



(51) МПК  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*A61P 17/10* (2006.01)  
*A61P 17/08* (2006.01)

**(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21)(22) Заявка: **2010137030/15, 27.02.2009**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**27.02.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**29.02.2008 US 61/032,912;**  
**24.02.2009 US 12/391,748**(43) Дата публикации заявки: **10.04.2012** Бюл. № 10(45) Опубликовано: **10.07.2015**(15) Информация о коррекции:  
**Версия коррекции №1 (W1 C2)**(48) Коррекция опубликована:  
**27.11.2015 Бюл. № 33**(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 6,054,556, 25.04.2000. Millington G. "The role of proopiomelanocorin (POMC) neurones in feeding behaviour", 1.09.2007, Nutrition & Metabolism 2007, 4:18, doi: 10.1186.1743-7075-4-18**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **29.09.2010**(86) Заявка РСТ:  
**AU 2009/000231 (27.02.2009)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2009/105824 (03.09.2009)**

Адрес для переписки:

**190000, Санкт-Петербург, ул. Малая Морская,  
15, офис 5, BOX 1125, ООО "ПАТЕНТИКА",  
М.И.Ниловой**

(72) Автор(ы):

**БЛАСКОВИЧ Марк Арнольд Томас (AU),  
КЭССИДИ Питер Джозеф (AU)**

(73) Патентообладатель(и):

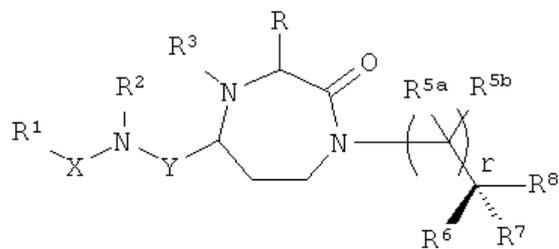
**МИМЕТИКА ПТИ ЛТД (AU)****(54) СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ MC5 РЕЦЕПТОРА И ЛЕЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ДАННОМУ РЕЦЕПТОРУ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики, а именно предусматривает соединения формулы (I), которые применимы для понижения регуляции биологической активности

меланокортин-5 рецептора (MC5R). Соединения данного изобретения можно применять для лечения заболеваний и/или состояний, в которых выгодна понижающая регуляция MC5R. Такие

заболевания и/или состояния включают, но не ограничиваются, акне, себорею, себорейный дерматит, рак и воспалительные заболевания. 2 з.п. ф-лы, 109 пр., 7 табл.



Формула (I)

R U 2 5 5 5 3 4 3 C 9

R U 2 5 5 5 3 4 3 C 9



(51) Int. Cl.  
*A61K 31/551* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*A61P 17/10* (2006.01)  
*A61P 17/08* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21)(22) Application: **2010137030/15, 27.02.2009**(24) Effective date for property rights:  
**27.02.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**29.02.2008 US 61/032,912;**  
**24.02.2009 US 12/391,748**(43) Application published: **10.04.2012 Bull. № 10**(45) Date of publication: **10.07.2015**(15) Correction information:  
**Corrected version no1 (W1 C2)**(48) Corrigendum issued on:  
**27.11.2015 Bull. № 33**(85) Commencement of national phase: **29.09.2010**(86) PCT application:  
**AU 2009/000231 (27.02.2009)**(87) PCT publication:  
**WO 2009/105824 (03.09.2009)**

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, ul. Malaja Morskaja, 15,**  
**ofis 5, VOKh 1125, OOO "PATENTIKA",**  
**M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

**BLASKOVICH Mark Arnol'd Tomas (AU),**  
**KEhSSIDI Piter Dzhozef (AU)**

(73) Proprietor(s):

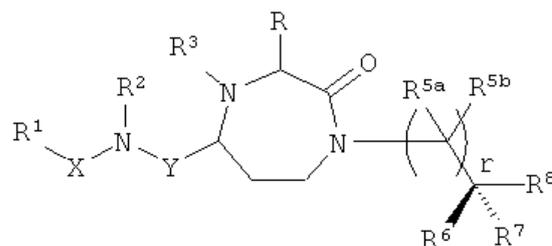
**MIMETIKA PTI LTD (AU)**(54) **METHODS OF MODULATING ACTIVITY OF MC5 RECEPTOR AND TREATMENT OF CONDITIONS RELATED TO THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of pharmaceuticals, namely, deals with compounds of

f o r m u l a



(I)

suitable for reduction of regulation of biological activity

of melanocortin-5 receptor (MC5R). Such diseases and/or conditions include, but are not limited by, acne, seborrhoea, seborrheic dermatitis, cancer and inflammatory diseases.

EFFECT: compounds of claimed invention can be applied for treatment of diseases and/or conditions, in which reducing regulation of MC5R is favourable.

3 cl, 109 ex, 7 tbl

R U 2 5 5 5 3 4 3 C 9

R U 2 5 5 5 3 4 3 C 9

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к способам модулирования активности меланокортин-5 рецептора. В частности данное изобретение относится к применению семейства 1,4-дiazепан-2-онов и их производных для модулирования активности меланокортин-5 рецептора. Данное изобретение также относится к способам и применениям соединений при лечении состояний, в которых является выгодным антагонизм меланокортин-5 рецептора.

## ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Меланокортин-5 рецептор (MC5R) представляет собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR), относящийся к семейству меланокортиновых рецепторов. Существует пять меланокортиновых рецепторов, которые были выделены и клонированы к настоящему времени. MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R. Меланокортиновые рецепторы участвуют в различных физиологических функциях, обеспечивая ряд возможностей для терапевтического вмешательства в физиологические процессы при помощи изменения (т.е. статистически значимое повышение или уменьшение) или модуляции (например, повышающая регуляция или понижающая регуляция) сигнальной активности меланокортинового рецептора.

Опубликованы обзоры о меланокортиновых рецепторах и их потенциале в качестве мишеней для терапии (Wikberg 2001; Bohm 2006). Члены семейства меланокортиновых рецепторов регулируются природными пептидными агонистами, такими как АСТН (адренкортикотропный гормон), и меланоцит-стимулирующими гормонами ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -MSH), полученными из проопиомеланокортина (POMC), и пептидными антагонистами, такими как Агути-сигнальный белок (ASP) и Агути-родственный белок (AGRP). MC1R широко экспрессируется и связан с пигментацией в меланоцитах и с воспалительными ответами во многих клетках, вовлеченных в иммунную систему. MC2R отличается от других меланокортиновых рецепторов тем, что он связывает только АСТМ, но не MSH лиганды. Он высоко экспрессируется в надпочечной железе и регулирует синтез кортикостероидов. MC3R встречается в мозге, а также в других местах в теле и, как оказывается, играет роль в регуляции энергетического гомеостаза и возможно половой дисфункции. MC4R встречается фактически только в мозге, иногда сообщается о его присутствии в других местах. Он тесно связан с контролем питания, а также связан с половым влечением. MC5R широко экспрессируется в периферических тканях, особенно в экзокринных железах, при этом некоторое количество рецептора также экспрессируется в мозге. Принимая во внимание охват активности, связанной с меланокортиновыми рецепторами, необходимо при наведении на мишень одного из этих рецепторов делать это избирательно во избежание побочных эффектов, связанных с антагонизмом или агонизмом другого рецептора в этом семействе.

MC5R клонировали и экспрессировали из множества видов, включая людей в 1993 (хотя называется MC2 в данном документе) (Chhajlani 1993), крысу в 1994 (Griffon 1994), мышей в 1994 (Gantz 1994; Labbe 1994) и в 1995 (Fathi 1995), представителя собачьих (Houseknecht 2003), макак-резус (Huang 2000), овцу (Barrett 1994), полосатую перцину (Ringholm 2002), серебряного караса (Cerdá-Reverter 2003), колючую акулу (Klovins 2004), радужную форель (Haitina 2004) и курицу (Ling 2004), с помощью MC5R гена, также идентифицированным у свиньи (Kim 2000). Были опубликованы патенты, охватывающие MC5R последовательность у людей (Wikberg 2002), мышей (Yamada 1997), макак-резус (Fong 2003) и собак (Houseknecht 2003).

Ряд исследований связывают MC5R с регулированием салоотделения, как подытожено в 2006 (Zhang 2006). Мыши, испытывающие нехватку MC5R, имеют уменьшенную

выработку кожного сала, о чем свидетельствует отмеченная неспособность сбрасывать воду с их меха и уменьшенное количество кожного сала, выделенного из их шерсти. В значительной степени эти мыши в остальном в целом были здоровыми, без легко заметных нарушений (внешний вид, поведение, рост, мышечная масса, жировая масса, размножение, уровни базального и вызванного стрессом кортикостерона, глюкозы и инсулина) (Chen 1997). Дальнейшие исследования идентифицировали уменьшение феромонов, вызывающее изменения в агрессивном поведении между мышами (Caldwell 2002; Morgan 2004a; Morgan 2004b; Morgan 2006). Мыши, у которых РОМС-производные пептидные нативные лиганды MC5R «нокаутированы», проявляют сходный фенотип (Yaswen 1999). Крысы, инъецированные  $\alpha$ -MSH, имели увеличенные на 30-37% нормы выработки кожного сала, в то время как удаление промежуточной доли гипофиза (источника MSH) вызвало понижение салоотделения на 35%, которое было восстановлено после введения  $\alpha$ -MSH (Thody 1973). Синергетическое действие между  $\alpha$ -MSH и тестостероном наблюдалось у крыс, при этом тестостерон увеличивает сальную железу и клеточные объемы (вероятно посредством повышенной пролиферации),  $\alpha$ -MSH увеличивает жиροобразование кожи, а сочетание увеличивает салоотделение (Thody 1975a; Thody 1975b).

Посредством обнаружения MC5R транскриптов в микрорассеченных сальных железах (Thiboutot 2000), обнаружения MC5R в человеческих лицевых сальных железах окрашиванием с использованием иммунной метки (Hatta 2001), обнаружения MC5R мРНК и MC5R в человеческих сальных железах, культивированных человеческих себоцитах и крысиных препуциальных клетках (Thiboutot 2000) и обнаружения MC5R в виде пунктатных частиц в сальных железах окрашиванием поликлональными антителами было показано, что на клеточном уровне человеческие себоциты экспрессируют MC5R, который виден в дифференцированных, но не в недифференцированных себоцитах (Zhang 2006). MC5R мРНК также обнаружена в сальных железах из кожи мышей дикого типа, но не в срезах кожи «MC5R-нокаутированных» мышей (Chen 1997). Обработка человеческих себоцитов холерным токсином (СПТ), экстрактом гипофиза быка (BPE),  $\alpha$ -MSH или NDP-MSH увеличивает формирование липидных капель, синтез сквалена и экспрессию MC5R (Zhang 2003; Zhang 2006). В то время, как и MC1R, и MC5R обнаружены в жировых клетках, обработка первичной себоцитной клеточной культуры человека NDP-MSH или BPE вызвала у человека значительное увеличение экспрессии MC5R по сравнению с бессывороточными состояниями, коррелируя с дифференцировкой себоцитов. Иммутизированные линии жировых клеток (SZ-95, TSS-1 и SEB-1) также демонстрируют экспрессию MC5R (Jeong 2007; Smith 2007a; Phan 2007). Эти исследования наводят на мысль, что MC5R антагонисты могут применяться при уменьшении салоотделения у млекопитающих и, следовательно, при лечении состояний, связанных с избыточным салоотделением.

Было обнаружено, что семейство 1,2,4-тиадиазольных производных с антагонистической активностью MC5R (138-320 нМ) уменьшают салообразование как в культурах человеческих клеток себоцитов, так и при нанесении местно на человеческую кожу, пересаженную на иммунодефицитных мышей (Eisinger 2003a-d; 2006a, b).

Избыточное салоотделение, или себорея, представляет собой обычный недуг. Сальные железы встречаются на большей части тела с плотными сосредоточениями больших желез на лице, волосистой части кожи головы и верхней части торса (Simpson and Cunliffe p43.1). Салоотделение зависит частично от андрогенных гормонов, возможно 35 частично опосредуется  $5\alpha$ -редуктазой, которая перерабатывает тестостерон в  $5\alpha$ -DHT (дигидротестостерон). Кожное сало состоит из видоспецифической смеси липидов. У

людей оно состоит из приблизительно 58% глицеридов, 26% сложных восковых эфиров, 12% сквалена и 4% холестерина/сложных эфиров холестерина (Simpson and Cunliffe p43.5). Присутствие сквалена является едва не исключительной особенностью человеческого кожного сала. Функция кожного сала четко не определена, но считается, что оно имеет фунгистатические свойства и играет роль в потере влаги из эпидермиса и его водоотталкивающей способности (Simpson and Cunliffe p43.6; Danby 2005; Porter 2001; Shuster 1976; Kligman 1963).

Избыточное салоотделение связано с развитием обыкновенных угрей. Обыкновенные угри является обычным заболеванием, поражающим примерно 80% населения земного шара на определенном этапе своей жизни. У человека скорее разовьется акне, чем любое другое заболевание, несмотря на то, что тяжесть значительно варьирует (Simpson and Cunliffe p43.16). Акне достигает максимума в распространенности и тяжести у подростков в возрасте 14-19 лет, с приблизительно 35-40% пораженными, но у значительного числа пациентов (7-24%) он продолжается за пределами 25-летнего возраста (Simpson and Cunliffe p43.15). Из пациентов, лечащихся от акне, одно исследование обнаружило, что 80% все еще имели симптомы в 30-40-летнем возрасте (Simpson and Cunliffe p43.16). Несмотря на то, что акне не является опасным для жизни заболеванием, оно может сильно воздействовать на качество жизни пациентов (Follador 2006), при этом одно исследование пациентов с тяжелым акне показывает подобное влияние как у более серьезных хронических медицинских состояний, таких как астма, эпилепсия, диабет, боль в спине или артрит (Mallon 1999).

Считается, что четыре основных фактора вовлечены в патогенез акне: (i) увеличенная выработка кожного сала (себорея), (ii) гиперкератоз/закупоривание протока, относящегося к волосу и сальной железе (угревая сыпь), (iii) инфицирование протока *P. acnes*, и (iv) воспаление протока, относящегося к волосу и сальной железе (Simpson and Cunliffe p43.15; Williams 2006). Ряд исследований показал четкую связь между увеличенной выработкой кожного сала и наличием и тяжестью акне (Simpson and Cunliffe p43.17; Youn 2005; Pierard 1987; Harris 1983; Cotterill 1981; Thody 1975 c; Pochi 1964). Исследование в 2007 году установило взаимосвязь между экскрецией кожного сала и развитием акне у детей в предподростковом возрасте (Mourelatos 2007). Кожное сало является основным питательным веществом *P. acnes*, таким образом, уменьшение кожного сала будет уменьшать последующую бактериальную инфекцию и воспалительный ответ.

Андрогенные половые гормоны, по-видимому, играют роль в развитии акне, с сильной взаимосвязью с выработкой кожного сала (Makrantonaki 2007). Драже двух пероральных противозачаточных средств одобрены FDA (Комиссия по контролю за лекарствами и питательными веществами) для лечения обыкновенных угрей (Harper 2005), и эти соединения, по-видимому, действуют при помощи уменьшения андроген-опосредованного салообразования. Режим питания (Cordain 2005; Smith 2007b), стресс (Zouboulis 2004) и генетические факторы (Goulden 1999, Bataille 2006) также могут играть роль в акне, опять же потенциально посредством увеличенной выработки кожного сала.

Нынешние методы лечения обыкновенных угрей сосредоточены преимущественно на лечении инфекции и воспалительных стадиях заболевания с помощью большого числа различных составов местнодействующих антибиотиков (например, бензоил пероксид, тетрациклин, эритромицин, клиндамицин) и ретиноидов (например, ретиноевая кислота, изотретиноин, адапален, тазаротен), применяемых или одиночно, или в сочетании, некоторые из них также обладают противовоспалительным действием

(Simpson and Cunliffe p43.36-43.38). Многие из этих методов лечения, имеют ограниченную эффективность, особенно в тяжелых случаях акне Растущей проблемой является развитие антибиотик-резистентных штаммов *P. acnes* (Simpson and Cunliffe p43 37, 43 46, Williams 2006). Как местнодействующие ретиноиды, так и бензоил пероксид вызывают  
 5 раздражение кожи, а ретиноиды могут вызывать светочувствительность (Williams 2006). Пероральные методы лечения включают изотретиноин, антибиотики, гормоны и стероиды. Было показано, что у женских особей антиандрогены уменьшают выработку кожного сала (приблизительно на 40-80%, хотя и без плацебо контрольной группы) и уменьшают акне (Simpson and Cunliffe p43 44; Burke 1984, Goodfellow 1984) Лазерные и  
 10 основанные на УФ терапии получают распространение и, как предполагается действуют при помощи нагревания сальной железы с последующим уменьшением салообразования, с уменьшением как салообразования, так и измеренных поражений акне (Jih 2006, Bhardwaj 2005). Из многих терапий, пригодных для акне, только пероральный изотретиноин и гормональные терапии действуют путем регулирования сальной железы  
 15 для уменьшения салоотделения (Clarke 2007).

Наиболее эффективное лечение акне, пероральный изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, Roaccutane, Accutane), был внедрен в 1983 и все еще остается наиболее клинически эффективной терапией против акне. Это единственное известное лечение с сильной супрессивной активностью на выработку сала, уменьшающее экскрецию  
 20 кожного сала до 90% после 8-12 недель терапии (60-70% через 2 недели) (Simpson and Cunliffe p43 47, Jones 1983, Goldstein 1982, King 1982). Местнодействующие ретиноиды, в отличие от этого, не оказывают влияния на выработку кожного сала. Пероральный изотретиноин является также противовоспалительным, уменьшает возникновение угревой сыпи и уменьшает инфекцию *P. acnes*. Механизм действия до сих пор неясен,  
 25 и, по-видимому, важную роль играют метаболиты изотретиноина. Изотретиноин индуцирует апоптоз и прекращение клеточного цикла у человеческой иммортализованной SEB-1 себоцитной клеточной культуры (Nelson 2006). К сожалению, пероральный изотретиноин имеет серьезные побочные действия; в значительной степени он является тератогеном и ему необходима программа регистрации для применения в  
 30 США. FDA выдал предупреждение против онлайн покупок изотретиноина. Во время лечения также рекомендуют исследование крови на липиды, сдаваемой натощак, и функцию печени (Williams 2006). Изотретиноин связывали (хотя и не существенно) с побочными психологическими эффектами, включая суицид и депрессию (Marqueling 2005).

35 Другие формы акне, такие как шаровидные угри или молниеносные угри, могут также реагировать на вещество, уменьшающее кожное сало. Себорея, или избыточное продуцирование кожного жира, часто связана с тяжелым состоянием акне. Себорейный дерматит (СД) представляет собой кожное заболевание, связанное с богатыми кожным салом областями волосистой части головы, лица и торса с чешуйчатым, хлопьевидным,  
 40 зудящим покраснением кожи, поражающим 3-5% населения; перхоть представляет легкую форму этого дерматита, поражающее 15-20% населения. Себорея и СД встречаются чаще у пациентов с болезнью Паркинсона или аффективными расстройствами (паралич лицевого нерва, супраорбитальное повреждение, полиомиелит, синингомиелия, квадриплегия, одностороннее повреждение в гассеровом ганглие и  
 45 таковые с ВИЧ/СПИД) (Plewig 1999). Исследования показали, что себорейный дерматит также связан с хроническим алкогольным панкреатитом, вирусом гепатита С и различными раковыми опухолями. Он также обычно встречается у пациентов с генетическими нарушениями, такими как синдром Дауна, болезнь Хейли-Хейли и

кардио-фацио-кожный синдром (Gupta 2004). Для лечения этих симптомов MC5R антагонисты могут применяться.

Хотя и немногочисленно, но описаны различные опухоли, поражающие сальные железы или жировые клетки (например, Ide 1999; Mariappan 2004; Kruse 2003). Синдром Мюир-Торре включает аденомы сальной железы, связанные с внутренней аденокарциномой (обычно толстой кишки, молочной железы, яичника или простаты). Предотвращение дифференцировки жировых клеток может предоставить эффективное лечение для купирования роста опухоли. Для этой цели применяли пероральный изотретиноин (Graefe 2000). Гиперплазия сальных желез является доброкачественной гиперплазией сальных желез, образующей желтоватые маленькие папулы на поверхности кожи, обычно лица. Заболевание связано с избыточной пролиферацией недифференцированных себоцитов, но не с избыточным салообразованием. Эктопические сальные железы (гранулы Фордайса) представляют собой сходные желтые папулы, обнаруживаемые во рту или на теле полового члена. И те, и другие реагируют на пероральный изотретиноин. Эффективное лечение может представлять собой соединение, которое уменьшало пролиферацию себоцитов.

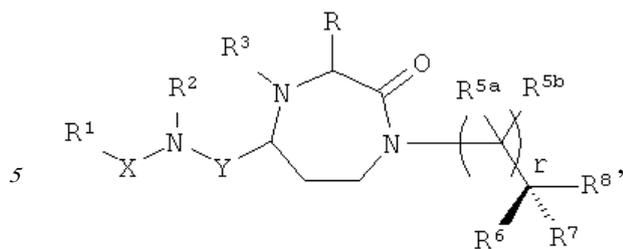
$\alpha$ -MSH демонстрирует иммуносупрессивные эффекты на людей, подавляя ряд воспалительных ответов, и MC5R вовлекался в эти иммуномодулирующие активности. Было обнаружено, что MC5R мРНК экспрессируется на высоких уровнях в человеческих CD4+ Т-хелперных (ТП) клетках и на умеренных уровнях в других человеческих лейкоцитах периферической крови (Andersen 2005). У мышей MC5R выявили в лимфоидных органах (Labbe, 1994) и MC5R обнаружили на поверхности мышечных про-В-лимфоцитных клеток, где он, как оказалось, опосредует  $\alpha$ -MSH активацию JAK2 сигнального проводящего пути, усиливающую клеточную пролиферацию (Buggy 1998). Индуцирование CD25+ CD4+ регуляторных Т-клеток с помощью  $\alpha$ -MSH также, как оказалось, осуществляется посредством MC5R (Taylor 2001).

Вследствие вышеописанных причин было бы желательным обеспечение MC5R антагонистов, которые можно было бы применять в ряде терапевтических областей. Терапевтическая регуляция биологической сигнальной трансдукции включает модуляцию MC5R-опосредованных клеточных событий, включая, среди прочего, ингибирование или потенцирование взаимодействий среди MC5R-связывающих и активирующих или деактивирующих молекул, или других веществ, которые регулируют MC5R активности. Увеличенная способность к такому регулированию MC5R может облегчить развитие способов модулирования салоотделения или других биологических процессов, и лечения состояний, связанных с такими путями, таких как акне, как описано выше.

Соответственно по-прежнему необходимо разработать более совершенные способы модулирования активности MC5R, которые будут облегчать лечение MC5R-связанных состояний.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предусматривает способ понижающего регулирования активности MC5R или его фрагмента, аналога или функционального эквивалента, при котором MC5R или его фрагмент или аналог или функциональный эквивалент подвергают воздействию соединения формулы (I):



Формула (I)

10 где

Y представляет собой группу формулы  $-(CR^9R^{10})_n-$ ;

X выбран из группы, включающей  $-C(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-NHC(=O)-$ ,  $-(CR^{11}R^{12})_s$  и  $-S(=O)_2-$ ;

15 R представляет собой группу аминокислотной боковой цепи;

R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил;

20 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил;

30 каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> независимо выбраны из группы, включающей H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гидроксиалкил и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галоалкил, или

35 один или более из R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup>, взятые вместе с одним или более из R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, и атомами, к которым они прикреплены, образуют часть, выбранную из группы, включающей факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил;

40 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, гидрокси, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>гетероалкенил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил, факультативно замещенный амина, факультативно замещенный карбокси, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкилокси и факультативно замещенный тио, или

(a) взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, два или более

из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  образуют часть, выбранную из группы, включающей факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ алкенил, факультативно замещенный  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ гетероциклоалкил, факультативно замещенный  $C_6$ - $C_{18}$ арил и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил, или

(b) один или более из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , взятые вместе с одним или более из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  и атомами, к которым они прикреплены, образуют часть, выбранную из группы, включающей факультативно замещенный  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ гетероциклоалкил, факультативно замещенный  $C_6$ - $C_{18}$ арил и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил;

каждый  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{12}$ алкил, факультативно замещенный  $C_6$ - $C_{18}$ арил и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил;

каждый  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбран из группы, включающей H и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{12}$ алкил;

n представляет собой целое число, выбранное из группы, включающей 1, 2, 3 и 4; g представляет собой целое число, выбранное из группы, включающей 1, 2, 3 и 4; s представляет собой целое число, выбранное из группы, включающей 1, 2, 3 и 4; или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В одном варианте осуществления MC5R или его фрагмент, или аналог, или функциональный эквивалент находится в клетке, и способ включает этап, на котором клетку подвергают воздействию соединения формулы (I). В одном варианте осуществления данное изобретение предусматривает способ понижающего регулирования активности MC5R или его фрагмента, или аналога, или функционального эквивалента в млекопитающем, при этом млекопитающему вводят MC5R-модулирующее количество соединения данного изобретения.

В еще одном аспекте данное изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) при понижающем регулировании активности MC5R или его фрагмента, аналога или функционального эквивалента.

В еще одном аспекте данное изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) при приготовлении лекарственного препарата для понижающего регулирования активности MC5R или его фрагмента, или аналога, или функционального эквивалента у млекопитающего.

В еще одном аспекте данное изобретение предусматривает способ лечения, предотвращения или контролирование состояния, связанного с активностью MC5R или его фрагмента, аналога или функционального эквивалента у млекопитающего, при этом способ, включает этап, на котором вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Соединение можно вводить любым способом, известным из уровня техники, хотя в одном аспекте соединение применяют местно. В другом аспекте соединение вводят перорально. В другом аспекте соединение вводят парентерально. В одном варианте осуществления способа состояние выбирают из группы, включающей акне, себорею и себорейный дерматит. В одном варианте осуществления состояние представляет собой обыкновенные угри. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) вводят совместно со вторым активным веществом. В одном варианте осуществления второе активное вещество выбирают из группы, включающей антибиотики, ретиноиды, анти-андрогены и стероиды.

В еще одном аспекте данное изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) в приготовлении лекарственного препарата для лечения, предотвращения, или контролирование состояния, связанного с активностью MC5R или его фрагмента, аналога или функционального эквивалента у млекопитающего. В одном аспекте лекарственный препарат приспособливают к применению местно. В другом аспекте лекарственный препарат приспособливают к введению перорально. В другом аспекте соединение вводят парентерально. В одном варианте осуществления способа состояние выбирают из группы, включающей акне, себорею и себорейный дерматит. В определенном варианте осуществления данного изобретения состояние представляет собой обыкновенные угри.

В еще одном аспекте изобретение предусматривает способ уменьшения салоотделения млекопитающим, при этом способ включает этап, на котором млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Соединение данного изобретения можно вводить любым образом, известным из уровня техники, хотя в одном аспекте соединение применяют местно. В другом аспекте соединение вводят перорально. В другом аспекте соединение вводят парентерально.

