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39
 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,90 (т, J=6,0 Гц,

2Н), 4,05-4,21 (м, 3Н), 6,56 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 6,60-6,70 (м,
2Н), 7,03-7,10 (м, 3Н), 7,16-7,23 (м, 2Н), 7,73 (д, J=5,2 Гц,
5 1Н), 8,31 (д, J=5,9 Гц, 2Н).

Пример 69

Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(8-метокси-2-оксо-2Н-хинолин-1-
10 ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
20 0,87 (с, 3Н), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 1,89-
1,97 (м, 2Н), 2,78 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,88 (т, J=7,2 Гц, 2Н),
3,41 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 3,68-3,79 (м, 3Н), 3,98 (т, J=6,2
25 Гц, 2Н), 4,05-4,21 (м, 1Н), 4,80 (т, J=7,7 Гц, 2Н), 6,65-6,78
(м, 3Н), 6,96-7,03 (м, 1Н), 7,11-7,23 (м, 5Н), 7,62 (д, J=9,4
30 Гц, 1Н), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 2Н).

Пример 70

Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(8-метоксихинолин-2-илокси)этил]пиридин-
35 4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:
45 0,83 (с, 3Н), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,51 (с, 3Н), 1,89-
2,03 (м, 2Н), 2,76 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2Н),
3,35 (с, 3Н), 3,59-3,67 (м, 1Н), 3,80 (с, 2Н), 3,99 (с, 3Н),
50 3,95-4,07 (м, 2Н), 4,10-4,19 (м, 1Н), 4,70 (т, J=7,0 Гц, 2Н),

6,58-6,70 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,95-7,05 (м, 1H),
 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23-7,38 (м, 4H), 7,97 (д, J=8,8 Гц,
 5 1H), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 71

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-
 10 с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

20 0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,82-
 1,95 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76-2,89 (м, 2H), 3,38
 25 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,63-3,78 (м, 1H), 3,87 (т, J=6,0 Гц,
 2H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 6,43 (д, J=7,4
 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=9,0 и 2,8 Гц, 1H),
 30 6,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,05-7,11 (м, 3H), 7,19 (д, J=9,0 Гц,
 1H), 7,50 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 72

35 Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(6-метокси-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хинолин-
 1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,86-
 50 1,96 (м, 2H), 1,87-2,01 (м, 2H), 2,55-2,61 (м, 2H), 2,70-2,85
 (м, 6H), 3,40 (с, 3H), 3,62-3,78 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,75 (с,

3H), 3,98-4,21 (м, 3H), 6,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,49 (дд J=8,2 и
2,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,0 и 2,7 Гц,
5 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 3H), 8,44 (д, J=6,0
Гц, 2H).

Пример 73

10 Синтез 1-этил-7-(3-{[2-(7-метокси-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хинолин-
1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
15 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

20 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,84-
25 1,96 (м, 2H), 2,55-2,63 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 4H), 2,75-2,84
(м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,64-3,76 (м,
1H), 3,96-4,23 (м, 5H), 6,61-6,75 (м, 5H), 7,16-7,22 (м, 3H),
30 8,45 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 74

35 Синтез N-(3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил)-N-(2-(7-
метил-1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил)-2-нитробензолсульфонамида

40 N,N,N',N'-Тетраметилазодикарбоксамид (TMAD) (118 мг) и три-
н-бутилфосфин (0,17 мл) добавляют к раствору в ТГФ (5 мл) N-[3-
(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
45 бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]-2-нитробензолсульфонамида
(231 мг) и 2-(2-гидроксиэтил)-7-метил-2H-изохинолин-1-она (93
50 мг), и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К
реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном.

Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при
 пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с
 силикагелем (этил ацетат:метанол=20:1→10:1). Очищенный продукт
 концентрируют досуха при пониженном давлении с получением 205 мг
 (выход: 65%) N-(3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил)-N-(2-(7-
 метил-1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил)-2-нитробензолсульфонамида
 в виде белого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,04-
 2,19 (2H, м), 2,49 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,62 (2H, т, J=6,7
 Гц), 3,60-3,78 (1H, м), 3,73 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,94 (2H, т,
 J=5,7 Гц), 4,10-4,26 (1H, м), 4,23 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,43 (1H,
 д, J=7,3 Гц), 6,68 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=2,7 и 8,9
 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,39 (1H,
 д, J=8,1 Гц), 7,46-7,54 (1H, м), 7,54-7,62 (3H, м), 7,93-8,03
 (1H, м), 8,16 (1H, с).

Пример 75

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-метил-1-оксо-1H-
 изохинолин-2-ил)этиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,89-
 2,05 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,06 (2H, т,
 J=6,2 Гц), 3,38 (3H, с), 3,61-3,76 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1

Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,10-4,22 (1H, м), 6,44 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7 и 8,9 Гц), 7,06 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,45-7,50 (1H, м), 8,22 (1H, с).

Пример 76

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-метил-1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примеров 7 и 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.: 0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=6,9 Гц), 1,32 (3H, с), 2,00-2,24 (2H, м), 2,44 (3H, с), 2,89-4,60 (10H, м), 3,30 (3H, с), 4,81 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=7,1 Гц), 6,78 (1H, д, J=9,1 Гц), 6,85 (1H, с), 7,36 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,45 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,95-8,13 (5H, м), 8,86 (2H, д, J=6,0 Гц).

Пример 77

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

4-Пиридинкарбальдегид (0,64 мл, 6,8 ммоль) добавляют к метанольному раствору (10 мл) 7-(3-аминопропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона (2,18 г, 6,8 ммоль), и перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждают в бане с ледяной водой и добавляют боргидрид натрия (257 мг, 6,8 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, в следующем порядке: сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=9:1→3:2). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 2,35 г (выход: 84%) 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона в виде бледно-желтого масла.

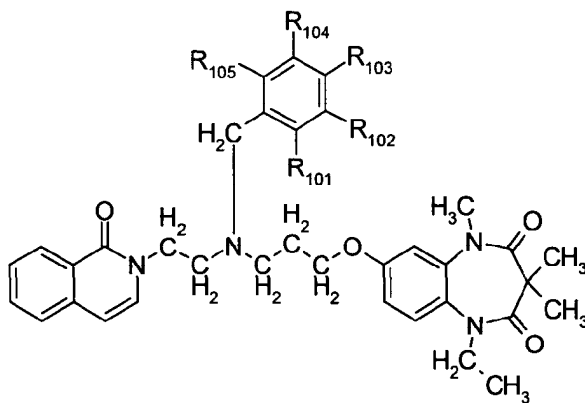
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,12 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,97-2,09 (м, 2H), 2,84 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,62-3,78 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 4,09 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,06-4,24 (м, 1H), 6,71 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,26-7,27 (м, 2H), 8,53 (д, $J=6,0$ Гц, 2H).

Примеры 78-456

Применяя подходящие исходные материалы и методики указанных выше Примеров, получают соединения, показанные в таблицах 1-33.

Таблица 1



	Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
5	78	-H	-H	-H	-H	-H	581
	79	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	625
	80	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	657
10	81	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	611
	82	-H	-H	-OH	-H	-H	597
	83	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	595
15	84	-H	-H	-CH (CH ₃) ₂	-H	-H	623
	85	-H	-H	-CN	-H	-H	606
	86	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	625
20	87	-H	-OH	-H	-H	-H	597
	88	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	638
	89	-Cl	-H	-H	-H	-H	615
25	90	-H	-Cl	-H	-H	-H	615
	91	-H	-H	-Cl	-H	-H	615
	92	-F	-H	-H	-H	-H	599
30	93	-CN	-H	-H	-H	-H	606
	94	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	649
	95	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	649
35	96	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	595
	97	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	649
	98	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	609
40	99	-H	-H	-F	-H	-H	599
	100	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	595
	101	-H	-CN	-H	-H	-H	606
45	102	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	611

10

15

25

40



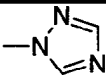
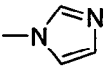
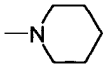
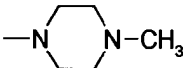
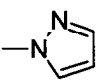
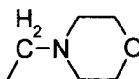
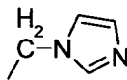
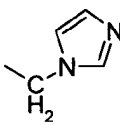
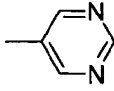
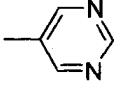
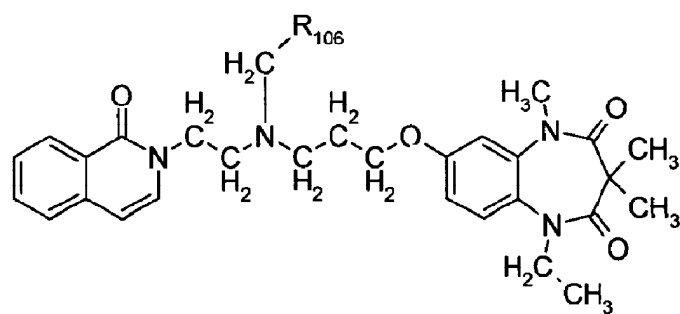
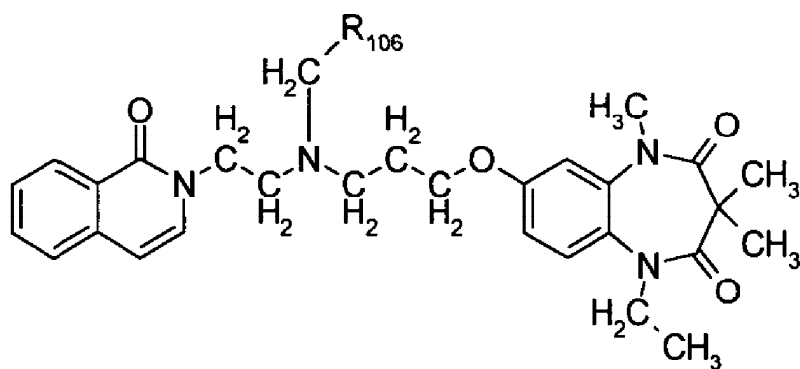
	Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
5	113	-H	-H		-H	-H	648
	114	-H	-H		-H	-H	647
10	115	-H	-H		-H	-H	664
15	116		-H	-H	-H	-H	679
	117	-H		-H	-H	-H	647
20	118	-H	-H		-H	-H	680
	119	-H	-H		-H	-H	661
25	120	-H		-H	-H	-H	661
30	121	-H	-H		-H	-H	659
35	122	-H		-H	-H	-H	659

Таблица 4



Пример	R106	MS (M+1)
123	-2-ИМИДАЗОЛИЛ	571
124	-2-ПИРИДИЛ	582
125	-3-ТИЕНИЛ	587
126	-3-ИНДОЛИЛ	620
127	-2-БЕНЗОФУРАНИЛ	621
128	-4-ХИНОЛИЛ	632
129	-2-ХИНОЛИЛ	632
130	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	607
131	-4-ИМИДАЗОЛИЛ	571
132	-2-ФУРИЛ	571
133	-2-НАФТИЛ	631
134	-5-БЕНЗОФУРАНИЛ	621
135	-3-ХИНОЛИЛ	632
136	-CH ₂ C ₆ H ₅	595
137	-8-ХИНОЛИЛ	632
138	-CH (CH ₃) C ₆ H ₅	609
139	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	609

Таблица 5



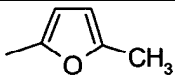
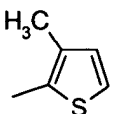
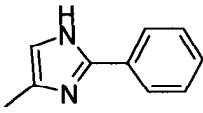
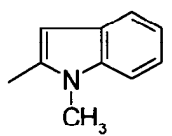
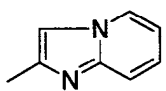
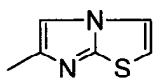
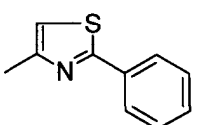
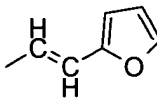
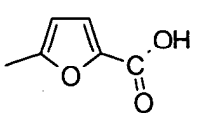
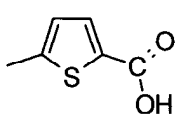
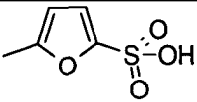
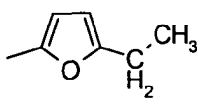
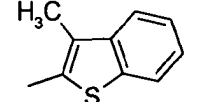
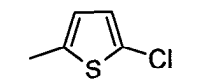
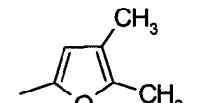
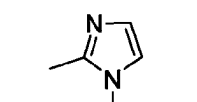
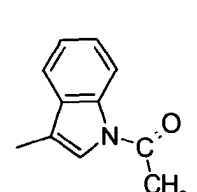
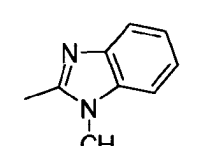
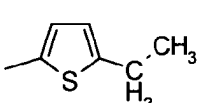
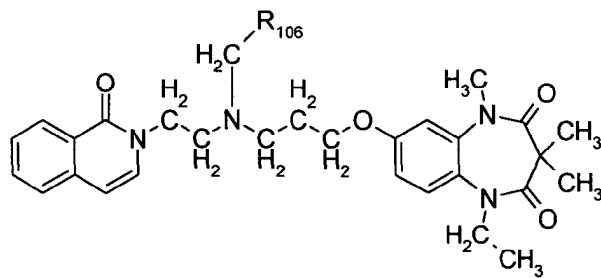
Пример	R106	MS (M+1)
140		585
141		601
142		647
143		634
144		621
145		627
146		664
147		597
148		615
149		631

Таблица 6

Пример	R106	MS (M+1)
150		651
151		599
152		651
153		621
154		599
155		585
156		662
157		635
158		615



Пример	R106	MS (M+1)
159		585
160		625
161		637
162		625
163		620
164		665
165		623
166		639

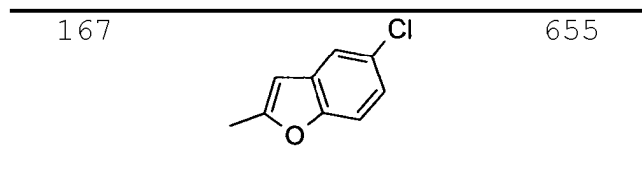
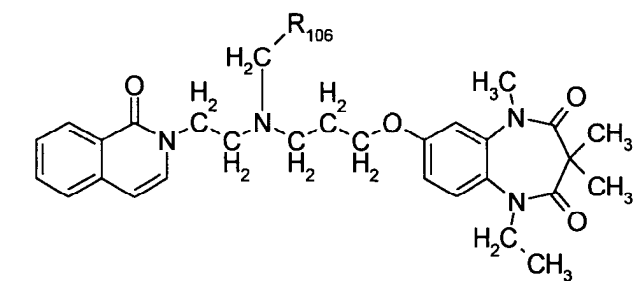
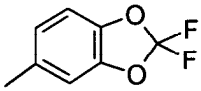
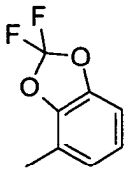
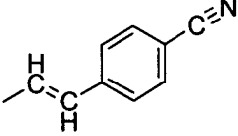
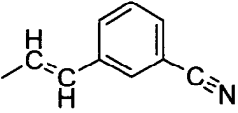
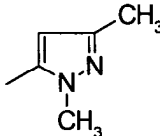
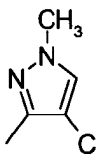
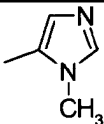
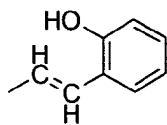
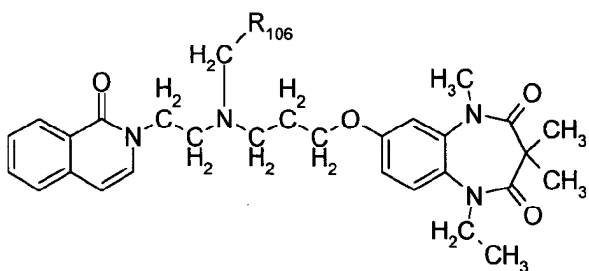
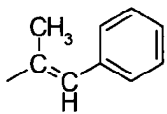
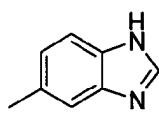
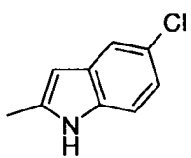
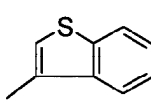
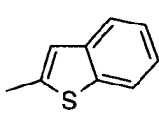
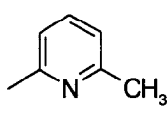


Таблица 8



Пример	R106	MS (M+1)
168		661
169		661
170		632
171		632
172		599
173		619

174		585
175		623
Таблица 9		
		
Пример	R106	MS
		(M+1)
176		621
177		621
178		654
179		637
180		637
181		596

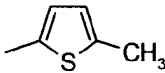
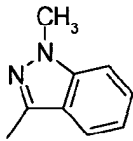
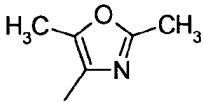
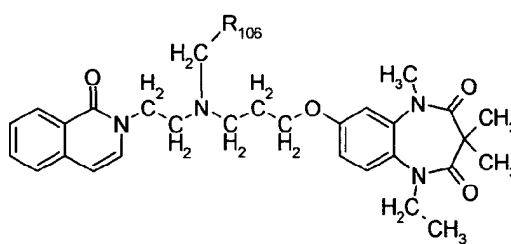
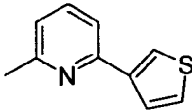
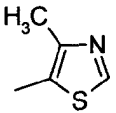
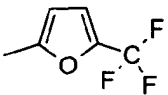
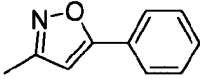
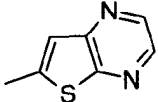
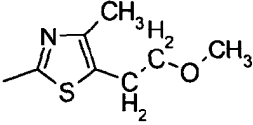
182		601
183		635
184		600

Таблица 10



Пример	R106	MS (M+1)
185		664
186		602
187		639
188		648
189		639
190		660

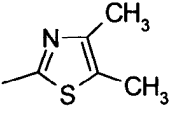
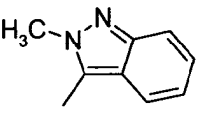
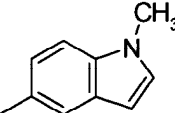
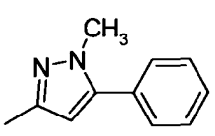
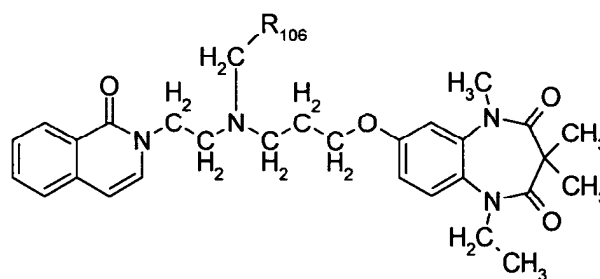
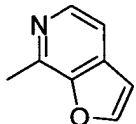
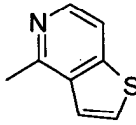
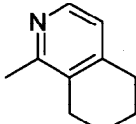
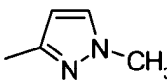
191		616
192		635
193		634
194		661

Таблица 11



Пример	R106	MS (M+1)
195		622
196		638
197		636
198		585

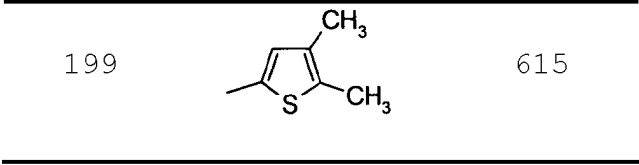
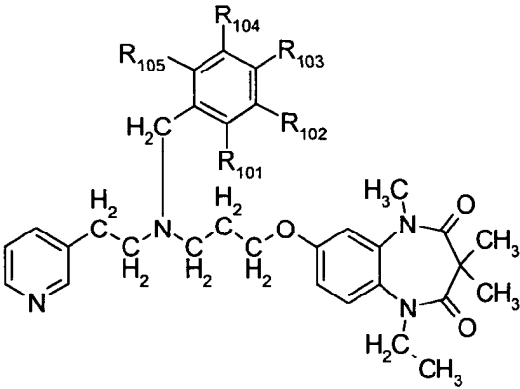


Таблица 12



Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
200	-H	-H	-H	-H	-H	515
201	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	559
202	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	591
203	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	545
204	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	545
205	-H	-H	-OH	-H	-H	531
206	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	529
207	-H	-H	-CH (CH ₃) ₂	-H	-H	557
208	-H	-H	-CN	-H	-H	540
209	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	559
210	-H	-H	-H	-OH	-H	531
211	-H	-H	-OH	-OH	-H	547
212	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	559
213	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	572
214	-H	-H	-O (CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	-H	-H	616

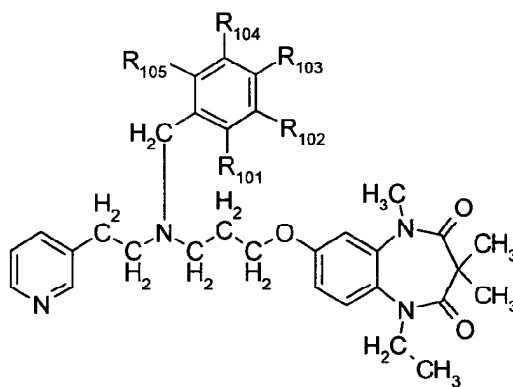
	215	-H	-H	-H	-H	-Cl	549
	216	-H	-H	-H	-Cl	-H	549
5	217	-H	-H	-Cl	-H	-H	549
	218	-H	-H	-H	-H	-F	533
10	219	-H	-H	-H	-H	-CN	540
	220	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	583
	221	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	583
15	222	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	529
	223	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	583
	224	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	543
20	225	-H	-H	-F	-H	-H	533
	226	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	529
25	227	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	573

Таблица 13

30

35

40



45

50

Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
228	-H	-H	-H	-F	-H	533
229	-H	-H	-H	-CN	-H	540
230	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	545
231	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	561

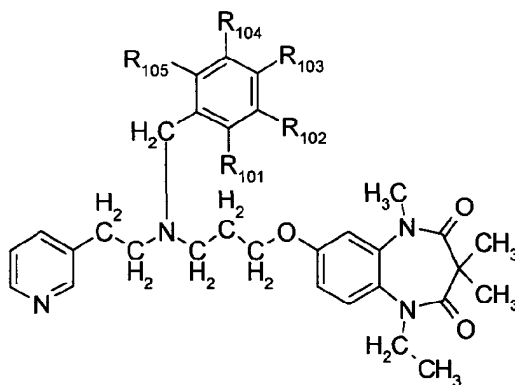
	232	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	573
	233	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	593
5	234	-H	-H	-OCH (CH ₃) ₂	-H	-H	573
	235	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	591
10	236	-H	-H	-H	-H	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	608
	237	-H	-H	-1-ИМИДАЗОЛИЛ	-H	-H	581
	238	-H	-H	-2-ТИЕНИЛ	-H	-H	597
15	239	-H	-H	-H	-H	-OH	531
	240	-H	-H	-3-ПИРИДИЛ	-H	-H	592
	241	-H	-H	-H	-3-ПИРИДИЛ	-H	592
20	242	-H	-H	-H	-H	-3-ПИРИДИЛ	592
	243	-H	-H	-H	-H	-2-ТИЕНИЛ	597
25	244	-H	-H	-2-ФУРИЛ	-H	-H	581

Таблица 14

30

35

40



45

50

Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
245	-H	-H		-H	-H	582
246	-H	-H	-H	-H		613

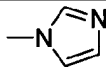
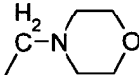
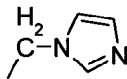
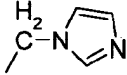
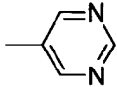
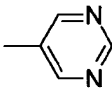
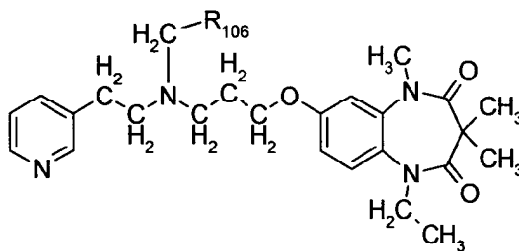
247	-H	-H	-H		-H	581
248	-H	-H		-H	-H	614
249	-H	-H		-H	-H	595
250	-H	-H	-H		-H	595
251	-H	-H		-H	-H	593
252	-H	-H	-H		-H	593
253	-H	-H		-H	-H	598

Таблица 15



Пример	R106	MS (M+1)
254	-3-ФУРИЛ	505
255	-2-ПИРИДИЛ	516
256	-2-ТИЕНИЛ	521
257	-3-ТИЕНИЛ	521
258	-2-БЕНЗОФУРАНИЛ	555
259	-4-ХИНОЛИЛ	566
260	-2-ХИНОЛИЛ	566

5

10

15

20

25

30

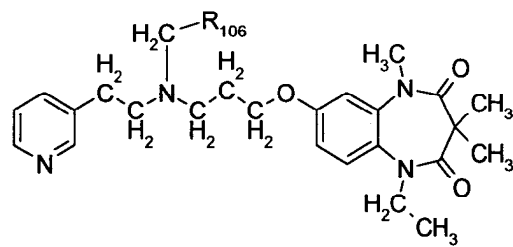
35

40

45

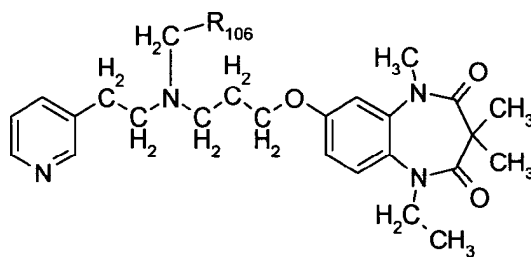
50

261	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	541
262	-2-ТИАЗОЛИЛ	522
263	-1-НАФТИЛ	565
264	-2-ФУРИЛ	505
265	-2-НАФТИЛ	565
266	-5-БЕНЗОФУРАНИЛ	555
267	-3-ХИНОЛИЛ	566
268	-CH ₂ C ₆ H ₅	529
269	-8-ХИНОЛИЛ	566
270	-CH (CH ₃) C ₆ H ₅	543
271	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	543
272	-6-ХИНОЛИЛ	566
273	-2-БЕНЗТИАЗОЛИЛ	572

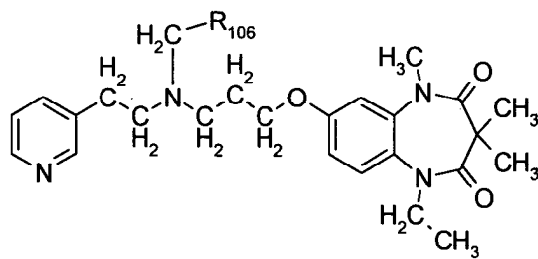


Стр.: 156

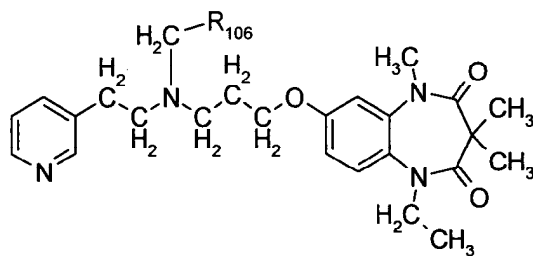
Таблица 17



Пример	R106	MS(M+1)
284		585
285		533
286		585
287		555
288		533
289		519
290		596
291		569
292		549

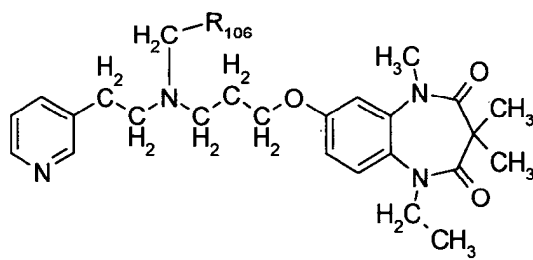


Пример	R106	MS(M+1)
293		519
294		559
295		573
296		571
297		559
298		554
299		599
300		557
301		584

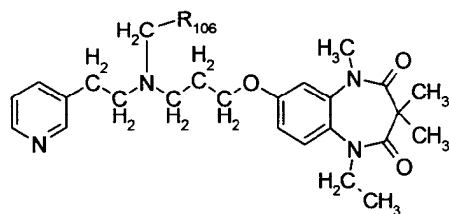


Пример	R106	MS(M+1)
302		573
303		575
304		589
305		595
306		595
307		566
308		566
309		533

Таблица 20

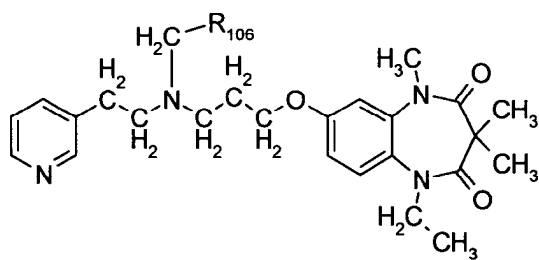


Пример	R106	MS(M+1)
310		553
311		519
312		557
313		555
314		555
315		588
316		571
317		571
318		530



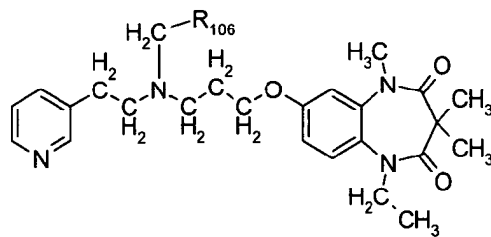
Пример	R106	MS(M+1)
319		535
320		569
321		534
322		598
323		536
324		573
325		582
326		573
327		594
328		550

Таблица 22

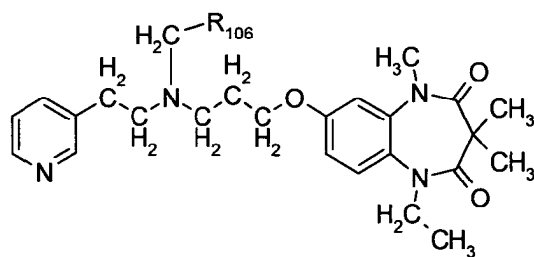


Пример	R106	MS(M+1)
329		569
330		568
331		595
332		595
333		556
334		572
335		570
336		519
337		549