В еще одном аспекте изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) при приготовлении лекарственного препарата для уменьшения салоотделения у млекопитающего. В одном варианте осуществления лекарственный препарат приспособливают к применению местно. В другом варианте осуществления лекарственный препарат приспособливают к введению перорально. В другом варианте осуществления соединения вводят парентерально.

#### ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании используется ряд выражений, хорошо известных специалисту в данной области. Тем не менее, в целях ясности будет определен ряд выражений.

Как используется здесь, выражение «незамещенный» означает, что нет заместителя или, что единственным заместителем является водород.

Выражение «факультативно замещенный», как используется во всем описании, означает, что группа может или не может дополнительно быть замещенной или слитой (так, чтобы образовать конденсированную полициклическую систему), с одной или более не водородными замещающими группами. В определенных вариантах осуществления замещающие группы представляют собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, включающей галоген, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, алкил, алкенил, алкинил, галоалкил, галоалкенил, галоалкинил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил, гетероарил, циклоалкил алкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарилалкил, арилалкил, циклоалкилалкенил, гетероциклоалкилалкенил, арилалкенил, гетероарилалкенил, циклоалкилгетероалкил, гетероциклоалкилгетероалкил, арилгетероалкил, гетероарилгетероалкил, гидроксид, гидроксидалкил, алкилокси, алкилоксиалкил, алкилоксициклоалкил, алкилоксигетероциклоалкил, алкилоксиарил, алкилоксигетероарил, алкилоксикарбонил, алкиламинокарбонил, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкилокси, циклоалкенилокси, гетероциклоалкилокси, гетероциклоалкенилокси, арилокси, феноксид, бензилокси, гетероарилокси, арилалкилокси, амино, алкиламино, ациламино, аминоалкил, ариламино, сульфониламино, сульфиниламино, сульфонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, аминосульфонил, сульфинил, алкилсульфинил, арилсульфинил, аминосульфиниламиноалкил, -C(=O)OH, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>a</sup>

,  $C(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $NR^aR^b$ ,  $NR^aC(=O)R^b$ ,  $NR^aC(=O)OR^b$ ,  $NR^aC(=O)NR^bR^c$ ,  $NR^aC(=NR^b)NR^c$ ,  $R^d$ ,  $NRBSO_2R^b$ ,  $-SR^a$ ,  $SO_2NR^aR^b$ ,  $-OR^aOC(=O)NR^aR^b$ ,  $OC(=O)R^a$  и ацил,

где  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  и  $R^d$  каждый независимо выбран из группы, включающей H,  $C_1$ - $C_{12}$  алкил,  $C_1$ - $C_{12}$  галоалкил,  $C_2$ - $C_{12}$  алкенил,  $C_2$ - $C_{12}$  алкинил,  $C_1$ - $C_{10}$  гетероалкил,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкенил,  $C_1$ - $C_{12}$  гетероциклоалкил,  $C_1$ - $C_{12}$  гетероциклоалкенил,  $C_6$ - $C_{18}$  арил,  $C_1$ - $C_{18}$  гетероарил и ацил, или любые два или более из  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  и  $R^d$ , взятые вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют гетероциклическую кольцевую систему с 3-12 кольцевыми атомами.

В одном варианте осуществления каждый факультативный заместитель независимо выбран из группы, включающей: галоген, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, алкил, алкенил, алкинил, галоалкил, галоалкенил, галоалкинил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил, гетероарил, гидрокси, гидроксиалкил, алкилокси, алкилоксиалкил, алкилоксиарил, алкилоксигетероарил, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкилокси, циклоалкенилокси, гетероциклоалкилокси, гетероциклоалкенилокси, арилокси, гетероарилокси, арилалкил, гетероарилалкил, арилалкилокси, амино, алкиламино, ациламино, аминоалкил, ариламино, сульфонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, аминосульфонил, аминоалкил, -COOH, -SH и ацил.

Примеры особенно подходящих факультативных заместителей включают F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> и CN.

Выражение «группа аминокислотной боковой цепи» представляет естественную или неестественную группу боковой цепи, присутствующей в белке. Выражение включает части боковой цепи, присутствующие во встречающихся в природе белках, включая встречающиеся в природе части аминокислотной боковой цепи, идентифицированные в таблице 1 ниже.

Таблица 1.	
Части аминокислотной боковой цепи	
Часть аминокислотной боковой цепи	Аминокислота
H	Глицин
CH <sub>3</sub>	Аланин
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Валин
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Лейцин
CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Изолейцин
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Лизин
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(NH <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Аргинин
CH <sub>2</sub> -(имидазол-4-ил)	Гистидин
CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	Аспарагиновая кислота
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	Глутаминовая кислота
CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Аспарагин
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Глутамин
CH <sub>2</sub> Ph	Фенилаланин
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	Тирозин
CH <sub>2</sub> (Индолин-3-ил)	Триптофан
CH <sub>2</sub> SH	Цистеин
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Метионин
CH <sub>2</sub> OH	Серин

CH(OH)CH <sub>3</sub>	Треонин
-----------------------	---------

В добавление к встречающимся в природе группам аминокислотных боковых цепей, как идентифицировано выше, выражение также включает их производные или аналоги. Как используется здесь, выражение производное или аналог группы аминокислотной боковой цепи включает модификации и вариации встречающимся в природе группам боковой цепи. Согласно вышеприведенной таблице, большинство встречающихся в природе групп аминокислотной боковой цепи можно классифицировать как алкильные, арильные, арилалкильные или гетероалкильные части. Как таковые производные групп аминокислотной боковой цепи включают прямые или разветвленные, циклические или нециклические алкильные, арильные, гетероарильные, гетероарилалкильные, арилалкильные или гетероалкильные части.

Группы аминокислотной боковой цепи, как обсуждалось выше, также включают факультативно замещенные производные алкильных, арильных, арилалкильных, гетероарильных, гетероарилалкильных или гетероалкильных частей. Факультативные заместители можно выбрать из группы, определенной выше. Например, факультативные заместители можно выбрать, но не ограничиваясь, из OH, Cl, Br, F, COOH, COOR<sup>Z</sup>, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>Z</sup>, NR<sup>Z</sup>R<sup>Z</sup>, SH, SR<sup>Z</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>Z</sup>, SO<sub>2</sub>H и SOR<sup>Z</sup>, где R<sup>Z</sup> представляет собой алкильную, арильную или арилалкильную часть.

В определениях ряда заместителей ниже установлено, что «группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу». Предполагается, что это означает, что использование выражения имеет целью включение ситуации, где группа представляет собой связующее звено между двумя другими участками молекулы, а также, где она представляет собой терминальную часть. Использование выражения алкил в качестве примера, в некоторых публикациях используется выражение «алкилен» для мостиковой группы, и, следовательно, в этих других публикациях существует различие между выражениями «алкил» (терминальная группа) и «алкилен» (мостиковая группа), В данной заявке не делается такого различия, и большинство групп могут представлять собой или мостиковую группу, или терминальную группу.

Несколько выражений начинаются с индексного регистра, показывающего некоторое количество атомов углерода, присутствующих в части. Например, индексный регистр «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>» перед выражением «алкил» показывает, что алкильная часть имеет 1-6 атомов углерода. Кроме того, индексный регистр «C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>» перед выражением «гетероарил» показывает, что гетероароматическое кольцо может иметь 1-18 атомов углерода в составе общего числа атомов в кольцевой системе.

«Ацил» означает R-C(=O)-группу, в которой R группа может представлять собой алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, как определено здесь. Примеры ацила включают ацетил и бензоил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через карбонильный углерод.

«Ациламино» означает R-C(=O)-NH-группу, в которой R группа может представлять собой алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом азота.

«Алкенил», как группа или часть группы, означает алифатическую углеводородную

группу, содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной, предпочтительно с 2-14 атомами углерода, более предпочтительно 2-12 атомов углерода, наиболее предпочтительно 2-6 атомов углерода в нормальной цепи. Группа может содержать несколько двойных связей в нормальной цепи и ориентация почти каждого является независимо E или Z. Примерные алкенильные группы включают, но не ограничиваются, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил и ноненил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Алкенилокси» относится к алкенил-О-группе, в которой алкенил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительные алкенилокси группы представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенилокси группы. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Алкил» как группа или часть группы относится к прямой или разветвленной алифатической углеводородной группе, предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> алкил, более предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, наиболее предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, если не указано иначе. Примеры подходящих прямых и разветвленных C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильных заместителей включают метил, этил, н-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, гексил и подобное. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Алкиламино» включает и моноалкиламино, и диалкиламино, если не уточнено. «Моноалкиламино» означает алкил-NH-группу, в которой алкил представляет собой, как определено здесь. «Диалкиламино» означает (алкил)<sub>2</sub>N-группу, в которой каждый алкил может быть одинаковым или различным, и каждый представляет собой, как определено здесь для алкила. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу». Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом азота.

«Алкиламинокарбонил» относится к группе формулы (Алкил)<sub>x</sub>(H)<sub>y</sub>NC(=O)-, в которой x равно 1 или 2, и сумма x+y=2. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком, молекулы через карбонильный углерод.

«Алкилокси» относится к алкил-О-группе, в которой алкил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно алкилокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси. Примеры включают, но не ограничиваются, метокси и этокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Алкилоксиалкил» относится к алкилокси-алкил-группе, в которой алкилокси и алкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

«Алкилоксиарил» относится к алкилокси-арил-группе, в которой алкилокси и арильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через арильную группу.

«Алкилоксикарбонил» относится к алкил-О-C(=O)-группе, в которой алкил представляет собой, как определено здесь. Алкильная группа представляют собой предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу. Примеры включают, но не ограничиваются,

метоксикарбонил и этоксикарбонил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через карбонильный углерод.

5 «Алкилоксициклоалкил» относится к алкилокси-циклоалкил-группе, в которой алкилокси и циклоалкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через циклоалкильную группу.

10 «Алкилоксигетероарил» относится к алкилокси-гетероарил-группе, в которой алкилокси и гетероарильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероарильную группу.

15 «Алкилоксигетероциклоалкил» относится к алкилокси-гетероциклоалкил-группе, в которой алкилокси и гетероциклоалкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероциклоалкильную группу.

20 «Алкилсульфинил» означает алкил-S(=O)-группу, в которой алкил представляет собой, как определено здесь. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу. Примерные алкилсульфинильные группы включают, но не ограничиваются, метилсульфинил и этилсульфинил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

25 «Алкилсульфонил» относится к алкил-S(=O)<sub>2</sub>-группе, в которой алкил представляет собой, как определено выше. Алкильная группа представляет собой предпочтительно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу. Примеры включают, но не ограничиваются, метилсульфонил и этилсульфонил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

30 «Алкинил» как группа или часть группы означает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-углеродную тройную связь, и которая может быть прямой или разветвленной, предпочтительно имеющую 2-14 атомов углерода, более предпочтительно 2-12 атомов углерода, более предпочтительно 2-6 атомов углерода в нормальной цепи. Примерные структуры включают, но не ограничиваются, этинил и пропинил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

40 «Алкинилокси» относится к алкинил-О-группе, в которой алкинил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительные алкинилокси группы представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкинилокси группы. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

45 «Аминоалкил» означает NH<sub>2</sub>-алкил-группу, в которой алкильная группа представляет собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

«Аминосульфонил» означает NH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-группу. Группа может представлять собой

терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

«Арил» как группа или часть группы означает (i) факультативно замещенный моноциклический или слитый полициклический, ароматический углеродный цикл (кольцевая структура, имеющая кольцевые атомы, при этом все представляют собой углерод), предпочтительно имеющий 5-12 атомов в кольце. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил и подобное; (ii) факультативно замещенную частично насыщенную бициклическую ароматическую карбоциклическую часть, в которой фенил и  $C_{5-7}$  циклоалкильная или  $C_{5-7}$  циклоалкенильная группа слиты вместе для образования циклической структуры, такой как тетрагидронафтил, инденил или инданил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. В основном арильная группа представляет собой  $C_6-C_{18}$  арильную группу.

«Арилалкенил» означает арил-алкенил-группу, в которой арил и алкенил представляют собой, как определено здесь. Примерные арилалкенильные группы включают фенилаллил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкенильную группу.

«Арилалкил» означает арил-алкил-группу, в которой арильная и алкильная части представляют собой, как определено здесь. Предпочтительные арилалкильные группы содержат  $C_{1-5}$  алкильную часть. Примерные арилалкильные группы включают бензил, фенэтил, 1-нафталинметил и 2-нафталинметил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

«Арилалкилокси» относится к арил-алкил-О-группе, в которой алкил и арил представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Ариламино» включает и моноариламино и диариламино, если не уточнено. Моноариламино означает группу формулы арилNH-, в которой арил представляет собой, как определено здесь. Диариламино означает группу формулы (арил)<sub>2</sub>N-, где каждый арил может быть одинаковым или различным, и каждый представляет собой, как определено здесь для арила. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом азота.

«Арилгетероалкил» означает арил-гетероалкил-группу, в которой арильная и гетероалкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероалкильную группу.

«Арилокси» относится к арил-О-группе, в которой арил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно арилокси представляет собой  $C_6-C_{18}$  арилокси, более предпочтительно  $C_6-C_{10}$  арилокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Арилсульфонил» означает арил-S(=O)<sub>2</sub>-группу, в которой арильная группа представляет собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой

терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

«Связь» представляет собой соединение между атомами в соединении или молекуле. Связь может представлять собой одинарную связь, двойную связь или тройную связь.

5 «Циклическая группа» относится к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системе. Примеры циклических групп включают циклоалкил, циклоалкенил и арил.

10 «Циклоалкенил» означает неароматическую моноциклическую или многоциклическую-кольцевую систему, содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь и, предпочтительно, имеющую 5-10 атомов углерода в кольце.

15 Примерные моноциклические циклоалкенильные кольца включают циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил. Циклоалкенильная группа может быть замещенной одной или более группами заместителей. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

20 «Циклоалкил» относится к насыщенному моноциклическому или слитому или спирополициклическому, углеродному циклу, предпочтительно, содержащему 3-9 углеродов в кольце, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и подобное, если не указано иначе. Он включает моноциклические системы, такие как циклопропил и циклогексил, бициклические системы, такие как декалин, и полициклические системы, такие как адамантан. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

25 «Циклоалкилалкил» означает циклоалкил-алкил-группу, в которой циклоалкильная и алкильная части представляют собой, как определено здесь. Примерные моноциклоалкилалкильные группы включают циклопропилметил, циклопентилметил, циклогексилметил и циклогептилметил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

30 «Циклоалкилалкенил» означает циклоалкил-алкенил-группу, в которой циклоалкильная и алкенильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкенильную группу.

35 «Циклоалкилгетероалкил» означает циклоалкил-гетероалкил-группу, в которой циклоалкильная и гетероалкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероалкильную группу.

40 «Циклоалкилокси» относится к циклоалкил-О-группе, в которой циклоалкил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно циклоалкилокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилокси. Примеры включают, но не ограничиваются, циклопропанокси и циклобутанокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

45 «Циклоалкенилокси» относится к циклоалкенил-О-группе, в которой циклоалкенил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно циклоалкенилокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенилокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой

терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Галоалкил» относится к алкильной группе, как определено здесь, в которой один или более водородных атомов заменены атомом галогена, выбранным из группы, включающей фтор, хлор, бром и йод. Галоалкильная группа обычно имеет формулу  $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$ , где каждый X независимо выбран из группы, включающей F, Cl, Br и I. В группах такого типа n обычно равно 1-10, более предпочтительно 1-6, наиболее предпочтительно 1-3. m обычно равно 1-6, более предпочтительно 1-3. Примеры галоалкила включают фторметил, дифторметил и трифторметил.

«Галоалкенил» относится к алкенильной группе, как определено здесь, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена, независимо выбранным из группы, включающей F, Cl, Br и I.

«Галоалкинил» относится к алкинильной группе, как определено здесь, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена, независимо выбранным из группы, включающей F, Cl, Br и I.

«Галоген» представляет хлор, фтор, бром или йод.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно имеющей 2-14 углеродов, более предпочтительно 2-10 углеродов в цепи, один или более из которых замещены гетероатомом, выбранным из S, O, P и N. Примерные гетероалкилы включают алкильные эфиры, вторичные и третичные алкильные амины, амиды, алкильные сульфиды и подобное. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Гетероарил» или отдельно, или как часть группы относится к группам, содержащим ароматическое кольцо (предпочтительно 5 или 6 членное ароматическое кольцо), имеющее один или более гетероатомов в качестве кольцевых атомов в ароматическом кольце с остатком кольцевых атомов, представляющих собой атомы углерода.

Подходящие гетероатомы включают азот, кислород и серу. Примеры гетероарила включают тиофен, бензотиофен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, нафто[2,3-b]тиофен, фуран, изоиндолизин, ксантолен, феноксатин, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, тетразол, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, хинолин, изохинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, циннолин, карбазол, фенантридин, акридин, феназин, тиазол, изотиазол, фенотиазин, оксазол, изооксазол, фуразан, феноксазин, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 3-, 4-, 5- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4- или 5-изохинолинил, 1-, 2- или 3-индолил и 2- или 3-тиенил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Гетероарилалкил» означает гетероарил-алкильную группу, в которой гетероарильная и алкильная части представляют собой, как определено здесь. Предпочтительные, гетероарилалкильные группы содержат низшую алкильную часть. Примерные гетероарилалкильные группы включают пиридилметил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

«Гетероарилалкенил» означает гетероарил-алкенил-группу, в которой гетероарильная и алкенильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкенильную группу.

«Гетероарилгетероалкил» означает гетероарил-гетероалкил-группу, в которой гетероарильная и гетероалкильная части представляют собой, как определено здесь.

Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероалкильную группу.

«Гетероарилокси» относится к гетероарил-О-группе, в которой гетероарил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно гетероарилокси представляет собой  $C_1$ - $C_{12}$ гетероарилокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Гетероциклический» относится к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системе, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, серу и кислород в качестве кольцевого атома. Примеры гетероциклических частей включают гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и гетероарил.

«Гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкилу, как определено здесь, но содержащий, по меньшей мере, одну двойную связь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Гетероциклоалкил» относится к насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из азота, серы, кислорода, предпочтительно 1-3 гетероатома, по меньшей мере, в одном кольце. Каждое кольцо представляет собой предпочтительно 3-10 членное, более предпочтительно 4-7 членное. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротииофуранил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфилино, 1,3-диазапан, 1,4-диазапан, 1,4-оксазепан и 1,4-оксатиапан. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Гетероциклоалкилалкил» относится к гетероциклоалкил-алкил-группе, в которой гетероциклоалкильная и алкильная части представляют собой, как определено здесь. Примерные гетероциклоалкилалкильные группы включают (2-тетрагидрофурил)метил, (2-тетрагидротииофуранил) метил. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкильную группу.

«Гетероциклоалкилалкенил» относится к гетероциклоалкил-алкенил-группе, в которой гетероциклоалкильная и алкенильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через алкенильную группу.

«Гетероциклоалкилгетероалкил» означает гетероциклоалкил-гетероалкил-группу, в которой гетероциклоалкильная и гетероалкильная части представляют собой, как определено здесь. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через гетероалкильную группу.

«Гетероциклоалкилокси» относится к гетероциклоалкил-О-группе, в которой гетероциклоалкил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно гетероциклоалкилокси представляет собой  $C_1$ - $C_6$ гетероциклоалкилокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Гетероциклоалкенилокси» относится к гетероциклоалкенил-О-группе, в которой гетероциклоалкенил представляет собой, как определено здесь. Предпочтительно гетероциклоалкенилокси представляет собой  $C_1$ - $C_6$  гетероциклоалкенилокси. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа

5

представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом кислорода.

«Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено здесь, в которой один или более из атомов водорода заменены ОН группой. Гидроксиалкильная группа типично имеет формулу  $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$ . В группах этого типа n, как правило, равно

10

1-10, более предпочтительно 1-6, наиболее предпочтительно 1-3. X, как правило, равно 1-6, более предпочтительно 1-3.

«Низший алкил» как группа означает, если не указано иначе, алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной с 1-6 атомами углерода в цепи, более предпочтительно 1-4 углеродами, такую как метил, этил, пропил

15

(n-пропил или изопропил) или бутил (n-бутил, изобутил или третичный-бутил). Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу.

«Сульфинил» означает R-S(=O)-группу, в которой R группа может представлять собой ОН, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, как определено здесь. Группа может представлять собой

20

терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

«Сульфониламино» означает R-S(=O)-NH-группу, в которой R группа может представлять собой ОН, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, как определено здесь. Группа может представлять собой

25

терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом серы.

«Сульфонил» означает R-S(=O)<sub>2</sub>-группу, в которой R группа может представлять собой ОН, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную; арильную или гетероарильную группу, как определено здесь. Группа может представлять собой

30

терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом азота.

«Сульфониламино» означает R-S(=O)<sub>2</sub>-NH-группу. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Если группа представляет собой

35

терминальную группу, она связана с остатком молекулы через атом азота.

Понятно, что включенными в семейство соединений формулы (I) являются изомерные формы, включая диастереоизомеры, энантиомеры, таутомеры и геометрические изомеры в «E» или «Z» конфигурационном изомере или смесь E и Z изомеров. Также понятно, что некоторые изомерные формы, такие как диастереомеры, энантиомеры и

40

геометрические изомеры можно разделить физическими и/или химическими способами и специалистами в данной области техники.

Некоторые из соединений раскрытых вариантов осуществления могут существовать в качестве отдельных стереоизомеров, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие отдельные стереоизомеры, рацематы

45

и их смеси подразумеваются как находящиеся в объеме описанной и заявленной сущности данного изобретения.

Данное изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения формулы (I), где один или более атомов имеют такой же атомный номер

как, но атомная масса или массовое число отличаются от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения данного изобретения, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такой как  $^{32}\text{P}$  и серы, такой как  $^{35}\text{S}$ .

Определенные изотопно-меченые соединения формулы (I), например включающие радиоактивный изотоп, применимы при изучении тканевого распределения лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно применимы для этой цели в связи с простотой их включения и легких способов обнаружения.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, полученные в результате большей метаболической стабильности, например, увеличенное *in vivo* время полужизни или уменьшенные требования дозирования, и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых условиях.

Замена позитрон излучающими изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть применимой в исследованиях Позитронной Эмиссионной Томографией (PET) для проверки занятости рецептора субстратом.

Изотопно-меченые соединения формулы (I) можно обычно приготовить общепринятыми методами, известными специалисту в данной области, или процессами, аналогичными описанным в сопутствующих Примерах и Приготовлениях, применяя подходящие изотопно-меченые реактивы вместо предварительно используемого немеченого реактива.

Дополнительно, Формула (I) предназначена охватывать, где применимо, сольватированные; а также несольватированные формы соединений. Таким образом, каждая формула включает соединения, имеющие указанную структуру, включая гидратированные, а также негидратированные формы.

Выражение «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность вышеустановленных соединений, и включают фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы (I) можно приготовить из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примерами таких неорганических кислот являются соляная, серная и фосфорная кислота. Подходящие органические кислоты можно выбрать из алифатического, циклоалифатического, ароматического, гетероциклического карбоксильного и сульфонового классов органических кислот, примерами которых являются муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, винная, лимонная, фумаровая, малеиновая, алкилсульфоновая, арилсульфоновая. Дополнительную информацию по фармацевтически приемлемым солям можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. В случае веществ, которые представляют собой твердые вещества, специалисту в данной области понятно, что патентоспособные соединения, вещества и соли могут существовать в различных кристаллических или полиморфных формах, все из которых, как подразумевается, находятся в объеме данного

изобретения и установлены формулами.

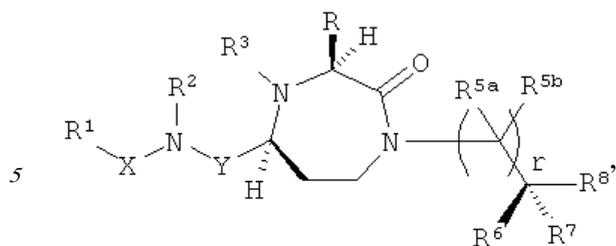
«Пролекарство» означает соединение, которое подвергается превращению в соединение формулы (I) в биологической системе, обычно метаболическими средствами (например, гидролизом, восстановлением или окислением). Например, эфирное  
 5 Пролекарство соединения формулы (I), содержащее гидроксильную группу, может быть превращаемым гидролизом *in vivo* в исходную молекулу. Подходящие сложные эфиры соединений формулы (I), содержащие гидроксильную группу, представляют собой, например, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеат, метилен-бис-β-  
 10 гидроксинафтоаты, гентизаты, изетионаты, ди-р-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, р-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и соли хинной кислоты. В качестве другого примера сложноэфирное Пролекарство соединения формулы (I), содержащее карбоксигруппу, может быть превращено гидролизом *in vivo* в исходную молекулу. (Примерами сложноэфирных пролекарств являются таковые, описанные F.J.Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 18:379, 1987). Подобным  
 15 образом, ацильное пролекарство соединения формулы (I), содержащее аминогруппу, может быть превращено гидролизом *in vivo* в исходную молекулу (Большинство примеров пролекарств для этих и других функциональных групп, включая амины, описаны в *Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2)*; Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007).  
 20

Выражение «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» является количеством, достаточным для осуществления полезных или желаемых клинических результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или более  
 25 введений. Эффективное количество является, как правило, достаточным для того, чтобы временно облегчить, улучшить, стабилизировать, реверсировать, замедлить или задержать развитие болезненного состояния.

Выражение «функциональный эквивалент» имеет целью включение вариантов специфического рецептора, описанного здесь. Станет понятно, что рецепторы могут  
 30 иметь изоформы такие, что в то время как первичная, вторичная, третичная или четвертичная структура данной изоформы рецептора отличается от прототипа рецептора; молекула поддерживает биологическую активность на уровне рецептора. Изоформы могут появляться из нормальной аллельной вариации внутри популяции и включать мутации, такие как аминокислотная замена, делеция, добавление, усечение или дубликацию. Также включенными в выражение «функциональный эквивалент»  
 35 являются варианты, образованные на уровне транскрипции.

В способах и применениях данного изобретения следует отметить, что некоторые из соединений формулы (I), являются более активными, чем другие и, следовательно, желательно применять эти соединения в способах и применениях данного изобретения.

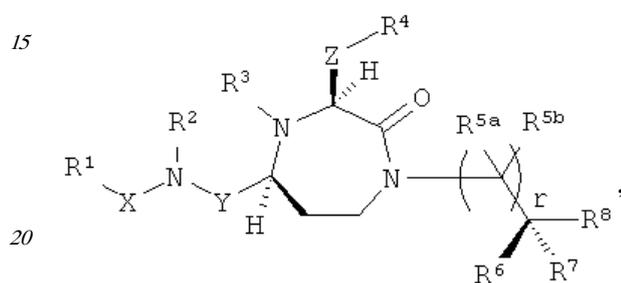
В способах и применениях данного изобретения предпочтительной стереохимией в  
 40 3 и 5 положениях кольца соединений формулы (I) является 3S, 5S диастереомер. Соответственно, в одном варианте осуществления способов и применений данного изобретения применяемое соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



Формула (Ia)

10 где R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X, Y и r представляют собой, как определено в формуле 1, или фармацевтически приемлемую соль или их пролекарство.