Таблица 23

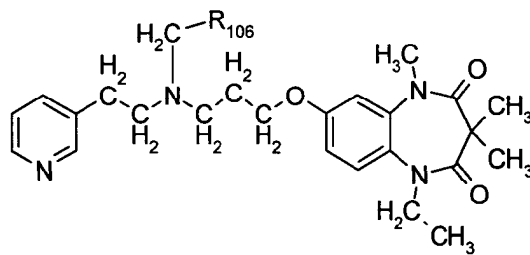


Пример	R106	MS(M+1)
338		559
339		598
340		530
341		530
342		530
343		530
344		596
345		607
346		595



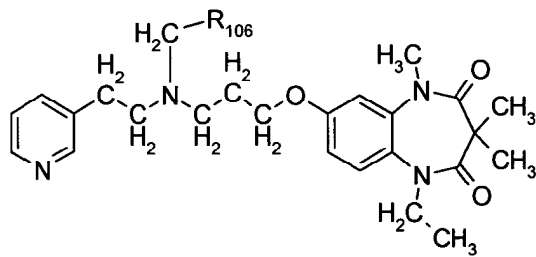
Пример	R106	MS(M+1)
347		596
348		588
349		581
350		534
351		598
352		572
353		596
354		595
355		612

Таблица 25



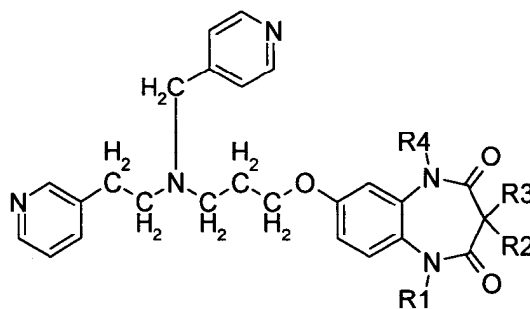
Пример	R106	MS(M+1)
356		572
357		555
358		535
359		587
360		595
361		601
362		585
363		579
364		612

Таблица 26

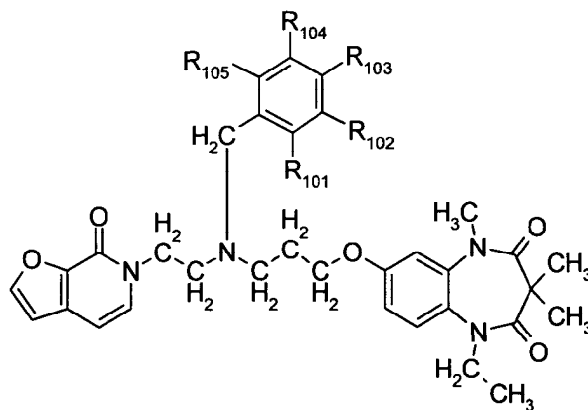


Пример	R106	MS(M+1)
365		585
366		587
367		519
368		555
369		530

Таблица 27



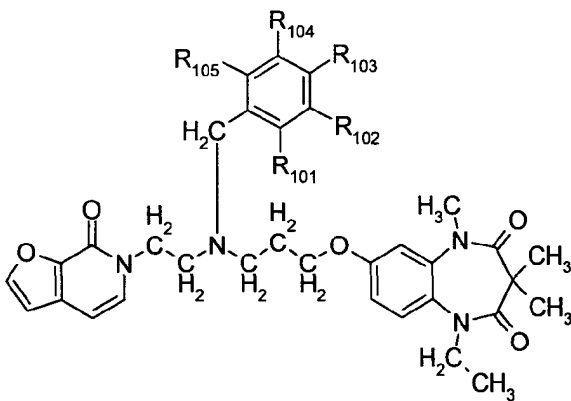
Пример	R1	R2	R3	R4	MS(M+1)
370	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	474
371	-H	-H	-H	-H	446



Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
372	-H	-H	-H	-H	-H	571
373	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	615
374	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	647
375	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	601
376	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	601
377	-H	-H	-OH	-H	-H	587
378	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	585
379	-H	-H	-CH (CH ₃) ₂	-H	-H	613
380	-H	-H	-CN	-H	-H	596
381	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	615
382	-H	-H	-H	-OH	-H	587
383	-H	-H	-OH	-OH	-H	603
384	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	615
385	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	628
386	-H	-H	-O (CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	-H	-H	672
387	-H	-H	-H	-H	-Cl	605
388	-H	-H	-H	-Cl	-H	605

	389	-H	-H	-Cl	-H	-H	605
	390	-H	-H	-H	-H	-F	589
5	391	-H	-H	-H	-H	-CN	596
	392	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	639
10	393	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	639
	394	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	585
	395	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	639
15	396	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	599
	397	-H	-H	-F	-H	-H	589
	398	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	585
20	399	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	629

Таблица 29



	Пример	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
40	400	-H	-H	-H	-F	-H	589
	401	-H	-H	-H	-CN	-H	596
45	402	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	601
	403	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	617
	404	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	629
50	405	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	649

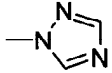
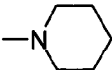
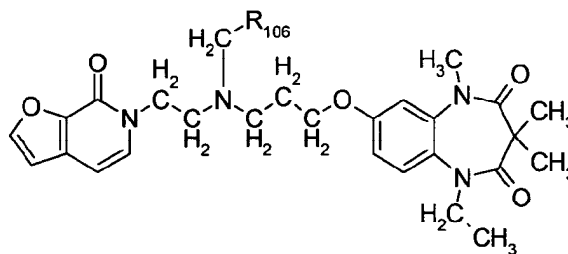
	406	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	629
	407	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	647
5	408	-H	-H	-H	-H	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	664
	409	-H	-H	-1-ИМИДАЗОЛИЛ	-H	-H	637
	410	-H	-H	-2-ТИЕНИЛ	-H	-H	653
10	411	-H	-H		-H	-H	638
15	412	-H	-H		-H	-H	654

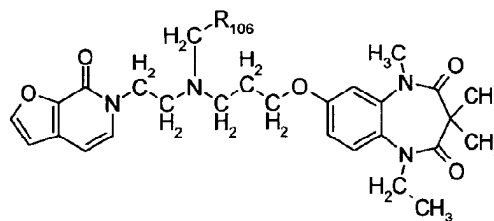
Таблица 30



Пример	R106	MS (M+1)
413	-3-ФУРИЛ	561
414	-2-ИМИДАЗОЛИЛ	561
415	-2-ПИРИДИЛ	572
416	-3-ПИРИДИЛ	572
417	-2-ТИЕНИЛ	577
418	-3-ТИЕНИЛ	577
419	-2-БЕНЗОФУРАНИЛ	611
420	-4-ХИНОЛИЛ	622
421	-2-ХИНОЛИЛ	622
422	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	597
423	-2-ТИАЗОЛИЛ	578

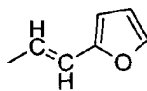
424	-4-ИМИДАЗОЛИЛ	561
425	-1-НАФТИЛ	621
426	-2-ФУРИЛ	561
427	-2-НАФТИЛ	621
428	-5-БЕНЗОФУРАНИЛ	611

Таблица 31



Пример	R106	MS(M+1)
429		575
430		591
431		637
432		624
433		611
434		617
435		654

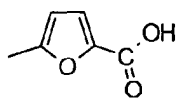
436



587

5

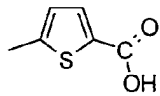
437



605

10

438



621

15

20

25

30

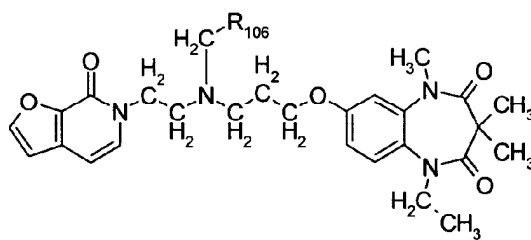
35

40

45

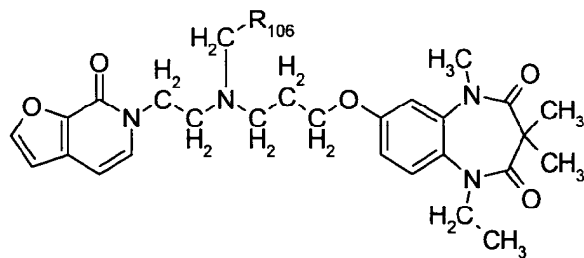
50

Таблица 32



Пример	R106	MS(M + 1)
439		641
440		589
441		641
442		611
443		589
444		575
445		652
446		625
447		605

Таблица 33



Пример	R106	MS(M+1).
448		575
449		615
450		629
451		627
452		615
453		610
454		655
455		613
456		629

Применяя подходящие исходные материалы и методики Ссылочных

примеров 1-62, синтезируют следующие целевые соединения.

Ссылочный пример 63

5 (1-Оксо-1Н-изохинолин-2-ил) ацетальдегид

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

4,78 (с, 2H), 6,59 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=7,3$ Гц,
10 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,68-7,73 (м, 1H), 8,44 (д, $J=8,9$ Гц,
1H), 9,76 (с, 1H).

15 Ссылочный пример 64

(2-Оксо-2Н-хинолин-1-ил) ацетальдегид

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

20 5,15 (с, 2H), 6,76 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,5$ Гц,
1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 1H), 7,61 (дд, $J=7,7$ и 1,5
Гц, 1H), 7,77 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 9,70 (с, 1H).
25

Ссылочный пример 65

6-(2,2-дигидроксиэтил)-6Н-тиено[2,3-с]пиридин-7-он

30 ^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ ч./млн.:

3,98 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,11-5,16 (м, 1H), 6,04 (д, $J=6,4$
Гц, 1H), 6,66 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,41
35 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=5,2$ Гц, 1H).

Ссылочный пример 66

40 5-(2,2-дигидроксиэтил)-5Н-фуоро[3,2-с]пиридин-4-он

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ ч./млн.:

3,88 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,95-5,03 (м, 1H), 6,08 (д, $J=6,4$
45 Гц, 2H), 6,69 (дд, $J=7,4$, 0,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=2,1$ и 0,8 Гц,
1H), 7,50 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

50

Ссылочный пример 67

5- (2, 2-дигидроксиэтил) -5Н-тиено [3, 2-с] пиридин-4-он

5 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

3,90 (д, $J=6,3$ Гц, 2Н), 4,99-5,04 (м, 1Н), 6,07 (д, $J=6,3$ Гц, 2Н), 6,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,41-7,49 (м, 2Н), 7,57-7,64 (м, 1Н).

Ссылочный пример 68

15 2-Бром-5- (2, 2-дигидроксиэтил) -5Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-4-он

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

3,86 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 4,95-5,03 (м, 1Н), 6,07 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 6,69 (дд, $J=7,4$ и 0,8 Гц, 1Н), 7,08 (д, $J=0,8$ Гц, 1Н), 7,51 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н).

Ссылочный пример 69

25 5- (2, 2-дигидроксиэтил) -2-метил-5Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-4-он

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

30 2,36 (с, 3Н), 3,86 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 4,94-4,98 (м, 1Н), 6,04 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 6,52 (с, 1Н), 6,59 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,41 (д, $J=7,4$ Н, 1Н).

Ссылочный пример 70

5- (2, 2-дигидроксиэтил) -2-этил-5Н-тиено [3, 2-с] пиридин-4-он

40 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

1,73 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н), 3,31 (д, $J=7,5$ Гц, 2Н), 4,32 (д, $J=6,8$ Гц, 2Н), 5,40-5,51 (м, 1Н), 6,53 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 7,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Гц).

Ссылочный пример 71

50 (7-Бром-1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил) ацетальдегид

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

4,77 (с, 2H), 6,52 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,5 и 2,1 Гц, 1H), 8,55
5 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,73 (с, 1H).

Ссылочный пример 72

(1-Оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1H-изохинолин-2-ил) ацетальдегид

10

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,73-1,94 (4H, м), 2,64-2,81 (2H, м), 2,81-2,98 (2H, м),
15 5,04-5,17 (2H, м), 6,72-6,84 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=6,5 Гц),
8,31 (1H, д, J=6,5 Гц).

Ссылочный пример 73

20

2-Бутилпиридин-3-карбальдегид

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,96 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,41-1,48 (2H, м), 1,67-1,76 (2H,
25 м), 3,21 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,31 (1H, дд, J=7,8 и 4,8 Гц), 8,13
(1H, дд, J=7,8 и 1,9 Гц), 8,72 (1H, дд, J=4,8 и 1,9 Гц), 10,36
30 (1H, с).

Ссылочный пример 74

1-(Этоксикарбонил)циклобутанкарбоновая кислота

35

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,00-2,07 (м, 2H), 2,60 (т, J=8,2
40 Гц, 4H), 4,25 (кв, J=7,1 Гц, 1H).

Ссылочный пример 75

Этил 1-(2-аминофенилкарбамоил)циклобутанкарбоксилат

45

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,97-2,08 (м, 2H), 2,60-2,68 (м,
50 2H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,80 (ш, 2H), 4,29 (кв, J=7,1 Гц, 2H),
6,77-6,83 (м, 2H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,95 (ш, 1H).

Ссылочный пример 76

Спиро [бензо [b] [1, 4] диазепин-3, 1'-циклобутан] -2, 4 (1H, 5H) -дион

5 ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ ч./млн.:

1,59-1,70 (м, 2H), 3,29-3,44 (м, 4H), 7,07-7,14 (м, 4H),
10,4 (ш, 2H).

10

Ссылочный пример 77

1,5-диметилспиро [бензо [b] [1, 4] диазепин-3, 1'-циклобутан] -

15

2, 4 (1H, 5H) -дион

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

20

1,26-1,68 (м, 4H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,44 (с, 6H), 7,23-
7,30 (м, 4H).

Ссылочный пример 78

25

1,5-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил) спиро [бензо [b] [1, 4] диазепин-3, 1'-циклобутан] -2, 4 (1H, 5H) -дион

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

30

1,26 (с, 6H), 1,60 (с, 6H), 1,62-1,69 (м, 4H), 2,06-2,89
(м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,65-
7,70 (м, 2H).

35

Ссылочный пример 79

7-Гидрокси-1,5-диметилспиро [бензо [b] [1, 4] диазепин-3, 1'-

40

циклобутан] -2, 4 (1H, 5H) -дион

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

45

1,58-1,62 (м, 4H), 2,83-2,88 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,44
(с, 3H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,7$ и $2,1$ Гц, 1H),
7,41 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

50

Пример 457

Синтез сульфат 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-

илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-

диона

5 Серную кислоту (13 мкл) добавляют к раствору в этилацетате
(5 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-
илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
10 диона (100 мг, 0.24 ммоль), и перемешивают при комнатной
температуре в течение 15 минут. Полученную смесь концентрируют
15 досуха при пониженном давлении с получением сульфата 1-этил-
3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-илметил) амино]пропокси}-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона в виде белого аморфного
20 твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

25 0,74 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,14-
2,18 (м, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,69 (м,
1H), 4,00-4,09 (м, 1H), 4,10-4,14 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 6,94-
30 6,95 (м, 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 8,62-
8,64 (м, 2H).

Пример 458

35 Синтез трисфосфата 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-3,4-
дигидро-1H-изохинолин-2-ил) этил] пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
40 диона

85% водный раствор фосфорной кислоты (0,34 мл) добавляют к
45 этанольному раствору (19 мл) 1,3,3,5-Тетраметил-7-(3-{[2-(1-
оксо-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил) этил] пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидро-бензо[b][1,4] diazepin-2,4-
50 диона (1,05 г, 1,84 ммоль), и перемешивают при 50°C в течение 15

минут. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Выпавшее в осадок нерастворимое вещество собирают фильтрацией, промывают этанолом и сушат с получением 1,59 г (выход: 73%)

5 трис(фосфата) 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(1-оксо-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-

10 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона в виде белого твердого вещества.

15 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,32 (3H, c), 1,78-1,98 (2H, м), 2,55-2,77 (4H, м), 2,81-2,98 (2H, м), 3,28 (3H, c), 3,29 (3H, c), 3,51 (2H, т, 6,6 Гц), 3,62 (2H, м), 3,68 (с, 2 H), 3,99 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,75 (2H, дд, J=2,6 и 9,0 Гц), 6,82 (2H, д, 2,6 Гц), 7,21-7,38 (5H, м), 7,41-7,51 (1H, м), 8,34 (2H, д, J=5,8 Гц).

20

25

Пример 459

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси)пропил]-N-(2-пиридин-3-илэтил)изоникотинамида

30

Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (WSC) (0,16 г, 0,85 ммоль) добавляют к раствору в ацетонитриле (6 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-илэтиламино)пропокси]-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (0,3 г, 0,71 ммоль), изоникотиновой кислоты (96 мг, 0,78 ммоль), и 1-гидроксibenзотриазола (НОВТ) (0,138 г, 0,85 ммоль), и затем

40 перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Этил ацетат и водный раствор гидрокарбоната натрия добавляют к реакционной смеси, и перемешивают в течение 1 часа. К реакционной смеси

50

добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают жидкостной хроматографией среднего давления (силикагель, дихлорметан:метанол=92:8). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении и кристаллизуют из этилацетата, диэтилового эфира и н-гексана. Выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрацией и сушат с получением 0,21 г (выход:56%) N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-(2-пиридин-3-илэтил)изоникотинамида в виде белого порошка.

Температура плавления 88,1-92,2°C.

Пример 460

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-тиено[3,2-c]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,89 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,12 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,21 (м, 1H), 6,53-6,70 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,9 Гц, 2H).

Пример 461

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-

с]пиридин-6-ил) этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-

дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

5 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

10 0,88 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,89-
1,97 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 3,39
15 (с, 3H), 3,68-3,74 (м, 3H), 3,90 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,05-4,21
(м, 3H), 6,56 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,60-6,70 (м, 2H), 7,03-7,10
(м, 3H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (д,
20 J=5,9 Гц, 2H).

Пример 462

25 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-
с]пиридин-5-ил) этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-

дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

30 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

35 Температура плавления 93,8°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,82-
1,95 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76-2,89 (м, 2H), 3,38
(с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,63-3,78 (м, 1H), 3,87 (т, J=6,0 Гц,
45 2H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 6,43 (д, J=7,4
Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=9,0 и 2,8 Гц, 1H),
50 6,96 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,05-7,11 (м, 3H), 7,19 (д, J=9,0 Гц,
1H), 7,50 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 463

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{[2-(2-бром-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-
 5 с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1-этил-
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 10 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,15
 (ш, 2H), 2,95-3,40 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 3H),
 4,01-4,09 (м, 3H), 4,34 (ш, 4H), 6,81 (ш, 2H), 6,88 (ш, 1H),
 20 7,10 (с, 1H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,74 (ш, 1H), 8,13 (ш,
 2H), 8,86 (ш, 2H).

Пример 464

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-
 30 оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
 илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

Аморфное вещество

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,00-
 45 2,22 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,11-3,39 (м, 7H), 3,60-3,71 (м,
 1H), 4,02-4,07 (м, 3H), 4,30-4,45 (м, 2H), 4,51-4,71 (м, 2H),
 6,55 (с, 1H), 6,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 2H), 7,40
 50 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (ш, 2H), 8,89

(ш, 2H) .

Пример 465

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
фуро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,83-
1,96 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,72 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,85 (т,
J=6,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,66-3,79 (м, 1H),
3,89 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,08-4,23 (м, 3H), 6,37 (д, J=7,3 Гц,
1H), 6,49-6,54 (м, 1H), 6,63-6,69 (м, 2H), 7,01 (д, J=7,3 Гц,
1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,35-8,37 (м,
2H) .

Пример 466

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(2-этил-4-оксо-4Н-
тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Аморфное вещество.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц,
3H), 1,32 (с, 3H), 2,09 (ш, 2H), 2,87 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,10-
3,21 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,51-3,69 (м, 3H), 3,90-4,09 (м,
5H), 4,30 (ш, 2H), 6,71-6,88 (м, 3H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,36-

7,43 (м, 1H), 7,52 (ш, 1H), 7,86 (ш, 2H), 8,69 (ш, 2H).

Пример 467

5 Синтез дигидрохлорида 7-(3-{[2-(2,3-диметил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

10

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

15

Бледно-желтое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

20

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,05-3,20 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 3H), 3,95-4,05 (м, 3H), 4,31 (ш, 4H), 6,63 (ш, 1H), 6,81-6,88 (м, 2H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 25 7,56 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 (ш, 2H), 8,79 (ш, 2H).

Пример 468

30

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(2-фуран-3-ил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-

35

3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

40

2Н водный раствор карбоната натрия (0,3 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (37,2 мг, 0,03 ммоль) добавляют к раствору в диметоксиэтаноле (2 мл) 7-(3-{[2-(2-бром-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-45 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона (0,20 г, 0,31 ммоль) и фуран-3-бороновой кислоты (39,2 мг, 0,035 ммоль), и перемешивают в атмосфере аргона при 80°C в течение 6,5 часов. Реакционную 50 смесь охлаждают до комнатной температуры и очищают

хроматографией на колонке с силикагелем (этил
ацетат:метанол=100:0→93:7). Выпавший в осадок продукт
5 концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток
растворяют в этилацетате (10 мл). К раствору добавляют 4н
раствор HCl этилацетата (0,5 мл) и концентрируют досуха при
10 пониженном давлении с получением 0,10 г (выход:51%)
дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(2-фуран-3-ил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-
15 с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-
триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона в виде
бледно-желтого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,09
(ш, 2H), 3,21-3,40 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,51-3,64 (м, 3H),
25 3,81-4,01 (м, 5H), 4,30 (ш, 2H), 6,78 (ш, 2H), 6,84 (ш, 1H),
6,98 (д, J=0,74 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H),
30 7,69 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,93 (ш, 2H), 8,19 (с,
1H), 8,74 (ш, 2H).

Пример 469

35 Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-
пиридин-3-ил-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
40 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
45 468, синтезируют целевое соединение.

Бледно-желтое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,13

(ш, 2H), 3,10-3,30 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,70-3,85 (м, 1H),
 3,92-4,03 (м, 5H), 4,38 (ш, 4H), 6,80-6,87 (м, 3H), 7,35 (д,
 5 J=9,0 Гц, 1H), 7,79-7,84 (м, 3H), 8,07 (ш, 2H), 8,55 (д, J=8,0
 Гц, 1H), 8,72 (дд, J=1,3, 5,2 Гц, 1H), 8,82 (ш, 2H), 9,23 (д,
 J=1,8 Гц, 1H).

10

Пример 470

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-
 15 пиридин-4-ил-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
 илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
 диона

20

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 468, синтезируют целевое соединение.

25

Желтый порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

30

0,74 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,11
 (ш, 2H), 3,12-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,55-3,69 (м, 1H),
 3,91-4,08 (м, 5H), 4,36 (ш, 4H), 6,77-6,90 (м, 3H), 7,35 (д,
 J=8,9 Гц, 1H), 7,93 (ш, 3H), 8,30 (ш, 3H), 8,76 (ш, 2H), 8,91
 35 (д, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 471

40

Синтез тригидрохлорида 7-[3-({2-[2-(3-аминофенил)-4-оксо-4Н-
 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил]этил}пиридин-4-илметиламино)пропокси]-1-
 45 этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

45

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 468, синтезируют целевое соединение.

50

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,10

(ш, 2H), 3,02-3,20 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,55-3,70 (м, 1H),
 3,95-4,03 (м, 5H), 4,39 (ш, 4H), 6,78-6,88 (м, 3H), 7,15-7,80
 5 (м, 2H), 7,53 (ш, 2H), 7,62-7,81 (м, 3H), 8,06 (ш, 2H), 8,82 (ш,
 2H).

Пример 472

10

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
 с] пиридин-6-ил) этил] пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-

15

дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

20

Белый порошок.

Температура плавления 125°C.

25

Пример 473

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-
 фуоро[2,3-с] пиридин-6-ил) этил] хинолин-4-илметиламино}пропокси)-

30

1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

35

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

40

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,00-
 2,28 (2H, м), 2,70-5,31 (15H, м), 6,45-6,59 (1H, м), 6,76-6,80
 (1H, м), 6,83-6,87 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=9,0 Гц) 7,42-7,58
 45 (1H, м), 7,72-7,88 (1H, м), 7,95-8,19 (3H, м), 8,31 (1H, д,
 J=8,6 Гц), 8,43-8,50 (1H, м), 9,03-9,19 (1H, м)

50

Пример 474

Синтез гидрохлорида 1-этил-7-(3-{(3-гидроксibenзил)-[2-(7-оксо-

7Н-фуоро [2,3-с] пиридин-6-ил) этил] амино} пропокс) -3,3,5-триметил-

1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,12-
2,27 (2H, м), 3,20-3,44 (7H, м) 3,45-3,43 (2H, м), 3,63-3,70
(1H, м), 3,99-4,09 (3H, м), 4,35-4,37 (1H, м), 4,43-4,53 (1H, м)
6,68-6,71 (1H, м), 6,84-6,93 (4H, м), 6,99-7,10 (2H, м), 7,20-
7,26 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,54-7,58 (1H, м), 8,17
(1H, с), 9,72-9,80 (1H, м).

Пример 475

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{ [2-(7-оксо-7Н-
фуоро [2,3-с] пиридин-6-ил) этил] тиазол-2-илметиламино} пропокс) -

1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 2,05-
2,28 (2H, м), 3,10-3,84 (8H, м), 3,99-4,09 (3H, м), 4,40-4,50
(2H, м), 4,72-4,88 (2H, м), 6,64-6,67 (1H, м), 6,84-6,92 (3H,
м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц) 7,52-7,59 (1H, м), 7,65-7,91 (2H, м),
8,14 (1H, д, J=1,9 Гц)

Пример 476

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{ [2-(4-оксо-2-

фенил-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] пиридин-4-
илметиламино}пропокси) -1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] диазепин-2, 4-
5 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
468, синтезируют целевое соединение.

10 Аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

15 0,72 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,09
(ш, 2H), 3,11-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,61-3,72 (м, 1H),
3,60-4,04 (м, 5H), 4,38 (ш, 4H), 6,71-6,88 (м, 3H), 7,32 (д,
20 J=8,6 Гц, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 3H), 7,74 (ш,
1H), 7,86 (д, J=7,4 Гц, 2H), 8,03 (ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

25 Пример 477

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-[3-({2-[2-(4-метоксифенил)-4-
оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил] этил} пиридин-4-илметиламино) -
30 пропокси] -3, 3, 5-триметил-1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] диазепин-2, 4-
диона

35 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
468, синтезируют целевое соединение.

Аморфное вещество.

40 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

45 0,71 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,00
(ш, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-3,38 (м, 2H), 3,50-3,70 (м, 1H),
3,82 (с, 3H), 3,90-4,02 (м, 5H), 4,40 (ш, 4H), 6,82 (ш, 3H),
7,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (ш, 2H), 7,66 (ш, 1H), 7,79 (д,
50 J=8,8 Гц, 2H), 7,92 (ш, 2H), 8,68 (ш, 2H).

Пример 478

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(пиридин-4-илметилпиридин-2-
 5 илметиламино) пропокси]-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Бесцветное масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

15 0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-
 2,08 (м, 2H), 2,66 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,61 (с,
 20 2H), 3,63 (с, 2H), 3,61-3,78 (м, 1H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H),
 4,03-4,20 (м, 1H), 6,60 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,7 и 9,0
 Гц, 1H), 7,16-7,26 (м, 4H), 7,64-7,68 (м, 1H), 8,46-8,52 (м,
 25 3H), 8,60 (ш, 1H).

Пример 479

30 Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(пиридин-4-
 илметилпиридин-2-илметиламино) пропокси]-1,5-
 дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

35 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

40 0,76 (с, 3H), 1,05 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,09
 45 (ш, 2H), 2,75 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 1H), 4,03-
 4,30 (м, 5H), 4,53 (ш, 2H), 6,81-6,82 (м, 2H), 7,34-7,37 (м,
 1H), 7,94 (ш, 1H), 8,15 (ш, 2H), 8,64 (ш, 1H), 8,80-8,87 (м,
 50 3H), 9,01 (ш, 1H).

Пример 480

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(пиридин-4-илметилпиридин-3-
 5 илметиламино)пропокси]-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Бесцветное масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-
 2,04 (м, 2H), 2,71 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,67 (с,
 20 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,99 (т, J=6,1 Гц, 2H),
 4,05-4,20 (м, 1H), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,8 и 9,0
 Гц, 1H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,8
 25 Гц, 1H), 7,57-7,68 (м, 1H), 8,47-8,54 (м, 3H).

Пример 481

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(пиридин-4-
 илметилпиридин-3-илметиламино)пропокси]-1,5-
 35 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,14
 45 (ш, 2H), 2,96 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 1H), 4,03-
 4,10 (м, 3H), 4,27-4,32 (м, 4H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,38 (д,
 J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (ш, 1H), 7,81 (ш, 1H), 8,07 (ш, 3H), 8,81
 50 (ш, 3H).

Пример 482

Синтез 7-[3-(бис-пиридин-4-илметиламино)пропокси]-1-этил-3,3,5-
 5 триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

10 Бесцветное масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

15 0,86 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-
 2,02 (м, 2H), 2,66 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,62 (с,
 4H), 3,61-3,78 (м, 1H), 3,92-3,99 (м, 2H), 4,01-4,20 (м, 1H),
 20 6,61 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=2,8$ и $9,0$ Гц, 1H), 7,20 (д,
 $J=9,0$ Гц, 1H), 7,28-7,30 (м, 4H), 8,50-8,53 (м, 4H).

Пример 483

25 Синтез тригидрохлорида 7-[3-(бис-пиридин-4-
 илметиламино)пропокси]-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 30 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

35 Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн.:

40 0,75 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,01
 (ш, 2H), 2,67 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 4,03-
 4,10 (м, 7H), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,37 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,10
 45 (ш, 4H), 8,84 (ш, 4H).

Пример 484

50 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилфуран-2-
 илметил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидро-

бензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
5 синтезируют целевое соединение.

Бледно-желтое масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

10 0,86 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,91-
2,05 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,67 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,39 (с,
15 3H), 3,63 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,62-3,79 (м, 1H), 4,02 (т,
 $J=6,2$ Гц, 2H), 4,07-4,22 (м, 1H), 5,87 (ш, 1H), 6,04 (ш, 1H),
6,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=2,8$ и $9,0$ Гц, 1H), 7,20 (д,
20 $J=9,0$ Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,46-8,50 (м, 2H).

Пример 485

25 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилфуран-
2-илметил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидро-

бензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

30 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

Бледно-желтое аморфное вещество.

35 ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,21-
40 2,30 (м, 5H), 3,05 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,62-3,72 (м, 1H),
4,02-4,11 (м, 3H), 4,23-4,58 (м, 4H), 6,10 (ш, 1H), 6,57 (ш,
1H), 6,87-6,91 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,20 (ш, 2H),
45 8,90 (ш, 2H).

Пример 486

50 Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-
метиламино-этил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 44, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,21 (ш, 2H), 2,51 (с, 3H), 3,10 (ш, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35 (ш, 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 4,00-4,12 (м, 5H), 4,55 (ш, 2H), 6,90 (дд, $J=2,6, 9,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,35 (ш, 2H), 8,95 (ш, 2H), 9,50 (ш, 2H).

Пример 487

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида

Диэтилфосфороцианидат (0,15 г, 1,0 ммоль) добавляют к раствору в ТГФ (5 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метиламиноэтил) пиридин-4-илметиламино] пропоксид}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (0,39 г, 0,83 ммоль), бензойной кислоты (0,14 г, 1,1 ммоль) и триэтиламина (0,15 мл, 1,1 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этил ацетат:метанол=100:0-80:20). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении с получением 0,41 г (выход: 86%) N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,86-
 1,98 (м, 2H), 2,72 (ш, 4H), 2,93 (ш, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,40-
 5 3,69 (м, 5H), 3,98 (ш, 2H), 4,13-4,23 (м, 1H), 6,66 (д, J=2,8
 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1H),
 7,17-7,27 (м, 2H), 7,30-7,39 (м, 5H), 8,47-8,50 (м, 2H).

10

Пример 488

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-

15

диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-

илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,

20

синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

25

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,38
 (ш, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,32 (ш, 5H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,61-
 3,70 (м, 1H), 3,97 (ш, 2H), 4,01-4,10 (м, 1H), 4,15 (ш, 2H),
 30 4,87 (ш, 2H), 6,90-6,95 (м, 2H), 7,40-7,49 (м, 6H), 8,50 (ш,
 2H), 9,05 (ш, 2H).

Пример 489

35

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-

тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси) пропил] пиридин-4-

40

илметиламино}этил)-3-метокси-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера

487, синтезируют целевое соединение.

45

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,92
 (ш, 2H), 2,71 (ш, 4H), 2,93 (ш, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,40-3,80 (м,
 5H), 3,79 (с, 3H), 3,99 (ш, 2H), 4,08-4,25 (м, 1H), 6,67 (д,

$J=2,8$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=2,8$ и $9,0$ Гц, 1H), 6,85-6,94 (м, 3H),
7,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,12-7,30 (м, 3H), 8,47-8,50 (м, 2H).

5

Пример 490

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-3-метокси-N-
метилбензамида

10

15

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

20

25

0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33 (ш, 2H),
2,94 (с, 3H), 3,30 (ш, 7H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,77 (с, 3H),
4,01-4,15 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,91 (ш, 2H), 7,02 (ш, 3H),
7,32-7,41 (м, 2H), 8,17 (ш, 2H), 8,89 (ш, 2H).

Пример 491

30

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
илметиламино}этил)-4-метокси-N-метилбензамида

35

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
487, синтезируют целевое соединение.

40

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

45

50

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,84-
1,97 (м, 2H), 2,60-2,78 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
3,50-3,75 (м, 5H), 3,82 (с, 3H), 4,00 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,08-
4,21 (м, 1H), 6,67 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=2,8$ и $9,0$ Гц,
1H), 6,85-6,88 (м, 2H), 7,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,17-7,21 (м,
2H), 7,32-7,33 (м, 2H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Пример 492

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 5 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-4-метокси-N-
 метилбензамида

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

15 0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H),
 2,99 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,66 (ш, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (ш,
 20 3H), 4,10 (ш, 3H), 4,64 (ш, 2H), 6,87-6,97 (м, 4H), 7,38-7,45
 (м, 3H), 8,12 (ш, 2H), 8,95 (ш, 2H).

Пример 493

25 Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-
 30 илметиламино}этил)-2-фтор-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,95-
 2,04 (м, 2H), 2,43-2,59 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 2H), 2,83 (с,
 3H), 3,35 (с, 3H), 3,62-3,79 (м, 5H), 4,02-4,21 (м, 3H), 6,61-
 6,79 (м, 3H), 7,00-7,39 (м, 6H), 8,46-8,49 (м, 2H).

Пример 494

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 5 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-
 илметиламино}этил)-2-фтор-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 10 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (ш, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 2H),
 15 2,88 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,68 (ш, 3H), 4,12 (ш, 5H), 4,72 (ш,
 2H), 6,89-6,93 (м, 2H), 7,29 (ш, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,51
 20 (ш, 2H), 8,29 (ш, 2H), 8,96 (ш, 2H).

Пример 495

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 25 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-
 илметиламино}этил)-2,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 30 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,95-
 35 2,04 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,43-2,59 (м, 2H), 2,73 (с, 3H),
 40 2,72-2,81 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,62-3,79 (м, 5H), 4,02-4,27
 (м, 3H), 6,60-6,79 (м, 2H), 7,00-7,35 (м, 7H), 8,46-8,52 (м,
 2H).

Пример 496

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 5 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-2,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 10 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

15 0,75 (с, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H),
 2,33 (ш, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,60-3,75 (м, 3H),
 4,04-4,08 (м, 3H), 4,13 (ш, 2H), 4,71 (ш, 2H), 6,87-6,93 (м,
 20 2H), 7,15-7,31 (м, 4H), 7,40-7,42 (м, 1H), 8,23 (ш, 2H), 8,92
 (ш, 2H).

Пример 497

25 Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-
 30 илметиламино}этил)-4,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

40 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,84-
 1,98 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,60-2,78 (м, 4H), 2,93 (с, 3H),
 3,36 (с, 3H), 3,53-3,78 (м, 5H), 4,00 (ш, 2H), 4,07-4,22 (м,
 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H),
 45 7,10-7,17 (м, 3H), 7,20-7,27 (м, 4H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Пример 498

50 Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-

илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-4,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (ш, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 5H),
10 2,95 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,80-4,15 (м,
5H), 4,68 (ш, 2H), 6,91 (ш, 2H), 7,23 (ш, 2H), 7,40-7,42 (м,
15 3H), 8,23 (ш, 2H), 8,91 (ш, 2H).

Пример 499

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
20 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
илметиламино}этил)-2-(2-метоксифенил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
25 487, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,84-
30 1,99 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
3,41-3,53 (м, 2H), 3,65 (ш, 2H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,83 (с,
35 3H), 3,93-4,00 (м, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 6,63-
6,73 (м, 2H), 6,80-6,97 (м, 4H), 7,10-7,24 (м, 3H), 8,47-8,49
40 (м, 2H).

Пример 500

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
45 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-2-(2-метоксифенил)-N-
метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,

синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,25 (ш, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,75 (ш, 1H), 3,94-4,08 (м, 5H), 4,67 (ш, 2H), 4,83 (с, 2H), 6,79-6,99 (м, 6H), 3,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,05 (ш, 2H), 8,83 (ш, 2H).

Пример 501

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-2-(3-метоксифенил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 487, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,82-1,93 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,41-3,54 (м, 2H), 3,59-3,70 (м, 5H), 3,76 (с, 3H), 3,97 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 6,65-6,81 (м, 5H), 7,13-7,25 (м, 4H), 8,44-8,50 (м, 2H).

Пример 502

Синтез дигидрохлорид N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-2-(3-метоксифенил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,24
 (ш, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м,
 5 6H), 4,01-4,08 (м, 5H), 4,62 (ш, 4H), 6,78 - 6,91 (м, 5H), 7,20
 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22 (ш, 2H), 8,90
 (ш, 2H).

Пример 503

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 15 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино}этил)-2-(4-метоксифенил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 20 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,82-
 25 1,93 (м, 2H), 2,57-2,73 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
 3,43-3,54 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,76 (с,
 30 3H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 4,06-4,21 (м, 1H), 6,65 (ш, 1H),
 6,73 (дд, J=8,9 и 2,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05-7,21
 (м, 5H), 8,44-8,50 (м, 2H).

Пример 504

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 40 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-2-(4-метоксифенил)-N-
 метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 3H), 2,27

(ш, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 6H), 4,01-4,08 (м, 5H), 4,62 (ш, 4H), 6,78-6,89 (м, 4H), 7,12-
 5 7,14 (м, 2H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

Пример 505

10 Синтез 2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-
 15 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 487, синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,82-
 1,93 (м, 2H), 2,57-2,73 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
 25 3,41-3,50 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,59-3,73 (м, 3H), 3,98 (т,
 J=6,1 Гц, 2H), 4,07-4,20 (м, 1H), 5,89 (с, 2H), 6,64-6,77 (м,
 30 5H), 7,07-7,25 (м, 3H), 8,44-8,49 (м, 2H).

Пример 506

35 Синтез дигидрохлорида 2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-N-(2-{[3-(1-этил-
 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 40 илметиламино}этил)-N-метилацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

45 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25
 (ш, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-3,71 (м,
 50 3H), 4,01-4,08 (м, 5H), 4,58 (ш, 2H), 4,69 (ш, 2H), 5,97 (с,

2Н), 6,67-6,69 (м, 1Н), 6,80-6,83 (м, 2Н), 6,89-6,91 (м, 2Н),
7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,14 (ш, 2Н), 8,87 (ш, 2Н).

5 Пример 507

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(3-
метилпиридин-4-илметил) - [2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с] пиридин-6-
10 ил) этил] амино }пропокси) -1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок

20 ¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,02 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,90-
2,01 (2Н, м), 2,35-2,45 (3Н, м), 2,61-3,95 (8Н, м), 3,96-4,32
25 (7Н, м), 6,49-6,61 (1Н, м), 6,81-6,89 (3Н, м), 7,39 (1Н, д,
J=9,0 Гц), 7,41-7,51 (1Н, м), 7,52-8,02 (1Н, м), 8,11 (1Н, с),
30 8,41-8,49 (1Н, м), 8,65 (1Н, с)

Пример 508

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-
35 метилпиридин-4-илметил) - [2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с] пиридин-6-
ил) этил] амино }пропокси) -1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
40 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

45 Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3Н, с), 1,01 (3Н, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3Н, с), 1,82-
50 2,11 (2Н, м), 2,61-3,81 (8Н, м), 3,89-4,41 (10Н, м), 6,54-6,59

(1H, м), 6,78-6,91 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48-7,53

(1H, м), 7,52-7,99 (2H, м), 8,12 (1H, с), 8,52-8,68 (1H, м)

5

Пример 509

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{(3-фторпиридин-4-илметил)-[2-

(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-3,3,5-

10

триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7

15

и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

20

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 1,99-

2,27 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,33-3,81 (5H, м), 3,96-4,20 (3H,

25

м), 4,25-4,45 (4H, м), 6,60-6,64 (1H, м), 6,80-6,92 (3H, м),

7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,52-7,56 (1H, м), 7,57-8,12 (1H, м),

8,14 (1H, с), 8,15-8,57 (1H, м), 8,60-8,66 (1H, м)

30

Пример 510

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-

метилпиридин-3-илметил)-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-

35

ил)этил]амино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-

диона

40

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7

и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

45

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 1,90-

50

2,17 (2H, м), 2,52-3,00 (4H, м), 3,25-3,94 (9H, м), 4,01-4,35

(5H, м), 6,52-6,60 (1H, м), 6,82-6,91 (3H, м), 6,93-7,38 (1H,

м), 7,40 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,47-7,94 (2H, м), 8,12 (1H, с),
8,60-8,68 (1H, м)

5 Пример 511

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-
с]пиридин-6-ил)этил]-(4-трифторметилпиридин-3-
10 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

20 Температура плавления 137-138°C

Пример 512

25 Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(7-оксо-
7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]-(2-пирролидин-1-илпиридин-4-
илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
30 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

35 Белый порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

40 0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 1,91-
2,03 (5H, м), 3,27-3,76 (13H, м), 3,99-4,61 (7H, м), 6,58-6,62
(1H, м), 6,91-7,24 (4H, м), 7,40 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,43-8,09
45 (3H, м), 8,13 (1H, с)

Пример 513

50 Синтез фосфата 2-({[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-[2-(7-оксо-

7Н-фуоро [2,3-с] пиридин-6-ил) этил] амино } метил) бензонитрила

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 458, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,02 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, с), 1,78-
1,90 (2H, м), 2,65 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,77 (2H, т, $J=5,7$ Гц),
3,30 (3H, с), 3,34-4,13 (8H, м), 6,46 (1H, д, $J=6,7$ Гц), 6,74
(1H, дд, $J=2,7$ и $9,0$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,85 (1H, д,
 $J=2,0$ Гц), 7,21-7,32 (3H, м), 7,35-7,40 (2H, м), 7,63 (1H, м),
8,07 (1H, д, $J=2,0$ Гц).

Пример 514

Синтез гидрохлорида 7-(3-{(3,5-дигидроксибензил)-[2-(7-оксо-7Н-
фуоро [2,3-с] пиридин-6-ил) этил] амино } пропокси) -1-этил-3,3,5-
триметил-1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,00 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, с), 2,20-
2,35 (2H, м), 3,08-3,62 (7H, м), 3,63-3,72 (1H, м), 3,99-4,17
(3H, м), 4,18-4,28 (1H, м), 4,30-4,72 (3H, м), 6,34 (1H, с),
6,45 (2H, с), 6,70 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 6,86-6,96 (3H, м), 7,39
(1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 8,16 (1H, с), 9,47
(2H, шс)

Пример 515

Синтез гидрохлорида 1-этил-7-(3-{(5-фторпиридин-3-илметил)-[2-
(7-оксо-7Н-фуоро [2,3-с] пиридин-6-ил) этил] амино } пропокси) -3,3,5-

триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 2,17-
2,32 (2H, м), 3,22-3,73 (8H, м), 3,99-4,10 (3H, м), 4,44-4,66
(4H, м), 6,68 (1H, д, J=7,0 Гц), 6,85-6,93 (3H, м), 7,41 (1H, д,
J=9,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,0 Гц), 8,05-8,21 (2H, м), 8,64-8,71
(2H, м).

Пример 516

Синтез 1-этил-7-(2-гидрокси-3-{[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Бесцветное твердое вещество.

Температура плавления 67-74°C.

Пример 517

Синтез 1-этил-7-(2-гидрокси-3-{[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Бесцветное твердое вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,03 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,54-

3,08 (3H, м), 3,23-3,30 (3H, м), 3,49-3,92 (6H, м), 3,92-4,27
 (3H, м), 4,84-4,99 (1H, м), 6,45-6,56 (1H, м), 6,56-6,79 (2H,
 5 м), 6,88-7,06 (1H, м), 7,22-7,38 (1H, м), 7,38-7,73 (5H, м),
 8,16 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,23-8,35 (1H, м), 8,42 (1H, с).

Пример 518

10

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 15 илметиламино}этил)-3-фтор-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

20

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

25

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 2,02
 (ш, 2H), 2,73 (ш, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,41-3,73 (м,
 5H), 3,99 (ш, 2H), 4,07-4,20 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H),
 6,72 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H), 7,03-7,40 (м, 7H), 8,48-8,51 (м,
 30 2H).

Пример 519

35

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-3-фтор-N-
 40 метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

45

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

50

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33
 (ш, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,61-3,71 (м, 3H), 4,01-
 4,11 (м, 5H), 4,66 (ш, 2H), 6,88-6,91 (м, 2H), 7,28-7,33 (м,

2Н), 7,39-7,40 (м, 2Н), 7,46-7,52 (м, 1Н), 8,14 (ш, 2Н), 8,91 (ш, 2Н).

5 Пример 520

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-4-фтор-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,95 (ш, 2Н), 2,73 (ш, 4Н), 2,94 (с, 3Н), 3,37 (с, 3Н), 3,42-3,77 (м, 5Н), 3,98 (ш, 2Н), 4,07-4,20 (м, 1Н), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1Н), 7,05 (т, J=8,6 Гц, 2Н), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,26 (ш, 2Н), 7,32-7,38 (м, 2Н), 8,48-8,51 (м, 2Н).

30 Пример 521

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-4-фтор-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,27 (ш, 2Н), 2,94 (с, 3Н), 3,30 (ш, 5Н), 3,61-3,91 (м, 5Н), 4,03-4,10 (м, 3Н), 4,62 (ш, 2Н), 6,86-6,90 (м, 2Н), 7,24-7,26 (м, 2Н), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,56 (ш, 2Н), 8,00 (ш, 2Н), 8,82

(ш, 2H) .

Пример 522

Синтез N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-3,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,97 (ш, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,78 (ш, 4H), 2,94 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,43-3,81 (м, 5H), 4,04 (ш, 2H), 4,07-4,20 (м, 1H), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H), 7,09-7,26 (м, 5H), 7,32 (ш, 2H), 8,48-8,51 (м, 2H) .

Пример 523

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-3,N-диметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32 (ш, 5H), 2,94 (с, 3H), 3,30 (ш, 5H), 3,61-3,91 (м, 5H), 4,02-4,11 (м, 3H), 4,62 (ш, 2H), 6,89-6,90 (м, 2H), 7,20-7,31 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,05 (ш, 2H), 8,83 (ш, 2H) .

Пример 524

Синтез 2-диметиламино-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-

илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) -N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
5 487, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,99
10 (ш, 2H), 2,76 (с, 6H), 2,74-2,89 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 3,36 (с,
3H), 3,53-3,83 (м, 5H), 3,95-4,21 (м, 3H), 6,67-6,75 (м, 2H),
15 6,85-6,97 (м, 2H), 7,10-7,24 (м, 3H), 7,40-7,42 (м, 2H), 8,53-
8,55 (м, 2H).

Пример 525

20 Синтез тригидрохлорида 2-диметиламино-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-
триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) -N-метилбензамида
25

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

30 ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32
10 (ш, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,94 (с, 3H), 3,01 (ш, 7H), 3,64-3,70 (м,
35 1H), 3,93 (ш, 2H), 4,03-4,14 (м, 3H), 4,69 (ш, 2H), 6,85-6,93
(м, 2H), 7,12 (ш, 1H), 7,23 (ш, 2H), 7,39-7,42 (м, 2H), 8,22 (ш,
40 2H), 8,92 (ш, 2H).

Пример 526

45 Синтез тригидрохлорида 3-диметиламино-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-
триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) -N-метилбензамида

50 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
487, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

5 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,34
(ш, 2H), 2,96 (с, 3H), 3,05 (с, 6H), 3,31 (с, 3H), 3,43 (ш, 2H),
3,58-3,69 (м, 1H), 3,94 (ш, 2H), 4,01-4,10 (м, 1H), 4,13 (ш,
10 2H), 4,68 (ш, 2H), 4,81 (ш, 2H), 6,88-6,93 (м, 2H), 7,18 (ш,
1H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,47 (ш, 3H), 8,47 (ш, 2H), 9,03
15 (ш, 2H).

Пример 527

Синтез тригидрохлорида 4-диметиламино-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-
20 триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамид

25 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
487, синтезируют целевое соединение.

Белое твердое вещество.

30 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31
(ш, 2H), 3,00 (ш, 9H), 3,22-3,48 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,61-
35 3,70 (м, 1H), 3,89 (ш, 2H), 3,99-4,14 (м, 3H), 4,80 (ш, 2H),
6,87-6,93 (м, 2H), 7,12 (ш, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,48
40 (ш, 2H), 8,46 (ш, 2H), 9,03 (ш, 2H).

Пример 528

Синтез фуран-2-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
45 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) метиламид

50 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,88-
 1,96 (м, 2H), 2,65-2,80 (м, 4H), 3,14 (с, 3H), 3,39 (с, 3H),
 3,61-3,75 (м, 5H), 4,01 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,04-4,22 (м, 1H),
 6,45-6,48 (м, 1H), 6,67-6,69 (м, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц,
 1H), 6,99 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26
 (м, 2H), 7,60 (ш, 1H), 8,49-8,50 (м, 2H).

Пример 529

Синтез дигидрохлорида фуран-2-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-
 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29
 (ш, 2H), 3,10-3,40 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,59-3,70 (м, 1H),
 3,80-4,11 (м, 7H), 4,70 (ш, 2H), 6,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,88
 (дд, J=2,7, 9,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J=3,3
 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,86 (ш, 1H), 8,38 (ш, 2H),
 8,94 (ш, 2H).

Пример 530

Синтез тиофен-2-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-
 триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
 7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,86-
 1,96 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 4H), 3,14 (с, 3H), 3,38 (с, 3H),
 3,62-3,77 (м, 5H), 4,01 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,03-4,20 (м, 1H),
 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H), 7,01-7,03
 (м, 1H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,30-7,32
 (м, 1H), 7,59-7,61 (м, 1H), 8,48-8,50 (м, 2H).

Пример 531

Синтез дигидрохлорида тиофен-2-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-
 этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26
 (ш, 3H), 3,23 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,64-3,70 (м, 3H), 3,80 -
 3,93 (м, 2H), 4,02-4,08 (м, 3H), 4,59 (ш, 2H), 6,85-6,89 (м,
 2H), 7,14 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (ш, 1H), 7,79
 (ш, 1H), 7,95 (ш, 2H), 8,80 (ш, 2H).

Пример 532

Синтез фуран-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,87-
 1,98 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
 5 3,53-3,70 (м, 5H), 3,99 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,01-4,21 (м, 1H),
 6,56 (с, 1H), 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц,
 1H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,39 (ш, 1H),
 10 7,66 (ш, 1H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Пример 533

15 Синтез дигидрохлорид фуран-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-
 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 20 илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 25 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26
 30 (ш, 2H), 3,14 (ш, 3H), 3,31 (с, 5H), 3,62-3,70 (м, 3H), 3,87 (ш,
 2H), 4,03-4,09 (м, 3H), 4,61 (ш, 2H), 6,74 (ш, 1H), 6,85-6,90
 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,09 (ш, 2H),
 35 8,14 (ш, 1H), 8,85 (ш, 2H).

Пример 534

40 Синтез тиофен-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-
 триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
 7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) метиламида

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,84 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,88-

1,97 (м, 2H), 2,62-2,78 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 3,37 (с, 3H),
 3,51-3,73 (м, 5H), 3,99 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,01-4,21 (м, 1H),
 5 6,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1H), 7,13-7,26
 (м, 4H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,43-7,44 (м, 1H), 8,48-8,50 (м,
 2H).

Пример 535

Синтез дигидрохлорида тиофен-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-
 15 этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино}этил) метиламида

20 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

25 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28
 (ш, 2H), 3,06 (ш, 5H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 3H), 3,87 (ш,
 30 2H), 4,03-4,09 (м, 3H), 4,61 (ш, 2H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,28
 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58-7,60 (м, 1H), 7,91 (ш,
 1H), 8,06 (ш, 2H), 8,84 (ш, 2H).

Пример 536

Синтез циклогексанкарбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-
 40 триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-
 7-илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил) метиламида

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,83 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,50-
 1,81 (м, 10H), 1,88-2,00 (м, 2H), 2,39 (ш, 1H), 2,60-2,78 (м,

4Н), 2,93 (с, 3Н), 3,37 (с, 3Н), 3,43 (ш, 2Н), 3,61-3,74 (м, 3Н), 3,91-4,21 (м, 3Н), 6,67 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=2,8 и 9,0 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,24-7,26 (м, 2Н), 8,48 (ш, 2Н).

Пример 537

10

Синтез дигидрохлорида циклогексанкарбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-

15

бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-

илметиламино}этил) метиламида

20

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

25

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,08-1,28 (м, 6Н), 1,32 (с, 3Н), 1,66 (ш, 4Н), 2,26 (ш, 2Н), 2,55 (ш, 1Н), 3,03 (с, 3Н), 3,21 (ш, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,64-3,71 (м, 3Н), 4,02-4,10 (м, 5Н), 4,59 (ш, 2Н), 6,87-6,92 (м, 2Н), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,09 (ш, 2Н), 8,86 (ш, 2Н).

30

Пример 538

35

Синтез бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-

40

бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-

илметиламино}этил) метиламида

45

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 487, синтезируют целевое соединение.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50

0,84 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,52 (с, 3Н), 1,88-1,94 (м, 2Н), 2,62-2,75 (м, 4Н), 2,94 (с, 3Н), 3,36 (с, 3Н),

3,51 (ш, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,61-3,77 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,2
Гц, 2H), 3,95-4,20 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 6,67 (д, J=2,8 Гц,
5 1H), 6,72-6,79 (м, 2H), 6,83-6,88 (м, 2H), 7,15 (д, J=9,0 Гц,
1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 8,47-8,50 (м, 2H).

Пример 539

10 Синтез дигидрохлорида бензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты (2-
{ [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
15 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
илметиламино}этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
20 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

25 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32
(ш, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,31 (ш, 5H), 3,62-3,71 (м, 3H), 4,02-
4,09 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,06 (с, 2H), 6,86-7,06 (м, 5H),
30 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,29 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

Пример 540

35 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{ [2-(2-оксо-2H-
пиридин-1-ил) этил] пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дион

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Светло-коричневое аморфное вещество

45 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26
50 (ш, 2H), 3,24 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,64-3,73 (м, 1H), 4,01-
4,09 (м, 5H), 4,37 (ш, 2H), 4,70 (ш, 2H), 6,28 (т, J=6,5 Гц,

1Н), 6,41 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,89 (дд, J=2,5, 9,0 Гц, 1Н), 6,93
 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,42-7,47 (м, 1Н),
 5 7,78 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 8,34 (ш, 2Н), 8,98 (ш, 2Н).

Пример 541

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 10 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-2-метокси-N-

15 метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

20 Белый порошок.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,33
 25 (ш, 2Н), 2,79 (с, 3Н), 3,21-3,44 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,53-
 3,64 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,90-4,15 (м, 7Н), 4,76 (ш, 2Н),
 30 6,84-7,14 (м, 4Н), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,38-7,44 (м, 2Н),
 8,36 (ш, 2Н), 8,99 (ш, 2Н).

Пример 542

35 Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-
 40 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метил-2-

трифторметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 45 487, синтезируют целевое соединение.

Бледно-желтый порошок.

50 ¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,36

(ш, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,30-3,43 (м, 5H), 3,61-3,70 (м, 1H),
 3,85 (ш, 2H), 4,00-4,19 (м, 5H), 4,81 (ш, 2H), 6,84-6,95 (м,
 5 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62-7,69 (м, 2H), 7,76 (т, J=7,7
 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,44 (ш, 2H), 9,01 (ш, 2H).

Пример 543

10 Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 15 илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метил-3-
 трифторметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 20 487, синтезируют целевое соединение.

Бледно-желтое аморфное вещество

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

25 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,36
 (ш, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,25-3,33 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,37-
 30 3,45 (м, 2H), 3,61-3,73 (м, 1H), 3,97 (ш, 2H), 4,00-4,13 (м,
 1H), 4,13 (ш, 2H), 4,82 (ш, 2H), 6,89-6,94 (м, 2H), 7,40 (д,
 J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 2H), 7,91
 35 (с, 1H), 8,47 (ш, 2H), 9,02 (ш, 2H).

Пример 544

40 Синтез дигидрохлорида 2-циано-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
 илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

50 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31

(ш, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,16-3,45 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,50-
 3,75 (м, 3H), 3,90-4,15 (м, 5H), 4,71 (ш, 2H), 6,82-6,94 (м,
 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,74 (ш, 1H),
 7,78-7,80 (м, 1H), 7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,29 (ш, 2H), 8,94
 (ш, 2H).

Пример 545

Синтез дигидрохлорида 4-циано-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31
 (ш, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,21-3,40 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,50 -
 3,75 (м, 1H), 3,93 (ш, 2H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,69 (ш, 2H),
 6,87-6,92 (м, 2H), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц,
 2H), 7,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,28 (ш, 2H), 8,94 (ш, 2H).

Пример 546

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метил-2-тиофен-2-
 илацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26
 (ш, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,22 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,45-3,63 (м,
 5 3H), 3,67-3,86 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,98-4,10 (м, 3H), 4,62
 (ш, 2H), 6,87-6,97 (м, 4H), 7,36-7,39 (м, 2H), 8,20 (ш, 2H),
 8,90 (ш, 2H).

10

Пример 547

Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
 15 диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
 илокси)пропил]пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метил-2-тиофен-3-
 илацетамида

20

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

25

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

30

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25
 (ш, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,22 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,49-3,80 (м,
 7H), 3,95-4,10 (м, 3H), 4,62 (ш, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 6,99-
 7,01 (м, 1H), 7,25 (ш, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,44-7,46
 35 (м, 1H), 8,21 (ш, 2H), 8,91 (ш, 2H).

Пример 548

40

Синтез тригидрохлорида тиазол-4-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-
 45 этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]пиридин-4-
 илметиламино}этил) метиламида

45

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

50

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31
 5 (ш, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,23-3,40 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,61-
 3,80 (м, 3H), 3,95-4,11 (м, 5H), 4,66 (ш, 2H), 6,89-6,92 (м,
 2H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,23-8,32 (м, 3H), 8,96 (ш, 2H),
 10 9,15-9,17 (м, 1H).

Пример 549

15 Синтез трихлорида изоксазол-5-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-этил-
 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 20 илметиламино} этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

25

Белое твердое вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

30 0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29
 (ш, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,25 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,55-3,77 (м,
 3H), 3,81-4,10 (м, 5H), 4,69 (ш, 2H), 6,87-6,93 (м, 2H), 7,04
 35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,30 (ш, 2H), 8,75-
 8,76 (м, 1H), 8,95 (ш, 2H).

40

Пример 550

Синтез тригидрохлорида 5-метил-изоксазол-3-карбоновой кислоты
 (2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 45 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино} этил) метиламида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

50

Белое твердое вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,27
(ш, 2H), 2,46 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 3,21-3,47 (м, 2H), 3,32 (с,
3H), 3,50-3,95 (м, 5H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,67 (ш, 2H), 6,50
(с, 1H), 6,87-6,93 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,24 (ш,
2H), 8,93 (ш, 2H).

Пример 551

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-
с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 118-119°C.