В способах и применениях данного изобретения особенно применимая субпопуляция соединений формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ib), как показано ниже.



Формула (Ib)

где

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X, Y и r представляют собой, как определено выше, Z представляет собой группу формулы  $-(CR^{13}R^{14})_q^-$ ;

30 R<sup>4</sup> выбран из группы, включающей H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, C(=O)R<sup>15</sup>, C(=O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -C(=NR<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>20</sup>, SC(=O)R<sup>20</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, OR<sup>20</sup>, ONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, OCR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>R<sup>20</sup>, OC(=O)R<sup>20</sup>, OC(=O)OR<sup>20</sup>, OC(=O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> и

35 ONR<sup>16</sup>C(NR<sup>17</sup>)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>,

R<sup>4a</sup> выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный

40 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил, C(=O)R<sup>15a</sup>, C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>16a</sup>, C(=O)OR<sup>15a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>15a</sup>, C(=O)H, -C(=NR<sup>15a</sup>)-NR<sup>16a</sup>R<sup>17a</sup> и OR<sup>15a</sup>,

45 R<sup>4b</sup> выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкинил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно

замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил, C(=O)R<sup>15a</sup>, C(=O)NR<sup>15a</sup>R<sup>16a</sup>, C(=O)OR<sup>15a</sup>, или

R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup>, взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют факультативно замещенную гетероциклическую часть, или

один из R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup>, взятый вместе с любым R<sup>13</sup> или R<sup>14</sup> и атомами, к которым они прикреплены, образует факультативно замещенную гетероциклическую часть;

R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галкилокси и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>галоалкилокси, или

взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> образуют факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил или факультативно замещенную

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкильную группу, или

один из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>, взятый вместе с одним из R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> и атомы, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную гетероциклическую часть, или

один из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>, взятый вместе с одним из R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> или R<sup>20</sup>, и атомы, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную циклическую часть;

каждый R<sup>15</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>16a</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>17a</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup> независимо выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>гетероалкил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил, или

любые два из R<sup>15</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>16a</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>17a</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup>, взятые вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную циклическую группу, или

один из R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup>, взятый вместе с одним из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>, и атомы, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную циклическую часть;

q представляет собой целое число, выбранное из группы, включающей 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В способах и применениях данного изобретения особенно применимая подгруппа соединений формулы (I) представляют собой соединения, где Y представляет собой группу формулы -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>n</sub>-. В одном варианте осуществления подходящих соединений

n равно 1 и Y представляет собой -CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-. В другом варианте осуществления подходящих соединений n равно 2 и Y представляет собой -CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, каждый R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо выбран из H и CH<sub>3</sub>. В одном определенном

варианте осуществления R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> оба представляют собой H. Соответственно в одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, Y представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. В еще одном

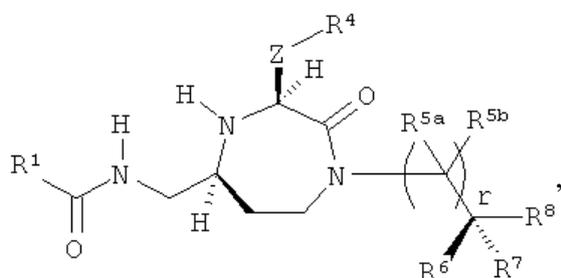
варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, Y представляет собой  $-(\text{CH}_3)_2-$ .

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $\text{R}^2$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил. В определенном варианте осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой H.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $\text{R}^3$  представляет собой H или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил. В определенном варианте осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой H.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении X выбирают из группы, включающей  $-\text{C}(=\text{O})-$  и  $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ . В одном определенном варианте осуществления X представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})-$ . В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении X представляет собой  $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ , s равно 1. В другом варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, X представляет собой  $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_s-$ , s равно 2. В одной форме каждого из этих вариантов осуществления  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  каждый независимо выбран из группы, включающей H и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил. В определенном варианте осуществления оба  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  представляют собой H, и s равно 1 так, что X представляет собой  $-\text{CH}_2-$ .

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{C}(=\text{O})$  и  $\text{Y}=\text{CH}_2$ . Это обеспечивает соединения формулы (Ic).



Формула (Ic)

где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  и  $\text{r}$  представляют собой, как определено выше.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, и в частности соединений формулы (Ib) и (Ic),  $\text{R}^4$  выбирают из группы, включающей H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  алкил, факультативно замещенный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$  алкенил, факультативно замещенный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{12}$  алкинил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$  циклоалкил, факультативно замещенный  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{18}$  арил, факультативно замещенный C-связанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$  гетероарил,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ,  $\text{SR}^{20}$ ,  $\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{20}$ ,  $\text{OR}^{20}$ ,  $\text{ONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $\text{OCR}^{17}\text{R}^{18}\text{R}^{20}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$  и  $\text{ONR}^{16}\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ .

В одном определенном варианте осуществления  $\text{R}^4$  факультативно замещен  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$  гетероарилом. В другом варианте осуществления  $\text{R}^4$  факультативно замещен

$C_3$ - $C_{12}$ циклоалкилом. В другом варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_{12}$ алкил.

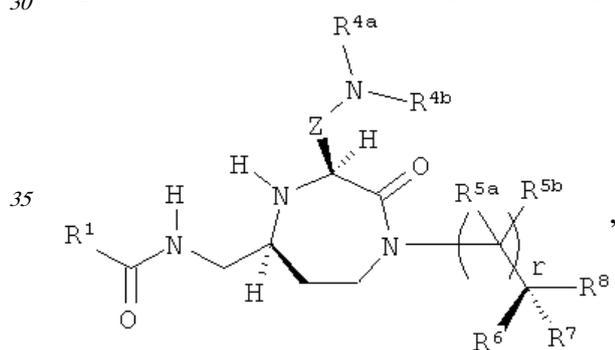
В другом определенном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C(=O)NR^{16}R^{17}$ .

В другом определенном варианте осуществления  $R^4$  представляет собой  $C(=O)NR^{16}R^{17}$  и  $R^{16}$  и  $R^{17}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют факультативно замещенную  $C_2$ - $C_{12}$ гетероциклоалкильную группу. В определенных вариантах осуществления  $R^{15}$  и  $R^{16}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют факультативно замещенную гетероциклоалкильную группу, выбранную из группы, включающей пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, 4-метил-пиперазин-1-ил и 1-азепанил.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{16}$  выбирают из группы, включающей H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил и фенил или их галогенированное производное.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{17}$  выбирают из группы, включающей H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил и фенил или их галогенированное производное.

В одном варианте осуществления способов и применений данного изобретения применяемое соединение формулы (I) представляет собой то, в котором  $R^4=NR^{4a}R^{4b}$ . Соответственно применимая подгруппа соединений для применения в способах и применениях данного изобретения представляют собой соединения формулы (Id):



Формула (Id)

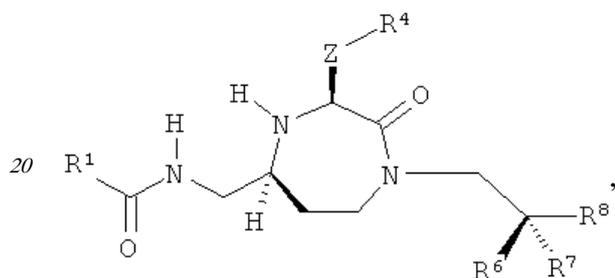
где  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , Z и r представляют собой, как определено для формулы (I).

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, r выбирают из группы, включающей 1, 2, 3 и 4. В одном определенном варианте осуществления r равно 1. В другом определенном варианте осуществления r равно 2. В еще одном определенном варианте осуществления r равно 3. В еще одном определенном варианте осуществления r равно 4.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном

изобретении,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо выбраны из H и  $C_1-C_6$  алкила. В одном варианте осуществления  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо выбран из H и  $CH_3$ . В одном определенном варианте осуществления  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  оба представляют собой H. В еще одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$ , взятые вместе, по меньшей мере, с одним из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , и атомы, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную циклоалкильную группу. В одном определенном варианте осуществления, по меньшей мере, один из  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$ , взятые вместе, по меньшей мере, с одним из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  и атомами, к которым они прикреплены, образует циклогексильную группу.

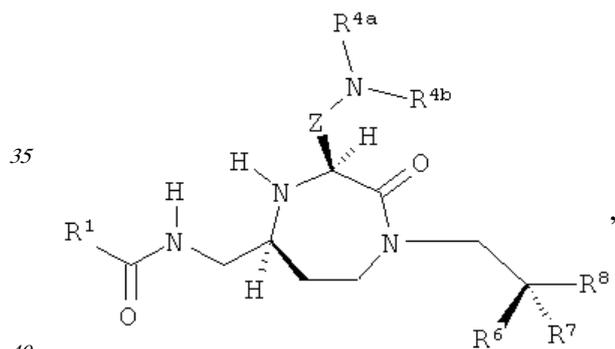
В одном варианте осуществления соединений данного изобретения, Y представляет собой  $CH_2$ ,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой H,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой H, и X представляет собой  $-C(=O)-$  и g равно 1. Это обеспечивает соединения формулы (II).



Формула (II)

где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и Z представляют собой, как определено для формулы (I).

В одном варианте осуществления соединений данного изобретения, Y представляет собой  $CH_2$ ,  $R^2$  представляет собой H,  $R^3$  представляет собой H,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой H, X представляет собой  $-C(=O)-$ ,  $R^4$  представляет собой  $NR^{4a}R^{4b}$ , и g равно 1. Это обеспечивает соединения формулы (IIa).



Формула (IIa)

где  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и Z представляют собой, как определено для формулы (I).

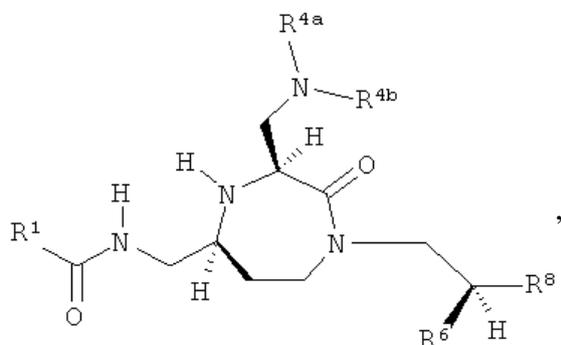
В соединениях данного изобретения Z представляет собой группу формулы -

$(CR^{13}R^{14})_q-$ . В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, и в частности соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (II) и формулы (IIa),  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо

выбраны из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила. В одном варианте осуществления R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из H и CH<sub>3</sub>. В одном определенном варианте осуществления R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> оба представляют собой H. В еще одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>, взятые вместе, по меньшей мере, с одним из R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup>, и атомы, к которым они прикреплены, образуют факультативно замещенную гетероциклоалкильную группу. В одном варианте осуществления Z представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>.

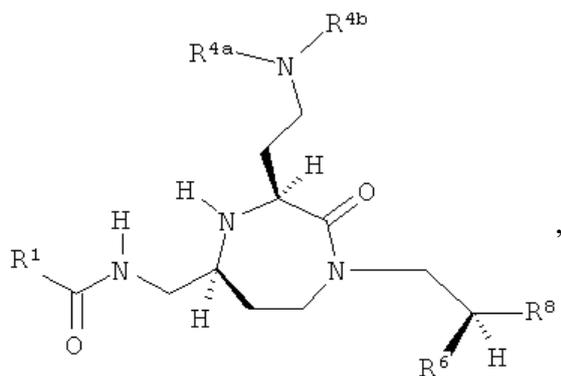
В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, q представляет собой целое число, выбранное из группы, включающей 0, 1, 2, 3, 4 и 5. В одном определенном варианте осуществления q равно 1. В другом определенном варианте осуществления q равно 2, в еще одном варианте осуществления q равно 3, и в еще одном варианте осуществления q равно 4.

Соединения, в которых R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> представляют собой H, и q равно 1-4, приводят к соединениям (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) соответственно.



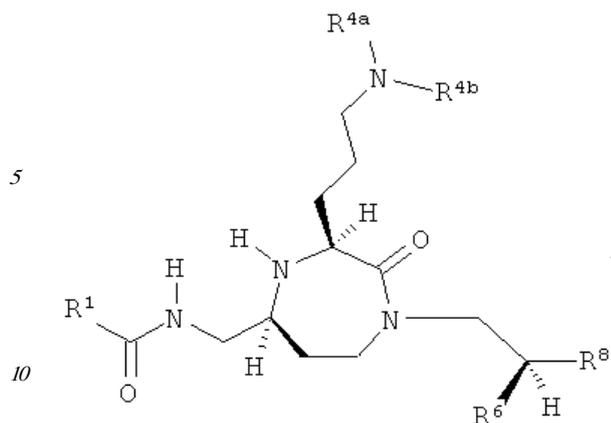
Формула (IIIa)

где R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> представляют собой, как определено для формулы (I).



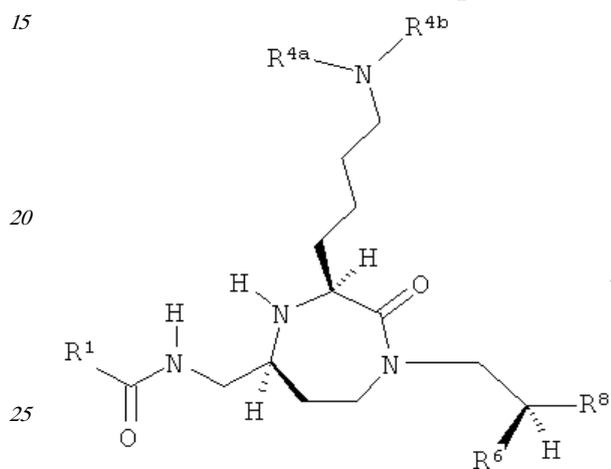
Формула (IIIb)

где R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> представляют собой, как определено для формулы (I).



Формула (IIIc)

15 где  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$  и  $R^8$  представляют собой, как определено для формулы (I).



Формула (IIIId)

30 где  $R^1$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^6$  и  $R^8$  представляют собой, как определено для формулы (I).

35 В одной форме соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{4a}$  выбирают из группы, включающей H,  $-C(=N)NH_2$ ,  $-C(=N)N(CH_3)_2$ ,  $-C(=N)NCH(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)CH_3$ ,  $-C(=O)$ циклогексил,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил и фенил или их галогенированное производное. В одной форме

40 соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{4b}$  выбирают из группы, включающей H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил и фенил или их галогенированное производное.

45 В другой форме соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют факультативно замещенную  $C_2$ - $C_{12}$  гетероциклоалкильную группу, факультативно замещенную  $C_2$ - $C_{12}$  гетероциклоалкенильную группу или факультативно замещенную  $C_1$ - $C_{18}$  гетероарильную группу.

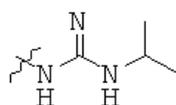
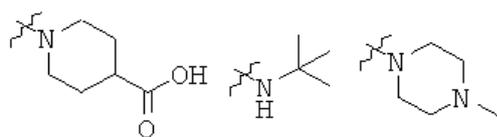
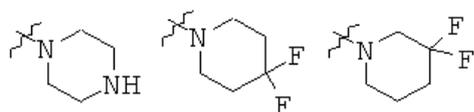
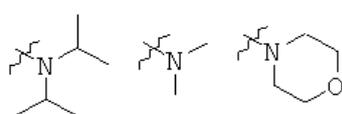
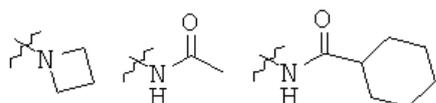
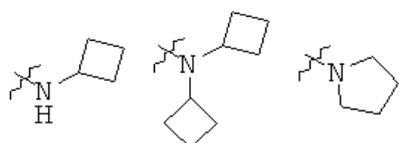
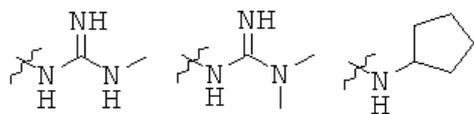
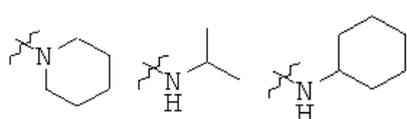
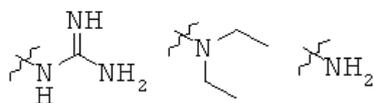
В определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они

прикреплены, образуют факультативно замещенную гетероциклоалкильную группу, выбранную из группы, включающей пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил и азепан-1-ил.

В одном варианте осуществления способов и применений данного изобретения, соединение формулы (I) представляет собой такое, в котором один из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , взятый вместе с атомом азота, к которому он прикреплен, и один из  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , и атом углерода, к которому он прикреплен, образуют факультативно замещенную  $C_2-C_{12}$

гетероциклоалкильную группу. В определенном варианте осуществления один из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$ , взятый вместе с атомом азота, к которому он прикреплен, и один из  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , и атом углерода, к которому он прикреплен, образуют факультативно замещенную гетероциклоалкильную группу, выбранную из группы, включающей пиперидинил, пирролидинил, азетидинил, морфолинил, пиперазинил и азепанил.

Определенные примеры  $NR^{4a}R^{4b}$  в соединениях, которые применимы в способах и применениях данного изобретения включают:



В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>7</sup> представляет собой H.

В одном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>6</sup> и R<sup>8</sup> каждый независимо выбран из группы, включающей H, факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>6</sup> выбирают из группы, включающей H, метил, трифторметил, этил, 2,2,2-трифторэтил, изопропил, изопропенил, пропил, 2-этил-пропил, 3,3-диметил-пропил, бутил, 2-метилбутил, изобутил, 3,3-диметил-бутил, 2-этил-бутил, пентил, 2-метил-пентил, факультативно замещенный фенил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>6</sup> представляет собой факультативно замещенный фенил или факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>8</sup> выбирают из группы, включающей H, метил, трифторметил, этил, 2,2,2-трифторэтил, изопропил, изопропенил, пропил, 2-этил-пропил, 3,3-диметил-пропил, бутил, 2-метил-бутил, изобутил, 3,3-диметил-бутил, 2-этил-бутил, пентил, 2-метил-пентил, пент-4-енил, гексил, гептил, октил, факультативно замещенный фенил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>8</sup> представляет собой метил, этил, фенил или факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют часть, выбранную из группы, включающей факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> гетероциклоалкил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, взятые вместе с углеродом, к которому они прикреплены, образуют факультативно замещенную C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арильную группу.

В одном определенном варианте осуществления соединений данного изобретения и в особенности соединений формулы (I), (II) (IIa) (IIb), (IIc) и (IId), R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они прикреплены, образуют двузамещенную фенильную группу.

В одном варианте осуществления двузамещенная фенильная группа представляет собой 2,4-двузамещенную фен-1-ильную группу или 3,5-двузамещенную фен-1-ильную группу. Большое число заместителей может присутствовать на двузамещенной фенильной группе, как определено выше. Примеры, в частности, подходящих заместителей включают, но не ограничиваются, F, Br, Cl, метил, трифторметил, этил, 2,2,2-трифторэтил, изопропил, пропил, 2-этил-пропил, 3,3-диметил-пропил, бутил,

изобутил, 3,3-диметил-бутил, 2-этил-бутил, пентил, 2-метил-пентил, пент-4-енил, гексил, гептил, октил, фенил, NH<sub>2</sub>, циано, фенокси, гидрокси, метокси, этокси, метилendiокси, пиррол-1-ил и 3,5-диметил-пиразол-1-ил. В одном определенном варианте осуществления

5        В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении, R<sup>1</sup> выбирают из группы, включающей факультативно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>алкенил, факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил и факультативно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>гетероарил.

10        В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении R<sup>1</sup> представляет собой факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил. C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую часть. В определенных вариантах осуществления C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил

15        представляет собой моноциклическую часть. В определенных вариантах осуществления C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил представляет собой бициклическую часть.

      В одном определенном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой факультативно замещенный C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>арил, выбранный из группы, включающей факультативно

20        замещенный фенил, бифенил и факультативно замещенный нафтил. Части могут быть незамещенными или могут быть замещенными одним или более факультативными заместителями. Большое число факультативных заместителей можно применять, как определено выше. Примеры особенно подходящих факультативных заместителей

25        включают, но не ограничиваются, F, Br, Cl, метил, трифторметил, этил, 2,2,2-трифторэтил, изопропил, пропил, 2-этил-пропил, 3,3-диметил-пропил, бутил, изобутил, 3,3-диметил-бутил, 2-этил-бутил, пентил, 2-метил-пентил, пент-4-енил, гексил, гептил, октил, фенил, NH<sub>2</sub>, циано, фенокси, гидрокси, метокси, этокси, пиррол-1-ил и 3,5-

30        диметил-пиразол-1-ил.

      Заместители могут быть расположены в любом замещаемом положении вокруг арильного кольца, доступного для замены, как будет ясно специалисту в данной области.

30        Примеры подходящих факультативно замещенных фенильных соединений включают, но не ограничиваются, 2-метокси-фенил, 3-метокси-фенил, 4-метокси-фенил, 2-трифторметил-фенил, 3-трифторметил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 2-хлор-фенил, 3-хлор-фенил, 4-хлор-фенил, 4-бром-фенил, 2-фтор-фенил, 3-фтор-фенил, 4-фтор-фенил,

35        4-гидрокси-фенил, 4-фенил-фенил, 4-метил-фенил, 2,4-дихлор-фенил, 3,4-дихлор-фенил, 2,5-дихлор-фенил, 2,6-дифтор-фенил, 2-хлор-6-фтор-фенил, 3-фтор-4-хлор-фенил, 3-метил-4-хлор-фенил, 3-хлор-4-фтор-фенил, 3-хлор-4-метил-фенил, 2-гидрокси-фенил, 3-гидрокси-фенил, 4-гидрокси-фенил, 4-этокси-фенил, 3-фенокси-фенил, 4-фенокси-фенил, 2-метил-фенил, 3-метил-фенил, 4-метил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-циано-

40        фенил, 3,4-диметил-фенил, 2,4-диметил-фенил, 4-трет-бутил-фенил, 2,4-диметокси-фенил и 3,4-метилendiокси-фенил.

      В случае, когда R<sup>1</sup> представляет собой факультативно замещенный бифенил, точка крепления R<sup>1</sup> к остатку молекулы может быть в 2-, 3- или 4- положении по отношению к точке крепления второго фенильного кольца. Как таковой бифенил может

45        представлять собой факультативно замещенный бифен-2-ил или факультативно замещенный бифен-3-ил или факультативно замещенный бифен-4-ил. В основном факультативно замещенный бифенил представляет собой факультативно замещенный бифен-4-ил. Факультативно замещенный бифенил может быть замещенным в любом

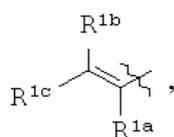
подходящем положении.

В случае, когда  $R^1$  представляет собой факультативно замещенный нафтил, точка крепления  $R^1$  к остатку молекулы может быть в 1 или 2 положении. Как таковой нафтил может представлять собой факультативно замещенный нафт-1-ил, или факультативно замещенный нафт-2-ил. В основном факультативно замещенный нафтил представляет собой факультативно замещенный нафт-2-ил. Факультативно замещенный нафтил может быть замещенным в любом подходящем положении. Примеры подходящих факультативно замещенных нафт-2-илов включают, но не ограничиваются, 6-фтор-нафт-2-ил, 6-бром-нафт-2-ил, 6-хлор-нафт-2-ил, 4-метокси-нафт-2-ил, 3-метокси-нафт-2-ил, 6-метокси-нафт-2-ил, 1-гидрокси-нафт-2-ил и 6-амино-нафт-2-ил.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^1$  представляет собой факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил.  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую часть. В определенных вариантах осуществления  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил представляет собой моноциклическую часть. В определенных вариантах осуществления  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил представляет собой бициклическую часть. Примеры подходящих гетероарильных частей включают, но не ограничиваются, индол-2-ил, индол-3-ил, хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, изохинолин-3-ил, хиноксалин-2-ил, бензо[b]фуран-2-ил, бензо[b]тиофен-2-ил, бензо[b]тиофен-5-ил, тиазол-4-ил, бензимидазол-5-ил, бензотриазол-5-ил, фуран-2-ил, бензо[d]тиазол-6-ил, пиразол-1-ил, пиразол-4-ил и тиофен-2-ил. Они также могут быть факультативно замещенными, как обсуждалось выше.

В одном определенном варианте осуществления соединений, подходящих для применения в данном изобретении,  $R^1$  представляет собой факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ алкенил. Факультативно замещенный алкенил может содержать одну или более двойных связей с каждой из двойных связей, будучи независимо в E или Z конфигурации. В одном варианте осуществления данного изобретения алкенил содержит одну двойную связь, которая находится в E конфигурации.

В одной определенной форме этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ алкенил формулы:

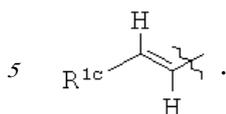


$R^{1a}$  выбирают из группы, включающей H, галоген и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{12}$  алкил;

$R^{1b}$  и  $R^{1c}$  каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{12}$ алкил, факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ алкенил, факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ алкинил, факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{12}$ гетероалкил, факультативно замещенный  $C_3$ - $C_{12}$ циклоалкил, факультативно замещенный  $C_2$ - $C_{12}$ гетероциклоалкил, факультативно замещенный  $C_6$ - $C_{18}$ арил и факультативно замещенный  $C_1$ - $C_{18}$ гетероарил.