Пример 552

Синтез дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4Н-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,32 (3H, с), 2,20-
2,43 (2H, м), 3,08-3,40 (5H, м), 3,43-4,68 (10H, м), 6,82-6,94
(4H м), 7,41 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,70-7,75 (2H, м), 7,92 (1H, д,
 $J=1,9$ Гц), 8,36-8,48 (1H, м), 8,74-8,80 (1H, м), 8,94-9,02 (1H,

м)

Пример 553

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
фуро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[б][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,16 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 1,88-
1,93 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,70 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,86 (2H, т,
J=6,2 Гц), 3,39 (3H, с), 3,68-3,75 (3H, м), 3,86 (2H, т, J=6,1
Гц), 4,07 (2H, т, J=6,1 Гц) 4,14-4,21 (1H, м), 6,36 (1H, д,
J=7,3 Гц), 6,52 (1H, с), 6,62 (1H, с), 6,67 (1H, дд, J=9,0, 2,8
Гц), 7,00 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,7, 4,9 Гц), 7,17
(1H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,42 (1H, д, J=4,8
Гц), 8,48 (1H, с)

Пример 554

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-2Н-
хиолин-1-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[б][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 2,18-
2,39 (2H, м), 3,04-3,79 (7H, м), 3,99-4,28 (3H, м), 4,42-4,94

(5H, м), 6,66 (1H, д, J=9,5 Гц), 6,78-6,97 (2H, м), 7,32 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,63 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,70-
 5 7,84 (3H, м), 8,00 (1H, д, J=9,5 Гц), 8,39-8,52 (1H, м), 8,73-
 8,82 (1H, м), 8,99 (1H, с).

Пример 555

10

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-
 3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)этил]пиридин-3-

15

илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

20

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

25

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

30

0,75 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 2,15-
 2,40 (2H, м), 2,57 (2H, т, J=8,2 Гц), 2,89 (2H, т, J=7,7 Гц),
 3,08-3,96 (8H, м), 3,99-4,22 (3H, м), 4,29-4,51 (2H, м), 4,51-
 4,80 (2H, м), 6,86-6,94 (2H, м), 7,00-7,06 (1H, м), 7,20-7,32
 (3H, м), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,72-7,85 (1H, м), 8,46-8,60
 35 (1H, м), 8,79-8,84 (1H, м), 9,04 (1H, с).

Пример 556

40

Синтез 7-(3-{[2-(7-бром-1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]пиридин-
 4-илметиламино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

45

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

50

Бледно-желтый порошок.

Температура плавления 146-147°C.

Пример 557

Синтез 1-этил-7-(3-{(2-гидроксипиридин-4-илметил)-[2-(7-оксо-7Н-
 5 фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

15 Температура плавления 160,5-161,5°C.

Пример 558

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-
 20 метилпиридин-4-илметил)-(2-пиридин-3-ил-этил)амино]пропокси}-
 1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

25 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

30 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, c), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,31 (3H, c), 1,68-
 2,48 (2H, м), 2,64 (3H, c), 2,70-4,25 (6H, м), 3,30 (3H, c),
 35 3,43 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,66 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,05 (1H,
 дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,23-4,99 (2H, шс), 6,80-7,00 (2H, м), 7,40
 40 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48-8,23 (3H, м), 8,32 (1H, шс), 8,50-9,00
 (1H, м), 8,74 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,80 (1H, c), 12,00 (1H, шс).

Пример 559

Синтез дигидрохлорид N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метил-4-
 трифторметилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

Бесцветное аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,30
 (ш, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,11-3,30 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,59-
 3,69 (м, 3H), 4,02 (ш, 2H), 4,01-4,15 (м, 3H), 4,63 (ш, 2H),
 6,82-6,90 (м, 2H), 7,39 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,55-8,02 (м, 6H),
 8,81 (ш, 2H).

Пример 560

Синтез дигидрохлорид 3-циано-N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-
 2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-
 илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино}этил)-N-метилбензамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

Бесцветное аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32
 (ш, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,15-3,28 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,55-
 3,70 (м, 3H), 3,87 (ш, 2H), 4,00-4,12 (м, 3H), 4,58 (ш, 2H),
 6,86-6,90 (м, 2H), 7,39 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H),
 7,73-8,14 (м, 5H), 8,84 (ш, 2H).

Пример 561

Синтез тригидрохлорид 1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-
 5 этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 илметиламино}этил) метиламида

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

15 Бесцветное аморфное вещество.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,73 (с, 3Н), 0,99 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,31 (с, 3Н), 2,32
 20 (ш, 2Н), 3,06 (ш, 3Н), 3,28 (ш, 3Н), 3,43 (ш, 2Н), 3,61-3,69 (м,
 3Н), 4,01-4,11 (м, 5Н), 4,67 (ш, 2Н), 6,84-6,89 (м, 2Н), 7,20-
 7,24 (м, 1Н), 7,33-7,36 (м, 1Н), 7,40-7,44 (м, 1Н), 7,61-7,63
 25 (м, 1Н), 8,04 (ш, 3Н), 8,83 (ш, 2Н), 13,7 (ш, 1Н).

Пример 562

30 Синтез дигидрохлорид 1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (2-{[3-(1-
 этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4] diazepин-7-илокси) пропил] пиридин-4-
 35 илметиламино}этил) метиламида

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 487, синтезируют целевое соединение.

Бесцветное аморфное вещество.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

45 0,75 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,26
 (ш, 2Н), 3,10-3,25 (м, 5Н), 3,31 (с, 3Н), 3,57-3,69 (м, 3Н),
 3,87 (ш, 2Н), 4,02-4,08 (м, 3Н), 4,60 (ш, 2Н), 6,15 (с, 1Н),
 50 6,63 (ш, 1Н), 6,83-6,94 (м, 3Н), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,99

(ш, 2H), 8,81 (ш, 2H).

Пример 563

5 Синтез тригидрохлорид N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-
илокси) пропил] пиридин-4-илметиламино} этил)-N-метилникотинамид

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
487, синтезируют целевое соединение.

15 Бесцветное аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33
20 (ш, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,43 (ш, 2H), 3,53-3,70 (м,
3H), 3,93-4,20 (м, 5H), 4,84 (ш, 2H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,40
25 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78 (ш, 1H), 8,28 (ш, 3H), 8,80 (ш, 1H),
8,94 (ш, 3H).

Пример 564

30 Синтез 1-этил-7-(3-{(2-гидроксипиридин-4-илметил)-[2-(1-оксо-1H-
изохинолин-2-ил) этил] амино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

35 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

40 Белый порошок.

Температура плавления 155-156°C.

Пример 565

45 Синтез дигидрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-
фуоро[3,2-c] пиридин-5-ил) этил] пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
50 1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7

и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Бесцветное твердое вещество.

5 Температура плавления 149-153°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

10 0,76 (3H, c), 1,32 (3H, c), 1,73-2,42 (2H, м), 3,30 (3H, c), 3,32 (3H, c), 2,80-3,50 (4H, м), 3,83-4,81 (6H, м), 6,65-6,90 (3H, м), 6,94 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=8,9$ Гц),
15 7,71 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 7,95-8,35 (2H, м), 8,60-9,03 (2H, м).

Пример 566

20 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиримидин-5-илметиламино}пропокси)-
25 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

30 Белый порошок.

Температура плавления 154°C.

Пример 567

35 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-метилпиридин-3-
40 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
диона

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

50 Температура плавления 128-129°C.

Пример 568

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4Н-тиено[3,2-
 5 с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Порошок цвета слоновой кости.

15 Температура плавления 114°C.

Пример 569

Синтез дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-
 20 оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(3-метилпиридин-4-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 25 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

30 Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,02 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,78-
 35 2,08 (2H, м), 2,27-2,46 (5H, м), 2,60-3,07 (3H, м), 3,31 (3H,
 с), 3,62-3,77 (2H, м), 3,79-5,39 (8H, м), 6,39-6,58 (1H, м),
 40 6,58-6,74 (1H, м), 6,80-6,90 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц),
 7,45-7,59 (1H, м), 7,61-7,95 (1H, м), 8,30-8,61 (1H, м), 8,64-
 8,81 (1H, м)

Пример 570

Синтез дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-
 50 оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-метилпиридин-4-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,33 (3H, c), 2,03-
2,38 (2H, м), 2,39 (3H, c), 2,55-2,78 (3H, м), 3,00-3,54 (5H,
м), 3,62-3,71 (1H, м), 3,89-4,18 (5H, м), 4,26-4,64 (4H, м),
6,55 (1H, c), 6,67-6,76 (1H, м), 6,77-6,93 (2H, м), 7,39 (1H, д,
 $J=9,0$ Гц), 7,58-7,64 (1H, м) 7,79-8,25 (2H, м), 8,60-8,78 (1H,
м).

Пример 571

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(5-хлорпиридин-2-илметил)-[2-(2-
метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с] пиридин-5-ил) этил] амино}пропокси)-1-
этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,32 (3H, c), 2,20-
2,32 (2H, м), 2,40 (3H, c), 3,31 (3H, c) 3,37-3,46 (2H, м),
3,49-3,58 (2H, м), 3,60-3,71 (1H, м), 3,99-4,69 (7H, м), 6,56
(1H, c), 6,78 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 6,86-6,90 (2H, м), 7,38-7,43
(1H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,68-7,73 (1H, м) 8,04-8,09
(1H, м), 8,54 (1H, c).

Пример 572

Синтез 1-этил-7-(3-{(6-метоксипиридин-3-илметил)-[2-(2-метил-4-

оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] amino } пропокси) -3, 3, 5-
 триметил-1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 114-116°C.

Пример 573

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
 фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] - (4-метилпиридин-3-
 илметил) amino } пропокси)-1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 147-148°C.

Пример 574

Синтез 1-этил-7-(3-{(6-метоксипиридин-3-илметил) - [2-(4-оксо-4Н-
 фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] amino } пропокси) -3, 3, 5-триметил-1, 5-
 дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 111-113°C.

Пример 575

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил) -
 [2-(4-оксо-4Н-фуоро [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] amino } пропокси) -1, 5-

дигидробензо [b] [1, 4] diaзепин-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
5 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 111-114°C.

Пример 576

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-(3-{ [2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
15 ил) этил] пиридин-2-илметиламино } пропоксид) -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diaзепин-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
20 синтезируют целевое соединение.

Белое твердое вещество.

Температура плавления 94, 6-95, 4°C.

Пример 577

Синтез тригидрохлорида 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-{ 3-[(2-пиридин-3-
30 ил-этил) хинолин-4-илметиламино] пропоксид } -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diaзепин-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
35 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 139-143°C.

Пример 578

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-(3-{ (4-метилпиридин-3-илметил) -
45 [2-(7-оксо-7H-фуран [2, 3-с] пиридин-6-ил) этил] амино } пропоксид) -1, 5-
дигидробензо [b] [1, 4] diaзепин-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

5 Температура плавления 123-124°C.

Пример 579

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(4-оксо-4Н-
10 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-пиридин-3-ил-
этил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

20 ¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,64 (3H, с), 0,96 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,29 (3H, с), 2,21
25 (2H, квин, J=2,8 Гц), 3,25 (3H, с), 3,27-3,35 (2H, м), 3,55 (2H,
т, J=7,0 Гц), 3,57-3,69 (3H, м), 3,71 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,02
(1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,12 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,38-4,53 (2H,
30 м), 6,75 (1H, с), 6,81-6,93 (3H, м), 7,33 (1H, д, J=9,0 Гц),
7,50 (1H, д, 7,5 Гц), 7,58-7,65 (1H, м), 7,77-7,90 (1H, м),
8,30-8,40 (1H, м), 8,57 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,61 (1H, с).
35

Пример 580

Синтез гидрохлорида 1-этил-7-(3-{(4-метокси-бензил)-[2-(4-оксо-
40 4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-3,3,5-триметил-
1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

45 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

50 Температура плавления 116,3-120°C (разл.).

Пример 581

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(6-метилпиридин-3-илметил)-
 5 [2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

15 Температура плавления 120-122°C.

Пример 582

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
 20 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(6-метилпиридин-3-
 илметил)амино}пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 25 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

30 Белый порошок.

Температура плавления 136-138°C.

Пример 583

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(6-метилпиридин-3-илметил)-
 [2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
 40 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

45 Белый порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

50 0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, с), 1,86-
 1,95 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,70 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,85 (2H, т,

J=6,2 Гц), 3,39 (3H, с), 3,63 (2H, с), 3,65-3,75 (1H, м), 3,86
 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,06 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14-4,22 (1H, м),
 5 6,41 (1H, дд, J=7,4, 0,8 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,67 (1H,
 дд, J=9,0, 2,4 Гц), 6,90-6,95 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=7,4 Гц),
 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,35-7,42 (1H м), 7,47 (1H, д, J=2,1
 10 Гц), 8,31 (1H, д, J=1,8 Гц).

Пример 584

15 Синтез тригидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 ил-этил) хинолин-5-илметиламино] пропоксид}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

20 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

25 Бледно-желтое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,66 (3H, с), 0,97 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,30 (3H, с), 2,12-
 30 2,37 (2H, м), 3,25 (3H, с), 3,36-3,57 (4H, м), 3,57-3,74 (3H,
 м), 3,93-4,10 (3H, м), 5,08 (2H, с), 6,69 (1H, дд, J=9,0 и 2,8
 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,93 (1H,
 35 дд, J=8,0 и 5,8 Гц), 7,98-8,13 (3H, м), 8,23 (1H, д, J=8,3 Гц),
 8,43 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,63 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,67 (1H, с),
 40 9,04-9,13 (1H, м), 9,23 (1H, д, J=8,7 Гц).

Пример 585

Синтез дигидрохлорида 5-этил-1,3,3-триметил-7-(3-{ [2-(1-оксо-
 45 5,6,7,8-тетрагидро-1H-изохинолин-2-ил) этил] пиридин-4-
 илметиламино} пропоксид)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
 диона

50 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,49-
1,74 (4H, м), 2,03-2,40 (4H, м), 2,90-3,41 (4H, м), 3,32 (3H,
с), 3,56-4,84 (10H, м), 6,02 (1H, д, J=6,8 Гц), 6,79-7,00 (2H,
м), 7,31-7,57 (2H, м), 7,93-8,25 (2H, м), 8,68-9,08 (2H, м).

Пример 586

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метил-2H-пиразол-3-
илметил)-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 96-99°C.

Пример 587

Синтез дигидрохлорида 7-{3-[бензотиазол-2-илметил-(2-пиридин-3-
ил-этил)амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидро-
бензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,60 (3H, с), 0,95 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,28 (3H, с), 2,06-
2,37 (2H, м), 3,07 (3H, с), 3,34-3,43 (2H, м), 3,47-3,56 (2H,
м), 3,59 (1H, дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 3,63-3,73 (2H, м), 3,98 (1H,
дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,03-4,16 (2H, м), 4,85 (1H, д, J=15,2 Гц),

4,89 (1H, д, J=15,2 Гц), 6,51 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,71 (1H, дд,
J=9,1 и 2,8 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,38-7,53 (2H, м), 7,83
5 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,87 (1H, дд, J=8,0 и 5,8 Гц), 7,91 (1H, д,
J=8,0 Гц), 8,43 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,56 (1H, д, J=5,8 Гц), 8,66
(1H, с).

10

Пример 588

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(5-метилпиридин-3-илметил)-
15 [2-(7-оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
20 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

25 Температура плавления 130-131°C.

Пример 589

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
30 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(5-метилпиридин-3-
илметил)амино}пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

35

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

40 Белый порошок.

Температура плавления 125-127°C.

Пример 590

45

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(4-метилпиридин-3-илметил)-
[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
50 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,91-
2,01 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,76 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,87 (2H, т,
J=6,5 Гц), 3,39 (3H, с), 3,65-3,74 (3H, м), 3,91 (2H, т, J=6,2
Гц), 4,02 (2H, т, J=6,4 Гц) 4,11-4,22 (1H, м), 6,41 (1H, д,
J=7,3 Гц), 6,65 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,70 (1H, дд, J=8,9, 2,7 Гц),
6,91-6,97 (3H, м), 7,17 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,47 (1H, д, J=2,0
Гц), 8,32 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,40 (1H, с).

Пример 591

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил)-
[2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 115-117°C.

Пример 592

Синтез тригидрохлорида 7-{3-[(2,5-диметил-2H-пиразол-3-илметил)-
(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (D₂O) δ ч./млн.:

0,70 (3H, с), 0,97 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,30 (3H, с), 2,06

(3H, c), 2,13-2,30 (2H, m), 3,29 (3H, c), 3,30-3,37 (2H, m),
 3,37-3,48 (2H, m), 3,48-3,68 (3H, m), 3,73 (3H, c), 4,03 (1H,
 5 дкв, J=7,0, 7,0 Гц), 4,09 (2H, т, J=5,4 Гц), 4,53 (2H, c), 6,30
 (1H, c), 6,84 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,87 (1H, дд, J=9,0 и 2,7 Гц),
 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,0 и 5,9 Гц)), 8,44
 10 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,64 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,66 (1H, c).

Пример 593

15 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(4-метил-
 тиазол-5-илметил)-(2-пиридин-3-ил-этил)амино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

20 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

25 Белый порошок.

Температура плавления 175-185°C.

Пример 594

30 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(5-метилпиридин-3-илметил)-
 [2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-c]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
 35 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

40 Белый порошок.

Температура плавления 128-129°C.

Пример 595

45 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил)-
 [2-(4-оксо-4H-тиено[3,2-c]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
 50 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

5 Температура плавления 95-98°C.

Пример 596

10 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
фуро[3,2-с]пиридин-5-ил) этил] - (2-метил-2Н-пиразол-3-
илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
15 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

20 Белый порошок.

Температура плавления 119-121°C.

25 Пример 597

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-илметил) -
[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил) этил] амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-
30 триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

40 0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,32 (3H, c), 2,22-
2,38 (5H, м), 3,20-3,41 (5H, м), 3,41-3,49 (2H, м), 3,72 (3H,
с), 4,04-4,17 (4H, м), 4,26-4,38 (2H, м), 4,40-4,47 (2H, м),
45 6,74 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,88-6,95 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8,9
Гц), 7,51-7,56 (2H, м), 7,62 (1H, c), 7,66-7,78 (2H, м), 8,24
50 (1H, д, J=8,0 Гц).

Пример 598

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(6-метилпиридин-3-илметил)-
5 [2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

15 Температура плавления 140-142°C.

Пример 599

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(6-метилпиридин-3-илметил)-
20 [2-(4-оксо-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

25 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

30 Температура плавления 126-129°C.

Пример 600

35 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(6-метилпиридин-3-илметил)-
[2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

45 Белый порошок.

Температура плавления 120-122°C.

Пример 601

50 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил)-

[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 98-102°C.

Пример 602

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]тиазол-2-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 175-176°C.

Пример 603

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]оксазол-2-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 130-131°C.

Пример 604

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
 5 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]тиазол-5-илметиламино}пропокси) -
 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

15 Температура плавления 181-183°C.

Пример 605

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
 20 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]оксазол-5-илметиламино}пропокси) -
 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 25 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,83-
 1,90 (2H, м), 2,40 (3H, с), 2,65-2,75 (2H, м), 2,83-2,92 (2H,
 35 м), 3,40 (3H, с), 3,65-3,72 (1H, м), 3,79 (2H, с), 3,82-3,88
 (2H, м) 4,03-4,08 (2H, м), 4,10-4,22 (1H, м), 6,35 (1H, д, J=7,3
 40 Гц), 6,54 (1H, с), 6,63-6,73 (2H, м), 6,92 (1H, с), 7,09 (1H, д,
 J=7,4 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,74 (1H, с)

Пример 606

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
 45 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]тиазол-4-илметиламино}пропокси) -
 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

5 Температура плавления 136-137°C.

Пример 607

10 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]оксазол-4-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

20 Температура плавления 119-120°C.

Пример 608

25 Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{(2-этилпиридин-3-илметил)-[2-
(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-3,3,5-
триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

30 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,15-1,31 (3H, м),
40 1,33 (3H, c), 1,75-2,41 (2H, м), 2,93-3,26 (3H, м), 3,31 (3H,
c), 3,54-4,93 (11H, м), 6,58-7,03 (4H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9
Гц), 7,46-7,85 (2H, м), 7,90 (1H, c), 8,42-8,92 (2H, м).

45

50

Пример 609

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{(2-этилпиридин-3-илметил)-[2-
 5 (2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 10 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,15-1,31 (3H, м),
 1,32 (3H, с), 1,82-2,00 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,63-2,92 (2H,
 20 м), 2,93-3,20 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,51-4,88 (10H, м), 6,38-
 6,53 (2H, м), 6,54-6,92 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,40-
 7,77 (2H, м), 8,09-8,80 (2H, м).

Пример 610

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(4-оксо-4Н-
 30 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-пропилпиридин-3-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 35 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 0,90 (3H, т, J=6,7 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0
 45 Гц), 1,33 (3H, с), 1,51-1,72 (2H, м), 1,73-2,00 (2H, м), 2,61-
 3,12 (4H, м), 3,31 (3H, с), 3,33-4,10 (10H, м), 6,55-7,03 (4H,
 м), 7,39 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43-7,68 (2H, м), 7,85-7,95 (1H,
 50 м), 8,10-8,78 (2H, м).

Пример 611

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-
 5 оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-пропилпиридин-3-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

15 Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 0,91 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0
 20 Гц), 1,33 (3H, с), 1,55-1,76 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,51-2,88
 (2H, м), 2,90-3,19 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,55-4,81 (12H, м),
 6,42-6,70 (2H, м), 6,78-6,92 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц),
 25 7,43-7,88 (2H, м), 7,92-8,89 (2H, м).

Пример 612

30 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-
 ил-этил)тиазол-5-илметиламино]пропокси}-1,5-
 дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

35 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

40 Белый порошок.

Температура плавления 163-166°C.

Пример 613

45 Синтез дигидрохлорида 7-{3-[(2,5-диметил-оксазол-4-илметил)-(2-
 пиридин-3-ил-этил)амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 50 дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7

и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

5 0,74 (3H, c), 0,99 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,31 (3H, c), 2,20-
2,30 (2H, м), 2,36 (3H, c), 2,38 (3H, c), 2,70-3,85 (6H, м),
3,31 (3H, c), 3,66 (1H, дкв, $J=7,0, 7,0$ Гц), 4,05 (1H, дкв,
10 $J=7,0, 7,0$ Гц), 4,12 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,33 (2H, шс), 6,92 (1H,
дд, $J=8,9$ и $2,8$ Гц), 6,94 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=8,9$
Гц), 7,71 (1H, шс), 8,13 (1H, шс), 8,61-8,70 (1H, м), 8,72 (1H,
15 c), 10,60 (1H, шс).

Пример 614

20 Синтез дигидрохлорида N-(2-{[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-
диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-
илокси)пропил]-(2-пиридин-3-ил-
25 этил)амино]метил}фенил)етансульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
30 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

35 0,73 (3H, c), 0,99 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,30 (3H, c), 2,2-
2,35 (2H, м), 3,04 (3H, c), 3,05-3,95 (6H, м), 3,30 (3H, c),
3,65 (1H, дкв, $J=7,0, 7,0$ Гц), 4,04 (1H, дкв, $J=7,0, 7,0$ Гц),
40 4,04-4,20 (2H, м), 4,59 (2H, шс), 6,82-6,95 (2H, м), 7,33-7,50
(3H, м), 7,50-7,60 (1H, м), 7,60-7,75 (1H, м), 7,84 (1H, д,
 $J=6,8$ Гц), 7,96-8,16 (1H, м), 8,57-8,70 (1H, м), 8,68 (1H, шс),
45 10,37 (1H, шс).

Пример 615

50 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(4-{(2-

метилпиридин-3-илметил) - [2- (4-оксо-4Н-фуоро [3,2-с] пиридин-5-
ил) этил] амино } бутокси) -1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-
5 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

10 Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

15 0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,32 (3H, c), 1,62-
2,14 (4H, м), 2,39 (3H, c), 2,50-2,53 (3H, м), 2,73-3,08 (4H,
м), 3,14-4,85 (11H, м), 6,70-6,85 (1H, м), 6,86-7,02 (3H, м),
20 7,40 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,67-7,99 (3H, м), 8,51-9,03 (2H, м).

Пример 616

25 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{4-[[2-(2-метил-4-
оксо-4Н-фуоро [3,2-с] пиридин-5-ил) этил] - (2-метилпиридин-3-
илметил) амино] бутокси} -1,5-дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-
30 диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

35 Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

40 0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, c), 1,53-
2,15 (4H, м), 2,39 (3H, c), 2,42-2,96 (7H, м), 3,26-4,88 (11H,
м), 6,41-6,63 (1H, м), 6,65-6,84 (1H, м), 6,87-6,95 (2H, м),
45 7,40 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,52-7,89 (2H, м), 8,46-8,88 (2H, м).

Пример 617

50 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(4-{(2-
метилпиридин-3-илметил) - [2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-

ил) этил]амино}бутоксид)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,32 (3H, c), 1,60-
2,14 (4H, м), 2,47-3,08 (7H, м), 3,16-4,77 (11H, м), 6,58-6,80
(1H, м), 6,83-7,00 (2H, м), 7,39 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,43-7,62
(2H, м), 7,63-7,99 (3H, м), 8,12-8,30 (1H, м), 8,55-9,02 (2H,
м).

Пример 618

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(4-оксо-4H-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}бутоксид)-
1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,32 (3H, c), 1,42-
1,91 (4H, м), 3,31 (3H, c), 3,33-4,71 (12H, м), 6,63-6,98 (4H,
м), 7,39 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,61-7,70 (1H, м), 7,77-7,94 (3H,
м), 8,66-8,82 (2H, м).

Пример 619

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(2-метил-4-
 5 оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
 илметиламино}бутокси)-1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 10 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,31 (3H, с), 1,57-
 1,99 (4H, м), 2,49 (3H, с), 3,08-4,62 (15H, с), 6,53-6,58 (1H,
 20 м), 6,69-6,76 (1H, м), 6,86-6,94 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,8 Гц),
 7,58-7,65 (1H, м), 7,83-8,13 (2H, м), 8,72-8,89 (2H, м).

Пример 620

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(4-{[2-(1-оксо-1Н-
 изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}бутокси)-1,5-
 30 дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,32 (3H, с), 1,60-
 1,99 (4H, м), 3,07-4,70 (15H, м), 6,69 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,83-
 6,98 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,8 Гц) 7,48-7,55 (2H, м), 7,65-
 45 7,76 (2H, м), 7,82-8,12 (2H, м), 8,20 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,70-
 8,93 (2H, м).

Пример 621

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(2-хлорпиридин-3-илметил)-[2-(2-

метил-4-оксо-4Н-фуро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-
этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[*b*][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, с), 2,08-
2,33 (2H, м), 2,39 (3H, с), 3,17-4,85 (15H, м), 6,57 (1H, с),
6,70-6,94 (3H, м), 7,40 (1H, д, $J=9,0$ Гц) 7,42-7,74 (2H, м),
8,21-8,57 (2H, м).

Пример 622

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4Н-
тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2,4-диона

^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ ч./млн.:

0,87 (с, 3H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,81-
1,94 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,72 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,83-2,90
(м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,66-3,78 (м, 1H), 3,88 (т,
 $J=6,1$ Гц, 2H), 4,08-4,23 (м, 3H), 6,48 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,53-
6,62 (м, 3H), 6,96 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,07-7,08 (м, 2H), 7,19
(д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,28-8,32 (м, 2H).

Пример 623

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(3-метил-4-
оксо-4Н-фуро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,

синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,08
(ш, 2H), 2,22 (с, 3H), 3,20-3,40 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,53-
3,70 (м, 3H), 3,89-4,13 (м, 5H), 4,24 (ш, 2H), 6,67 (ш, 1H),
6,70-6,83 (м, 2H), 7,38 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,62 (ш, 2H), 7,89
(ш, 2H), 8,71 (ш, 2H).

Пример 624

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-метил-7-
оксо-7Н-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-4-
илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[*b*][1,4]дiazепин-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,10
(ш, 2H), 2,17 (с, 3H), 3,20-3,39 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,61-
3,72 (м, 3H), 3,83-4,11 (м, 5H), 4,16 (ш, 2H), 6,77 (ш, 1H),
6,85 (ш, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,31 (ш, 1H), 7,38 (д, $J=9,0$ Гц,
1H), 7,80 (ш, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,68 (ш, 2H).

Пример 625

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(2-бутилпиридин-3-илметил)-[2-(2-
метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-
этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[*b*][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ ч./млн.:

0,76 (3H, с), 0,86 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,02 (3H, т, J=7,0
 5 Гц), 1,21-1,40 (5H, м), 1,47-1,67 (2H, м), 1,83-2,06 (2H, м),
 2,39 (3H, с), 2,60-3,01 (6H, м), 3,17 (3H, с), 3,22-4,19 (8H, м)
 6,35-6,67 (2H, м), 6,69-6,92 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц)
 10 7,42-7,71 (2H, м), 8,17-8,42 (1H, м), 8,53-8,65 (1H, м).

Пример 626

15 Синтез дигидрохлорида 7-{3-[(2,4-диметилтиазол-5-илметил)-(2-
 пиридин-3-ил-этил)амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

20 Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

25 Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 0,99 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,31 (3H, с), 2,26
 30 (2H, шс), 2,39 (3H, с), 2,59 (3H, с), 3,11-3,61 (6H, м), 3,31
 (3H, с), 3,67 (1H, т, дкв=7,0, 7,0 Гц), 4,05 (1H, дкв, J=7,0,
 7,0 Гц), 4,09-4,17 (2H, м), 4,62 (2H, шс), 6,84-6,95 (2H, м),
 35 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,89 (1H, дд, J=7,8 и 5,6 Гц), 8,35 (1H,
 д, J=7,8 Гц), 8,76 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,84 (1H, с), 11,2 (1H,
 40 шс).

Пример 627

45 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-
 с]пиридин-5-ил)этил]пиридазин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

50 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,16 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, с), 1,87-
1,97 (2H, м), 2,73 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 2,87-2,95 (2H, м), 3,39
(3H, с), 3,66-3,77 (3H, м), 3,85 (2H, т, $J=5,9$ Гц), 4,10-4,24
(3H, м), 6,48 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 6,59 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,65
(1H, дд, $J=2,7$ и $9,0$ Гц), 6,95 (1H, т, $J=0,8$ Гц), 7,09 (1H, д,
 $J=7,4$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,25-7,28 (1H, м), 7,51 (1H,
д, $J=2,1$ Гц), 8,89 (1H, дд, $J=1,2$ и $5,2$ Гц), 9,08 (1H, с).

Пример 628

Синтез гидрохлорида N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-
(2-пиридин-3-илэтил)бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 4
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, с), 1,85-
1,97 (2H, м), 3,03 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,03-3,62 (4H, м), 3,31
(3H, с), 3,67 (1H, дкв, $J=7,0, 7,0$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=7,0$ Гц),
4,06 (1H, дкв, $J=7,0, 7,0$ Гц), 6,84-6,95 (2H, м), 7,41 (1H, д,
 $J=8,9$ Гц), 7,54-7,63 (2H, м), 7,63-7,72 (1H, м), 7,75-7,84 (2H,
м), 7,84-7,92 (1H, м), 8,34 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 8,74 (1H, д,
 $J=5,2$ Гц), 8,78 (1H, шс).

Пример 629

Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(2,6-диметилпиридин-3-илметил)-[2-
(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-этил-

3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, c), 1,99-
3,04 (12H, м), 3,05-4,82 (11H, м), 6,55-7,04 (4H, м), 7,41 (1H,
д, J=8,9 Гц) 7,44-7,82 (2H, м), 7,91 (1H, c), 8,38-8,92 (1H, м).

Пример 630

Синтез 7-(3-{(2,6-диметилпиридин-3-илметил)-[2-(2-метил-4-оксо-
4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-
триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 114-116°C.

Пример 631

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-[2-(2-
метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 4,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 179,6-182,5°C.

Пример 632

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-метил-4-
оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-

илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,00 (ш, 2H), 2,16 (с, 3H), 3,21-3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,53-3,70 (м, 3H), 3,93 (ш, 4H), 4,00-4,19 (м, 3H), 6,70-6,81 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 7,37 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,45 (ш, 1H), 7,78 (ш, 2H), 7,93 (ш, 1H), 8,67 (ш, 2H).

Пример 633

Синтез гидрохлорида N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]-N-(2-пиридин-3-илэтил) бензамида

Бензоилхлорид (0,091 мл, 0,78 ммоль) добавляют к раствору в ацетонитриле (3 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-[3-(2-пиридин-3-илэтиламино)пропокси]-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона (0,39 г, 0,71 ммоль) и триэтиламина (0,12 мл, 0,86 ммоль), охлаждая на ледяной бане, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают жидкостной хроматографией среднего давления (силикагель, этилацетат:изопропиловый спирт=100:0-92:8). Очищенный продукт концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток растворяют в этилацетате (10 мл). Этанольный раствор 1N-HCl (0,65 мл) добавляют в полученный раствор и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток
 перекристаллизовывают из этилацетата с получением 0,28 г
 (выход: 54%) гидрохлорида N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси) пропил]-N-
 (2-пиридин-3-илэтил) бензамида в виде белого порошка.

Температура плавления 179-191°C.

Пример 634

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси) пропил]-N-[2-(1-
 оксо-1H-изохинолин-2-ил) этил] бензолсульфонамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 4,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 134-137°C.

Пример 635

Синтез [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-
 1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси) пропил]-[2-(1-оксо-1H-
 изохинолин-2-ил) этил] амида пиридин-3-сульфоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 4,
 синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 160-164°C.

Пример 636

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-метил-7-
 оксо-7H-тиено[2,3-с] пиридин-6-ил) этил] пиридин-4-
 илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,05
10 (ш, 2H), 2,24 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,63-
3,70 (м, 3H), 3,82 (ш, 4H), 3,95-4,10 (м, 1H), 4,25 (ш, 2H),
15 6,72 (ш, 1H), 6,80 (ш, 1H), 7,35-7,43 (м, 3H), 7,85 (ш, 2H),
8,07-8,11 (м, 1H), 8,66 (ш, 2H).

Пример 637

20 Синтез [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-
1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-[2-(2-метил-4-оксо-4H-
25 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амида пиридин-3-сульфоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 4,
синтезируют целевое соединение.

30 Белый порошок.

Температура плавления 163,3-166,3°C.

Пример 638

35 Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(2-{(2-
метилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-
40 ил)этил]амино}этокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 7
и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

45 Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

50 0,75 (3H, с), 1,02 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,33 (3H, с), 2,61
(3H, с), 2,77-3,05 (4H, м), 3,32 (3H, с), 3,48-3,71 (3H, м),

3,94-4,16 (5H, м), 6,63 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,83-6,91 (3H, м),
 7,39 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,65 (1H, т,
 5 J=6,2 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,34-8,38 (1H, м), 8,51 (1H,
 д, J=5,9 Гц).

Пример 639

10 Синтез 2 фосфата [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-
 15 3-илэтил)амида пиридин-3-сульфоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 4
 и Примера 458, синтезируют целевое соединение.

20 Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,89-
 25 2,08 (2H, м), 2,80-2,98 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,31-5,00 (8H,
 м), 6,84-6,96 (2H, м), 7,30 (1H, дд, J=8,0 и 4,8 Гц), 7,40 (1H,
 30 д, J=8,7 Гц), 7,54-7,74 (2H, м), 8,18-8,27 (1H, м), 8,42 (1H,
 дд, J=4,8 и 1,5 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,83 (1H, дд, J=4,8
 Гц, J=1,5 Гц), 8,99 (1H, д, J=1,8 Гц).

35 Пример 640

Синтез гидрохлорида [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
 40 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]-(2-
 пиридин-3-ил-этил)амида 2,4-диметил-тиазол-5-сульфоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера 4
 45 и Примера 6, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,89-
 50 2,25 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,08 (2H, т, J=7,0

Гц), 3,32 (3H, с), 3,32-3,90 (3H, м), 3,54 (2H, т, J=7,0 Гц),
 4,01 (2H, т, J=7,0 Гц), 4,01-4,20 (1H, м), 6,84-6,96 (2H, м),
 5 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,90 (1H, дд, J=8,0 и 5,4 Гц), 8,37 (1H,
 д, J=8,0 Гц), 8,75 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,82 (1H, с).

Пример 641

10 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-
 с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-1,5-
 15 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

20 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,81-
 1,93 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J=6,1 Гц, 2H),
 25 3,38 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,60-3,75 (м, 1H), 3,86 (т, J=6,0
 Гц, 2H), 4,05-4,21 (м, 3H), 6,55 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,60-6,68
 30 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,12-7,18
 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 8,35-8,37 (м,
 1H), 8,47 (с, 1H).

Пример 642

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(2-этил-4-оксо-4H-
 40 тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино}пропокси)-
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 45 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,5 Гц,
 50 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25 (ш, 2H), 2,87 (д, J=7,5 Гц, 2H), 3,20-

3,35 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,51-3,69 (м, 3H), 3,97-4,15 (м,
5Н), 4,28 (ш, 2H), 6,90 (ш, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,42 (д, J=9,0
Гц, 1H), 7,50-7,68 (м, 2H), 8,18 (ш, 1H), 8,73 (ш, 1H), 8,80 (ш,
1H).

Пример 643

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(7-метокси-2-оксо-3,4-
дигидро-2H-хинолин-1-ил) этил] пиридин-3-илметиламино}пропокси) -

3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,31
(ш, 2H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,77-2,82 (м, 2H), 3,28 (ш, 2H),
3,32 (с, 3H), 3,50-3,70 (м, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,01-4,14 (м,
3H), 4,43 (ш, 2H), 4,68 (ш, 2H), 6,60 (дд, J=2,0, 8,2 Гц, 1H),
6,79 (ш, 1H), 6,91 (дд, J=2,8, 9,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,8 Гц,
1H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (ш,
1H), 8,67 (ш, 1H), 8,87 (ш, 1H), 9,12 (ш, 1H).

Пример 644

Синтез [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-

1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]-[2-(1-оксо-1H-
изохинолин-2-ил) этил] амида 2,4-диметилтиазол-5-сульфоновой

кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 4,
синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

Температура плавления 76-84°C.

Пример 645

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-2-
 5 трифторметил-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-
 илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

15 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (т, J=7,5 Гц,
 3Н), 2,45-2,60 (м, 2Н), 3,20-3,35 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,59-
 20 3,70 (м, 3Н), 3,81 (ш, 4Н), 3,98-4,06 (м, 1Н), 4,13 (ш, 2Н),
 6,63-6,80 (м, 3Н), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,61-7,87 (м, 4Н),
 8,65 (ш, 2Н).

Пример 646

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-
 30 метилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-2-трифторметил-4Н-фуоро[3,2-
 с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

35 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

40 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3Н), 1,02 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 1,98
 (ш, 2Н), 2,74 (ш, 5Н), 3,20-3,35 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,55-
 45 3,69 (м, 3Н), 3,99-4,10 (м, 5Н), 6,70-6,90 (м, 3Н), 7,39 (д,
 J=9,0 Гц, 1Н), 7,76 (ш, 3Н), 8,26 (ш, 1Н), 8,59 (ш, 1Н).

Пример 647

50 Синтез дигидрохлорида 7-(3-{(2,4-диметилпиридин-3-илметил)-[2-

(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-этил-

3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[б][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,99 (ш, 2H), 2,43 (ш, 3H), 2,62 (ш, 3H), 2,73 (ш, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 3H), 3,90-4,10 (м, 5H), 6,59 (ш, 1H), 6,82-6,92 (м, 3H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,49 (ш, 2H), 7,87 (ш, 1H), 8,40 (ш, 1H).

Пример 648

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2-трифторметилпиридин-3-илметил)амино}пропокси)-1,5-дигидробензо[б][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,85-1,94 (м, 2H), 2,78 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,89 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,63-3,76 (м, 1H), 3,87-3,93 (м, 4H), 4,03-4,22 (м, 3H), 6,41-6,44 (м, 1H), 6,61 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=9,0$ и $2,7$ Гц, 1H), 6,94-6,95 (м, 1H), 7,01 - 7,08 (м, 2H), 7,19 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,50-7,51 (м, 1H), 7,79-7,81 (м, 1H), 8,46 (д, $J=3,6$ Гц, 1H).

Пример 649

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-

фуру [3, 2-с] пиридин-5-ил) этил] - (2-трифторметилпиридин-3-
илметил) амино] пропокс) -1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-
дио́на

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (с, 3H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,87-
1,95 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,78 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,88 (т,
 $J=6,2$ Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,63-3,76 (м, 1H), 3,86 (с, 2H),
3,92 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,05-4,22 (м, 3H), 6,34-6,37 (м, 1H),
6,53 (с, 1H), 6,63 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=9,0$ и $2,7$ Гц,
1H), 6,99 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,01-7,09 (м, 1H), 7,19 (д, $J=9,0$
Гц, 1H), 7,80-7,84 (м, 1H), 8,45 (д, $J=3,6$ Гц, 1H).

Пример 650

Синтез дигидрохлорида 1-Этил-3, 3, 5-триметил-7- (3- { [3- (2-метил-4-
оксо-4Н-фуру [3, 2-с] пиридин-5-ил) пропил] пиридин-4-
илметиламино} пропокс) -1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-
дио́на

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,22
(ш, 4H), 2,39 (с, 3H), 3,10 (ш, 2H), 3,21 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H),
3,45-3,70 (м, 1H), 4,01-4,10 (м, 5H), 4,58 (ш, 2H), 6,56 (с,
1H), 6,79 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$
Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,08 (ш, 2H), 8,82 (ш, 2H).

Пример 651

Синтез гидрохлорида пиразин-2-карбоновой кислоты [3-(1-этил-
 5 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-
 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-3-илэтил)амида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 10 45, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ ч./млн.:

0,75 (3H, c), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, c), 1,89-
 15 2,25 (2H, м), 3,00-3,23 (2H, м), 3,29 и 3,32 (3H, c), 3,32-3,78
 (4H, м), 3,78-3,95 (2H, м), 3,95-4,29 (2H, м), 6,67-6,80 (1H,
 20 м), 6,92-7,07 (1H, м), 7,36 и 7,42 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 7,80 и
 7,95 (1H, дд, $J=7,7$ и $5,6$ Гц), 8,14 и 8,48 (1H, д, $J=8,0$ Гц),
 8,52-9,02 (5H, м)

Пример 652

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(4-оксо-4Н-
 30 фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(2,4,6-триметилпиридин-3-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,76 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,33 (с, 3H), 2,00
 (ш, 2H), 2,36 (ш, 3H), 2,43-2,62 (м, 6H), 2,76 (ш, 4H), 3,33 (с,
 45 3H), 3,55-3,68 (м, 3H), 3,95 (ш, 2H), 4,03-4,11 (м, 3H), 6,59
 (ш, 1H), 6,80-6,94 (м, 3H), 7,27 (ш, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H),
 7,89 (с, 1H).

Пример 653

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 5 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-(2-
 пиридин-3-илэтил)никотинамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 10 459, синтезируют целевое соединение.

Белый порошок.

15 Температура плавления 135,5-138,1°C.

Пример 654

Синтез 2,5 фосфата N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
 20 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-
 пиридин-4-илметилникотинамида

Применяя подходящий исходный материал и методики Примера
 25 633 и Примера 458, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

30 0,75 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,82-
 2,27 (2H, м), 3,29 (3H, с), 3,36-3,52 (2H, м), 3,52-4,25 (4H,
 м), 4,57 и 4,78 (2H, с), 6,53-7,09 (2H, м), 7,09-7,56 (4H, м),
 35 7,69-8,05 (1H, м), 8,37-8,88 (4H, м).

Пример 655

Синтез гидрохлорида тиазол-4-карбоновой кислоты [3-(1-этил-
 3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-
 бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-3-илэтил)амида

45 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 45, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ ч./млн.:

50 0,74 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,89-

2,25 (2H, м), 2,87-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,31-4,27 (8H, м), 6,74-6,94 (1H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,28-7,47 (1H, м),
 5 7,65-7,94 (1H, м), 8,01 (1H, шс), 8,06-8,50 (1H, м), 8,50-8,94 (2H, м), 9,05-9,22 (1H, м).

Пример 656

10 Синтез 1,5 метансульфонат N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-

15 илокси) пропил]-2-пиридин-3-ил-N-пиридин-4-илметилацетамида

Гексафторфосфат

бензотриазол-1-

илокситрис (диметиламино) фосфония (BOP) (0,3 г, 0,68 ммоль)

20 добавляют к раствору в дихлорметане (6 мл) 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-4-илметил) амино] пропокси}-1,5-

25 дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона (0,39 г, 0,73 ммоль),

гидрохлорида 3-пиридилуксусной кислоты (0,14 г, 0,8 ммоль) и

триэтиламина (0,31 мл, 2,2 ммоль) при охлаждении на ледяной бане

30 и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом.

35 Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают жидкостной хроматографией

среднего давления (NH-силикагель, этилацетат:изопропиловый

40 спирт=100:0→91:9). Очищенный продукт концентрируют при

пониженном давлении, и полученный остаток растворяют в этаноле

(10 мл). К раствору добавляют метансульфоновую кислоту (0,047

45 мл, 0,72 ммоль) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

промывают диэтиловым эфиром декантированием с получением 0,17 г

50 (выход:35%) 1,5 метансульфоната N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-

диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepин-7-

илокси) пропил]-2-пиридин-3-ил-N-пиридин-4-илметилацетамида в
 виде бледно-желто-белого аморфного твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,73 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,32 (3H, с), 1,85-
 2,25 (2H, м), 2,35 (4,5H, с), 3,29 и 3,30 (3H, с), 3,30-3,97
 (2H, м), 3,97-4,27 (6H, м), 4,79 и 4,99 (2H, с), 6,82-7,04 (2H,
 м), 7,33-7,48 (1H, м), 7,54-7,95 (3H, м), 8,10-8,23 (1H, м),
 8,57-8,90 (4H, м).

Пример 657

Синтез гидрохлорид [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-
 3-илэтил)амида оксазол-4-карбоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 45, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,32 (3H, с), 1,98-
 2,25 (2H, м), 3,03-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,40-4,22 (8H,
 м), 6,74-7,05 (2H, м), 7,31-7,47 (1H, м), 7,75-8,03 (1H, м),
 8,32 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,37-8,60 (2H, м), 8,60-8,97 (2H, м).

Пример 658

Синтез гидрохлорид тиофен-3-карбоновой кислоты [3-(1-этил-3,3,5-
 триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-
 7-илокси)пропил]-(2-пиридин-3-илэтил)амида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 633, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ ч./млн.:

0,74 (3H, с), 1,00 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,32 (3H, с), 1,88-

2,25 (2H, м), 3,09 (2H, шс), 3,31 (3H, с), 3,32-4,30 (8H, м),
 6,64-7,18 (3H, м), 7,39 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=4,9 и
 5 2,9 Гц), 7,62 (1H, шс), 7,67-8,22 (1H, м), 8,22-8,18 (3H, м).

Пример 659

Синтез гидрохлорид [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
 10 тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-
 3-илэтил)амида фуран-2-карбоновой кислоты

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 633, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ч./млн.:

20 0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,32 (3H, с), 1,92-
 2,12 (2H, м), 3,01-3,21 (2H, м), 3,31 (3H, с), 3,30-3,90 (5H,
 м), 4,00-4,15 (3H, м), 6,56-6,62 (1H, м), 6,85-7,00 (3H, м),
 25 7,36-7,45 (1H, м), 7,78 (1H, с), 7,85-8,00 (1H, м), 8,38 (1H,
 шс), 8,74 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,82 (1H, шс).

30 Пример 660

Синтез 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(пиридин-4-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 35 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 40 77, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

45 0,87 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,92-2,10 (2H, м), 2,84 (2H, т,
 J=6,8 Гц), 3,39 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,85 (2H, с), 4,08 (2H,
 т, J=6,2), 6,71 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,80 (1H, дд, J=2,7 и 9,0
 Гц), 7,14 (1H, д, J=9,0), 7,20-7,34 (2H, м), 8,45-8,65 (2H, м).
 50

Пример 661

Синтез 1-этил-7-{2-гидрокси-3-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 5 ил) этиламино]пропокси}-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
 10 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

15 0,84 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 2,75-
 3,04 (2H, м), 3,11 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,78 (3H, c), 3,59-3,79
 (1H, м), 3,89-4,29 (6H, м), 6,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 6,68-6,86
 20 (2H, м), 7,11 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,43-
 7,57 (2H, м), 7,57-7,74 (1H, м), 8,42 (1H, д, $J=8,2$ Гц).

Пример 662

25 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридин-3-
 илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 30 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 77, синтезируют целевое соединение.

35 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

40 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,96-
 2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,39 (3H, c), 3,65-3,74
 (1H, м), 3,85 (2H, c), 4,07 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,10-4,21 (1H,
 м), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,19
 45 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,65-7,68 (1H, м), 8,50
 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 8,58-8,61 (1H, м).

Пример 663

50 Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4Н-

фуру [3, 2-с] пиридин-5-ил) этиламино] пропокси}-1, 5-

дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Пример 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 1,92-2,00 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,88 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,03 (2H, т, J=6,2 Гц) 3,39 (3H, с), 3,62-3,74 (1H, м), 4,02 (2H, т, J=6,1 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,16-4,22 (1H, м), 6,42 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,54 (1H, с), 6,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,72-6,82 (1H, м), 7,13-7,20 (2H, м)

Пример 664

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-{3-[(пиридин-2-илметил) амино] пропокси}-1, 5-дигидробензо [b] [1, 4] diazepin-2, 4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 77, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,03-2,09 (2H, м), 2,91 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,48 (3H, с), 3,64-3,76 (1H, м), 3,97 (2H, с), 4,10 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,14-4,23 (1H, м), 6,73 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,82 (1H, дд, J=9,0 и 2,7 Гц), 7,16-7,21 (2H, м), 7,27-7,32 (1H, м), 7,85 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,58-8,56 (1H, м).

Пример 665

Синтез 1-этил-3, 3, 5-триметил-7-{3-[2-(4-оксо-4H-фуру [3, 2-с] пиридин-5-ил) этиламино] пропокси}-1, 5-дигидро-

бензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера

18, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,91-
2,00 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,03 (2H, т, $J=6,2$ Гц),
3,39 (3H, с), 3,66-3,76 (1H, м), 4,02 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 4,09-
4,24 (3H, м), 6,48 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=2,8$ Гц),
6,76 (1H, дд, $J=9,0, 2,8$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,16-7,24
(2H, м), 7,48 (1H, д, $J=2,1$ Гц).

Пример 666

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-метилпиридин-3-
илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера

77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,53 (3H, с), 1,98-
2,07 (2H, м), 2,57 (3H, с), 2,89 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,39 (3H,
с), 3,62-3,73 (1H, м), 3,82 (2H, с), 4,07-4,21 (3H, м), 6,71 (1H,
д, $J=2,8$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,10 (1H, дд, $J=7,7$
и $4,9$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,59-7,62 (1H, м), 8,38-8,41
(1H, м).

Пример 667

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(6-метилпиридин-3-
 5 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 10 77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,95-
 15 2,07 (2H, м), 2,54 (3H, с), 2,84 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,39 (3H,
 с), 3,64-3,76 (1H, м), 3,80 (2H, с), 4,04-4,20 (3H, м), 6,71 (1H,
 20 д, $J=2,8$ Гц), 6,79 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=7,9$
 Гц), 7,19 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,56 (1H, дд, $J=7,9$ и $2,3$ Гц),
 8,44-8,45 (1H, м).

Пример 668

Синтез 1-этил-7-[3-(4-метоксибензиламино)пропокси]-3,3,5-
 30 триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, с), 2,00
 40 (2H, квин, $J=6,5$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,39 (3H, с), 3,70
 (1H, дкв, $J=7,0$, $7,0$ Гц), 3,76 (2H, с), 3,80 (3H, с), 4,07 (2H,
 т, $J=6,5$ Гц), 4,18 (1H, дкв, $J=7,0$, $7,0$ Гц), 6,71 (1H, д, $J=2,7$
 45 Гц), 6,80 (1H, дд, $J=2,7$ и $9,0$ Гц), 6,86 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,19
 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,24 (2H, д, $J=8,5$ Гц).

Пример 669

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(5-метилпиридин-3-

илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,50 (3H, c), 1,98-
2,05 (2H, м), 2,32 (3H, c), 2,85 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,39 (3H,
c), 3,62-3,72 (1H, м), 3,81 (2H, c), 4,05-4,17 (3H, м), 6,71 (1H,
c), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,48
(1H, c), 8,34-8,38 (2H, м).

Пример 670

Синтез 1-этил-7-{3-[(2-этилпиридин-3-илметил) амино]пропокси}-

3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,29 (3H, т, $J=7,5$
Гц), 1,52 (3H, c), 1,99-2,05 (2H, м), 2,82-2,91 (4H, м), 3,39
(3H, c), 3,62-3,75 (1H, м), 3,84 (2H, c), 4,09 (2H, т, $J=6,2$ Гц)
4,10-4,23 (1H, м), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ и
2,8 Гц), 7,09 (1H, дд, $J=7,6$ и $4,9$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц),
7,63 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 8,43-8,46 (1H, м).

Пример 671

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пропилпиридин-3-
илметил) амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-

диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера

77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

5 0,86 (3H, c), 0,99 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 1,14 (3H, т, $J=7,1$
Гц), 1,52 (3H, c), 1,69-1,81 (2H, м), 1,99-2,07 (2H, м), 2,77-
2,90 (4H, м), 3,39 (3H, c), 3,60-3,73 (1H, м), 3,84 (2H, c),
10 4,06-4,23 (3H, м), 6,72 (1H, c), 6,79 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц),
7,06-7,09 (1H, м), 7,20 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=7,7$
15 Гц), 8,42-8,45 (1H, м).

Пример 672

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{4-[(2-метилпиридин-3-
20 илметил)амино]бутоксид}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
диола

25 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

30 0,86 (3H, c), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,54 (3H, c), 1,67-
1,75 (2H, м), 1,85-1,92 (2H, м), 2,58 (3H, c), 2,76 (2H, т,
 $J=7,0$ Гц), 3,39 (3H, c), 3,60-3,77 (1H, м), 3,80 (2H, c), 3,99
35 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 4,11-4,22 (1H, м), 6,74 (1H, c), 6,79 (1H,
дд, $J=8,9$ и $2,8$ Гц), 7,10 (1H, дд, $J=7,6$ и $4,9$ Гц), 7,19 (1H, д,
40 $J=9,0$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 8,38-8,41 (1H, м).

Пример 673

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{4-[(пиридин-4-
45 илметил)амино]бутоксид}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
диола

50 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,64-
 5 1,78 (2H, м), 1,83-1,95 (2H, м), 2,72 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,39
 (3H, с), 3,63-3,73 (1H, м), 3,84 (2H, с), 3,99 (2H, т, $J=6,3$
 Гц), 4,09-4,21 (1H, м), 6,71 (1H, с), 6,79 (1H, дд, $J=9,0$ и 2,8
 10 Гц), 7,19 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,26-7,29 (2H, м), 8,55 (2H, дд,
 $J=4,4$ и 1,6 Гц).

Пример 674

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(пиридазин-4-
 илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-
 20 диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,97-
 30 2,06 (2H, м), 2,85 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,40 (3H, с), 3,65-3,75
 (1H, м), 3,90 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,10-4,22 (1H,
 м), 6,71 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,80 (1H, дд, $J=9,0$ и 2,8 Гц), 7,21
 35 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,46-7,49 (1H, м), 9,11 (1H, дд, $J=5,2$ и 1,2
 Гц), 9,21 (1H, с).

Пример 675

Синтез 7-{3-[(2,6-диметилпиридин-3-илметил)амино]пропокси}-1-
 45 этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 77, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,97-

2,05 (2H, м), 2,50 (3H, с), 2,54 (3H, с), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,39 (3H, с), 3,60-3,77 (1H, м), 3,78 (2H, с), 4,06-4,24 (3H, м), 6,71 (1H, с), 6,80 (1H, дд, J=9,0 и 2,8 Гц), 6,95 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,7 Гц).

Пример 676

Синтез 1-этил-3,3,5-триметил-7-{2-[(2-метилпиридин-3-илметил)амино]этокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 77, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,85 (3H, с), 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,52 (3H, с), 2,59 (3H, с), 3,02-3,10 (2H, м), 3,39 (3H, с), 3,65-3,76 (1H, м), 3,89 (2H, с), 4,09-4,21 (3H, м), 6,73-6,75 (1H, м), 6,80-6,85 (1H, м), 7,10-7,14 (1H, м), 7,19-7,23 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,7 и 1,5 Гц), 8,40-8,42 (1H, м).

Пример 677

Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]diazепин-7-илокси)пропил]-N-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]никотинамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 459, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

0,82 (3H, с), 1,13 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,51 (3H, с), 1,88-2,45 (2H, м), 3,37 (3H, с), 3,42-3,60 (2H, м), 3,60-3,90 (3H, м), 3,95 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,01-4,27 (1H, м), 4,40 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,40-6,67 (2H, м), 6,67-7,43 (4H, м), 7,43-7,61 (2H,

м), 7,61-7,76 (2H, м), 8,13-8,78 (3H, м).

Пример 678

5 Синтез гидрохлорид N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-2-
метил-N-(2-пиридин-3-илэтил)бензамида

10 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
633, синтезируют целевое соединение.

15 Белый порошок.

Температура плавления 155,3-159,3°C (разл.).

Пример 679

20 Синтез N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-2-метокси-
25 N-(2-пиридин-3-илэтил)изоникотинамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
459, синтезируют целевое соединение.

30 Белый порошок.

Температура плавления 112,8-113,9°C.

Пример 680

35 Синтез гидрохлорид [3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-
тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-(2-пиридин-
40 3-илэтил)амида циклогексанкарбоновой кислоты

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
633, синтезируют целевое соединение.

45 Белый порошок.

Температура плавления 153,4-157,5°C (разл.).

50

Пример 681

Синтез гидрохлорида N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-
 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-
 (2-пиридин-3-ил-этил)ацетамида

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 633, синтезируют целевое соединение.

Белое аморфное вещество.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,73 и 0,74 (3H, с), 1,01 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 1,32 (3H, с),
 1,85-2,12 (2H, м), 1,93 и 1,95 (3H, с), 2,92-3,11 (2H, м), 3,12-
 3,95 (5H, м), 3,32 (3H, с), 3,95-4,16 (3H, м), 6,88-7,00 (2H,
 м), 7,40 (1H, дд, $J=8,8$ и $2,7$ Гц), 7,89 (1H, дт, $J=8,1$ и $5,5$
 Гц), 8,36 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 8,74 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,77-8,86
 (1H, м).

Пример 682

Синтез 7-(4-аминобутоксид)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 2,
 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,14 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,60-
 1,70 (2H, м), 1,82-1,90 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,40
 (3H, с), 3,64-3,76 (1H, м), 4,00 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 4,12-4,24
 (1H, м), 6,72 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 6,81 (1H, дд, $J=9,0$ и $2,7$ Гц),
 7,20 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Пример 683

Синтез 7-(2-амино-этоксид)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 2,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

0,86 (3H, с), 1,15 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,53 (3H, с), 3,13
10 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 3,40 (3H, с), 3,47-3,76 (1H, м), 4,01 (2H, т,
 $J=5,1$ Гц), 4,11-4,24 (1H, м), 6,75 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,83 (1H,
15 дд, $J=9,0$ и $2,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=9,0$ Гц).

Пример 684

Синтез дигидрохлорида 1,5-диметил-7-{3-[2-(2-метил-4-оксо-4H-
20 фуоро[3,2-с] пиридин-5-ил) этил]-(2-метилпиридин-3-
илметил) амино] пропоксиспиро[бензо[b][1,4] diazepin-3,1'-
25 циклобутан]-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 7,
синтезируют целевое соединение.

30 ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ ч./млн.:

1,64 (ш, 4H), 2,28 (ш, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,49 (с, 3H),
2,75 (ш, 2H), 2,84-2,88 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,40 (с, 3H),
35 3,64 (ш, 2H), 3,89 (ш, 2H), 4,00 (ш, 2H), 6,33-6,35 (м, 1H),
6,51 (ш, 1H), 6,56-6,69 (м, 2H), 6,89-6,92 (м, 2H), 7,47 (ш,
40 1H), 8,32 (ш, 2H).

Пример 685

Синтез 7-[3-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил) пропоксиспиро[бензо[b][1,4] diazepin-3,1'-
45 циклобутан]-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 1,
50 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн.:

1,57-1,67 (м, 4Н), 2,11-2,23 (м, 2Н), 2,78-2,90 (м, 2Н),
3,35 (с, 3Н), 3,37 (с, 3Н), 3,93 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 4,05 (т,
5 J=5,9 Гц, 2Н), 6,61 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J=9,0 и 2,8 Гц,
1Н), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,71-7,75 (м, 2Н), 7,83-7,86 (м,
2Н).

10

Пример 686

Синтез 7-(3-Аминопропокси)-1,5-

15 диметилспиро[бензо[b][1,4]дiazепин-3,1'-циклобутан]-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 2,
синтезируют целевое соединение.