В одной форме этого варианта осуществления  $R^{1a}$  представляет собой H. В одной

форме этого варианта осуществления  $R^{1b}$  представляет собой H. Это обеспечивает соединения, где  $R^1$  формулы:

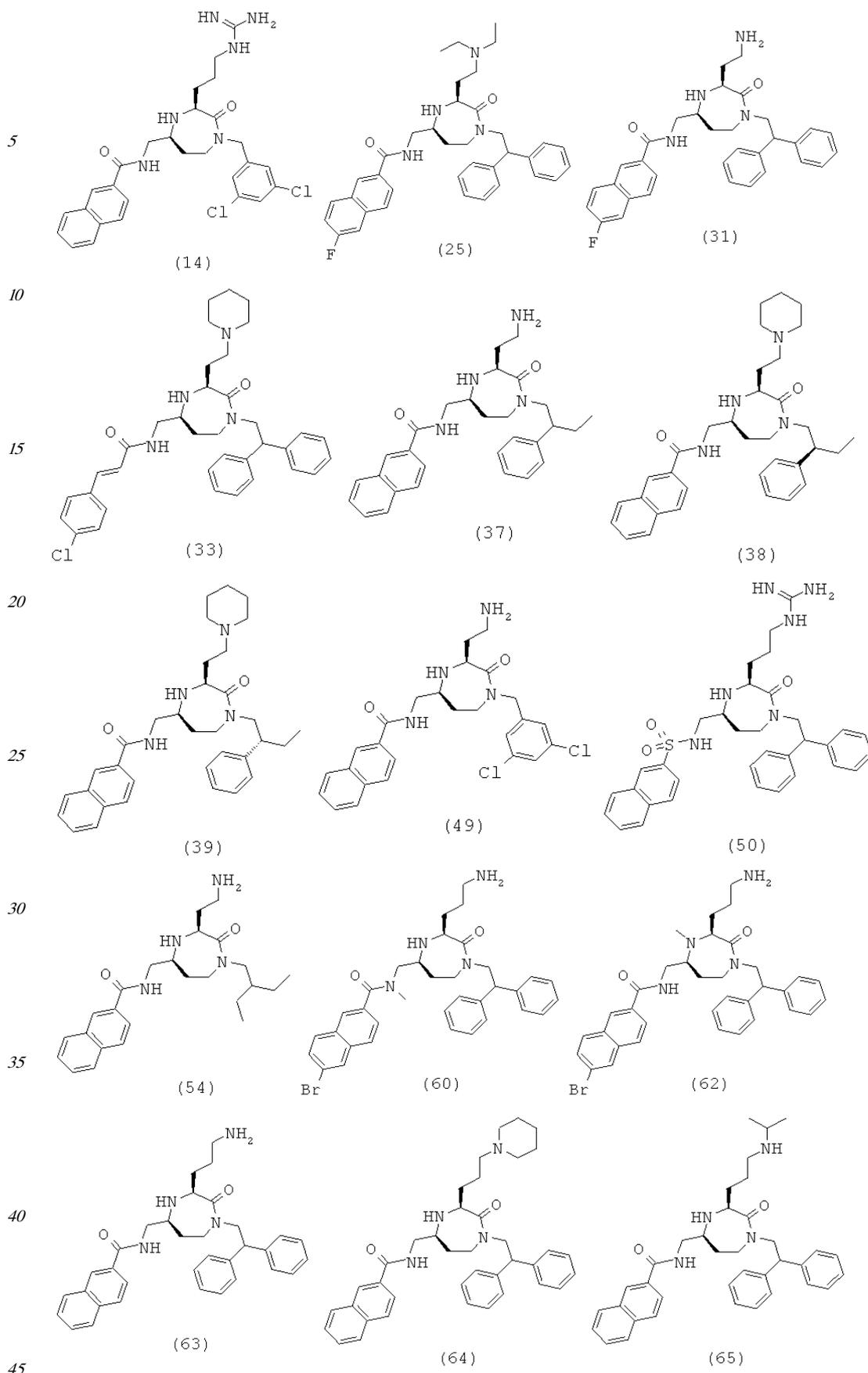


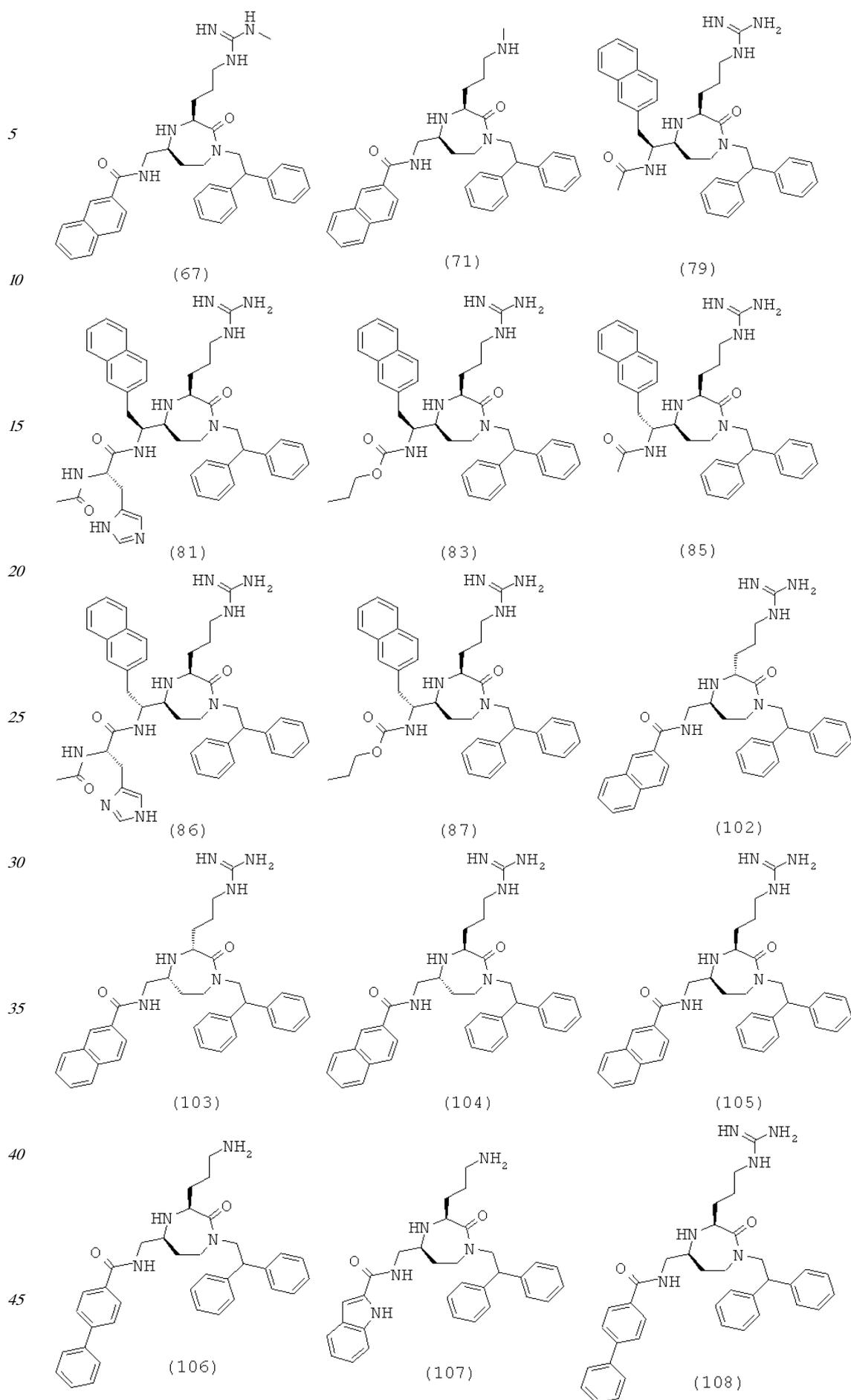
В одном варианте осуществления соединений данного изобретения  $R^{10}$  представляет собой факультативно замещенный  $C_6-C_{18}$ арил.  $C_6-C_{18}$ арил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую часть. В определенных вариантах осуществления  $C_6-C_{18}$ арил представляет собой моноциклическую часть. В определенных вариантах осуществления  $C_6-C_{18}$ арил представляет собой бициклическую часть.

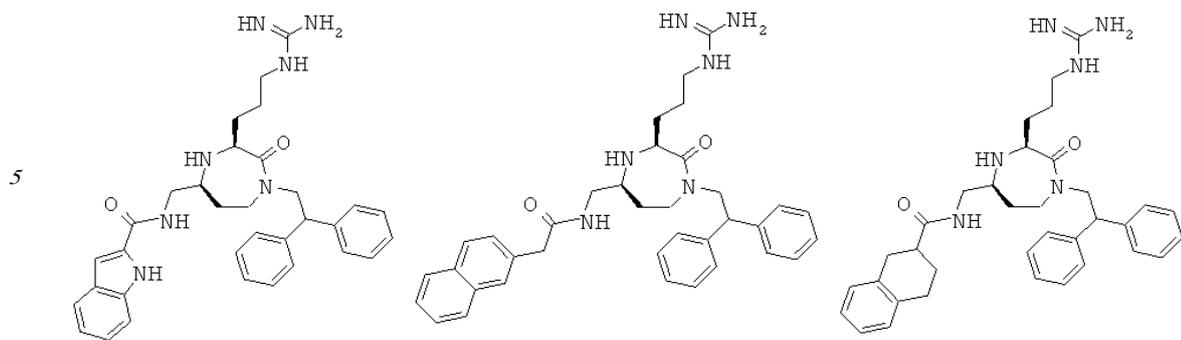
В одном определенном варианте осуществления  $R^{10}$  представляет собой факультативно замещенный  $C_6-C_{18}$ арил, выбранный из группы, включающей факультативно замещенный фенил и факультативно замещенный нафтил. Части могут быть незамещенными или могут быть замещенными одним или более факультативными заместителями. Большое число факультативных заместителей можно применять, как определено выше. Примеры в частности подходящих факультативных заместителей включают, но не ограничиваются, F, Br, Cl, метил, трифторметил, этил, 2,2,2-трифторэтил, изопропил, пропил, 2-этил-пропил, 3,3-диметил-пропил, бутил, изобутил, 3,3-диметил-бутил, 2-этил-бутил, пентил, 2-метил-пентил, пент-4-енил, гексил, гептил, октил, фенил,  $NH_2$ , циано, фенокси, гидрокси, метокси, этокси, метилendiокси, пиррол-1-ил и 3,5-диметил-пиррол-1-ил.

Заместители могут быть расположены в любом замещаемом положении вокруг арильного кольца, доступного для замены, как будет ясно специалисту в данной области. Примеры подходящих факультативно замещенных фенильных соединений включают, но не ограничиваются, 2-метокси-фенил, 3-метокси-фенил, 4-метокси-фенил, 2-трифторметил-фенил, 3-трифторметил-фенил, 4-трифторметил-фенил, 2-хлор-фенил, 3-хлор-фенил, 4-хлор-фенил, 4-бром-фенил, 2-фтор-фенил, 3-фтор-фенил, 4-фтор-фенил, 4-гидрокси-фенил, 4-фенил-фенил, 4-метил-фенил, 2,4-дихлор-фенил, 3,4-дихлор-фенил, 2,5-дихлор-фенил, 2,6-дифтор-фенил, 2-хлор-6-фтор-фенил, 3-фтор-4-хлор-фенил, 3-метил-4-хлор-фенил, 3-хлор-4-фтор-фенил, 3-хлор-4-метил-фенил, 2-гидрокси-фенил, 3-гидрокси-фенил, 4-гидрокси-фенил, 4-этокси-фенил, 3-фенокси-фенил, 4-фенокси-фенил, 2-метил-фенил, 3-метил-фенил, 4-метил-фенил, 4-изопропил-фенил, 4-циано-фенил, 3,4-диметил-фенил, 2,4-диметил-фенил, 4-трет-бутил-фенил, 2,4-диметокси-фенил и 3,4-метилendiокси-фенил.

Определенные соединения, подходящие для применения в способах и применениях данного изобретения, включают следующие:



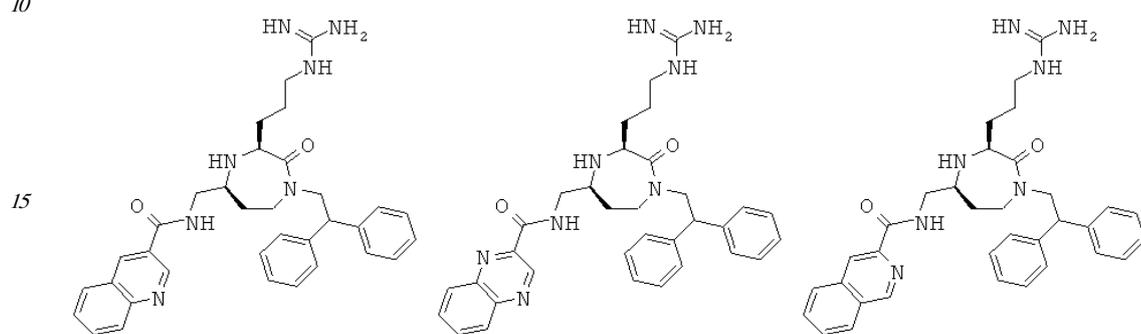




(109)

(110)

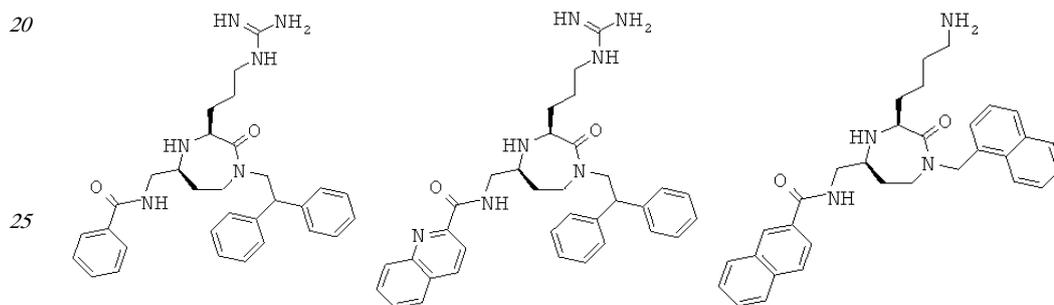
(111)



(112)

(113)

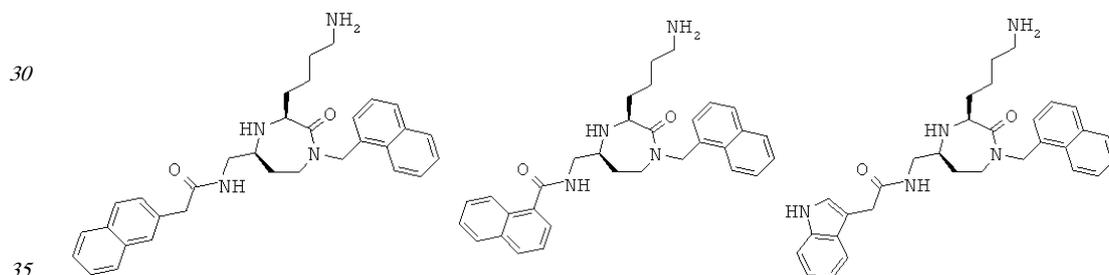
(114)



(115)

(116)

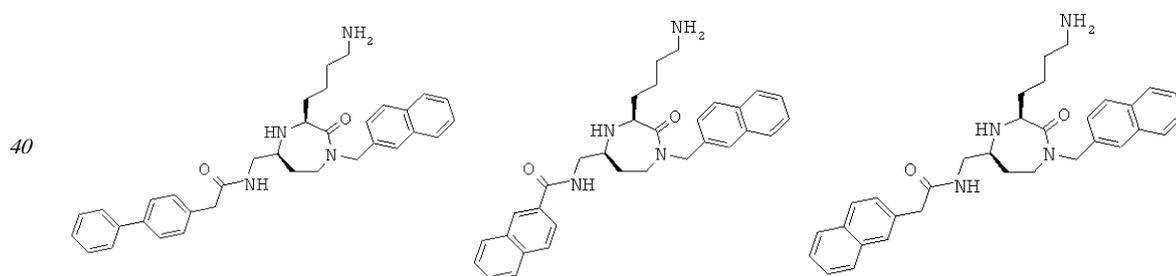
(117)



(118)

(119)

(120)

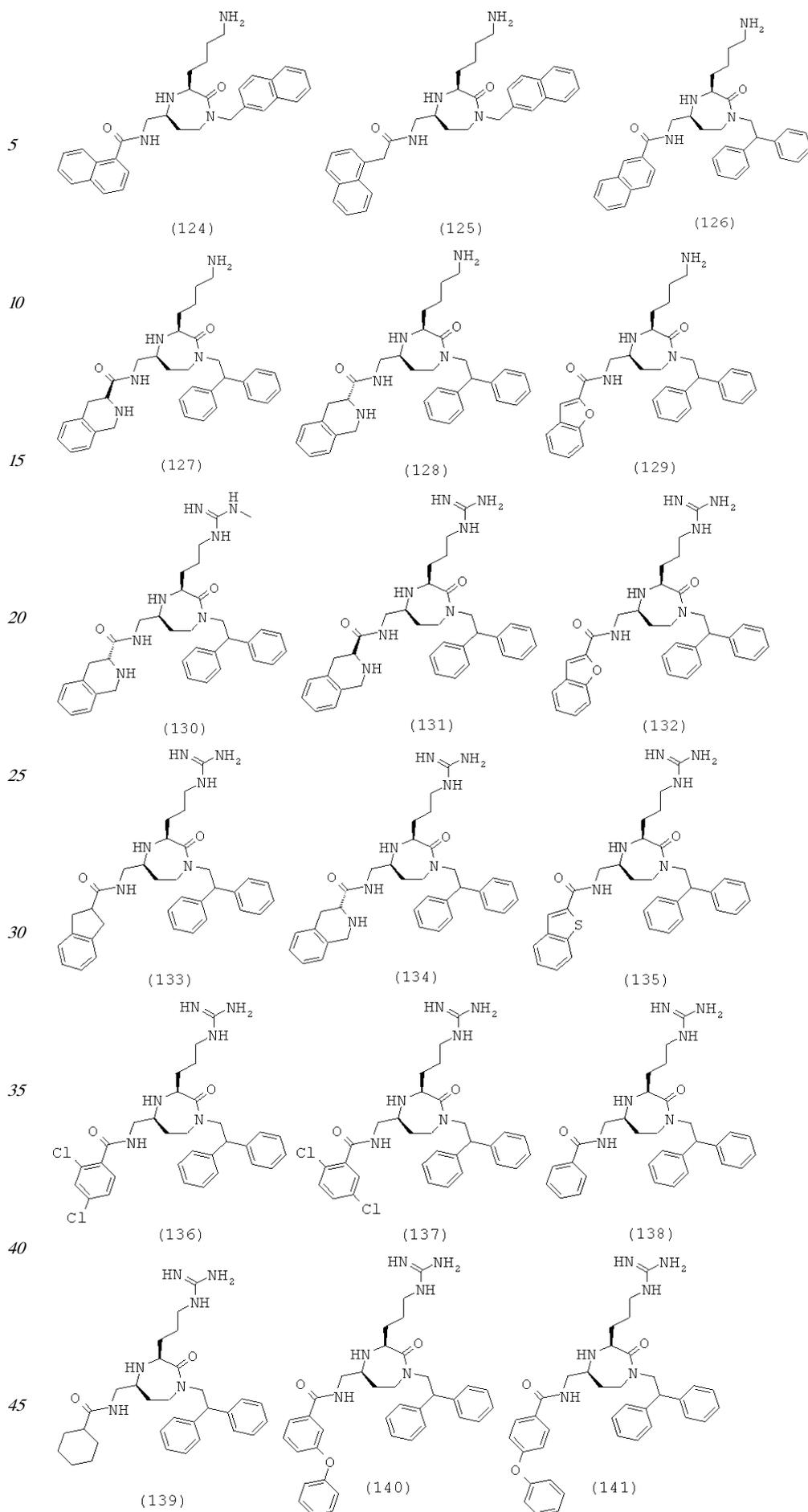


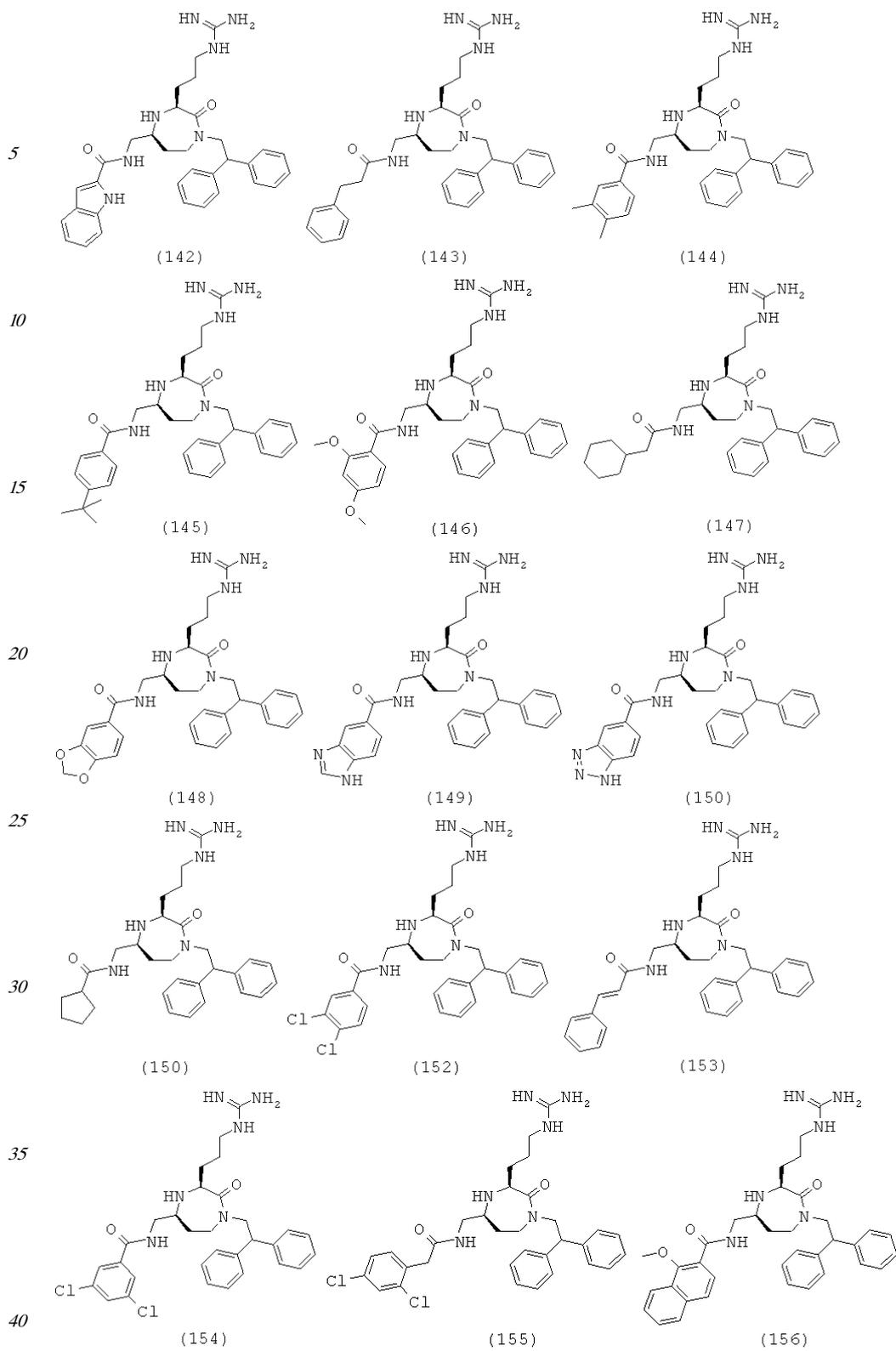
(121)

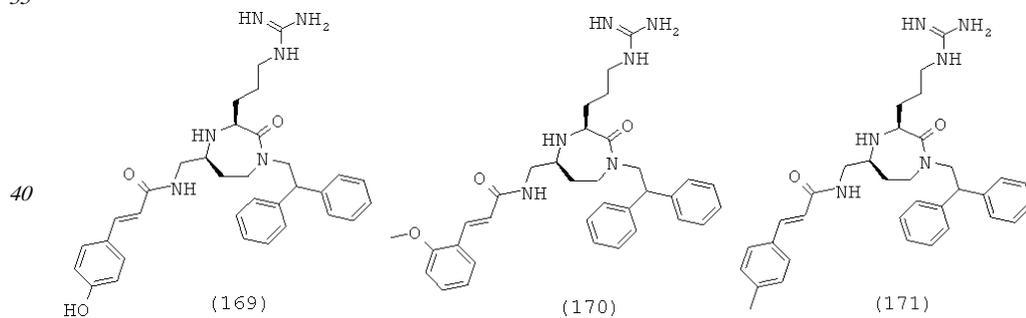
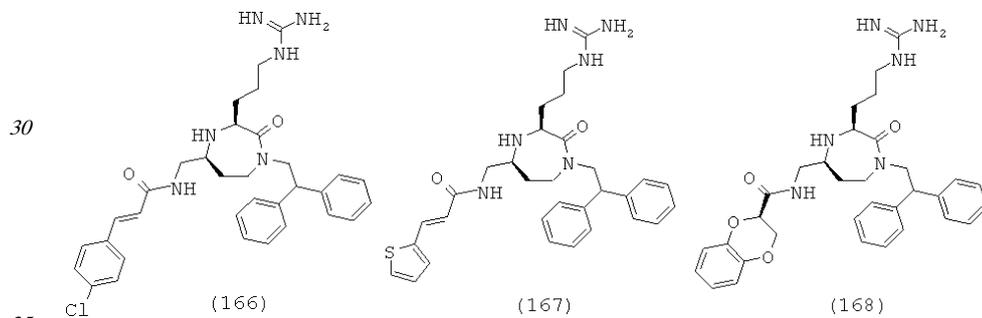
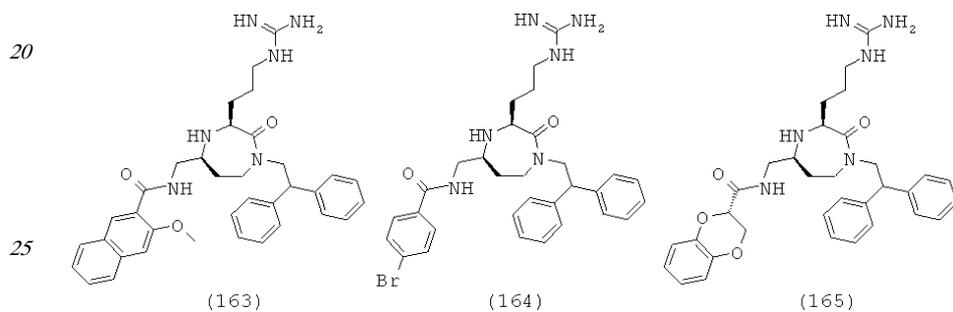
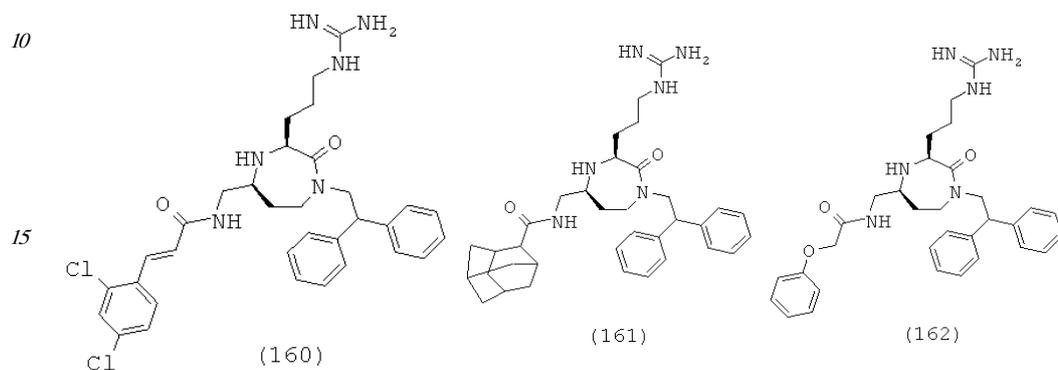
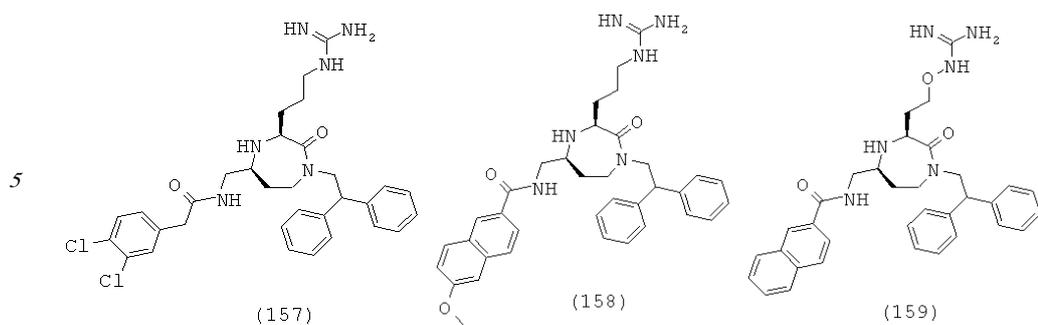
(122)