20

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

25

1,63-1,68 (м, 4Н), 1,96-2,01 (м, 2Н), 2,78-2,83 (м, 2Н),
2,93 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 3,42 (с, 3Н), 4,07 (т,
J=6,2 Гц, 2Н), 6,74 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,80 (дд, J=8,9 и 2,7 Гц,
1Н), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 1Н).

30

Пример 687

Синтез 1,5-диметил-7-{3-[(2-метилпиридин-3-

35

илметил) amino] пропокси} спиро[бензо[b][1,4]diazепин-3,1'-
циклобутан]-2,4-диона

40

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
77, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

45

50

1,62-1,68 (м, 4Н), 2,00-2,05 (м, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 2,82-
2,91 (м, 4Н), 3,39 (с, 3Н), 3,41 (с, 3Н), 3,82 (с, 2Н), 4,08 (т,
J=6,1 Гц, 2Н), 6,73 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J=8,9 и 2,7 Гц,
1Н), 7,10 (дд, J=7,6 и 4,9 Гц, 1Н), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,62
(дд, J=7,6 и 1,4 Гц, 1Н), 8,40 (дд, J=4,9 и 1,4 Гц, 1Н).

Пример 688

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-
 5 изохинолин-2-ил) этил] тиазол-2-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 10 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.: 0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,20 (ш, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 3,21-3,58 (м,
 15 4Н), 3,61-3,71 (м, 1Н), 4,00-4,11 (м, 3Н), 4,42 (ш, 2Н), 4,81 (ш, 2Н), 6,69 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 6,82-6,89 (м, 2Н), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,50-7,54 (м, 2Н), 7,66-7,75 (м, 2Н), 7,89 (ш, 2Н), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1Н).

Пример 689

Синтез гидрохлорида 1-этил-7-(3-{(3-фторбензил)-[2-(1-оксо-1Н-
 изохинолин-2-ил) этил] amino}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 30 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:
 0,75 (с, 3Н), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,29
 40 (ш, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,50 (ш, 4Н), 3,61-3,68 (м, 1Н), 4,02-4,18 (м, 3Н), 4,48-4,60 (м, 4Н), 6,72 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,85-6,90 (м, 2Н), 7,30-7,42 (м, 2Н), 7,46-7,81 (м, 7Н), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1Н).

Пример 690

Синтез гидрохлорида 1-этил-7-(3-{(3-метоксибензил)-[2-(1-оксо-
 50 1Н-изохинолин-2-ил) этил] amino}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-

дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
5 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,27
10 (ш, 2H), 3,21-3,30 (м, 5H), 3,42 (с, 3H), 3,51 (ш, 2H), 3,61-
3,72 (м, 1H), 4,02-4,18 (м, 3H), 4,38-4,61 (м, 4H), 6,73 (д,
15 $J=7,2$ Гц, 1H), 6,86-6,90 (м, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,18
(д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 3H), 7,51-7,56 (м, 2H), 7,68-
7,77 (м, 2H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

20 Пример 691

Синтез гидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-
25 изохинолин-2-ил) этил] тиофен-2-илметиламино}пропокси)-1,5-
дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
30 синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,75 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,29
35 (ш, 2H), 3,21-3,29 (м, 5H), 3,49 (ш, 4H), 3,62-3,70 (м, 1H),
4,01-4,29 (м, 3H), 4,48 (ш, 2H), 6,72 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,86-
40 6,93 (м, 2H), 7,15 (ш, 1H), 7,40 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,50-7,55
(м, 3H), 7,67-7,74 (м, 3H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H).

45 Пример 692

Синтез гидрохлорида 7-(3-{бис-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-
ил) этил] амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-
50 дигидробензо [b] [1,4] диазепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,

синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28 (ш, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,61 (ш, 2H), 3,61-3,71 (м, 5H), 3,95-4,09 (м, 1H), 4,17 (ш, 2H), 4,45 (ш, 4H), 6,71-6,74 (м, 2H), 6,91-6,97 (м, 2H), 7,40 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 4H), 7,67-7,74 (м, 4H), 8,15 (д, $J=8,2$ Гц, 2H).

Пример 693

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(7-метокси-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,25 (ш, 4H), 3,01-3,31 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,61-3,70 (м, 1H), 4,00-4,12 (м, 5H), 4,61 (ш, 2H), 6,65 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,39 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,65-7,74 (м, 2H), 8,08 (ш, 2H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,80 (ш, 2H).

Пример 694

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-2H-хинолин-1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6, синтезируют целевое соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,28
 (ш, 2H), 3,21-3,49 (м, 5H), 3,60-3,70 (м, 3H), 4,01-4,19 (м,
 5 3H), 4,78 (ш, 4H), 6,64 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (ш, 2H), 7,30
 (ш, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55-8,20 (м, 6H), 8,82 (ш,
 10 2H).

Пример 695

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-{3-[2-(6-метокси-2-оксо-2H-
 15 хинолин-1-ил)этил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-3,3,5-
 триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 20 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,17
 (ш, 2H), 3,01-3,35 (м, 5H), 3,53-3,70 (м, 3H), 3,82 (с, 3H),
 4,01-4,12 (м, 3H), 4,67 (ш, 4H), 6,63 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,83 -
 30 6,89 (м, 2H), 7,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,39 (д,
 J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (ш, 1H), 7,91 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,00 (ш,
 35 2H), 8,82 (ш, 2H).

Пример 696

Синтез тригидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(6-метоксихинолин-2-
 40 илокси)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 45 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,09
 (ш, 2H), 3,01 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,70-3,90 (м, 4H), 3,98-

4,18 (м, 5Н), 4,33 (ш, 2Н), 4,80 (ш, 2Н), 6,50 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 6,79-6,90 (м, 2Н), 7,21-7,25 (м, 1Н), 7,30-7,39 (м, 2Н),
 5 7,85 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,21 (ш, 2Н),
 8,88 (ш, 2Н).

Пример 697

10

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-
 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил) этил] пиридин-4-

15

илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-
 диона

20

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

25

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,10
 (ш, 2Н), 2,51-2,60 (м, 2Н), 2,85 (ш, 4Н), 3,31 (с, 3Н), 3,10-
 3,35 (м, 2Н), 3,52-3,70 (м, 3Н), 4,01-4,11 (м, 3Н), 4,22 (ш,
 30 2Н), 6,85-6,89 (м, 2Н), 7,00-7,02 (м, 1Н), 7,13 (ш, 1Н), 7,19-
 7,24 (м, 2Н), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,82 (ш, 2Н), 8,73 (ш,
 35 2Н).

Пример 698

40

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-(4-оксо-4Н-
 тиено[3,2-с] пиридин-5-ил) этил) пиридин-4-илметиламино]пропокси}-
 1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона

45

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

50

0,74 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 2,08
 (ш, 2Н), 3,05 (ш, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,53-3,70 (м, 1Н), 3,95-

4,09 (м, 5H), 4,31 (ш, 4H), 6,71-6,83 (м, 2H), 6,95 (ш, 1H),
 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,57-7,64 (м, 2H),
 5 7,88 (ш, 2H), 8,72 (ш, 2H).

Пример 699

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-
 10 тиено[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
 1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

15 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

20 0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,32
 (ш, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,26-3,37 (м, 2H), 3,43 (ш, 2H), 3,62-
 25 3,70 (м, 1H), 4,00-4,13 (м, 3H), 4,53 (ш, 2H), 4,82 (ш, 2H),
 6,82-6,89 (м, 2H), 6,92 - 6,93 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,69
 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (ш, 2H), 9,00
 30 (ш, 2H).

Пример 700

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(8-метокси-2-оксо-2H-
 35 хиолин-1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-
 триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-диона

40 Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

45 0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,33
 (ш, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,25-3,38 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 3H),
 3,86 (с, 3H), 4,03-4,10 (м, 1H), 4,14 (ш, 2H), 4,65 (ш, 2H),
 50 4,81 (ш, 2H), 6,64 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,89-6,95 (м, 2H), 7,21-

7,33 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,4 Гц, 1H),
8,14 (ш, 2H), 8,68 (ш, 2H).

Пример 701

Синтез тригидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(8-метоксифинолин-2-
илокси)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-
дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,26
(ш, 2H), 3,15-3,21 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,58-3,65 (м, 1H),
3,90 (с, 3H), 3,98-4,12 (м, 5H), 4,51-4,80 (м, 4H), 6,52 (д,
J=9,6 Гц, 1H), 6,83-6,89 (м, 2H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,19-7,21
(м, 1H), 7,32-7,48 (м, 2H), 7,89 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,00 (ш,
2H), 8,80 (ш, 2H).

Пример 702

Синтез дигидрохлорида 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-
фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-
1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,16
(ш, 2H), 3,09 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,60-3,75 (м, 3H), 3,91-
4,08 (м, 3H), 4,38 (ш, 4H), 6,77-6,87 (м, 3H), 6,94 (ш, 1H),
7,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (ш, 1H), 7,90 (ш, 1H), 8,11 (ш,
2H), 8,84 (ш, 2H).

Пример 703

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(6-метокси-2-оксо-3,4-
 5 дигидро-2Н-хинолин-1-ил) этил] пиридин-4-илметиламино} пропокси) -
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 10 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,16
 15 (ш, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,77 (ш, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,25-3,34
 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,98-4,10 (м, 3H),
 20 4,33 (ш, 2H), 4,74 (ш, 2H), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (ш,
 1H), 6,82-6,91 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J=9,0
 Гц, 1H), 7,98 (ш, 2H), 8,80 (ш, 2H).
 25

Пример 704

Синтез дигидрохлорида 1-этил-7-(3-{[2-(7-метокси-2-оксо-3,4-
 30 дигидро-2Н-хинолин-1-ил) этил] пиридин-4-илметиламино} пропокси) -
 3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 6,
 35 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ ч./млн.:

0,74 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 2,22
 40 (ш, 2H), 2,48-2,53 (м, 2H), 2,83 (ш, 2H), 3,10-3,25 (м, 2H),
 3,31 (с, 3H), 3,53-3,63 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 4,00-4,10 (м,
 45 3H), 4,32 (ш, 2H), 4,61 (ш, 2H), 6,74-6,77 (м, 1H), 6,84 6,91
 (м, 3H), 7,16 (ш, 1H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,00 (ш, 2H),
 8,83 (ш, 2H).
 50

Пример 704А

Синтез 1,3,3-триметил-8-(3-{[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 5 ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-
 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона

Применяя подходящий исходный материал и методику Примера 8,
 10 синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

1,05 (3H, ш), 1,52 (3H, ш), 1,88-1,93 (2H, м), 2,71 (2H, т,
 15 J=6,7 Гц), 2,88 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,41 (3H, с), 3,67 (2H, с),
 3,84 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,10 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,41 (1H, д,
 20 J=7,3 Гц), 6,52 (1H, дд, J=8,8 и 2,6 Гц), 6,61 (1H, д, J=2,6
 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,08 (2H,
 д, J=5,7 Гц), 7,49-7,53 (2H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 7,78 (1H,
 25 ш), 8,26 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,38 (1H, д, J=7,3 Гц).

Пример 704В

Синтез 1,3,3-триметил-8-{3-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-
 30 ил)этиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2,4-
 диона

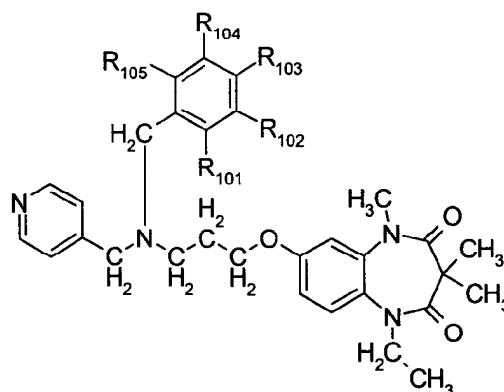
Применяя подходящий исходный материал и методику Примера
 35 18, синтезируют целевое соединение.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ч./млн.:

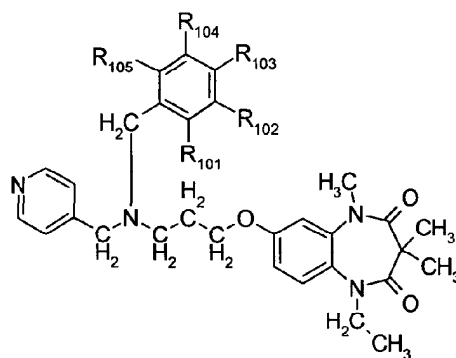
1,05 (3H, ш), 1,55 (3H, ш), 1,93-1,99 (2H, м), 2,86 (2H, т,
 J=6,7 Гц), 3,06 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,43 (3H, с), 4,01 (2H, т,
 45 J=6,2 Гц), 4,09-4,15 (3H, м), 6,46 (1H, д, J=7,4 Гц), 6,66-6,72
 (2H, м), 6,87 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,46-
 7,51 (2H, м), 7,61-7,67 (1H, м), 7,87 (1H, ш), 8,41 (1H, д,
 50 J=8,0 Гц).

Применяя подходящие исходные материалы и методики указанных выше Примеров, получают соединения, показанные в Таблицах 34-76.

Таблица 34

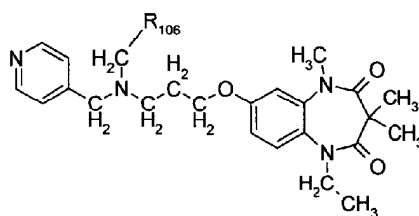


Пример №	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
Пример 705	-H	-H	-H	-H	-H	501
Пример 706	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	577
Пример 707	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	531
Пример 708	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	531
Пример 709	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	558
Пример 710	-Cl	-H	-H	-H	-H	535
Пример 711	-H	-Cl	-H	-H	-H	535
Пример 712	-H	-H	-Cl	-H	-H	535
Пример 713	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	531
Пример 714	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	577
Пример 715	-H	-H	-2-ТИЕНИЛ	-H	-H	583
Пример 716	-H	-H	-3-ПИРИДИЛ	-H	-H	578
Пример 717	-H	-3-ПИРИДИЛ	-H	-H	-H	578
Пример 718	-3-ПИРИДИЛ	-H	-H	-H	-H	578



Пример №	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
Пример 719	-H	-H		-H	-H	568
Пример 720	-H	-H		-H	-H	567
Пример 712	-H		-H	-H	-H	567
Пример 722	-H	-H		-H	-H	579
Пример 723	-H		-H	-H	-H	579
Пример 724	-H	-H		-H	-H	584

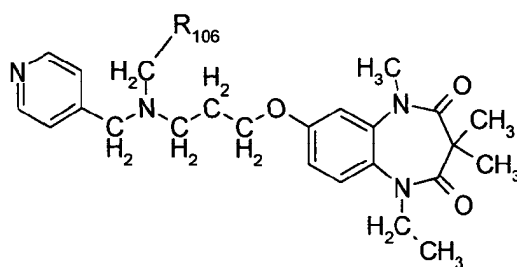
Таблица 36



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 725	-3-ФУРИЛ	491

Пример 726	-2-ПИРИДИЛ	502
Пример 727	-3-ПИРИДИЛ	502
Пример 728	-4-ПИРИДИЛ	502
Пример 729	-2-ТИЕНИЛ	507
Пример 730	-3-ТИЕНИЛ	507
Пример 731	-CH=CHC ₆ H ₅ (транс)	527
Пример 732	-2-ФУРИЛ	491
Пример 733	-CH ₂ C ₆ H ₅	515
Пример 734	-CH (CH ₃) C ₆ H ₅	529
Пример 735	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	529
Пример 736	-2-БЕНЗТИАЗОЛИЛ	558

Таблица 37



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 737		491
Пример 738		505
Пример 739		521
Пример 740		541

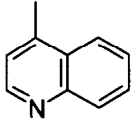
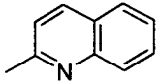
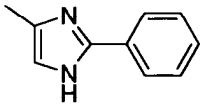
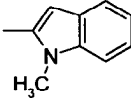
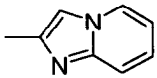
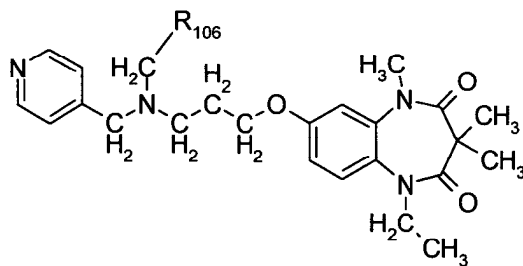
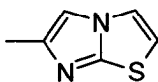
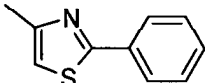
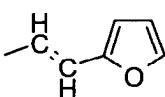
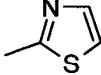
Пример 741		552
Пример 742		552
Пример 743		567
Пример 744		554
Пример 745		541

Таблица 38



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 746		547
Пример 747		584
Пример 748		517
Пример 749		508

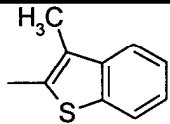
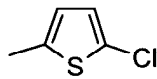
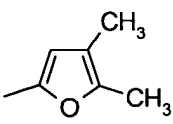
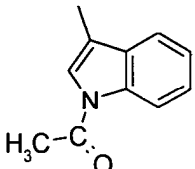
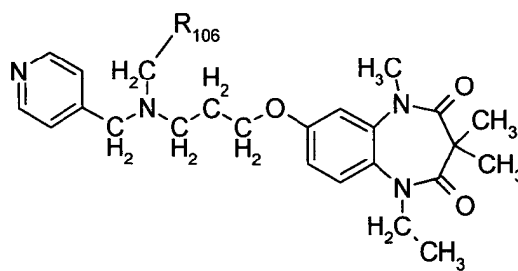
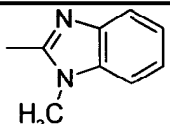
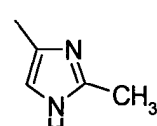
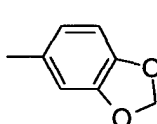
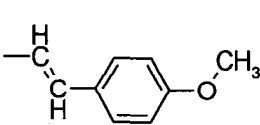
Пример 750		571
Пример 751		541
Пример 753		519
Пример 753		582

Таблица 39



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 754		555
Пример 755		505
Пример 756		545
Пример 757		557

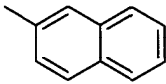
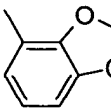
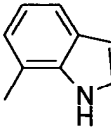
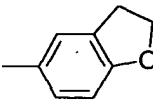
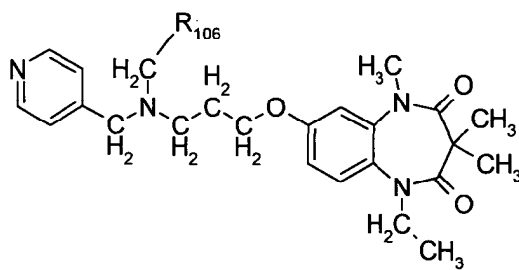
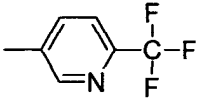
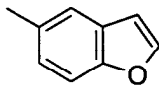
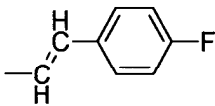
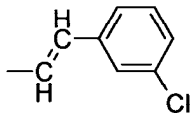
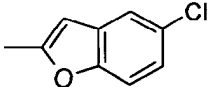
Пример 758		551
Пример 759		545
Пример 760		540
Пример 761		543

Таблица 40



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 762		570
Пример 763		541
Пример 764		545
Пример 765		561
Пример 766		575

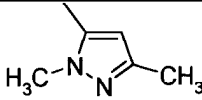
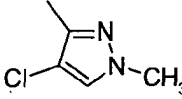
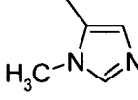
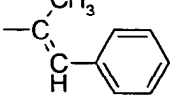
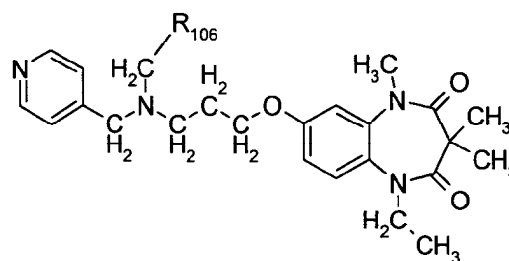
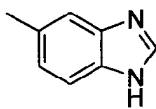
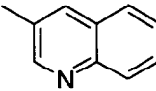
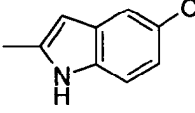
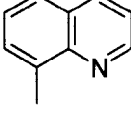
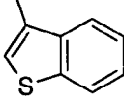
Пример 767		519
Пример 768		539
Пример 769		505
Пример 770		541

Таблица 41



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 771		541
Пример 772		552
Пример 773		574
Пример 774		552
Пример 775		557

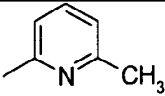
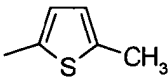
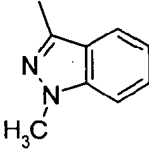
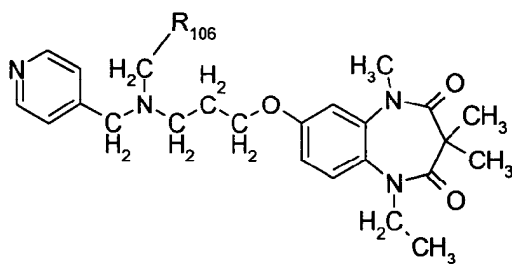
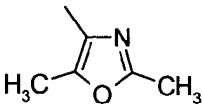
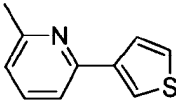
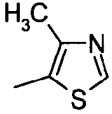
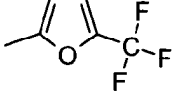
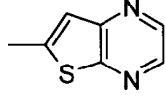
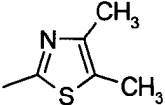
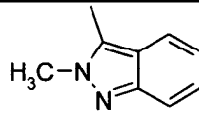
Пример 776		516
Пример 777		521
Пример 778		555

Таблица 42

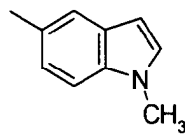


Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 779		520
Пример 780		584
Пример 781		522
Пример 782		559
Пример 783		559
Пример 784		536

Пример 785 555



Пример 786 554



Пример 787 581

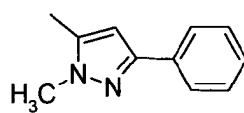
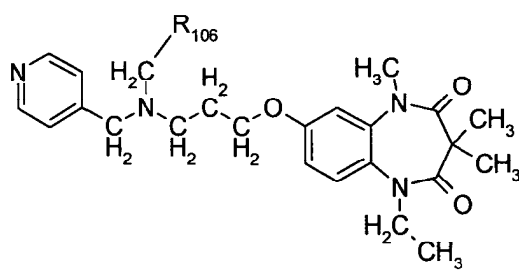
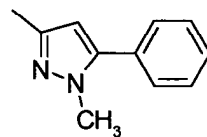


Таблица 43

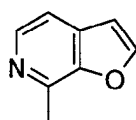


Пример № R106 MS (M+1)

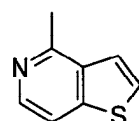
Пример 788 581



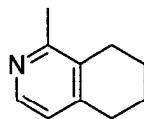
Пример 789 542



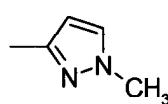
Пример 790 558



Пример 791 556



Пример 792 505



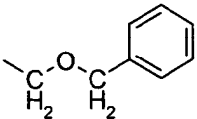
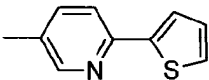
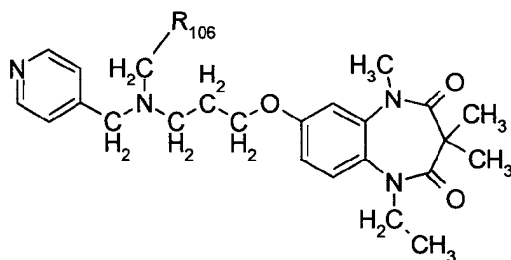
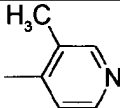
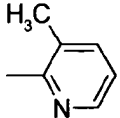
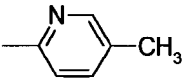
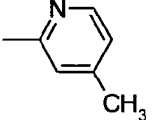
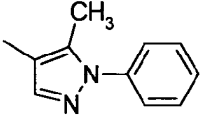
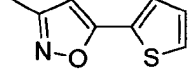
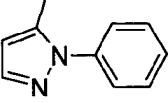
Пример 793		545
Пример 794		584

Таблица 44



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 795		516
Пример 796		516
Пример 797		516
Пример 798		516
Пример 799		581
Пример 800		574
Пример 801		567

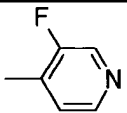
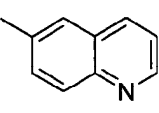
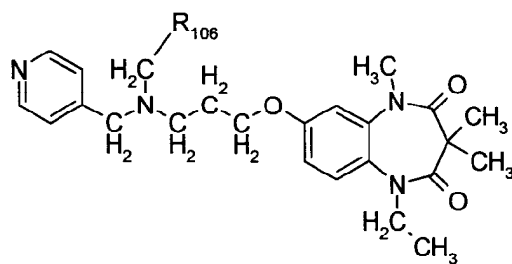
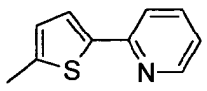
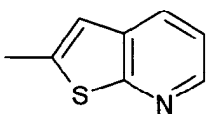
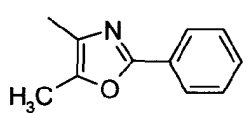
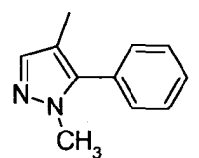
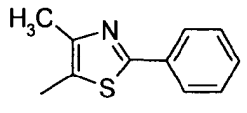
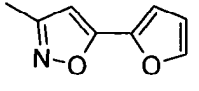
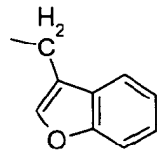
Пример 802		520
Пример 803		552

Таблица 45



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 804		584
Пример 805		558
Пример 806		582
Пример 807		581
Пример 808		598
Пример 809		558
Пример 810		555

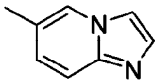
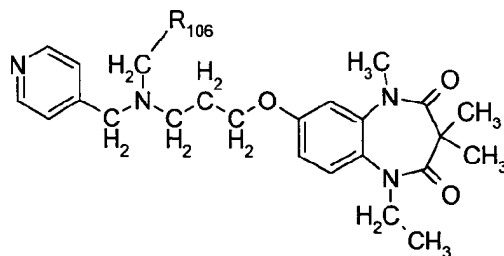
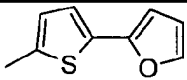
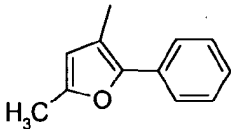
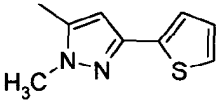
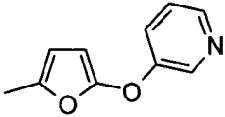
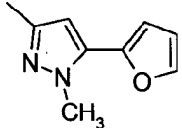
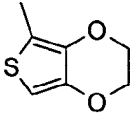
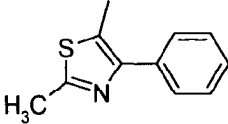
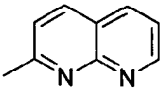
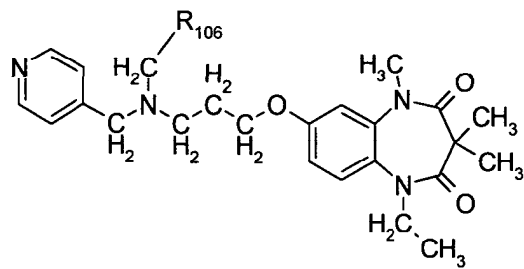
Пример 811		541
------------	---	-----

Таблица 46

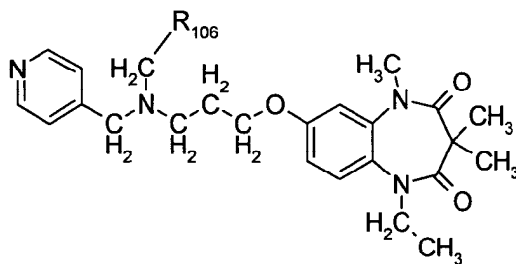


Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 812		573
Пример 813		581
Пример 814		587
Пример 815		584
Пример 816		571
Пример 817		565
Пример 818		598
Пример 819		553



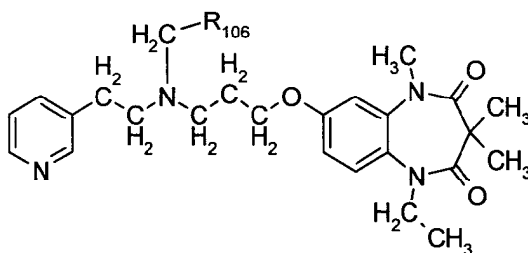
Стр.: 307

Таблица 48



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 828		520
Пример 829		505

Таблица 49



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 830		554
Пример 831		598
Пример 832		559
Пример 833		569

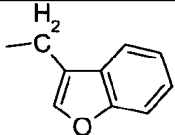
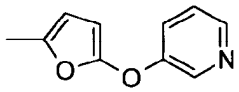
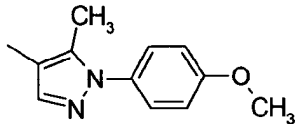
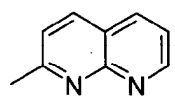
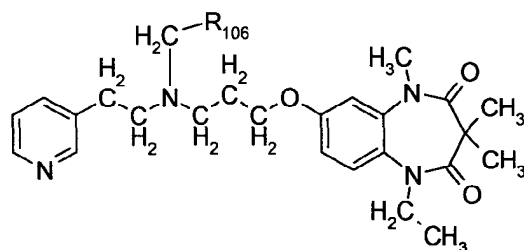
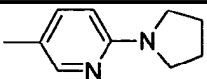
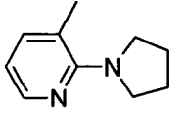
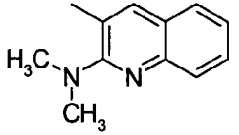
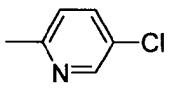
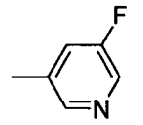
Пример 834		569
Пример 835		598
Пример 836		625
Пример 837		567

Таблица 50



Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 838		585
Пример 839		585
Пример 840		609
Пример 841		550
Пример 842		534

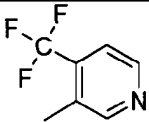
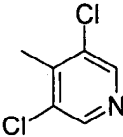
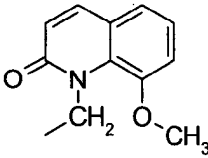
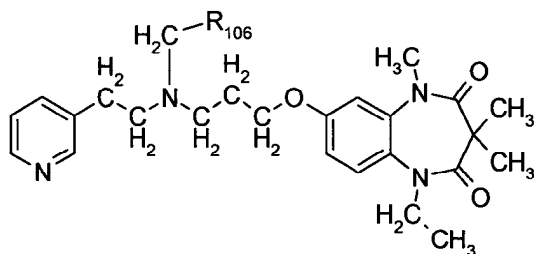
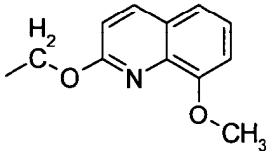
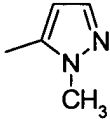
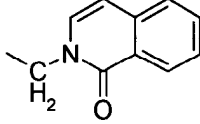
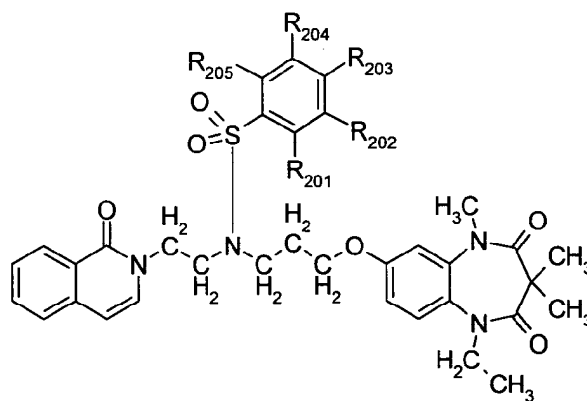
Пример 843		584
Пример 844		584
Пример 845		626

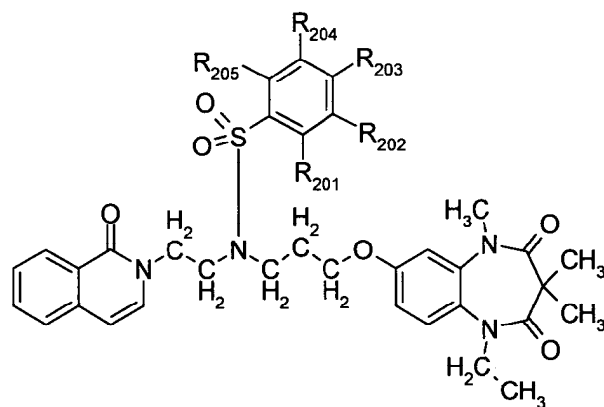
Таблица 51



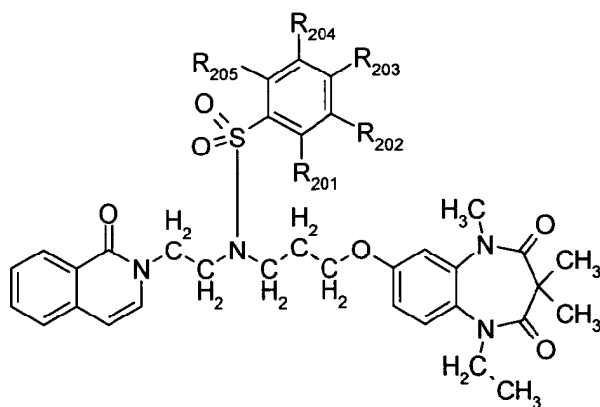
Пример №	R106	MS (M+1)
Пример 846		626
Пример 847		519
Пример 848		596



Пример №	R201	R202	R203	R204	R205	MS (M+1)
Пример 849	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	661
Пример 850	-H	-H	-Cl	-H	-H	665
Пример 851	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	645
Пример 852	-H	-H	-F	-H	-H	649
Пример 853	-H	-H	-H	-H	-Cl	665
Пример 854	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	689
Пример 855	-CN	-H	-H	-H	-H	656
Пример 856	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	661
Пример 857	-H	-F	-H	-H	-H	649
Пример 858	-H	-H	-H	-H	-F	649
Пример 859	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	645
Пример 860	-H	-Cl	-H	-H	-H	665
Пример 861	-H	-H	-H	-H	-H	631
Пример 862	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	688
Пример 863	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	645
Пример 864	-H	-CO ₂ H	-H	-H	-H	675
Пример 865	-H	-CN	-H	-H	-H	656
Пример 866	-H	-H	-CN	-H	-H	656



Пример №	R201	R202	R203	R204	R205	MS (M+1)
Пример 867	-H	-H		-H	-H	698
Пример 868	-H	-H		-H	-H	711
Пример 869	-H	-H		-H	-H	725
Пример 870	-H		-H	-H	-H	711
Пример 871	-H	-H		-H	-H	714
Пример 872	-H		-H	-H	-H	711
Пример 873	-H		-H	-H	-H	709



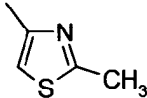
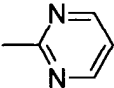
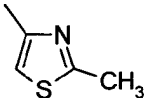
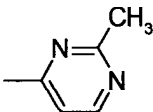
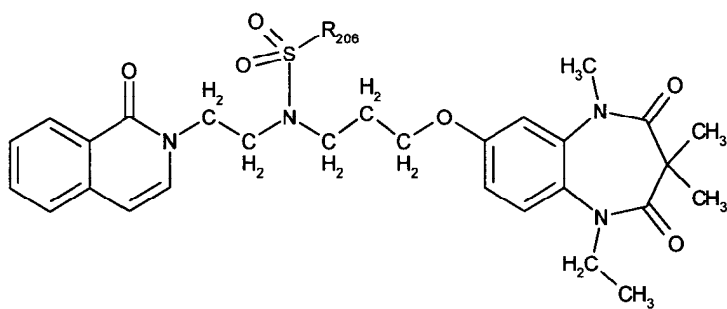
Пример	№	R201	R202	R203	R204	R205	MS (M+1)
Пример	874	-H		-H	-H	-H	728
Пример	875	-H	-H		-H	-H	709
Пример	876	-H	-H		-H	-H	728
Пример	877	-H		-H	-H	-H	723

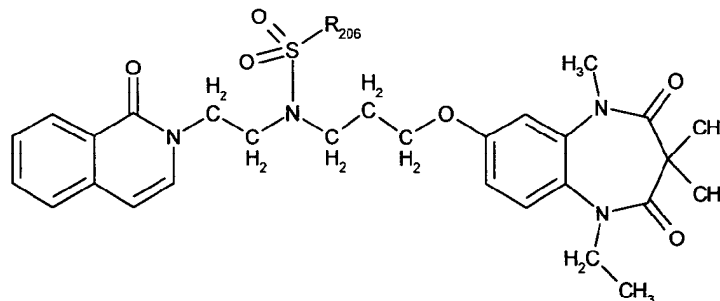
Таблица 55



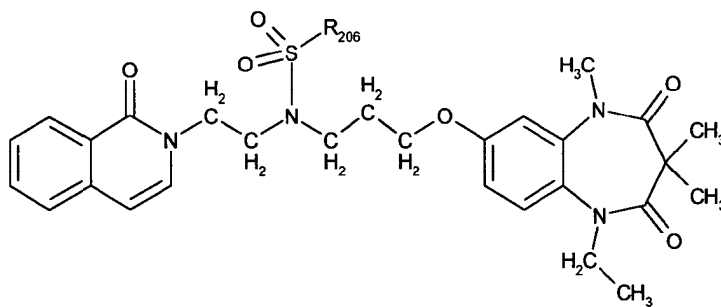
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 878	-2-ТИЕНИЛ	637
Пример 879	-CH ₂ C ₆ H ₅	645

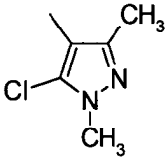
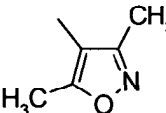
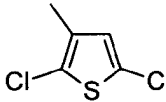
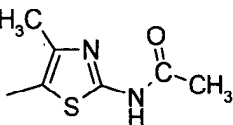
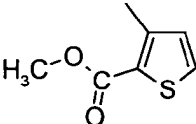
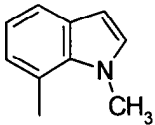
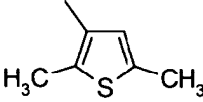
Пример 880	-3-ТИЕНИЛ	637
Пример 881	-2-ФУРИЛ	621

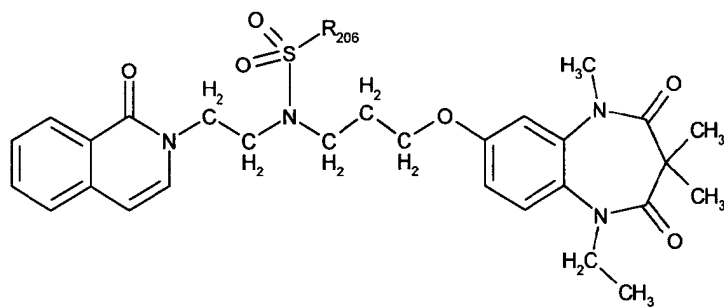
Таблица 56



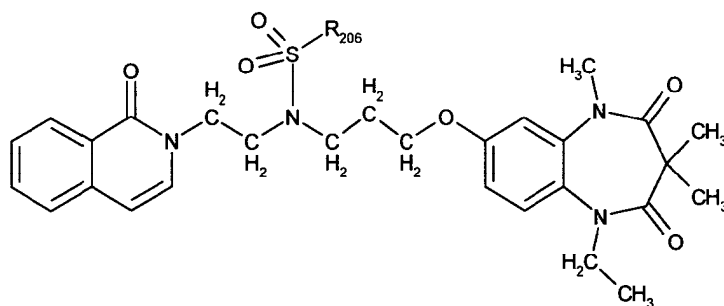
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 882		682
Пример 883		635
Пример 884		689
Пример 885		671
Пример 886		702
Пример 887		696
Пример 888		682



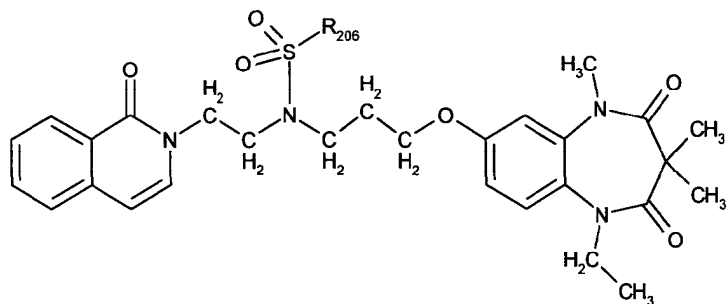
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 889		683
Пример 890		650
Пример 891		705
Пример 892		709
Пример 893		695
Пример 894		684
Пример 895		665



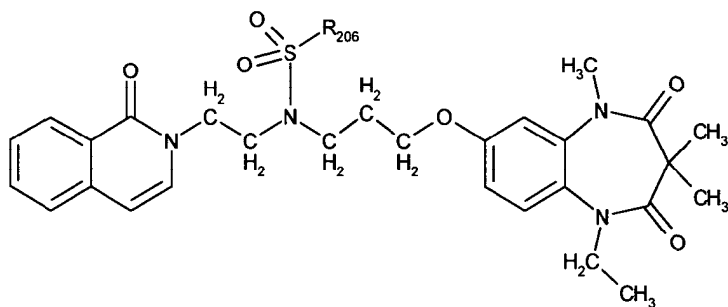
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 896		651
Пример 897		693
Пример 898		692
Пример 899		671
Пример 900		711
Пример 901		649
Пример 902		725
Пример 903		712



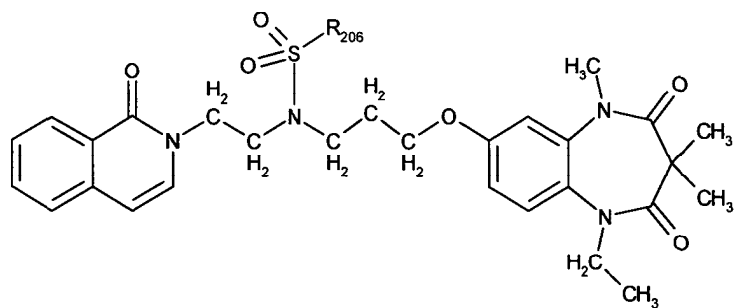
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 904		663
Пример 905		679
Пример 906		711
Пример 907		725
Пример 908		703
Пример 909		635
Пример 910		703



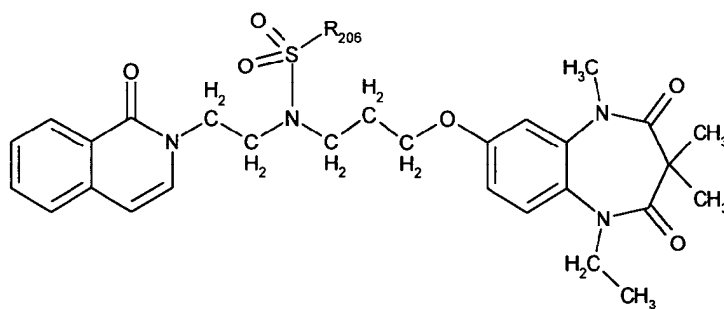
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 911		635
Пример 912		684
Пример 913		666
Пример 914		659
Пример 915		679
Пример 916		663
Пример 917		717
Пример 918		675

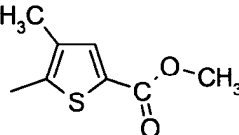
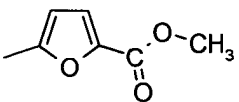
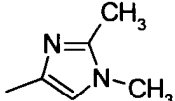
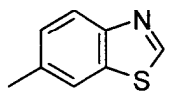
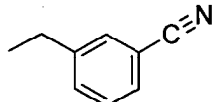
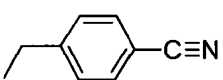
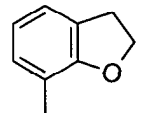


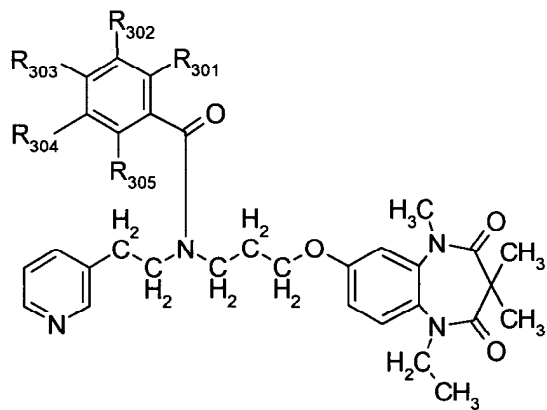
Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 919		673
Пример 920		704
Пример 921		636
Пример 922		684
Пример 923		703
Пример 924		686
Пример 925		663



Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 926		714
Пример 927		700
Пример 928		702
Пример 929		703
Пример 930		702
Пример 931		663
Пример 932		707

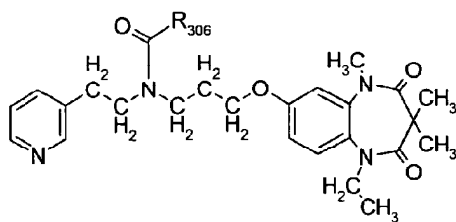


Пример №	R206	MS (M+1)
Пример 933		702
Пример 934		709
Пример 935		679
Пример 936		649
Пример 937		688
Пример 938		670
Пример 939		670
Пример 940		673



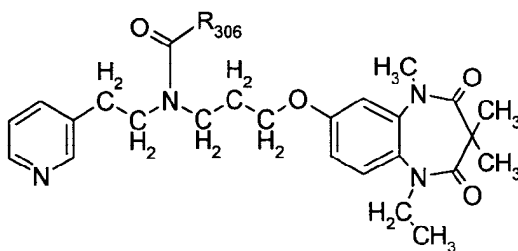
Пример №	R301	R302	R303	R304	R305	MS (M+1)
Пример 941	-H	-H	-H	-H	-H	529
Пример 942	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	543
Пример 943	-H	-H	-Cl	-H	-H	563
Пример 944	-H	-H	-F	-H	-H	547
Пример 945	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	559
Пример 946	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	559
Пример 947	-Cl	-H	-H	-H	-H	563
Пример 948	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	543
Пример 949	-F	-H	-H	-H	-H	547
Пример 950	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	559
Пример 951	-H	-Cl	-H	-H	-H	563
Пример 952	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	543
Пример 953	-H	-F	-H	-H	-H	547

Таблица 65



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 954	$-CH_2OC_6H_5$	559
Пример 955	$-(CH_2)_2C_6H_5$	557
Пример 956	$-CH=CHC_6H_5$ (транс)	555
Пример 957	-2-ПИРИДИЛ	530
Пример 958	-3-ПИРИДИЛ	530
Пример 959	-4-ПИРИДИЛ	530
Пример 960	-2-ФУРИЛ	519
Пример 961	-2-ТИЕНИЛ	535
Пример 962	-3-ФУРИЛ	519
Пример 963	-3-ТИЕНИЛ	535
Пример 964	-2-БЕНЗТИАЗОЛИЛ	586

Таблица 66



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 965	$-CH_2-$ 	558

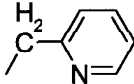
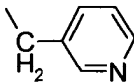
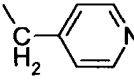
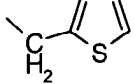
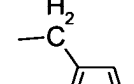
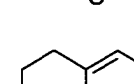
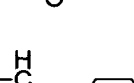
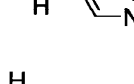
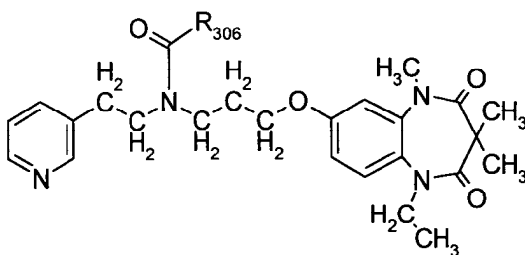
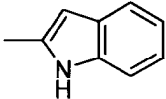
Пример 966		544
Пример 967		544
Пример 968		544
Пример 969		549
Пример 970		549
Пример 971		585
Пример 972		556
Пример 973		556

Таблица 67



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 974		568

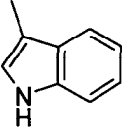
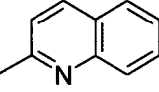
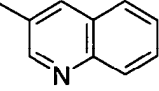
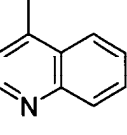
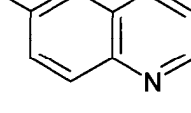
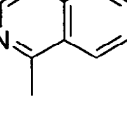
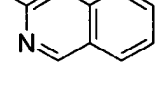
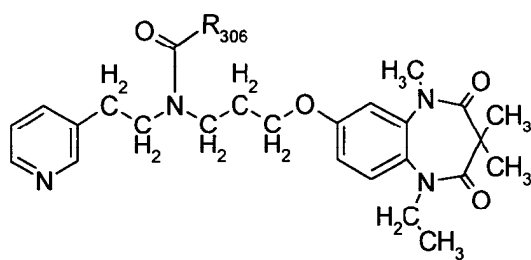
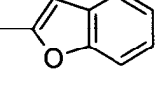
Пример 975		568
Пример 976		580
Пример 977		580
Пример 978		580
Пример 979		580
Пример 980		580
Пример 981		580

Таблица 68



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 982		569

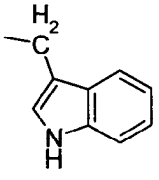
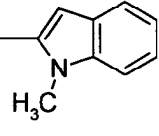
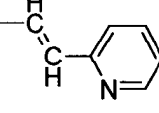
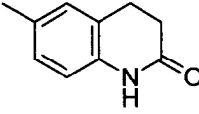
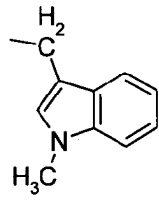
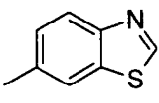
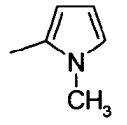
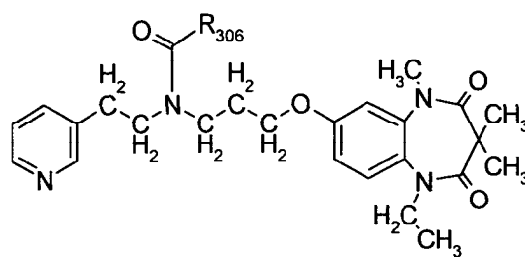
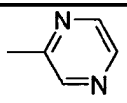
Пример 983		582
Пример 984		582
Пример 985		556
Пример 986		598
Пример 987		596
Пример 988		586
Пример 989		532

Таблица 69



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 990		531

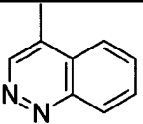
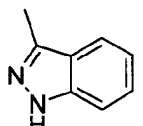
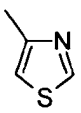
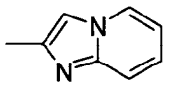
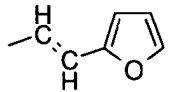
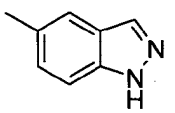
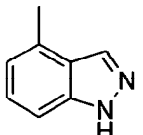
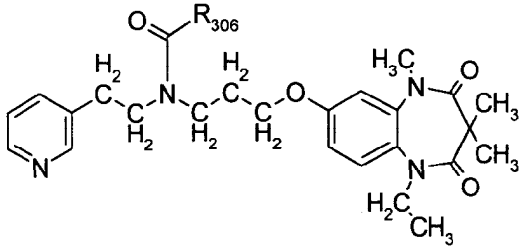
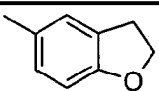
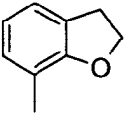
Пример 991		581
Пример 992		569
Пример 993		536
Пример 994		569
Пример 995		545
Пример 996		569
Пример 997		569

Таблица 70

			
Пример №	R306	MS (M+1)	
Пример 998		571	
Пример 999		571	

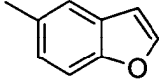
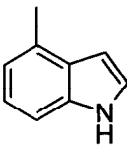
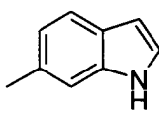
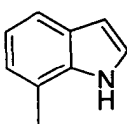
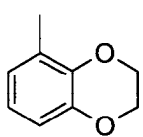
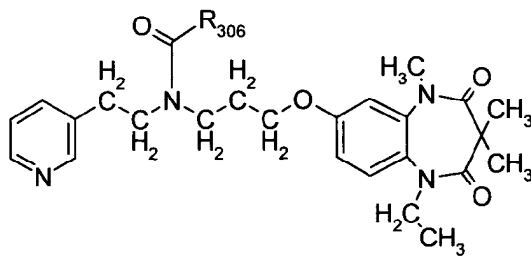
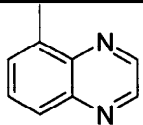
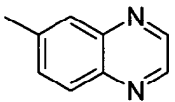
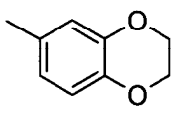
Пример 1000		569
Пример 1001		568
Пример 1002		568
Пример 1003		568
Пример 1004		587

Таблица 71



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1005		581
Пример 1006		581
Пример 1007		587

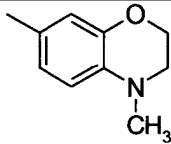
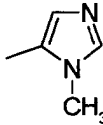
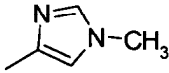
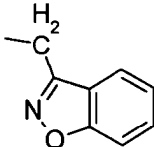
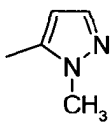
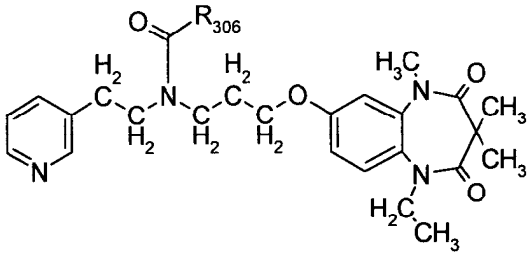
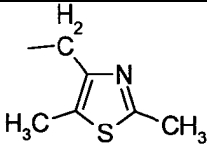
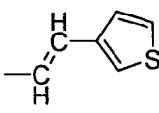
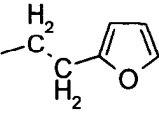
Пример 1008		600
Пример 1009		533
Пример 1010		533
Пример 1011		584
Пример 1012		533

Таблица 72

		
Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1013		578
Пример 1014		561
Пример 1015		547

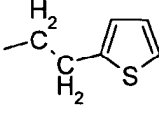
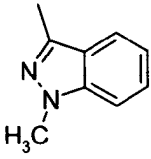
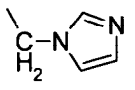
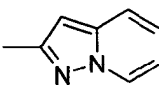
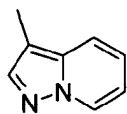
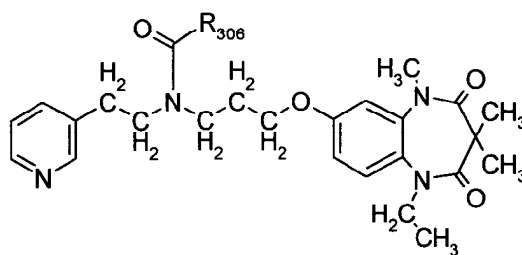
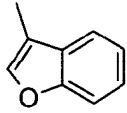
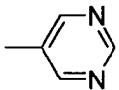
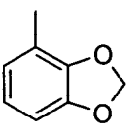
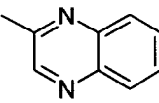
Пример 1016		563
Пример 1017		583
Пример 1018		533
Пример 1019		569
Пример 1020		569

Таблица 73



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1021		569
Пример 1022		531
Пример 1023		573
Пример 1024		581

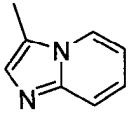
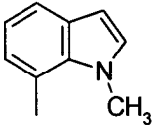
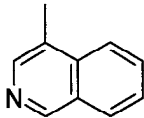
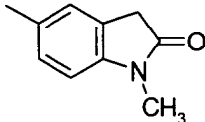
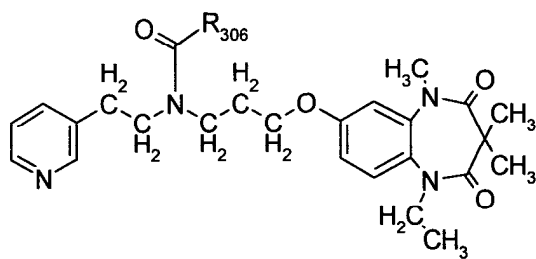
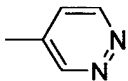
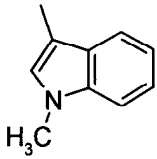
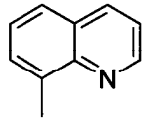
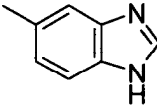
Пример 1025		569
Пример 1026		582
Пример 1027		580
Пример 1028		598

Таблица 74



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1029		531
Пример 1030		582
Пример 1031		580
Пример 1032		569

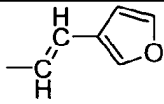
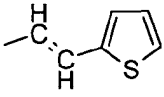
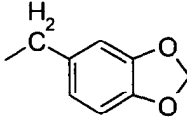
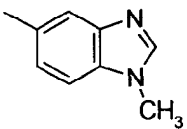
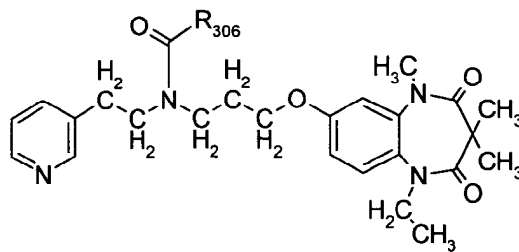
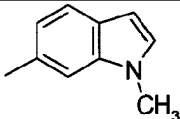
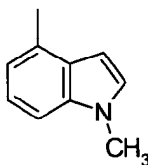
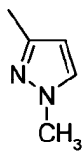
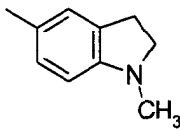
Пример 1033		545
Пример 1034		561
Пример 1035		587
Пример 1036		583

Таблица 75



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1037		582
Пример 1038		582
Пример 1039		533
Пример 1040		584

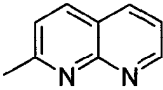
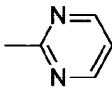
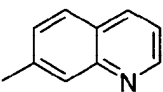
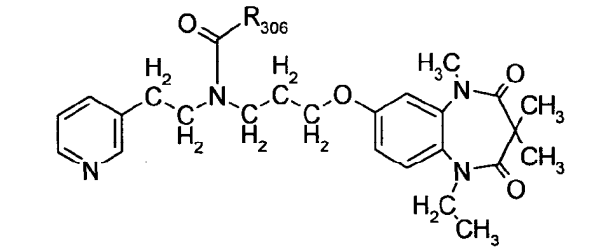
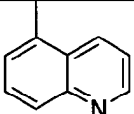
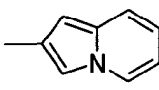
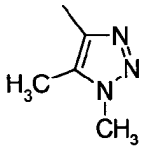
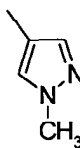
Пример 1041		581
Пример 1042		531
Пример 1043		580

Таблица 76



Пример №	R306	MS (M+1)
Пример 1044		580
Пример 1045		568
Пример 1046		548
Пример 1047		533

Фармакологический тест 1

(1) Получение экспрессирующих человеческий Kv1.5 клеточных
линий CHO-K1

Клеточные линии CHO-K1, стабильно экспрессирующие

человеческие Kv1.5 каналы, получают следующим образом.

Человеческую Kv1.5 кДНК полной длины клонируют из
 5 библиотеки кДНК сердца человека (полученной от Stratagene).
 Полученная последовательность человеческого Kv1.5 соответствует
 последовательности, описанной в FASEB J. 5, 331-337 (1991).