(123)

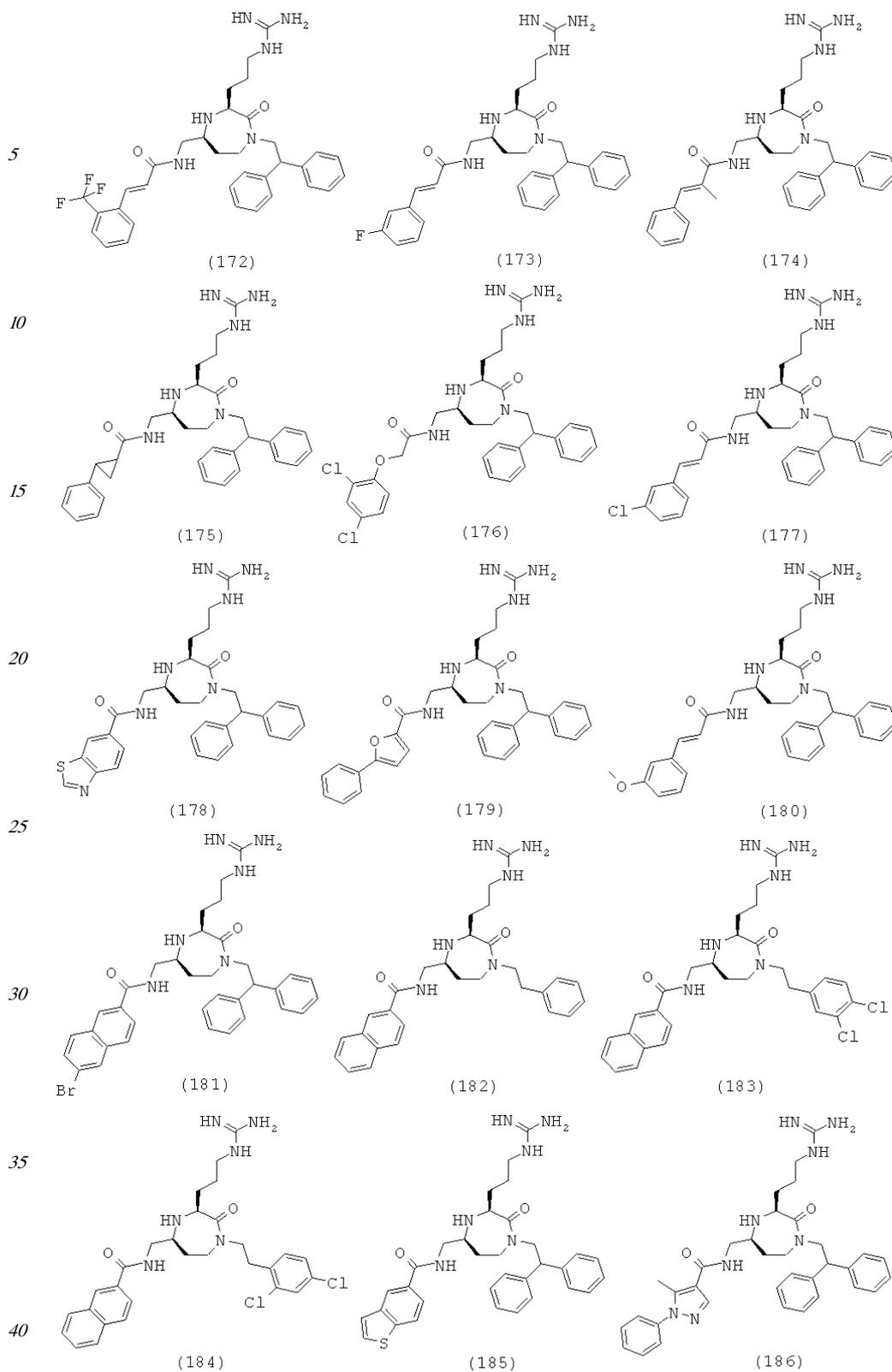
45

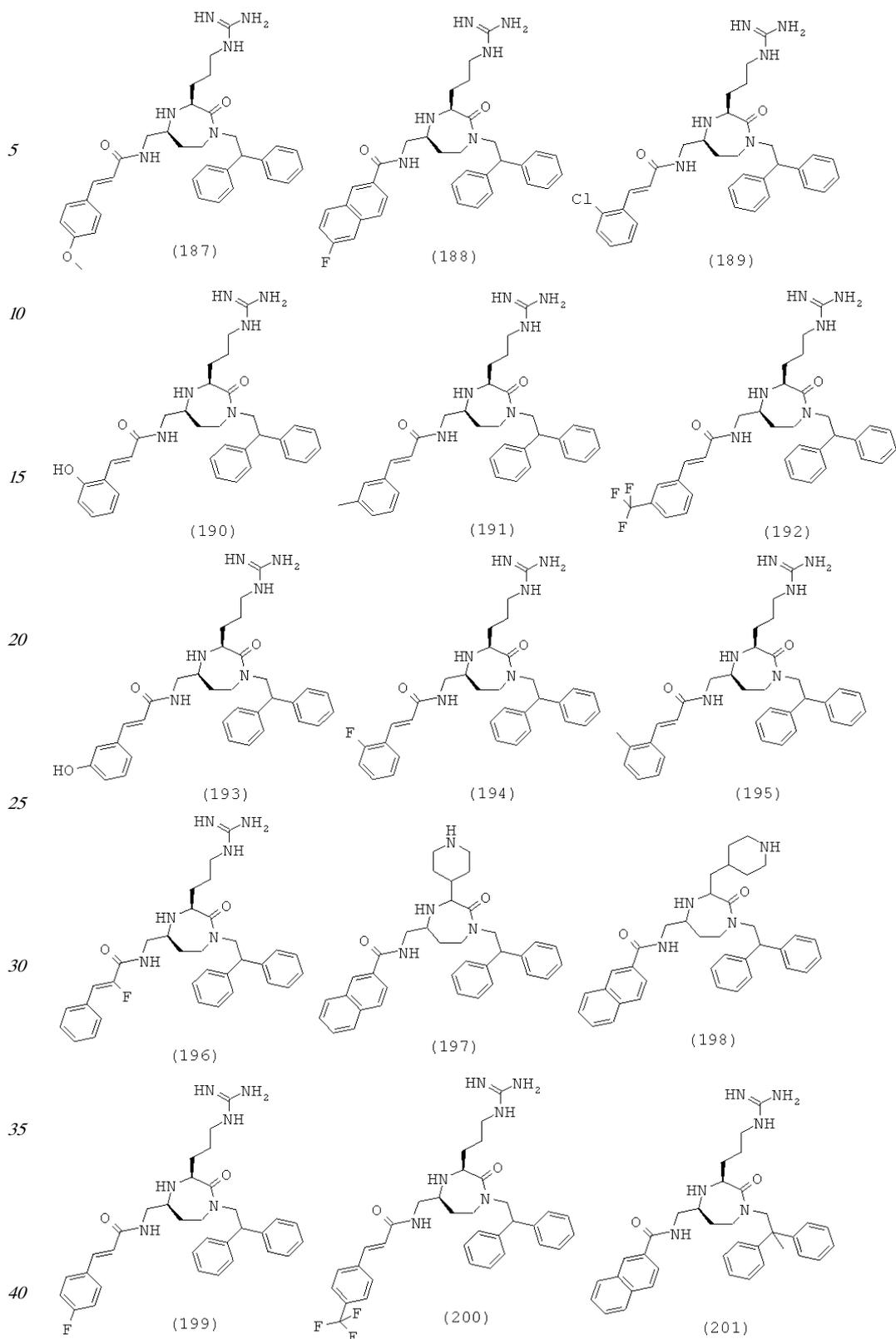




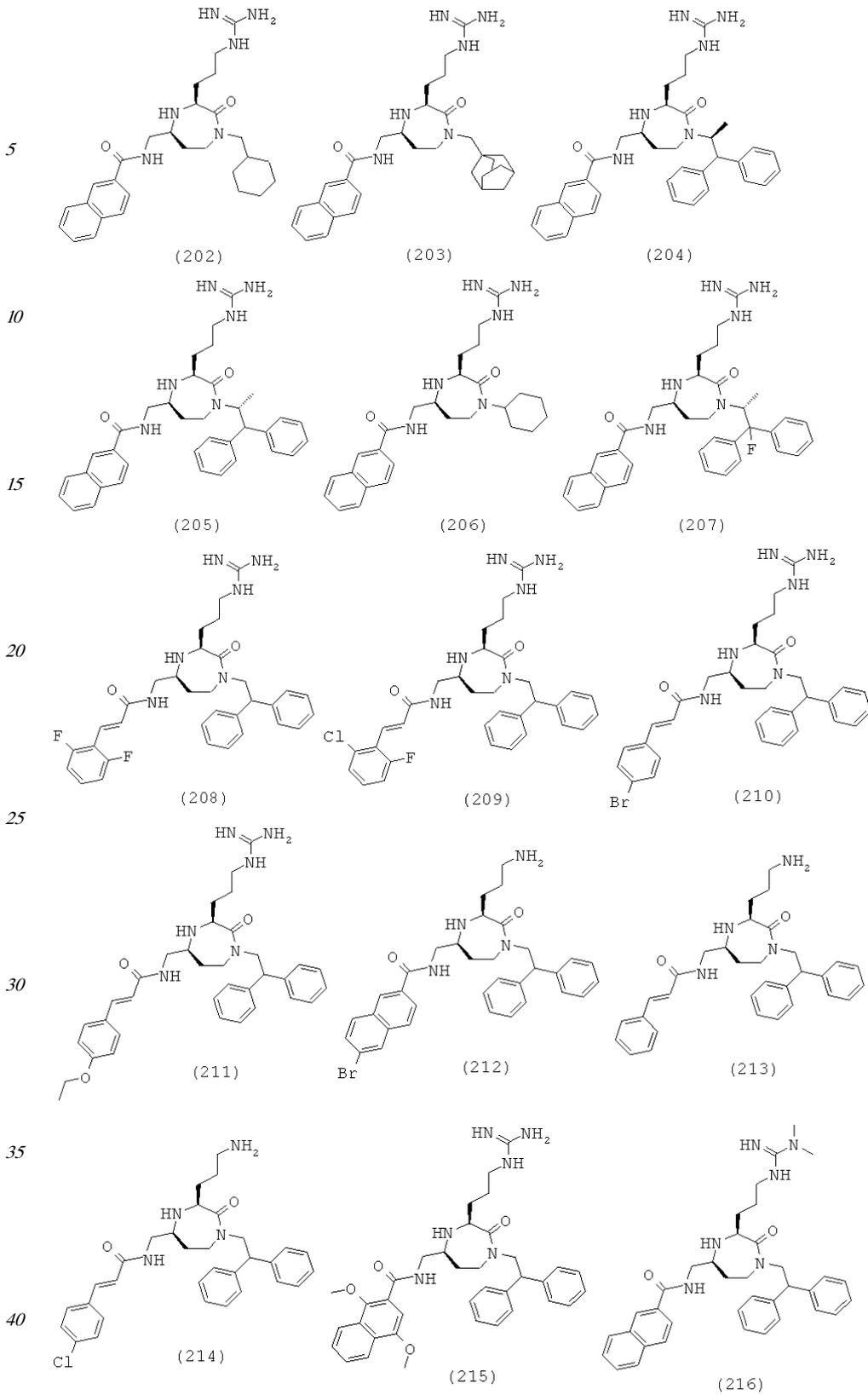


45

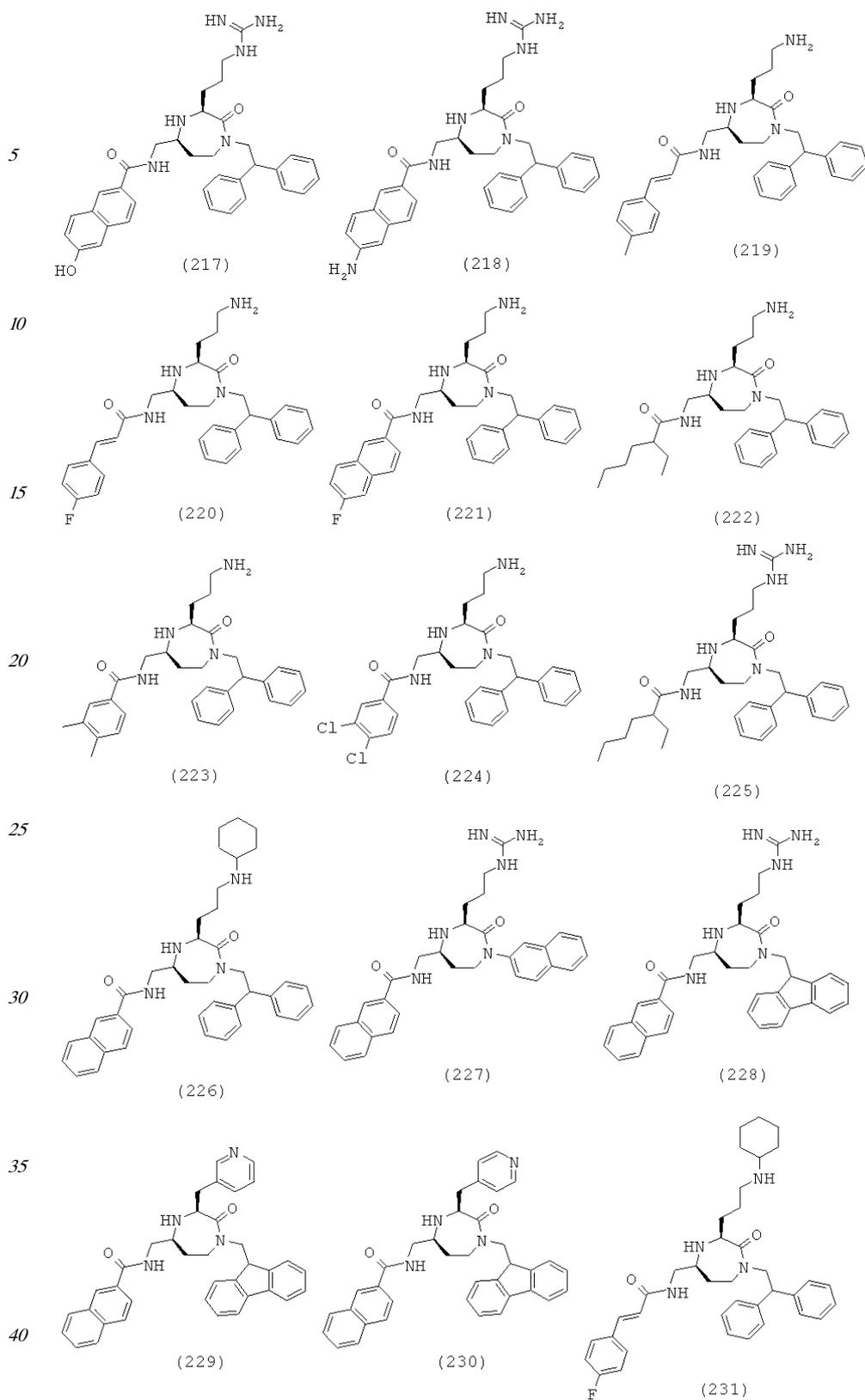




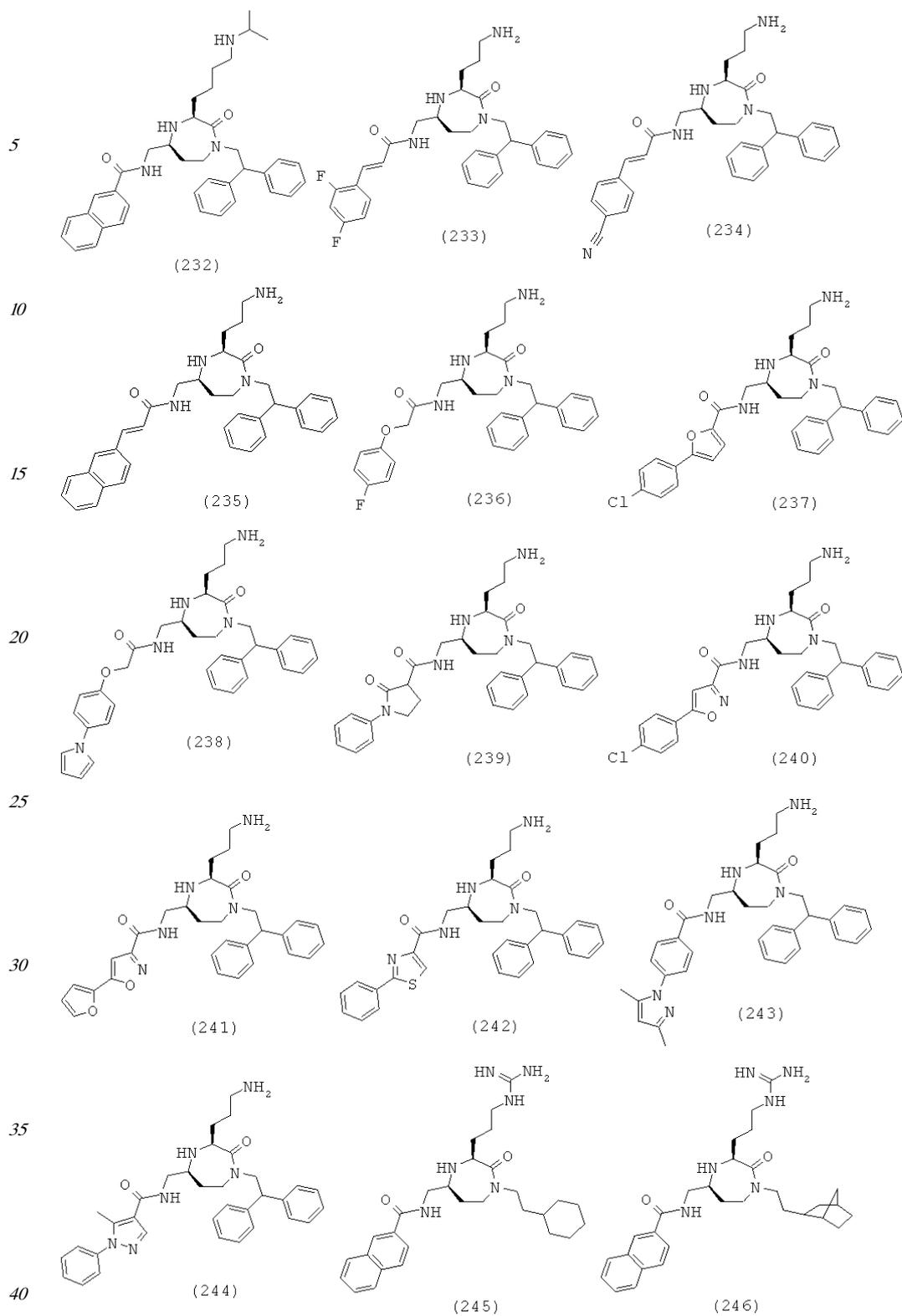
45

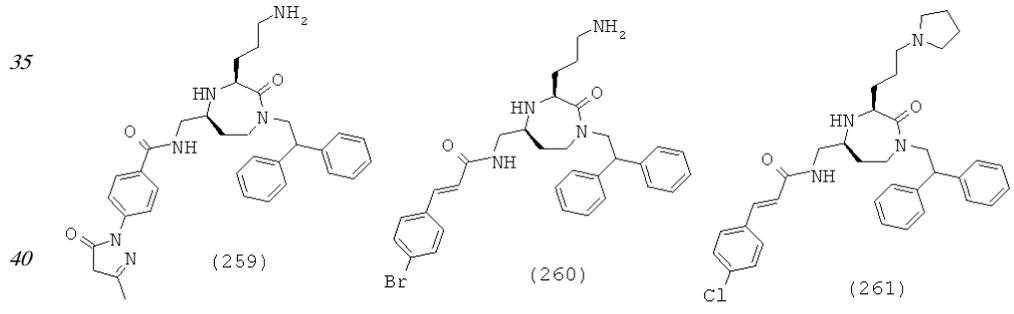
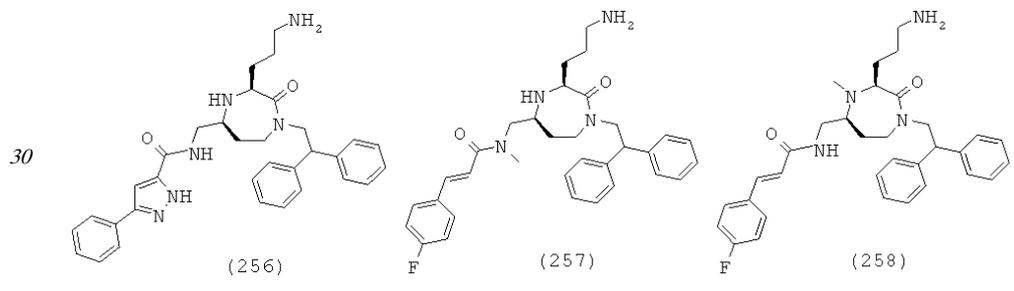
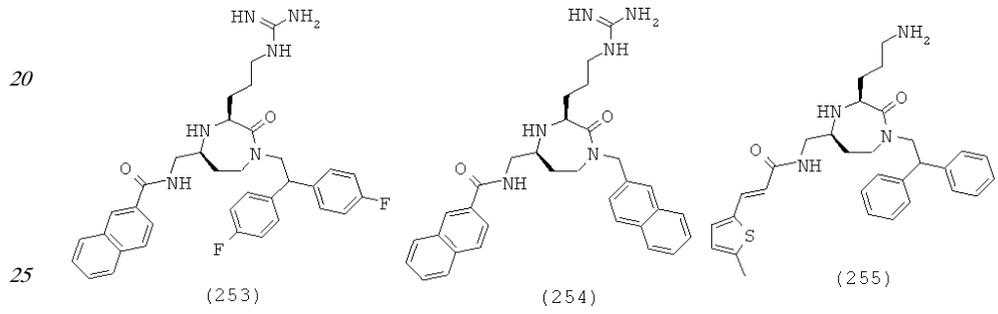
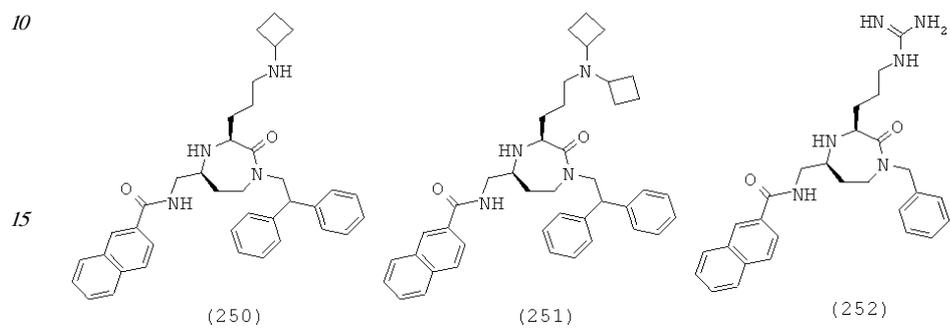
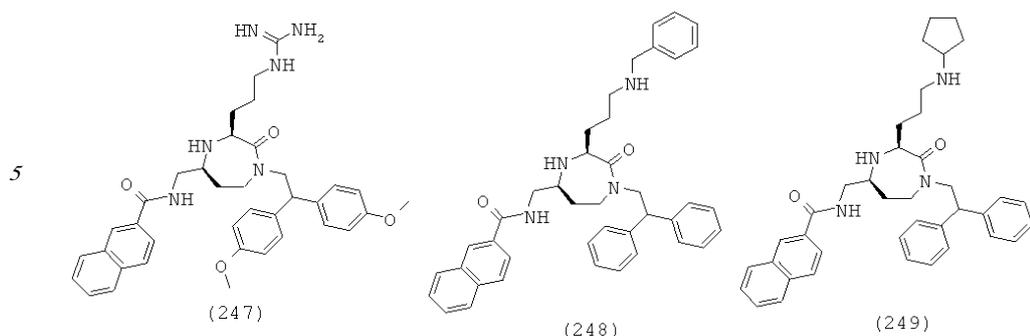