10 Полученную человеческую Kv1.5 кДНК встраивают в плазмид,
 кодирующий CMV промотор и G418 маркер устойчивости с получением
 15 вектора экспрессии Kv1.5. Вектор экспрессии человеческого Kv1.5
 трансфицируют в CHO-K1 клетки методом липофектамина. После
 культивирования клеток в среде F-12 (полученной от Invitrogen
 20 Corp.), содержащей 10% ФРФБ (полученного от Invitrogen Corp.) в
 течение 3 или 4 дней, среду заменяют ФРФБ-содержащей средой F-
 12, которая включает 1,000 мкг/мл G418 (полученного от
 25 Invitrogen Corp.), и выделяют отдельные колонии. Количество
 экспрессии Kv1.5 канала в отдельных колониях количественно
 30 оценивают на уровне мРНК с применением ОТ-ПЦР и затем
 количественно оценивают на белковом уровне вестерн-блоттингом.
 Наконец, экспрессированный ток анализируют методом фиксации
 35 потенциала. Клеточные линии, экспрессирующие ток 200 пА или
 более на клетку, выбирают в качестве канал-экспрессирующих
 40 клеточных линий для измерения активности методом фиксации
 потенциала (пэтч-клемп).

45 (2) Получение клеточной линии CHO, экспрессирующей
человеческий GIRK1/4

Клеточные линии CHO, стабильно экспрессирующие человеческие
 50 GIRK1/4 каналы, получают следующим образом.

Человеческую GIRK1 кДНК полной длины клонируют из библиотек

кДНК, полученных из клеток HuH и HeLa. GIRK4 кДНК полной длины
увеличивают из библиотеки кДНК сердца человека (полученной от
5 Clontech Laboratories, Inc.) с применением ПЦР и синтетических
праймеров, показанных в таблице 1, и клонируют в сайт
рестрикционной эндонуклеазы Eco-RI из pCR-Blunt (полученной от
10 Invitrogen Corporation) или в сайт HincII из pUC118 (полученной
от Takara Bio, Inc.).

Таблица 77

Праймер	Последовательность	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

Полученные последовательности человеческих GIRK1 и GIRK4
кДНК соответствуют известным последовательностям (база данных
NCBI: GIRK1 (NM_002239) и GIRK4 (NM_000890), соответственно).
Полученные GIRK1 и GIRK4 кДНК последовательности клонируют в
сайт рестрикционной эндонуклеазы Eco-RI из pCR-Blunt (получена
от Invitrogen Corporation) или в сайт HincII из pUC118
(полученной от Takara Bio, Inc.). Вектор экспрессии GIRK4
конструируют вставкой в сайт BamHI-XhoI из pCDNA5/FRT. Вектор
экспрессии GIRK1 конструируют вставкой в сайт KpnI-XhoI из
pCDNA3.1(+) или pCAG_neo. Клетки FLP-IN-CHO (полученные от
Invitrogen Corporation) трансфицируют векторами экспрессии
человеческого GIRK1 и GIRK4 с применением Липофектамина 2000

(полученного от Invitrogen Corporation) согласно протоколу, приложенному к реагенту, или с применением метода электронной индукции ("Nucleofector Kit-T", производства Амаха). Сначала клетки, трансфицированные вектором экспрессии GIRK4, культивируют в среде F12 с 10% содержанием сыворотки (производства Sigma) с добавлением 600 мкг/мл гидромицина в инкубаторе с 5% двуокисью углерода при 37°C. Затем клетки, экспрессирующие GIRK4, трансфицируют вектором экспрессии GIRK1 и культивируют в среде F12 с 10% содержанием сыворотки с добавлением 350 мкг/мл G418 и 600 мкг/мл гидромицина в инкубаторе с 5% двуокисью углерода при 37°C для выбора клеточных линий, экспрессирующих GIRK1/4. Клеточные популяции, рост которых наблюдается через около 2 недели, выделяют с применением клонзапирающих колец, и полученные отдельные колонии пролиферируют. РНК экстрагируют из отдельных колоний, и кДНК с одной нитью синтезируют с применением набора для синтеза кДНК (производства Invitrogen Corporation), и экспрессию количественно оценивают на уровне мРНК с применением ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems, Ltd.). Наконец, экспрессированный ток анализируют методом фиксации потенциала, описанным ниже. Клеточные линии, экспрессирующие ток 500 пА или более на клетку, выбирают в качестве клеточных линий, экспрессирующих канал, для измерения активности методом фиксации потенциала.

(3) Измерения тока ионного канала методом фиксации
потенциала (клеточная линия CHO-K1, экспрессирующая человеческий
Kv1.5)

Эксперимент проводят с применением фиксации потенциала при
комнатной температуре (20-26°C). Перфузионную камеру, имеющую
диаметр 20 мм (скорость потока: около 5 мл/мин) устанавливают на
столе инвертированного фазово-контрастного микроскопа
(производства Nikon Corporation), размещенного на столе,
изолированном от вибрации. Покровное стекло, покрытое поли-L-
лизином (производства Sigma) (диаметр: 15 мм, производства
Matsunami Glass Ind., Ltd.), на котором культивируют
экспрессирующие человеческий Kv1.5, помещают в перфузионную
камеру.

Применяют деполяризующие стимулирующие импульсы и ионный
ток записывают с применением усилителя фиксации потенциала (EPC-
7 или EPC-7 PLUS, производства HEKA) и персонального компьютера
(производства IBM Corp.), в котором установлено программное
обеспечение для сбора и анализа данных тока ионного канала
(PULSE 8.77, производства HEKA). Ток измеряют в клеточной
конфигурации методики фиксации потенциала. Кончик
(сопротивление: 2-4 МΩ) пипетки из боросиликатного стекла
(производства Sutter Instrument Co.) осторожно помещают в
клеточную мембрану с применением трехмерного механического
манипулятора (производства Shoshin EM Corporation).
Незначительное всасывание дает образование тига уплотнения
(сопротивление пипетки возрастает до более 1 ГΩ). Следовательно,

более сильное всасывание применяют для разрушения мембраны клетки. Емкостный ток, полученный из мембраны клеток, корректируют с применением усилителя фиксации потенциала. Следовательно, сопротивление потерь (R_s) между пипеткой и внутренней частью клетки, изменяют и корректируют.

Композиция применяемого внеклеточного раствора показана ниже. Если не указано иначе, эти компоненты получают от Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 мМ
KCl	40 мМ
CaCl ₂	1,8 мМ
MgCl ₂	1 мМ
NaH ₂ PO ₄	0,33 мМ
HEPES	5 мМ
Глюкоза	5,5 мМ (pH=7,4)

Каждое тестируемое соединение получают в виде 1000-кратного концентрированного маточного раствора, который растворен в ДМСО и затем разведен во внеклеточном растворе.

Композиция внутреннего раствора для электрода показана ниже. Если не указано иначе, эти компоненты получают от Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 мМ
KCl	40 мМ
Аспарагиновая кислота	70 мМ
MgCl ₂	1 мМ
MgATP	5 мМ

	K ₂ креатинфосфат	5 мМ
	HEPES	5 мМ
5	EGTA	5 мМ (pH=7,2)

(4) Измерения тока ионного канала методом фиксации
 10 потенциала (клеточная линия CHO-K1, экспрессирующая человеческий
GIRK1/4)

Эксперимент проводят с применением фиксации потенциала при
 15 комнатной температуре (20–26°C). Перфузионную камеру, имеющую
 диаметр 20 мм (скорость потока: около 5 мл/мин) устанавливают на
 20 столе инвертированного фазово-контрастного микроскопа
 (производства Nikon Corporation), размещенного на столе,
 изолированном от вибрации. Покровное стекло, покрытое поли-L-
 25 лизином (производства Sigma) (диаметр: 15 мм, производства
 Matsunami Glass Ind., Ltd.), на котором культивируют
 экспрессирующие человеческий GIRK1/4, помещают в перфузионную
 30 камеру.

Применяют гиперполяризующие стимулирующие импульсы и
 35 ионный ток записывают с применением усилителя фиксации
 потенциала (EPC-7 или EPC-7 PLUS, производства HEKA) и
 персонального компьютера (производства IBM Corp.), в котором
 40 установлено программное обеспечение для сбора и анализа данных
 тока ионного канала (PULSE 8.77, производства HEKA). Ток
 45 измеряют в клеточной конфигурации методики фиксации потенциала.
 Кончик (сопротивление: 2–4 МΩ) пипетки из боросиликатного стекла
 (производства Sutter Instrument Co.) осторожно помещают в
 50 клеточную мембрану с применением трехмерного механического

микроманипулятора (производства Shoshin EM Corporation).

Незначительное всасывание дает образование тига уплотнения

(сопротивление пипетки возрастает до более 1 ГΩ). Следовательно,

более сильное всасывание применяют для разрушения мембраны

клетки. Емкостный ток, полученный из мембраны клеток,

корректируют с применением усилителя фиксации потенциала.

Следовательно, сопротивление потерь (R) между пипеткой и

внутренней частью клетки, изменяют и корректируют.

Композиция применяемого внеклеточного раствора показана

ниже. Если не указано иначе, эти компоненты получают от Wako

Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 мМ
KCl	4 мМ
CaCl ₂	1,8 мМ
MgCl ₂	1 мМ
NaH ₂ PO ₄	0,33 мМ
HEPES	5 мМ
Глюкоза	5,5 мМ (pH=7,4)

Каждое тестируемое соединение получают в виде 1000-кратного

концентрированного маточного раствора, который растворен в ДМСО

и затем разведен во внеклеточном растворе.

Композиция внутреннего раствора для электрода показана

ниже. Если не указано иначе, эти компоненты получают Wako Pure

Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 мМ
KCl	40 мМ

	Аспарагиновая кислота	70 мМ
	MgCl ₂	1 мМ
5	MgATP	5 мМ
	K ₂ креатинфосфат	5 мМ
	HEPES	5 мМ
10	EGTA	5 мМ (pH=7,2)

(5) Измерение человеческого Kv1.5 тока

15 Пока потенциал мембраны выдерживают при -80 мВ, деполяризующие импульсы (-80 мВ в течение 0,05 секунды → +40 мВ в течение 0,2 секунды → -40 мВ в течение 0,2 секунды → -80 мВ в течение 0,05 секунды) применяют при частоте стимуляции 1 Гц для измерения тока Kv1.5 канала. Более конкретно, сначала, опрыскивая внеклеточным раствором, содержащим 0,1% ДМСО и выдерживая потенциал мембраны -80 мВ, применяют деполяризующие импульсы. Ток, полученный во время применения импульса, записывают как ток в отсутствии тестируемого соединения. Затем, опрыскивая внеклеточным раствором, содержащим 0,1 мкМ тестируемого соединения и выдерживая потенциал мембраны -80 мВ, применяют деполяризующие импульсы. После стабилизации ингибирующего эффекта тестируемого соединения записывают ток. Ту же методику повторяют с применением внеклеточного раствора, содержащего 1 мкМ тестируемого соединения и затем с применением внеклеточного раствора, содержащего 10 мкМ тестируемого соединения. Ток, полученный с применением раствора, содержащего тестируемое соединение в каждой концентрации, записывают.

50 Данные анализируют с применением шагового конечного тока,

записанного во время +40 мВ деполяризующей стимуляции.
 «Шаговый конечный ток» относится к среднему току, текущему в
 5 период от 195 до 199 миллисекунд с начала стимуляции +40 мВ
 деполяризующим импульсом.

Применяя шаговый конечный ток в присутствии тестируемого
 10 соединения и шаговый конечный ток в отсутствии тестируемого
 соединения, рассчитывают относительный ток в растворе,
 15 содержащем тестируемое соединение в каждой концентрации, с
 применением следующей формулы:

Относительный ток = (Шаговый конечный ток в присутствии
 20 тестируемого соединения) / (Шаговый конечный ток в отсутствии
 тестируемого соединения)

(6) Измерение человеческого GIRK1/4 тока

25 Пока потенциал мембраны выдерживают при -80 мВ,
 гиперполяризующие импульсы (-80 мВ в течение 0,05 секунды → -120
 30 мВ в течение 0,2 секунды → -80 мВ в течение 0,05 секунды)
 применяют при частоте стимуляции 1 Гц для измерения тока GIRK1/4
 канала. Более конкретно, сначала, опрыскивая внеклеточным
 35 раствором, содержащим 0,1% ДМСО и выдерживая потенциал мембраны
 -80 мВ, применяют гиперполяризующие импульсы. Ток, полученный
 40 во время применения импульса, записывают как ток в отсутствии
 тестируемого соединения. Затем, опрыскивая внеклеточным
 раствором, содержащим 0,1 мкМ тестируемого соединения и
 45 выдерживая потенциал мембраны -80 мВ, применяют
 гиперполяризующие импульсы. После стабилизации ингибирующего
 50 эффекта тестируемого соединения записывают ток. Ту же методику
 повторяют с применением внеклеточного раствора, содержащего 1

мкМ тестируемого соединения и затем с применением внеклеточного раствора, содержащего 10 мкМ тестируемого соединения. Ток, полученный с применением раствора, содержащего тестируемое соединение в каждой концентрации, записывают.

Данные анализируют с применением шагового конечного тока, записанного во время -120 мВ деполяризирующей стимуляции. «Шаговый конечный ток» относится к среднему току, текущему в период от 195 до 199 миллисекунд с начала стимуляции -120 мВ деполяризирующим импульсом.

Применяя шаговый конечный ток в присутствии тестируемого соединения и шаговый конечный ток в отсутствии тестируемого соединения, рассчитывают относительный ток в растворе, содержащем тестируемое соединение в каждой концентрации, с применением следующей формулы:

Относительный ток = (Шаговый конечный ток в присутствии тестируемого соединения) / (Шаговый конечный ток в отсутствии тестируемого соединения)

(7) Расчет ингибирующего действия на ионный ток Kv1.5 канала и ток GIRK1/4 канала

Концентрацию для 50% ингибирования тока Kv1.5 канала или тока GIRK1/4 канала (значение IC₅₀) рассчитывают согласно следующего уравнения не линейной регрессии:

$$\text{Относительный ток} = 1 / (1 + [\text{Концентрация соединения}] / \text{IC}_{50})^{nH},$$

где nH является коэффициентом Хилла.

В Таблице 78 показаны результаты тестирования.

Таблица 78

	Тестируемое соединение	KV1.5 IC ₅₀ (мкМ)	GIRK1/4 IC ₅₀ (мкМ)
5	Соединение из Примера 8	0,40	0,93
	Соединение из Примера 10	0,58	3,6
	Соединение из Примера 14	0,58	0,72
10	Соединение из Примера 19	0,54	1,4
	Соединение из Примера 23	0,18	0,25
15	Соединение из Примера 31	1,30	2,90
	Соединение из Примера 45	0,69	2,15
	Соединение из Примера 50	0,25	0,46
20	Соединение из Примера 51	0,21	1,5
	Соединение из Примера 54	0,28	0,97
25	Соединение из Примера 63	0,24	0,92
	Соединение из Примера 68	0,38	5,1
	Соединение из Примера 85	0,15	0,15
30	Соединение из Примера 125	0,19	0,091
	Соединение из Примера 132	0,27	0,27
35	Соединение из Примера 200	0,29	0,59
	Соединение из Примера 229	0,16	0,69
	Соединение из Примера 242	0,18	0,22
40	Соединение из Примера 380	0,16	0,49
	Соединение из Примера 395	0,19	0,33
45	Соединение из Примера 398	0,22	0,49
	Соединение из Примера 417	0,18	0,98
	Соединение из Примера 464	0,44	3,20
50	Соединение из Примера 551	0,39	5,20

	Соединение из Примера 568	0,42	0,05
	Соединение из Примера 573	0,33	1,50
5	Соединение из Примера 575	0,44	0,50
	Соединение из Примера 590	0,46	2,40
10	Соединение из Примера 595	0,50	0,79
	Соединение из Примера 611	0,31	0,37
	Соединение из Примера 628	0,98	2,50
15	Соединение из Примера 629	0,76	0,17
	Соединение из Примера 633	1,10	8,40
20	Соединение из Примера 634	0,36	0,49

25

30

35

40

45

50

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- 5 <110> OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
- <120> СОЕДИНЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ
- 10 <130> P09-01
- 15 <150> JP 2008-041296
<151> 2008-2-22
- 20 <150> JP 2008-227368
<151> 2008-9-4
- 25 <160> 9
- <170> PatentIn version 3.3
- 30 <210> 1
<211> 25
<212> ДНК
35 <213> ИСКУССТВЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
- 40 <220>
<223> Праймер
- 45 <400> 1
atgtctgcac tccgaaggaa atttg 25
- 50 <210> 2
<211> 22

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

5

<220>

<223> Праймер

10

<400> 2

ttatgtgaag cgatcagagt tc

22

15

<210> 3

20

<211> 33

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

25

<220>

<223> Праймер

30

<400> 3

gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc

33

35

<210> 4

40

<211> 19

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

45

<220>

<223> Праймер

50

<400> 4

ggtgtctgcc gagatttga

5

<210> 5

<211> 20

10

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

15

<220>

<223> Праймер r

20

<400> 5

ccgagtgtag gcgatcaccc

20

25

<210> 6

<211> 24

30

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

35

<220>

<223> Праймер

40

<400> 6

atggctggcg attctaggaa tgcc

24

45

<210> 7

<211> 23

50

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

<220>

<223> Праймер

5

<400> 7

tctcaccgag cccctggcct ccc

23

10

<210> 8

<211> 20

15

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

20

<220>

<223> Праймер

25

<400> 8

аассaggaca tggagattgg

20

30

<210> 9

<211> 20

35

<212> ДНК

<213> искусственная последовательность

40

<220>

<223> Праймер

45

<400> 9

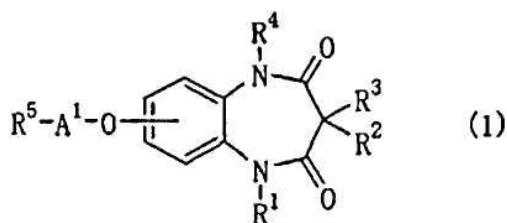
гагаасagga aagcggacac

20

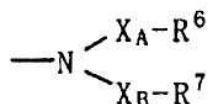
50

Формула изобретения

1. Соединение бензодиазепина, представленное общей формулой (1)



или его фармацевтически приемлемая соль,
 где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 каждый независимо является водородом или низшим алкилом;
 R^2 и R^3 могут быть связаны с образованием низшего алкилена;
 A^1 является низшим алкиленом, необязательно замещенным одним или более
 гидроксигруппами; и
 R^5 является группой, представленной



где R^6 и R^7 каждый независимо является водородом, низшим алкилом, низшим
 циклоалкилом, фенилом, нафтилом, фурилом, тиенилом, пиразолилом, оксазолилом,
 изоксазолилом, тиазолилом, пирролилом, триазолилом, пиридилом,
 пиримидинилом, пиридазинилом, пиразинилом, имидазо[2,1-b]тиазолилом, тиено[2,3-
 b]пиразинилом, 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]тиазолилом, бензотиазолилом, индолилом,
 имидазо[1,2-a]пиридилом, бензотиенилом, бензимидазолилом, 2,3-дигидробензо[b]
 фурилом, бензофурилом, индазолилом, фуро[2,3-c]пиридилом, фуро[3,2-c]
 пиридилом, тиено[2,3-c]пиридилом, тиено[3,2-c]пиридилом, тиено[2,3-b]пиридилом,
 бензо[1,3]диоксолилом, бензизоксазолилом, пиразоло[2,3-a]-пиридилом,
 индолизинилом, 2,3-дигидроиндолилом, изохинолилом, 1,2,3,4-тетрагидро-1H-
 изохинолилом, карбостирилом, 3,4-дигидрокарбостирилом, хинолилом,
 хроманилом, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолилом, 3,4-дигидро-1H-изохинолилом,
 нафтиридилином, 1,4-бензодиоксанилом, циннолинилом, хиноксалинилом или 2,3-
 дигидробенз-1,4-оксазинилом, каждый из которых необязательно замещен одним
 или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих (4-1)-(4-
 32):

- (4-1) циано,
- (4-2) гидроксигруппа,
- (4-3) галогена,
- (4-4) низшего алкила, необязательно замещенного одним или более
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, имидазолила,
 морфолинила и низшего алкокси,
- (4-5) низшего алкокси, необязательно замещенного одним или более
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino и низшего алкиламино,
- (4-6) пиридила,
- (4-7) тиенила,
- (4-8) пиперазинила, необязательно замещенного одним или более низшим
 алкилом,
- (4-9) фенила, необязательно замещенного одним или более низшим алкокси,
- (4-10) пиразолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
- (4-11) пиримидинила, необязательно замещенного одним или более низшим
 алкилом,
- (4-12) пиперидила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(4-13) фурила,
 (4-14) карбокси,
 (4-15) низшего алкоксикарбонила,
 (4-16) амина, необязательно замещенного одним или более заместителями,
 5 выбранными из группы, состоящей из низшего алканоида, низшего алкилсульфонила и низшего алкила,
 (4-17) низшего алкилтио,
 (4-18) триазолила,
 10 (4-19) имидазолила,
 (4-20) пирролидинила, необязательно замещенного одним или более оксо,
 (4-21) низшего алкилсульфонила,
 (4-22) низшего алкилендиокси, необязательно замещенного одним или более галогеном,
 15 (4-23) нитро,
 (4-24) оксазолила
 (4-25) тиазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 (4-26) сульфо,
 20 (4-27) пиридилокси,
 (4-28) низшего алкилендиокси,
 (4-29) низшего алканоидамина,
 (4-30) оксо,
 (4-31) морфолинила и
 25 (4-32) низшего алканоида;
 X_A и X_B каждый независимо является связью, низшим алкиленом, низшим алкениленом, $-CO-$, $-SO_2-$, $-SO_2-$ низшим алкиленом, $-CO-$ низшим алкиленом, $-CO-$ низшим алкениленом, низшим алкиленом- N (низшим алкилом)- $CO-$ низшим алкиленом, низшим алкиленом- N (низшим алкилом)-, низшим алкиленом- M (низшим алкилом)- $CO-$ или низшим алкиленом- $O-$.

2. Соединение бензодиазепина, представленное общей формулой (1) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1,

где R^6 и R^7 каждый является одним из (1)-(52):

35 (1) водорода,
 (2) низшего алкила,
 (3) низшего циклоалкила,
 (4) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями,
 40 выбранными из группы, состоящей из (4-1)-(4-25):
 (4-1) циано,
 (4-2) гидроксид,
 (4-3) галогена,
 45 (4-4) низшего алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, имидазолила и морфолинила,
 (4-5) низшего алкокси, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из амина и низшего алкиламина,
 50 (4-6) пиридила,
 (4-7) тиенила,
 (4-8) пиперазинила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

- (4-9) фенила,
 (4-10) пиразолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 (4-11) пиримидинила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 5 (4-12) пиперидила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 (4-13) фурила,
 (4-14) карбокси,
 (4-15) низшего алкоксикарбонила,
 10 (4-16) амина, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алканоида и низшего алкилсульфонидов,
 (4-17) низшего алкилтио,
 (4-18) триазолила,
 15 (4-19) имидазолила,
 (4-20) пирролидинила, необязательно замещенного одним или более оксо,
 (4-21) низшего алкилсульфонидов,
 (4-22) низшего алкилендиокси, необязательно замещенного одним или более галогеном,
 20 (4-23) нитро,
 (4-24) оксазолила, и
 (4-25) тиазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 (5) нафта,ла,
 25 (6) фурила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, карбокси, сульфо, пиридилокси, низшего алкоксикарбонила и фенила,
 (7) тиенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилендиокси, карбокси, галогена, пиридила, низшего алкокси, низшего алкоксикарбонила, оксазолила и фурила,
 30 (8) имидазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фенила, низшего алкила и галогена,
 (9) пиразолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, фенила, необязательно замещенного низшим алкокси, фурила и тиенила,
 35 (10) оксазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и фенила,
 (11) изоксазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фенила, низшего алкила, тиенила и фурила,
 (12) тиазолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного низшим алкокси, фенила и низшего алканоидамино,
 45 (13) пирролила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и низшего алкоксикарбонила,
 (14) триазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,
 50 (15) пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, оксо, гидроксидов, низшего алкокси, галогена, пирролидинила,

морфолинила и тиенила,

(16) пиримидинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и фенила,

(17) пиридазинила,

(18) пиразинила,

(19) имидазо[2,1-b]тиазолила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

(20) тиено[2,3-b]пиразинила,

(21) 2,3-дигидроимидазо[2,1-b]тиазолила, необязательно замещенного одним или более фенилом,

(22) бензотиазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(23) индолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алканоила и галогена,

(24) имидазо[1,2-a]пиридила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(25) бензотиенила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(26) бензимидазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(27) 2,3-дигидробензо[b]фурила,

(28) бензофурила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

(29) индазолила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом,

(30) фуро[2,3-c]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо и низшего алкила,

(31) фуро[3,2-c]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, низшего алкила, необязательно замещенного галогеном, галогена, фурила, пиридила и фенила, необязательно замещенного одним или более низшим алкокси,

(32) тиено[2,3-e]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксогруппы и низшего алкила,

(33) тиено[3,2-c]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо и низшего алкила,

(34) тиено[2,3-b]пиридила,

(35) бензо[1,3]диоксилила, необязательно замещенного одним или более галогеном,

(36) бензизоксазолила,

(37) пиразоло[2,3-a]пиридила,

(38) индолизинила,

(39) 2,3-дигидроиндолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, низшего алкила и низшего алканоила,

(40) изохинолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, галогена и оксо,

(41) 1,2,3,4-тетрагидро-1H-изохинолила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(42) карбостирила, необязательно замещенного одним или более низшим алкокси,

(43) 3,4-дигидрокарбостирила, необязательно замещенного одним или более

низшим алкокси,

(44) хинолила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, необязательно замещенного одним или двумя низшим алкилом, низшего алкокси, низшего алкила и оксо,

(45) хроманила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом, (46) 5,6,7,8-тетрагидроизохинолила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(47) 3,4-дигидро-1Н-изохинолила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(48) нафтиридинила,

(49) 1,4-бензодиоксанила,

(50) циннолинила,

(51) хиноксалинила, или

(52) 2,3-дигидробенз-1,4-оксазинила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и оксо.

3. Соединение бензодиазепина, представленное Общей Формулой (1) или его фармацевтически приемлемая соль по п.2,

где R^6 и R^7 каждый является одним из (4a), (6a), (7a), (15a), (30a), (31a), (32a), (33a), (40a) и (44a):

(4a) фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (4a-1), (4a-4) и (4a-6):

(4a-1) циано,

(4a-4) низшего алкила, необязательно замещенного одним или более галогеном, и (4a-6) пиридила,

(6a) фурила,

(7a) тиенила,

(15a) пиридила, необязательно замещенного одним или более низшим алкилом, (30a) фуро[2,3-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более оксо, (31a) фуро[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо и низшего алкила,

(32a) тиено[2,3-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(33a) тиено[3,2-с]пиридила, необязательно замещенного одним или более оксо,

(40a) изохинолила, необязательно замещенного одним или более оксо, и

(44a) хинолила, необязательно замещенного одним или более оксо.

4. Соединение бензодиазепина, представленное общей формулой (1) или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

тригидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

тригидрохлорид 3,3,5-триметил-1-пропил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

тригидрохлорид 1,5-диэтил-3,3-диметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

тригидрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)пиридин-4-илметиламино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил)этил]пиридин-4-илметиламино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7Н-фуро[2,3-с]пиридин-6-

ил)этил]пиридин-4-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

дигидрохлорид N-метил-N-(2-{ пиридин-4-илметил-[3-(1,3,3,5-тетраметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]амино }
 5 этил)бензамида,

дигидрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-метилбензил)-(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

тригидрохлорид 1,3,3,5-тетраметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илэтил)-(хинолин-4-илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

тригидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(3-метилпиридин-4-илметил)-(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-оксо-2H-хинолин-1-ил)этил]пиридин-4-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

15 дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-тиено[2,3-с] пиридин-6-ил)этил] пиридин-4-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

4-({[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]амино }
 20 метил)бензонитрил,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]тиофен-3-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

1-этил-7-(3-{фуран-2-илметил-[2-(1-оксо-1H-изохинолин-2-ил)этил]амино }пропокси)-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

25 7-{3-[бензил-(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

3-({[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]-[2-(2-пиридин-3-илэтил)амино]метил }бензонитрил,

30 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[(2-пиридин-3-илбензил)-(2-пиридин-3-илэтил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

4-({[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b][1,4] diazepin-7-илокси)пропил]-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино }
 35 метил)бензонитрил,

1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]-(4-трифторметилбензил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилбензил)-[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]амино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

40 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(7-оксо-7H-фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)этил]тиофен-2-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-4-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-диона,

45 1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{[2-(4-оксо-4H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]пиридин-3-илметиламино }пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

50 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(4-метилпиридин-3-илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиридин-5-ил)этил]-(4-метилпиридин-3-илметил)амино]пропокси}-1,5-дигидробензо[b][1,4] diazepin-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с] пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(4-метилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с] пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дион,

1-этил-3,3,5-триметил-7-(3-{(2-метилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-4Н-тиено[3,2-с] пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1,5-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-дион, дигидрохлорид 1-этил-3,3,5-триметил-7-{3-[[2-(2-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с] пиридин-5-ил)этил]-(2-пропилпиридин-3-илметил)амино]пропокси}-1,5-

дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2,4-диона,

гидрохлорид N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-(2-пиридин-3-илэтил)бензолсульфонамида, дигидрохлорид 7-(3-{(2,6-диметилпиридин-3-илметил)-[2-(4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]

пиридин-5-ил)этил]амино}пропокси)-1-этил-3,3,5-триметил-1,5-дигидробензо[b][1,4] дiazепин-2,4-диона,

гидрохлорид N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-илокси)пропил]-N-(2-пиридин-3-илэтил)бензамида и N-[3-(1-этил-3,3,5-триметил-2,4-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b][1,4]

дiazепин-7-илокси)пропил]-N-[2-(1-оксо-1Н-изохинолин-2-ил)этил] бензолсульфонамид.

5. Фармацевтическая композиция для предотвращения и/или лечения аритмии, содержащая соединение бензодиазеина, представленное Формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 и фармакологически приемлемый носитель.

6. Соединение бензодиазеина, представленное Формулой (1), или его соль по п.1 для применения в фармацевтической композиции для предотвращения и/или лечения аритмии.

7. Применение соединения бензодиазеина, представленного Формулой (1), или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в качестве фармацевтической композиции для предотвращения и/или лечения аритмии.

8. Применение соединения бензодиазеина, представленного Формулой (1), или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 для получения фармацевтической композиции для предотвращения и/или лечения аритмии.