45

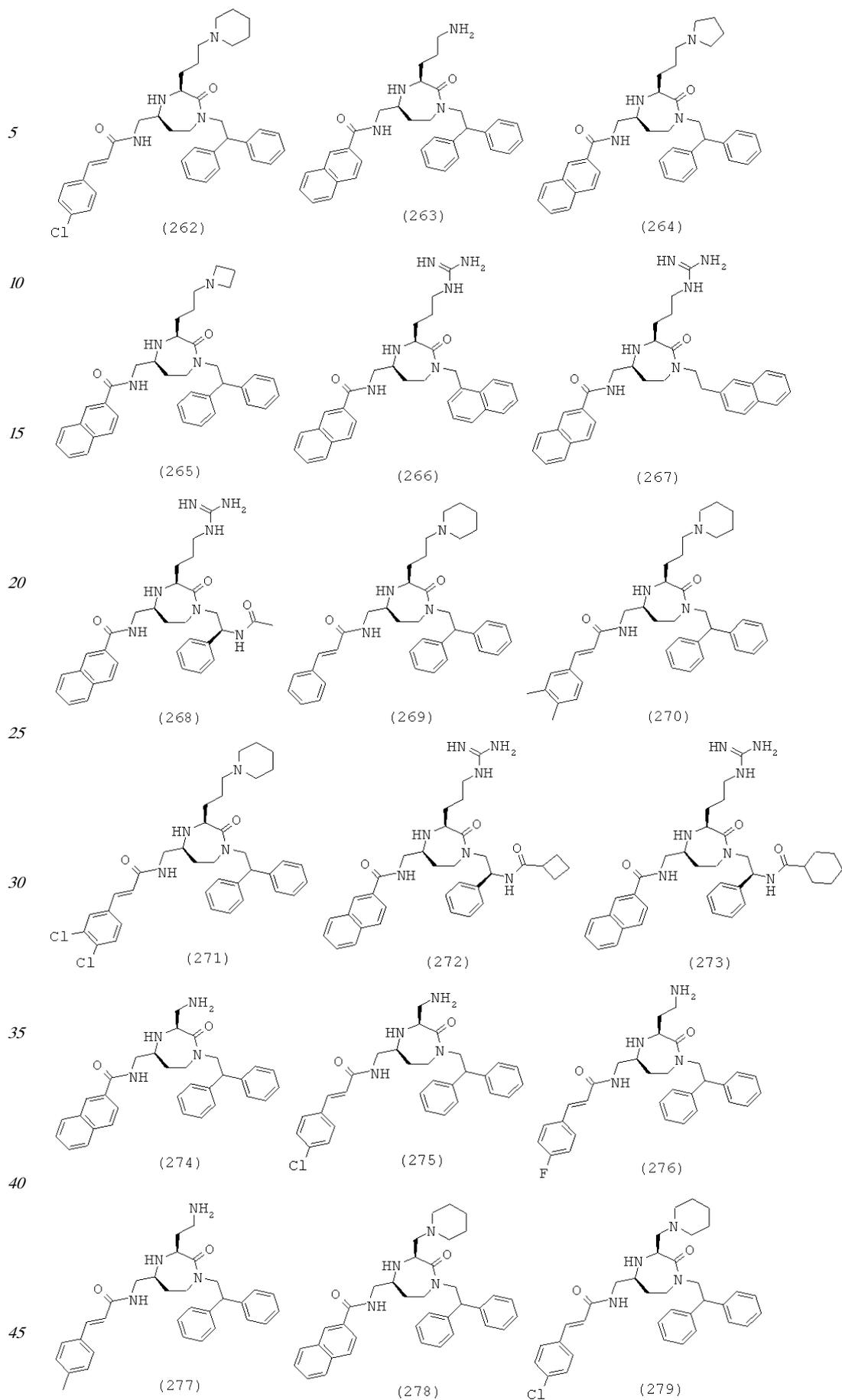


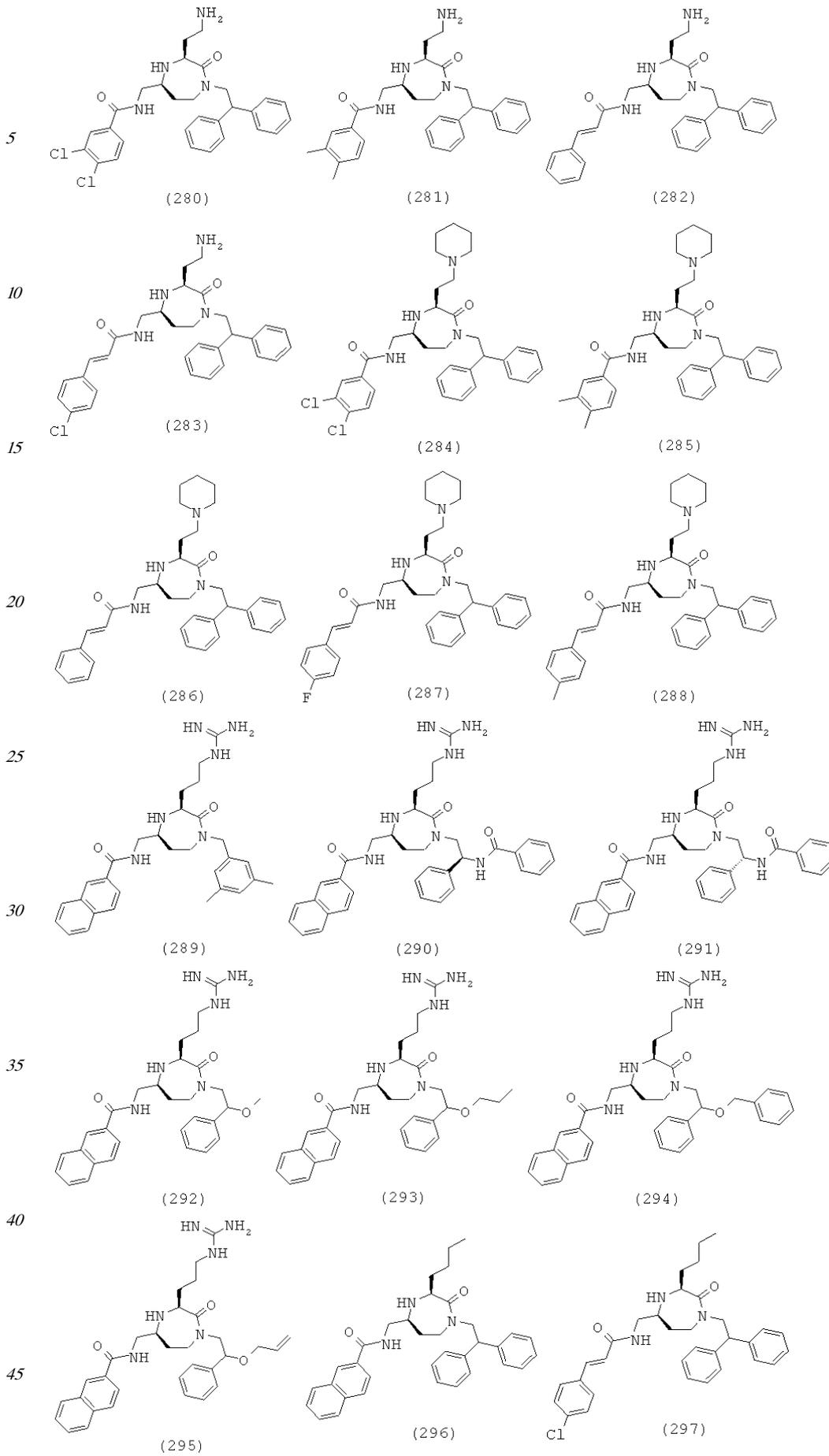
45

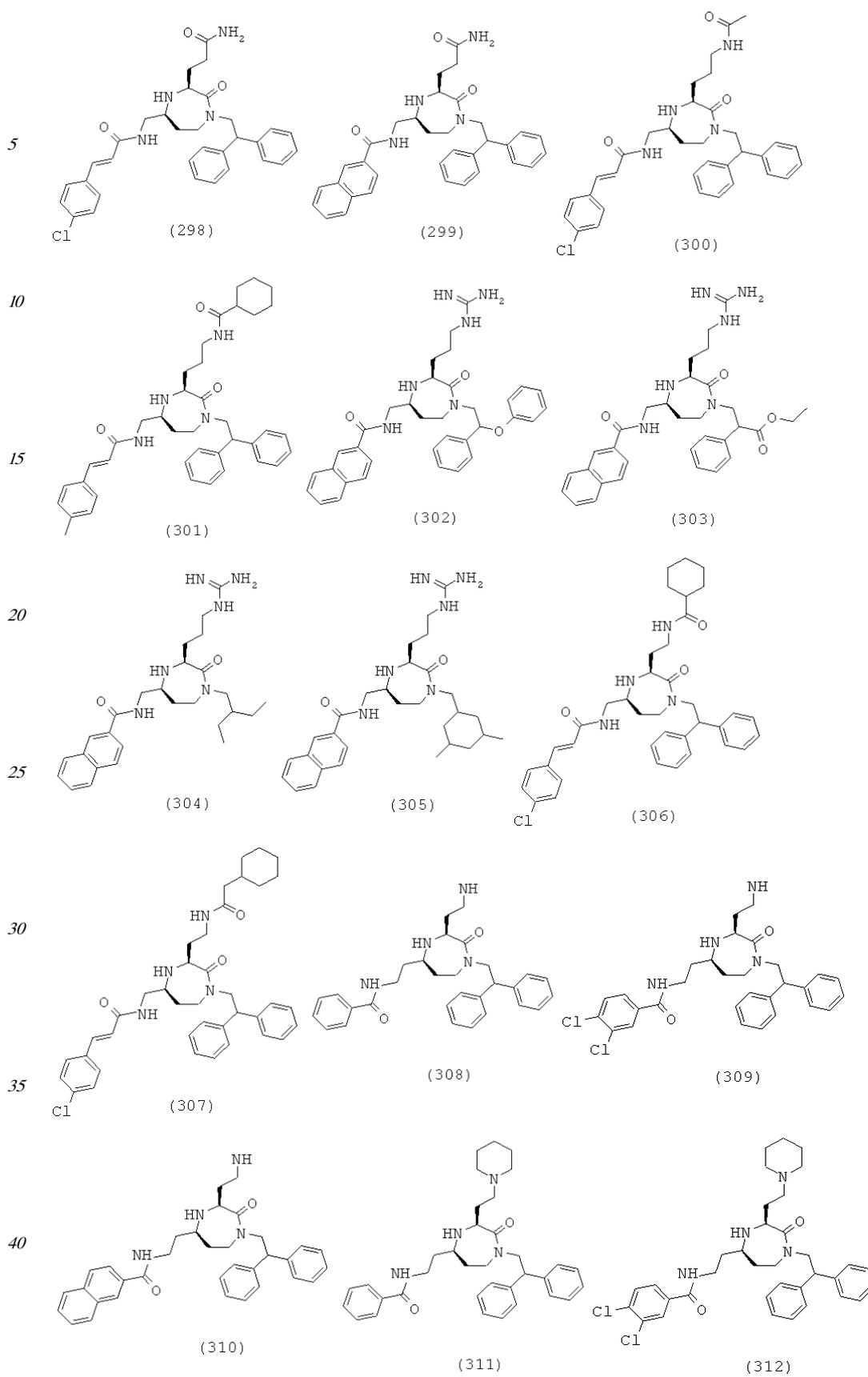


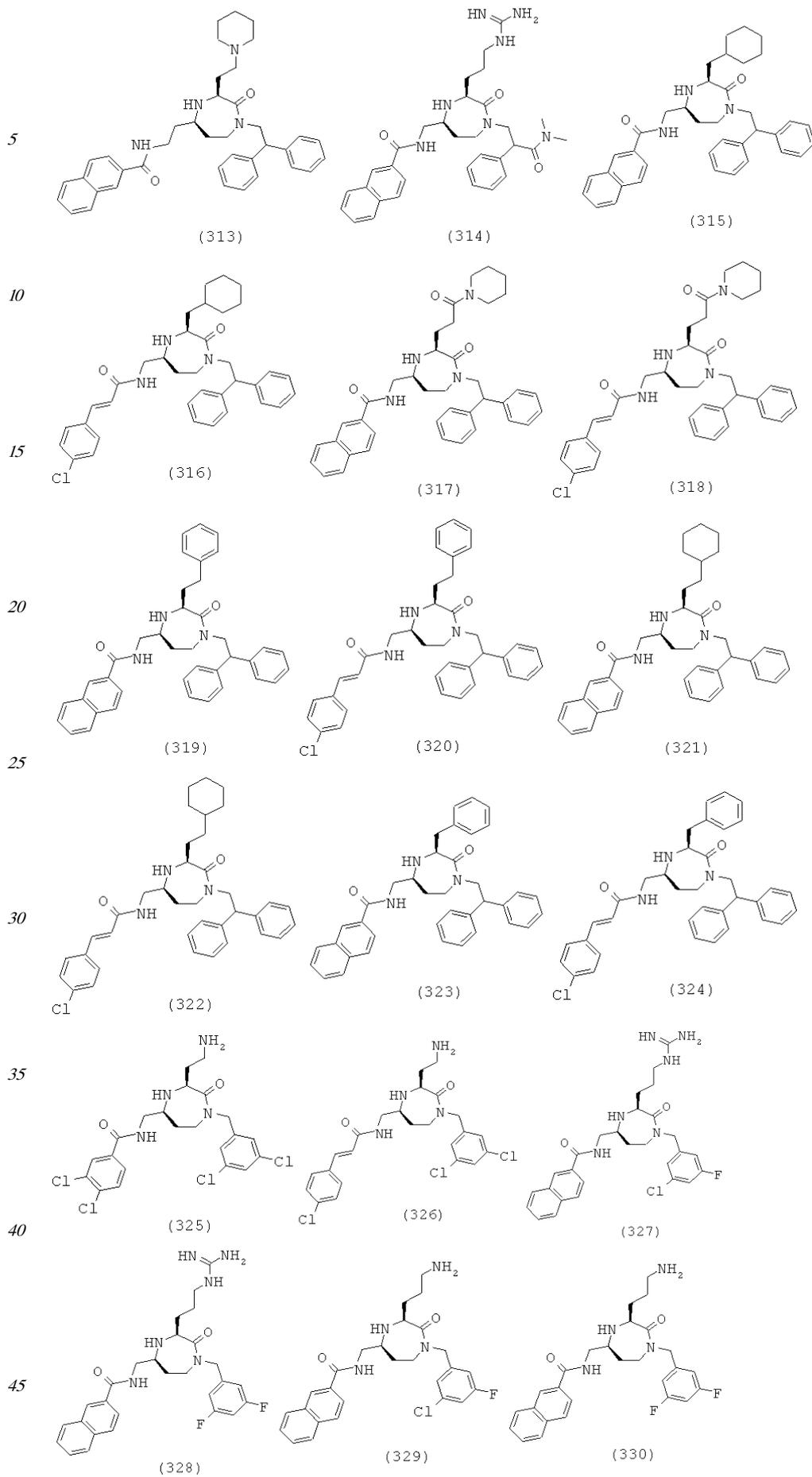


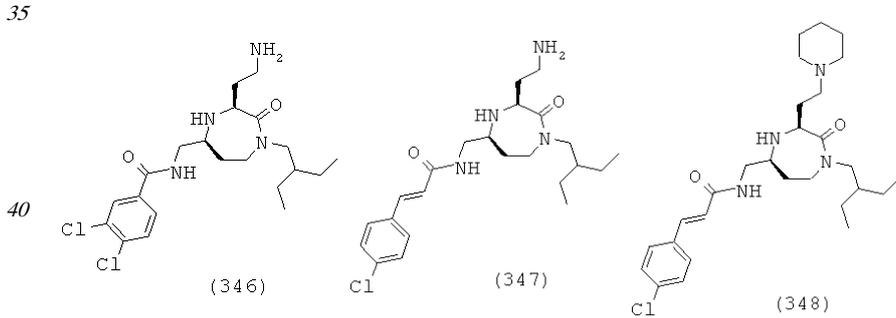
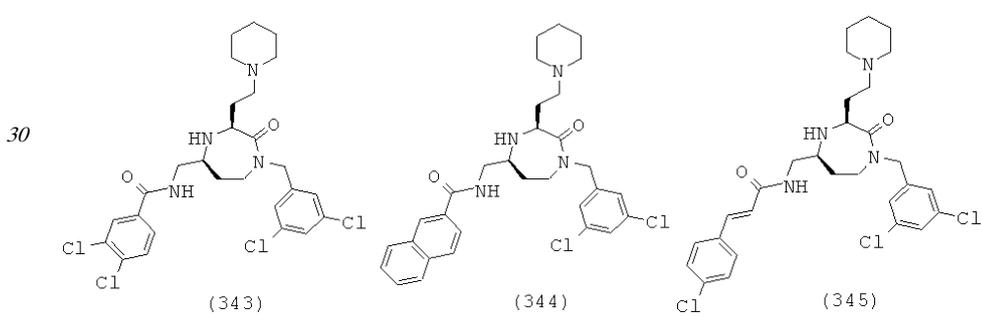
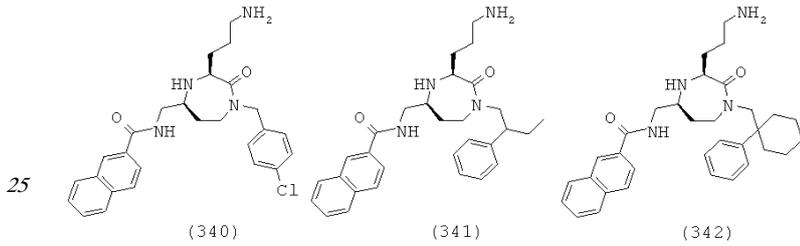
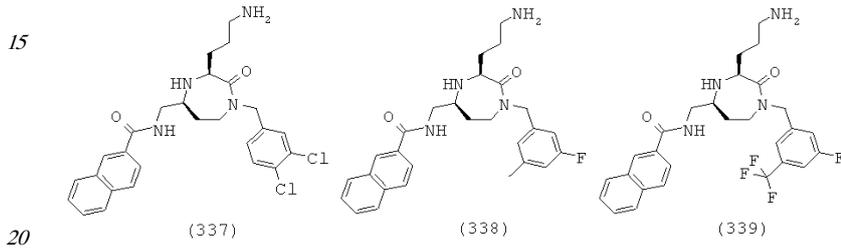
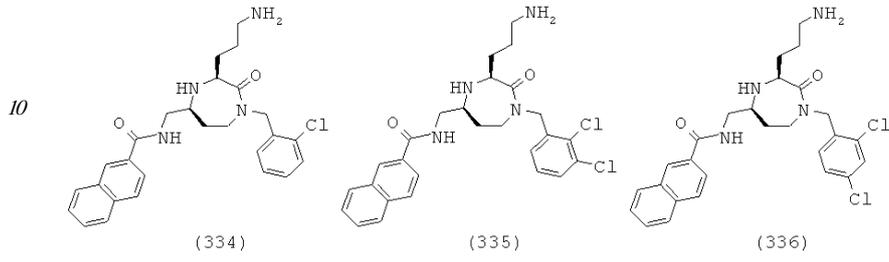
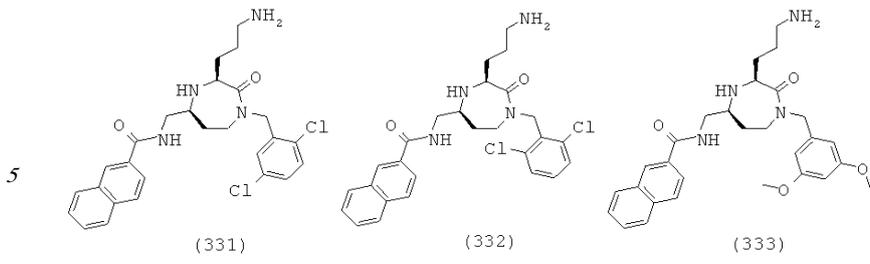
45



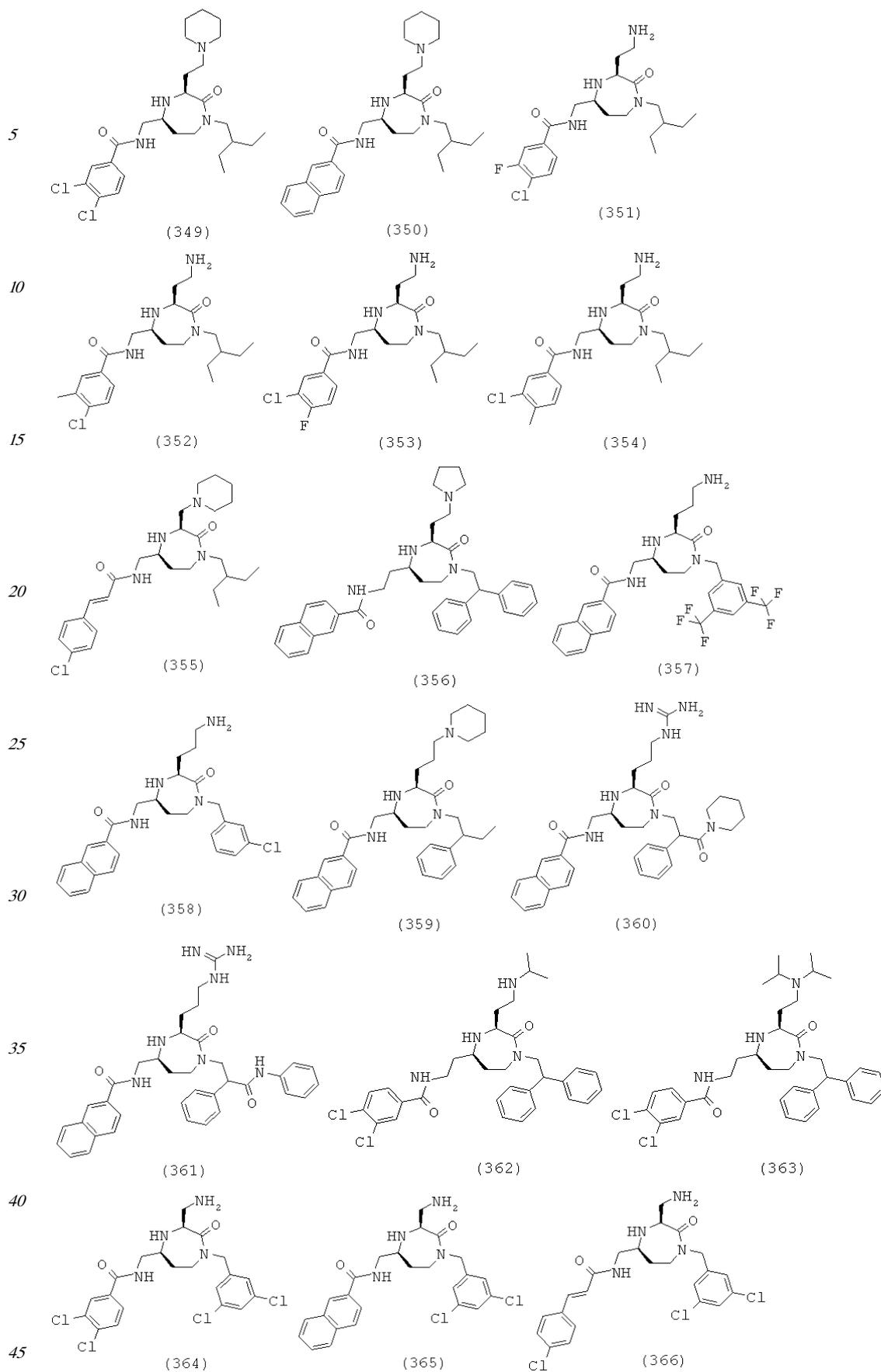


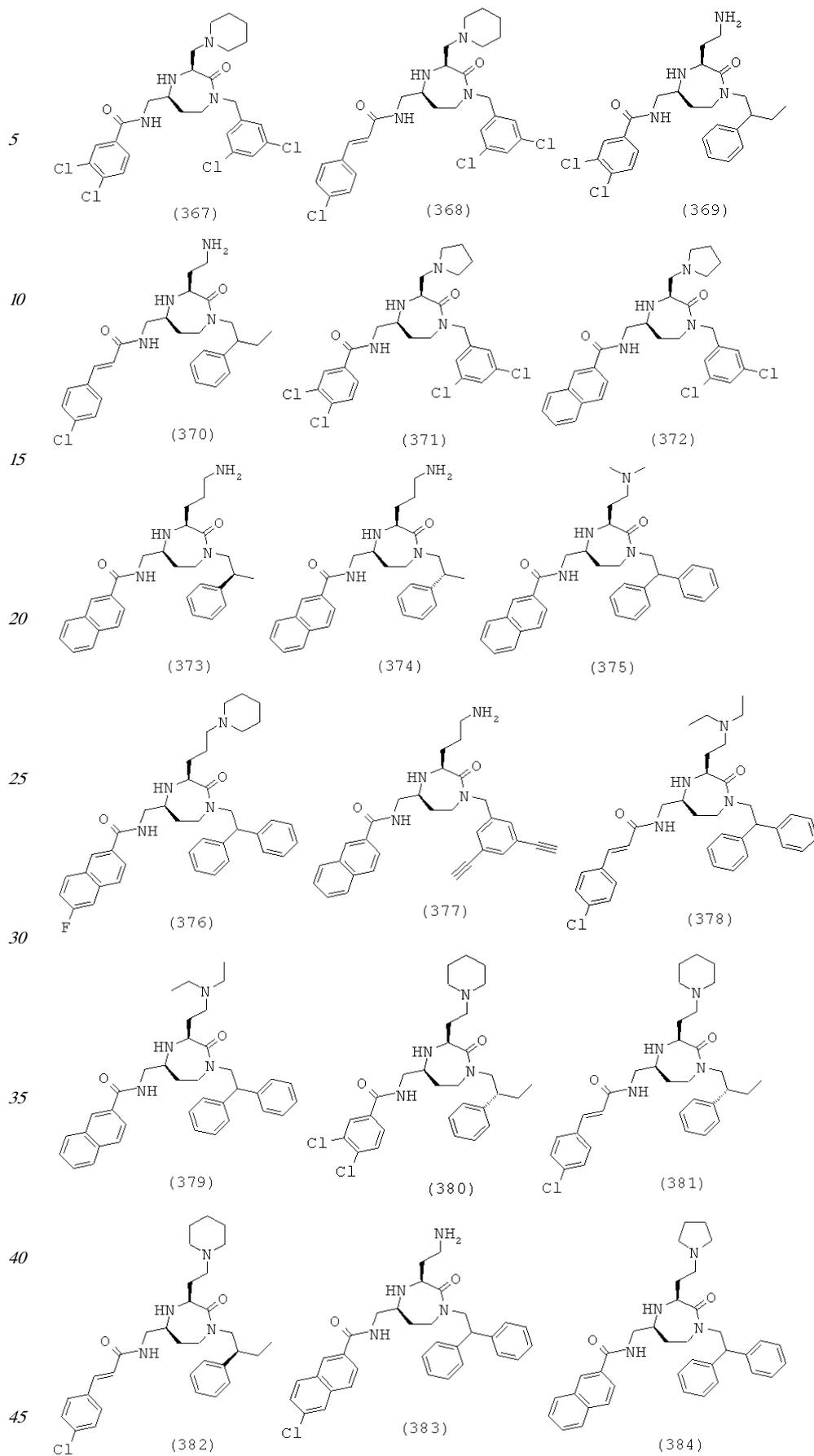


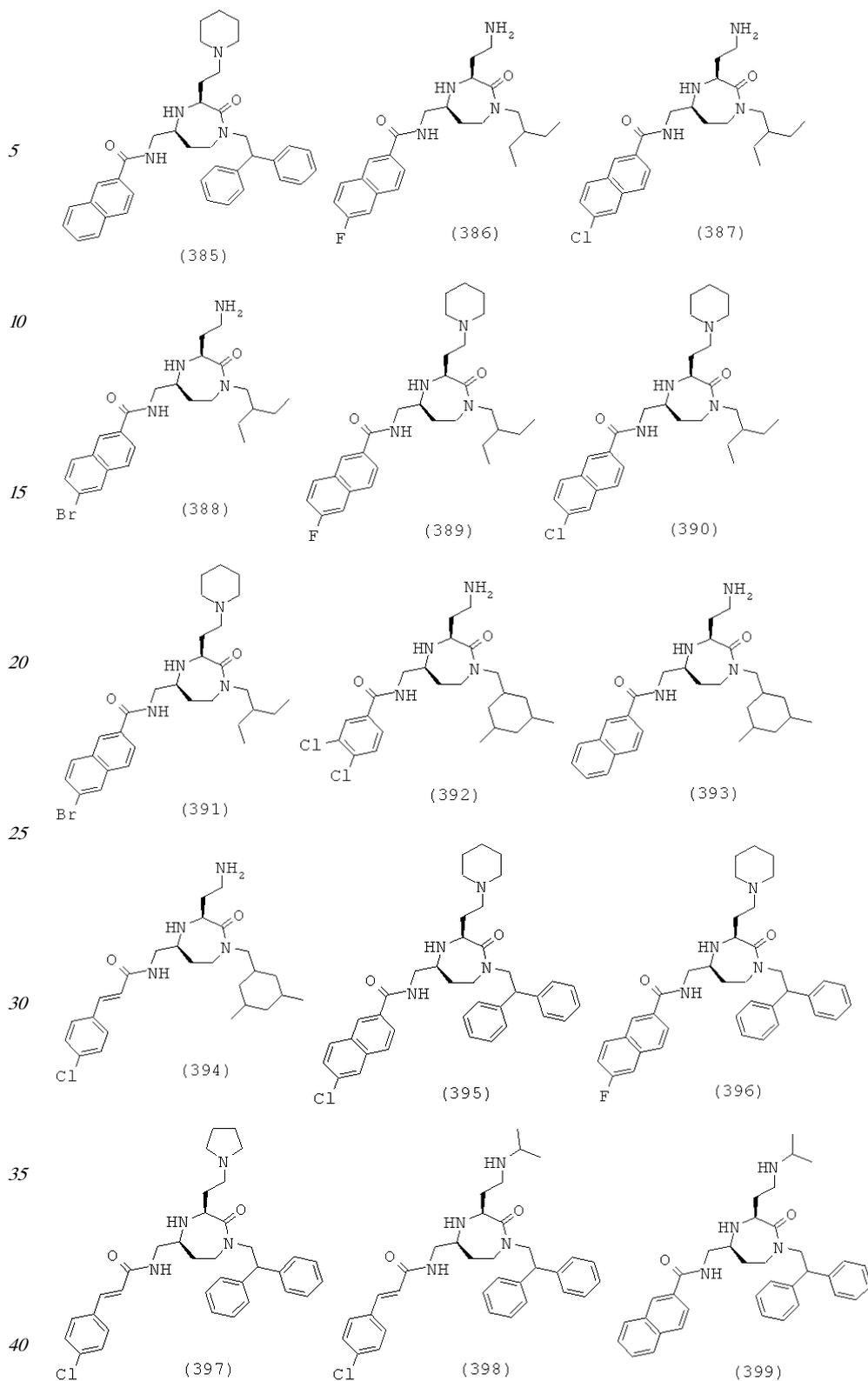




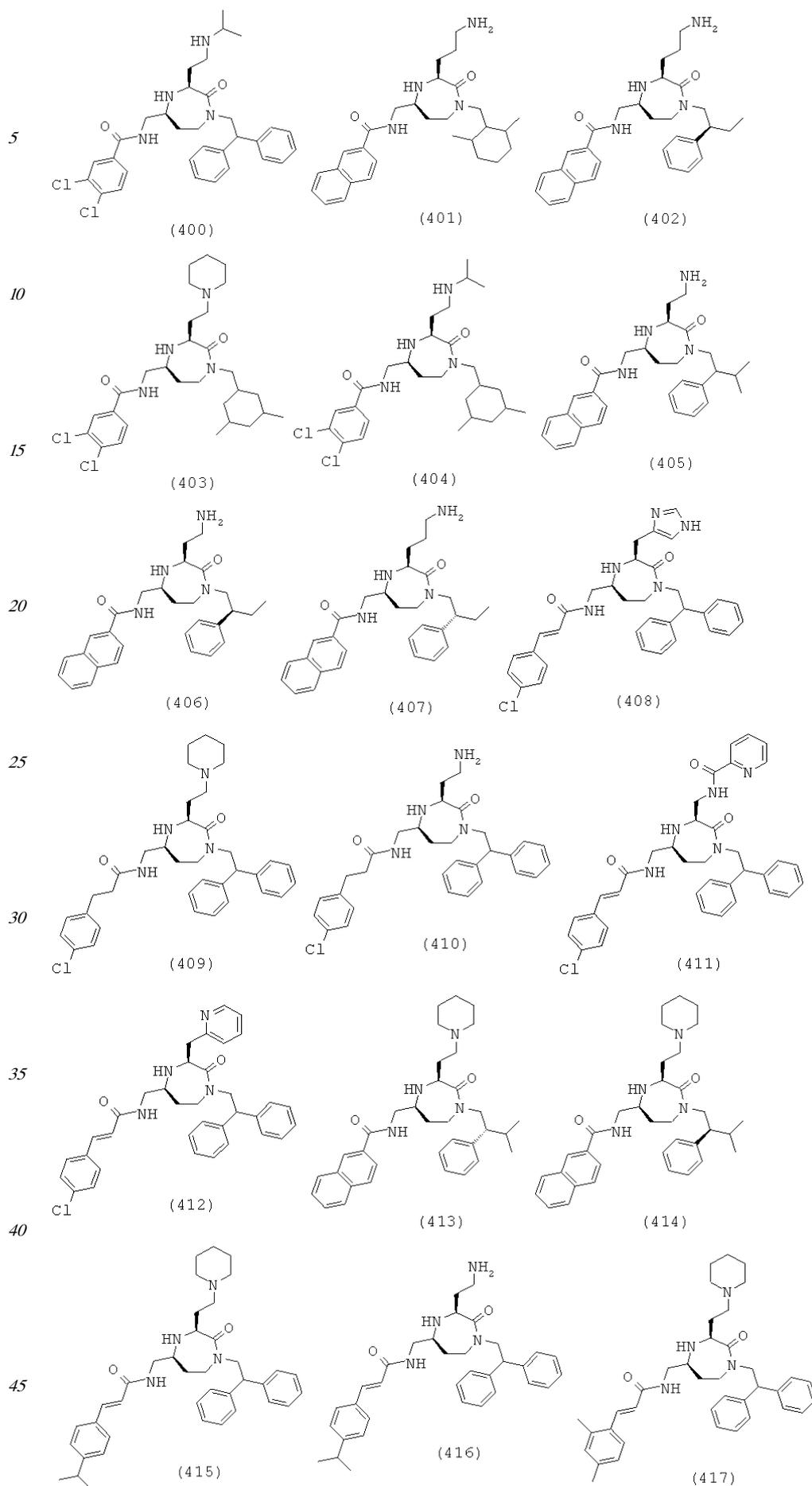
45

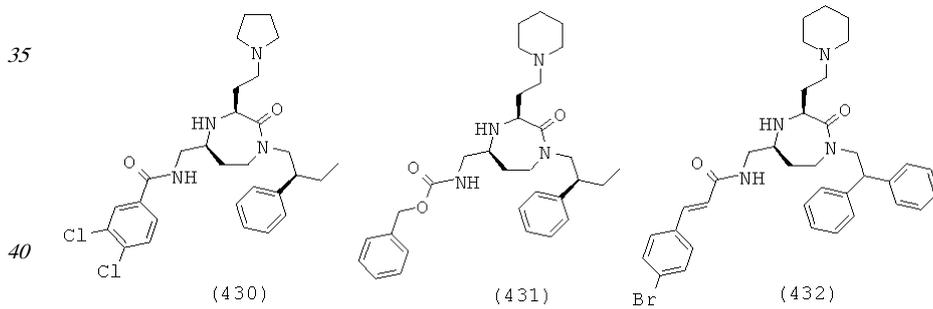
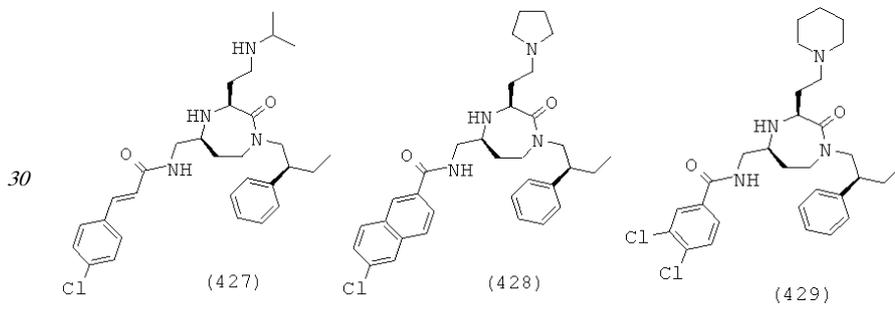
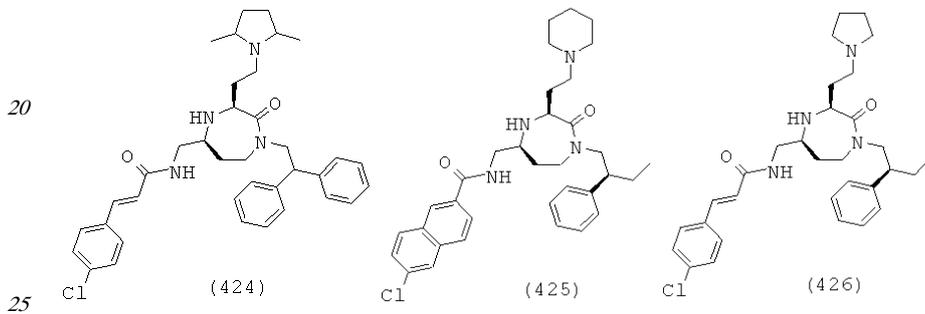
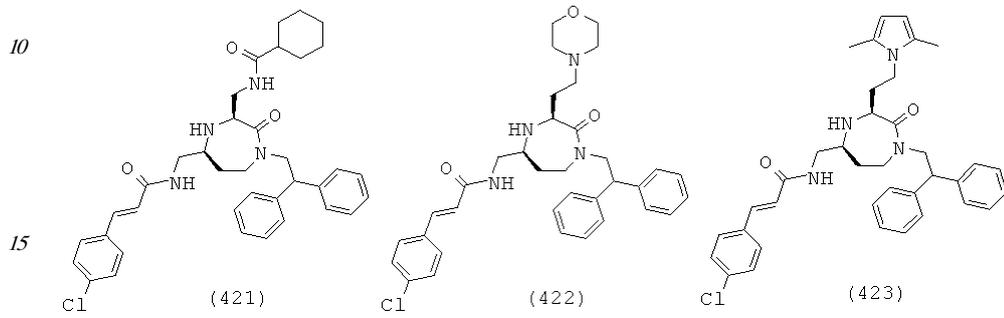
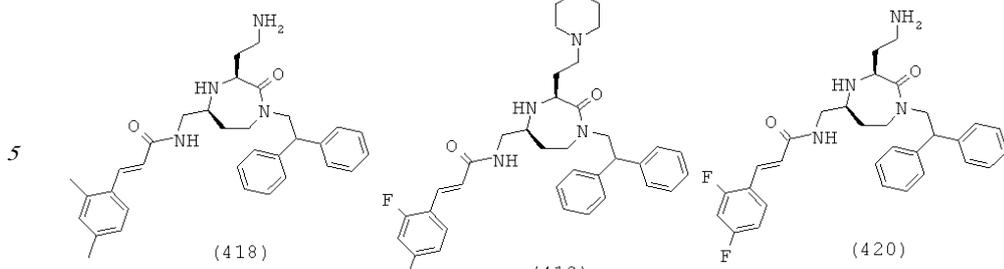




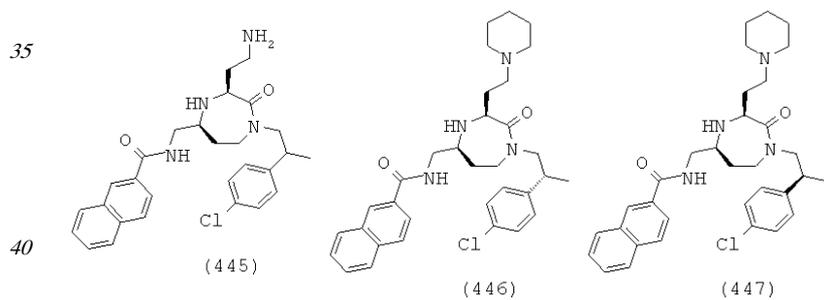
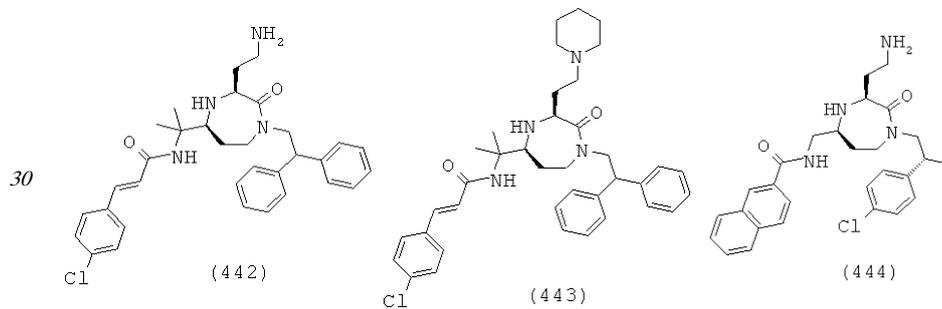
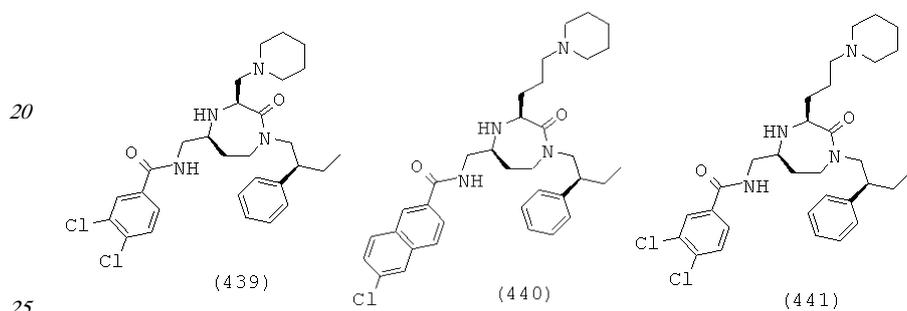
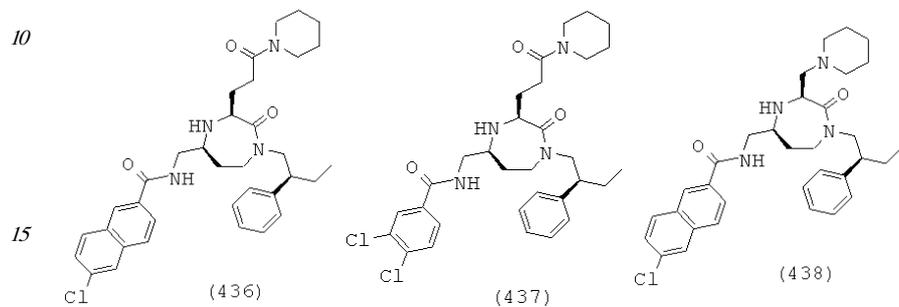
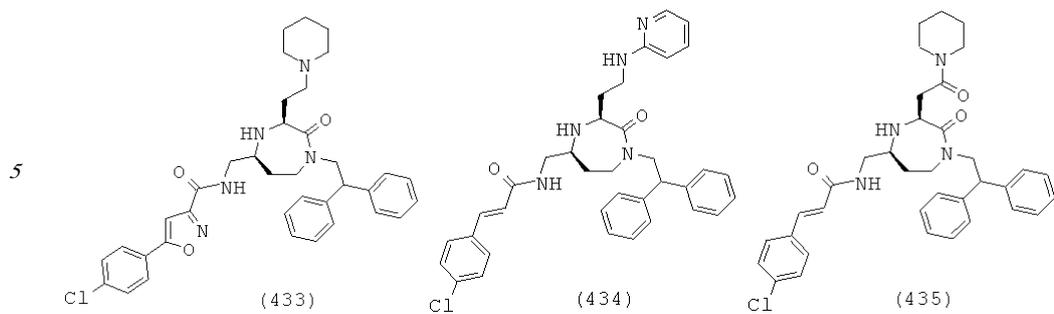


45

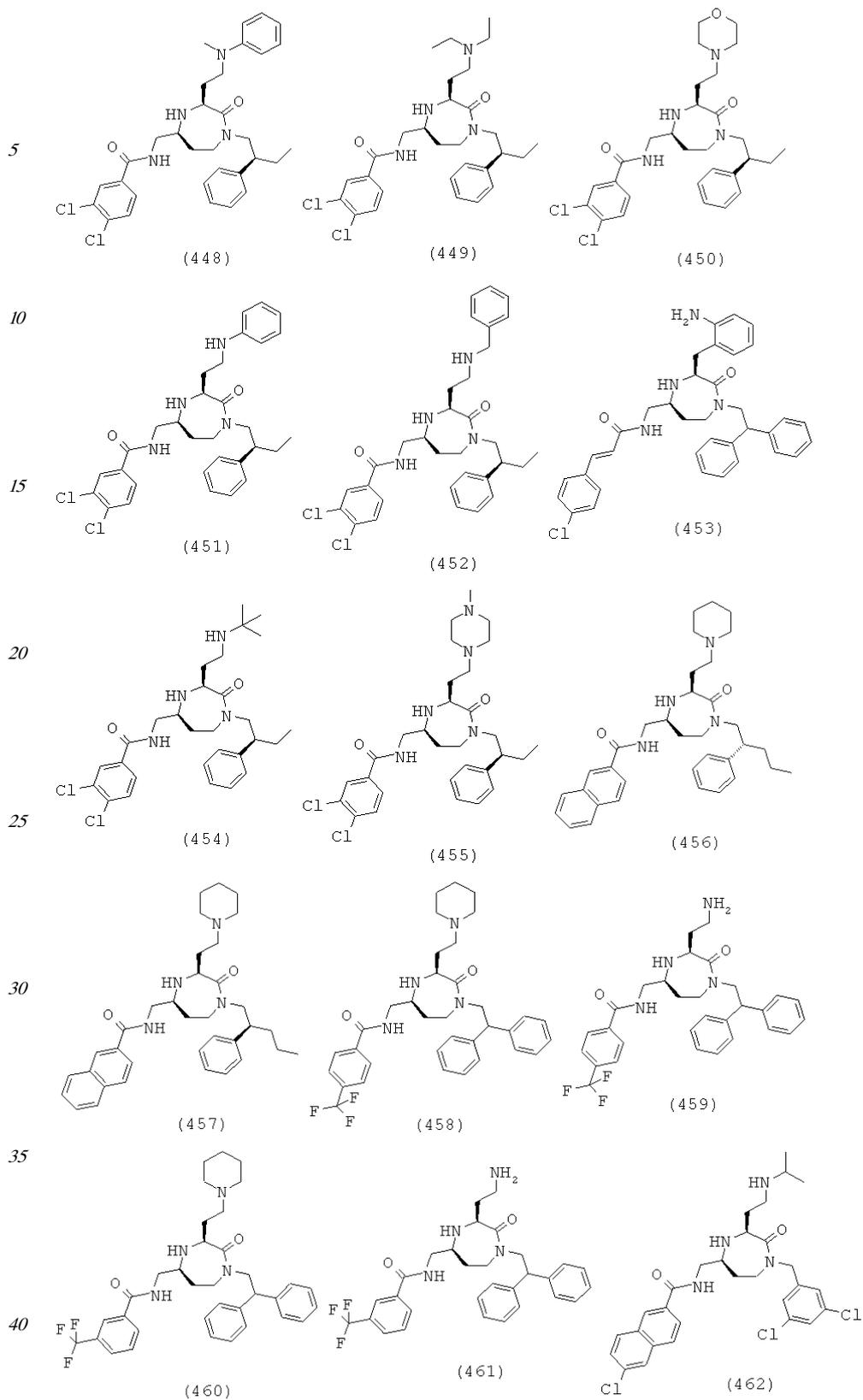


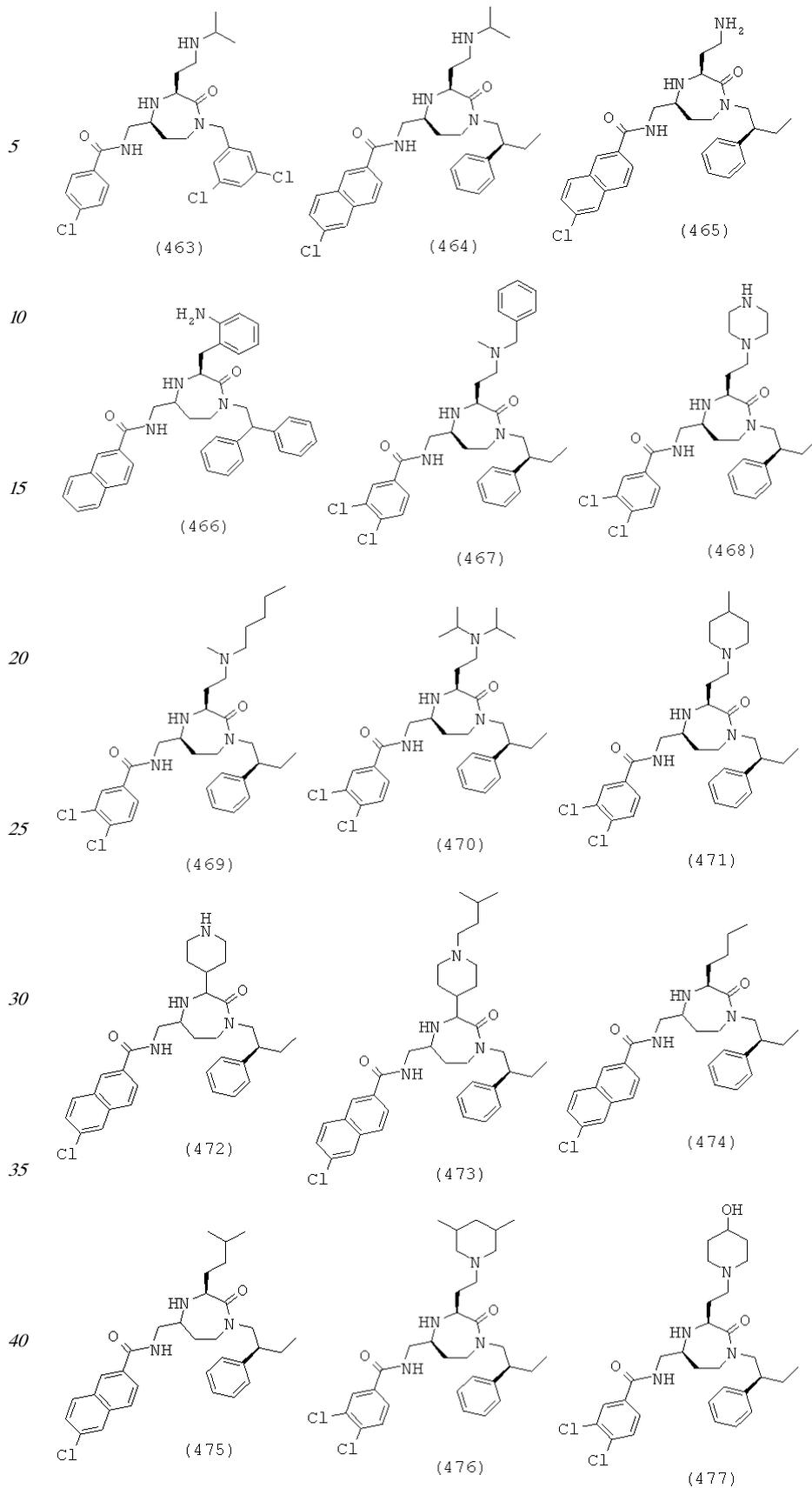


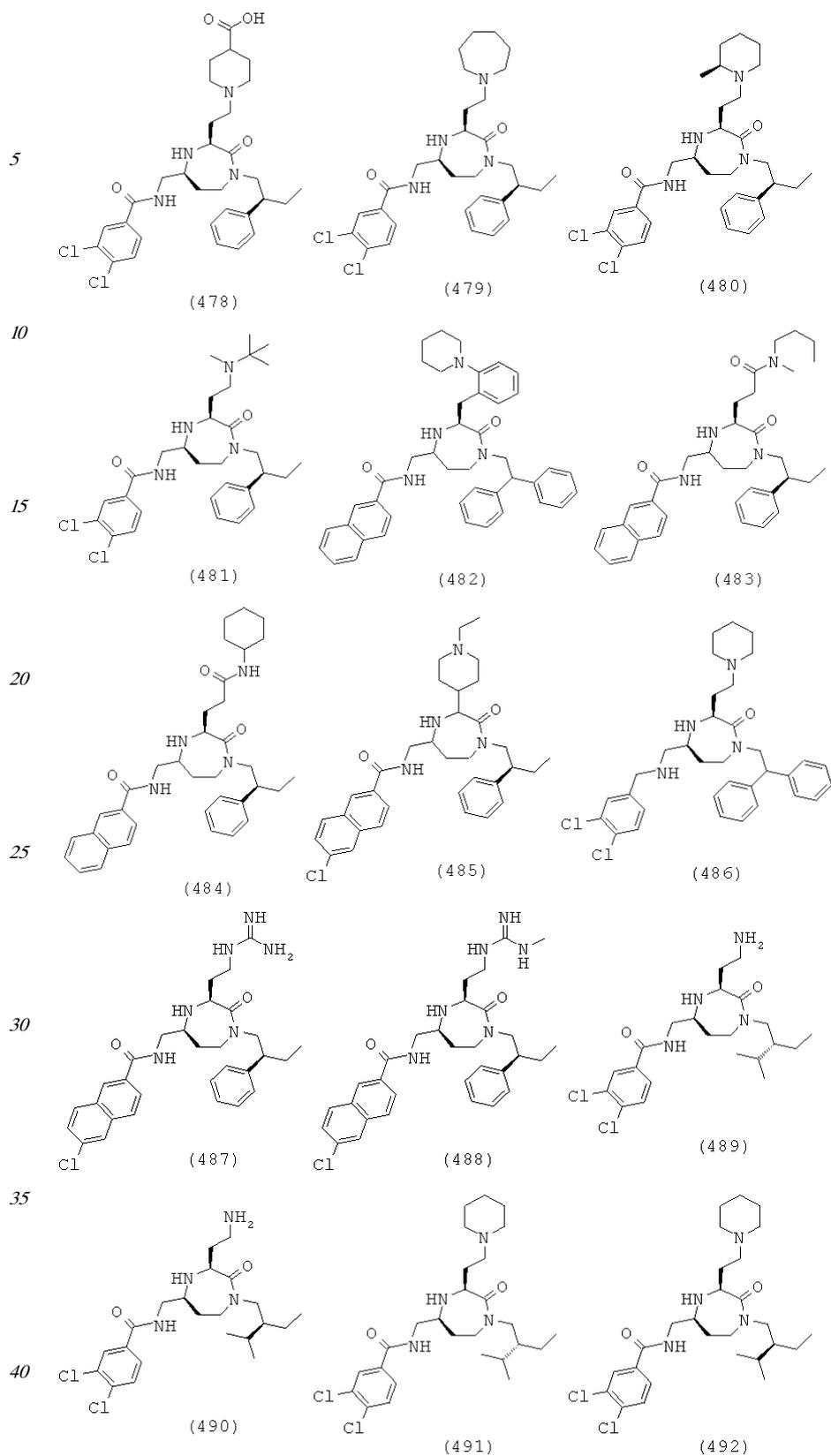
45

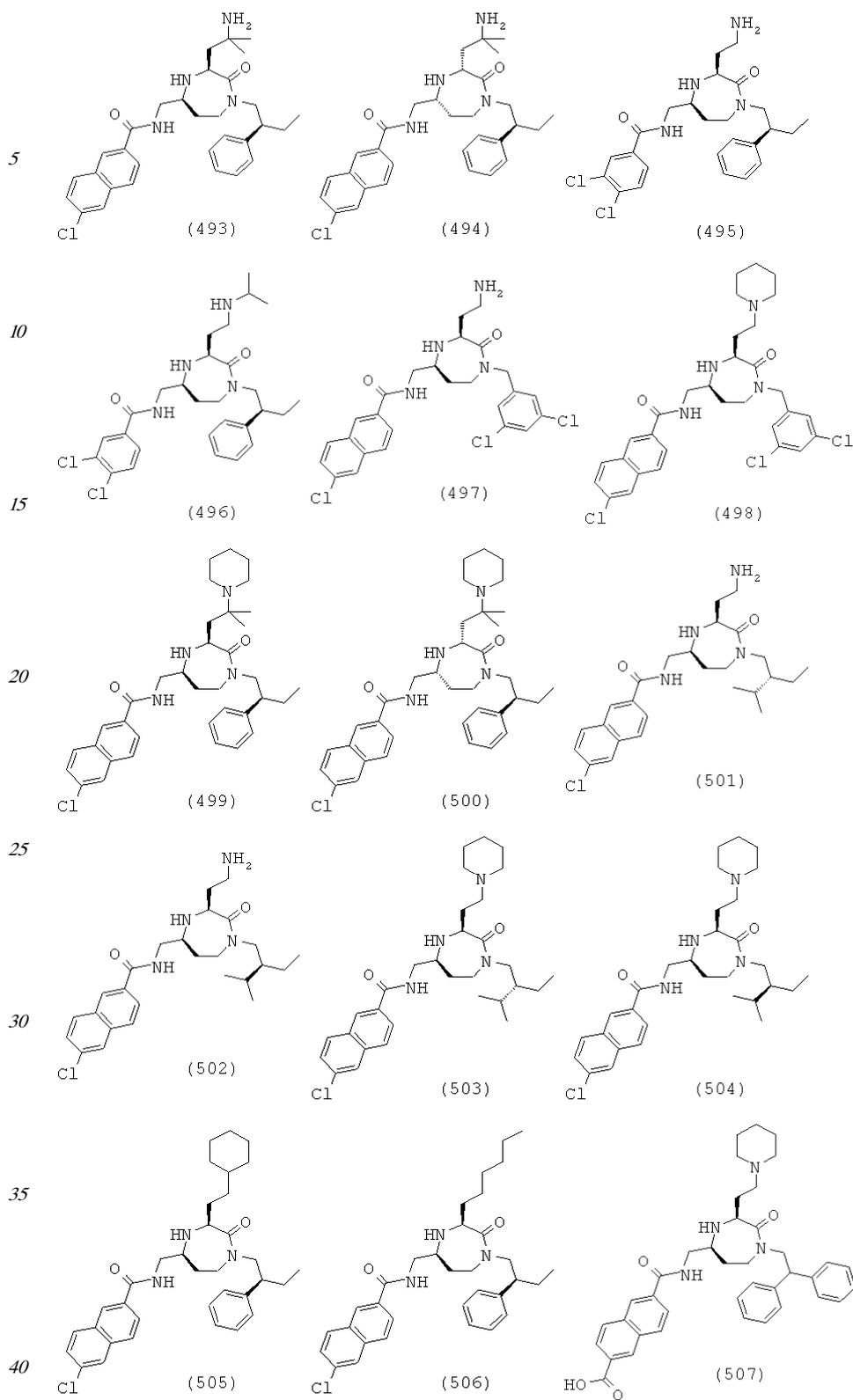


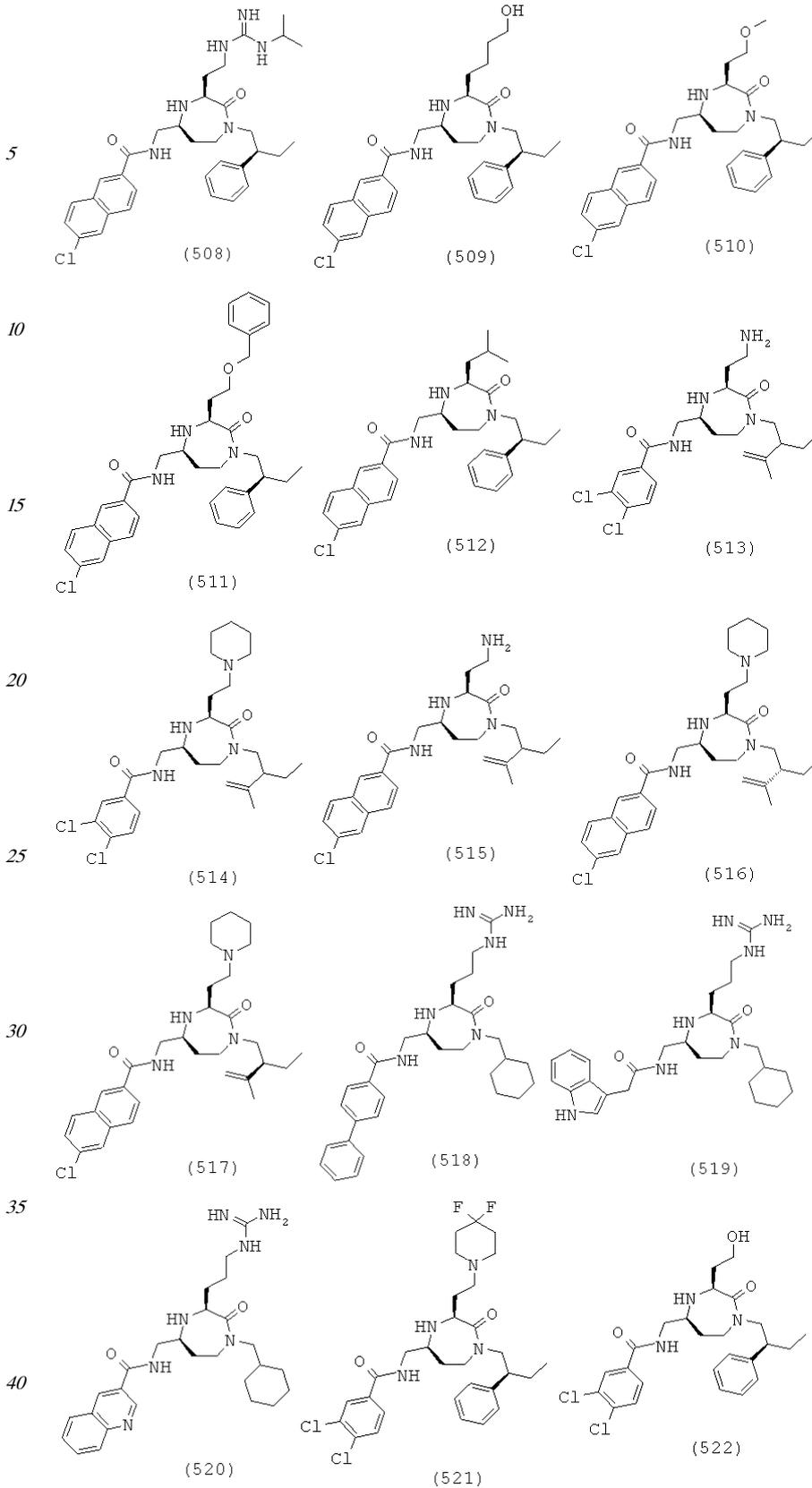
45



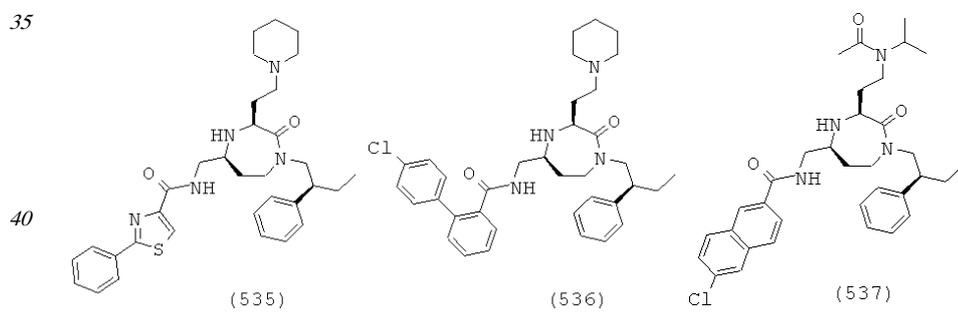
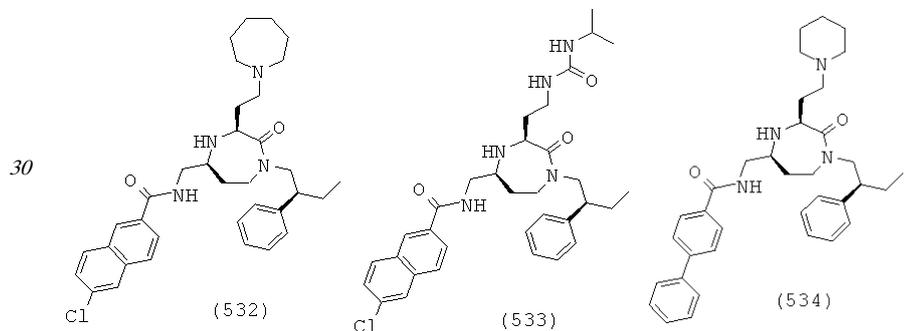
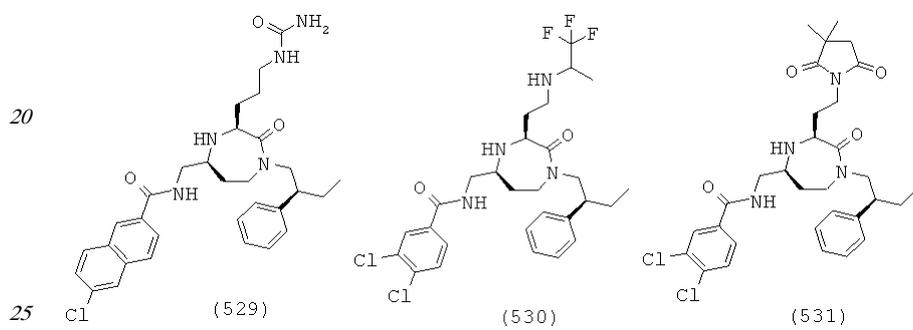
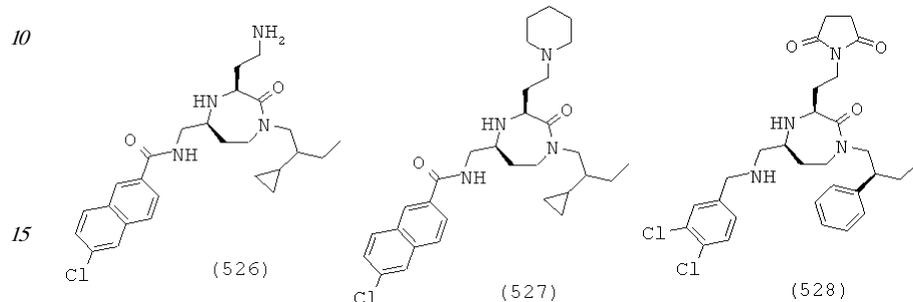
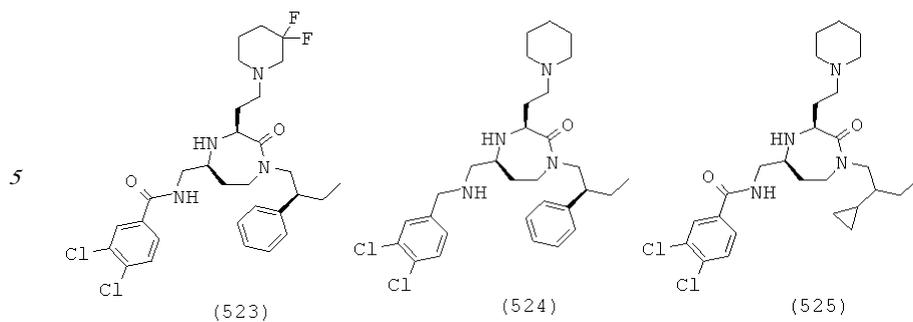




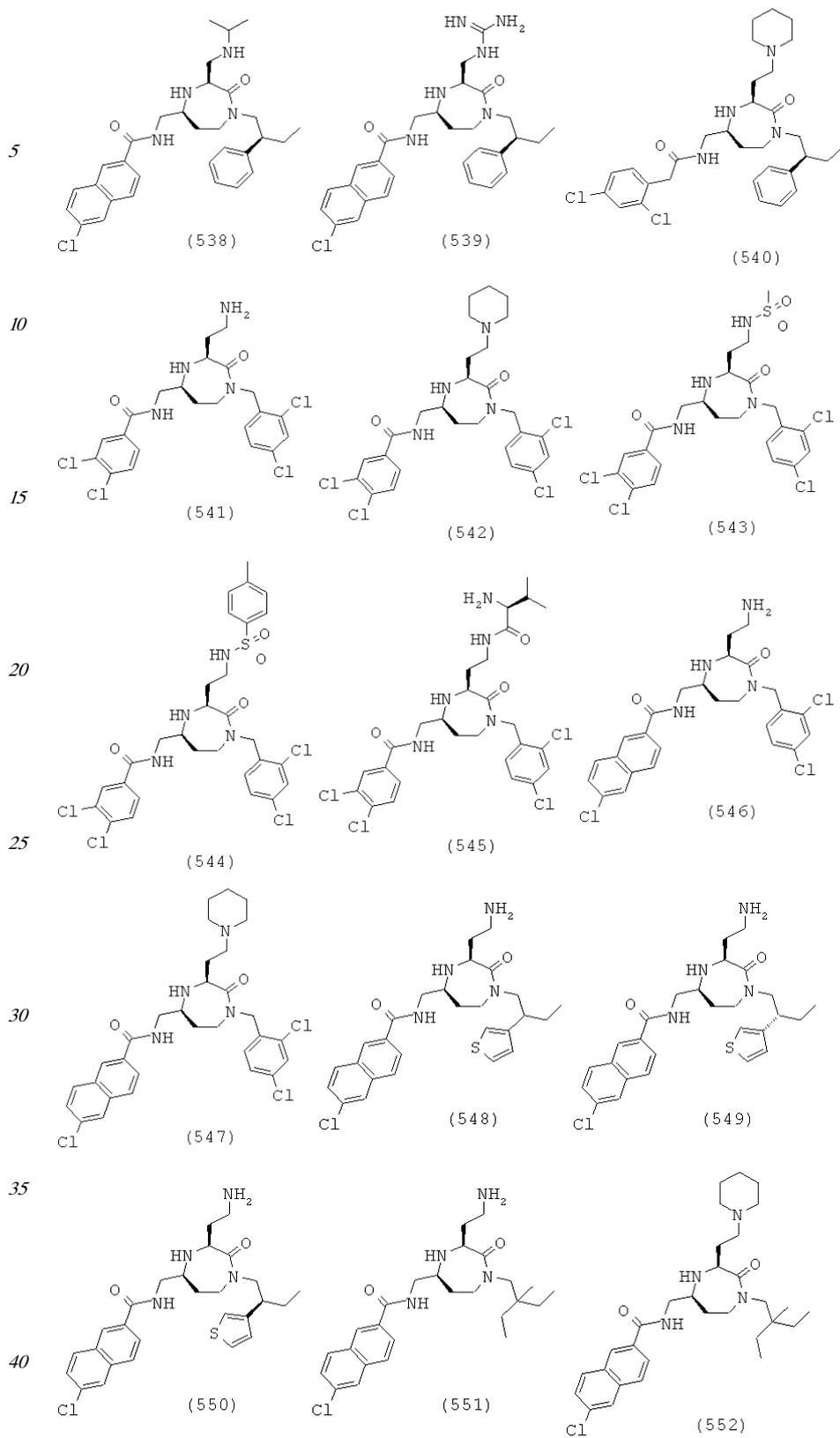




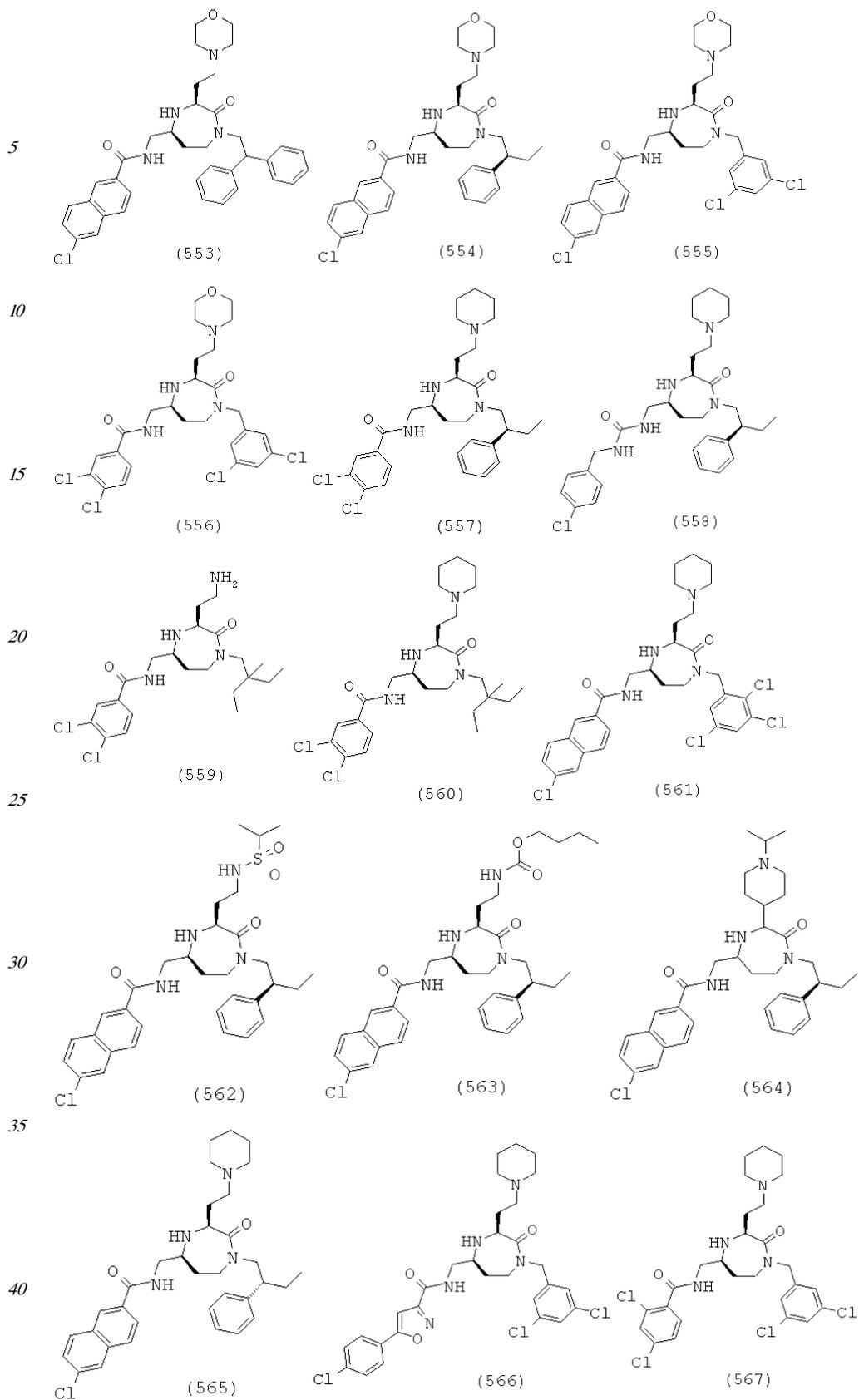
45

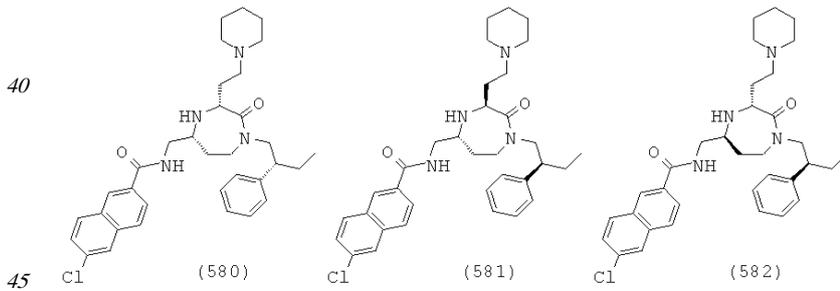
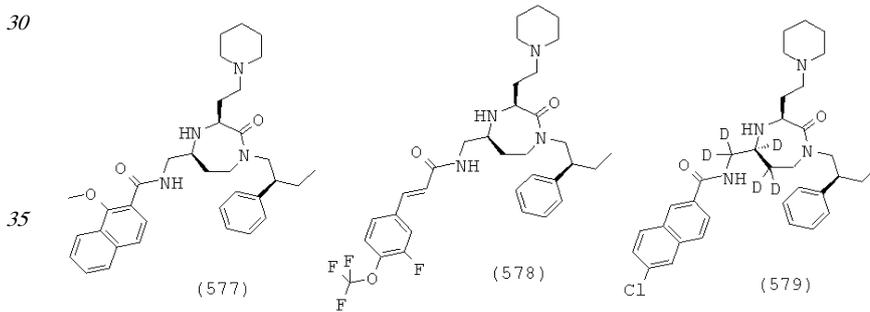
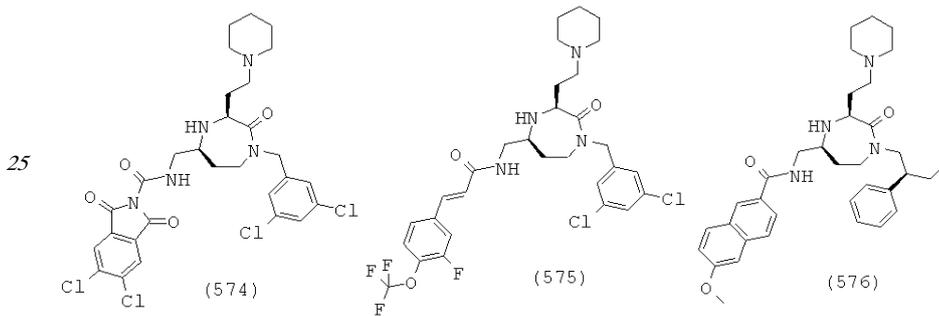
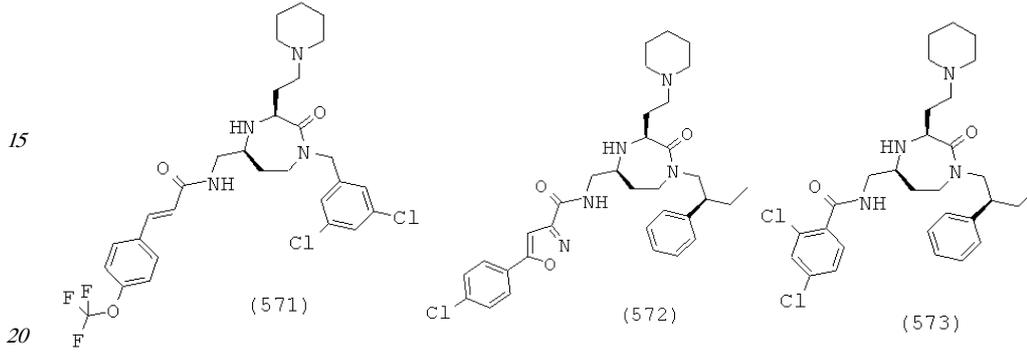
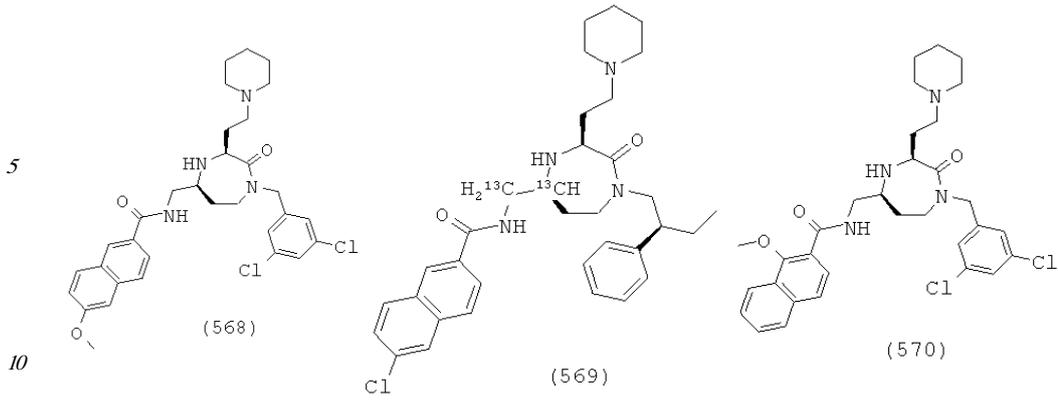


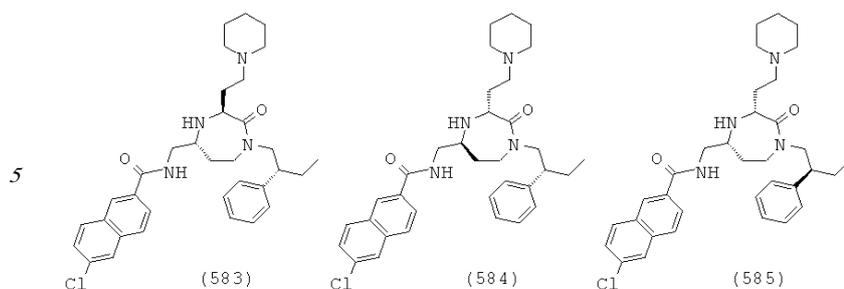
45



45







или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

С целью помочь читателю, названия соединений, подходящих для применения в 5 данном изобретении, как обсуждалось выше, указаны далее:

(14) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(25) N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(31) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(33) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(37) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(38) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(39) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(49) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(50) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)нафталин-2-сульфонамид

(54) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(60) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-N-метил-2-нафтамид

(62) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафтамид

(63) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(64) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(65) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(изопропиламино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(67) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(71) (E)-N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(79) N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид

(81) (S)-2-ацетамидо-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-

- оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанами  
 (83) пропил (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамат  
 (85) N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-  
 5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид  
 (86) (S)-2-ацетамидо-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-  
 оксо-1,4-diazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропанами  
 (87) пропил (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамат  
 (102) N-(((3R,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (103) N-(((3R,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (104) N-(((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (105) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (106) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)бифенил-4-карбоксамид  
 (107) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-1H-индол-2-карбоксамид  
 (108) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)бифенил-4-карбоксамид  
 (109) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид  
 (110) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид  
 (111) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамид  
 (112) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)хинолин-3-карбоксамид  
 (113) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)хиноксалин-2-карбоксамид  
 (114) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)изохинолин-3-карбоксамид  
 (115) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)бензамид  
 (116) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)хинолин-2-карбоксамид  
 (117) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-2-нафтамид  
 (118) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид  
 (119) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-1-нафтамид  
 (120) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид  
 (121) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)

- ил)метил)-2-(бифенил-4-ил)ацетамид  
 (122) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-2-нафтамид  
 (123) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 5 метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид  
 (124) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-1-нафтамид  
 (125) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-2-(нафталин-1-ил)ацетамид  
 10 (126) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-2-нафтамид  
 (127) (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид  
 (128) (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 15 метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид  
 (129) N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)бензофуран-2-карбоксамид  
 (130) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид  
 20 (131) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид  
 (132) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)бензофуран-2-карбоксамид  
 (133) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 25 ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид  
 (134) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид  
 (135) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид  
 30 (136) 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 (137) 2,5-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 (138) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 35 ил)метил)бензамид  
 (139) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)циклогексанкарбоксамид  
 (140) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-3-феноксibenзамид  
 40 (141) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-4-феноксibenзамид  
 (142) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид  
 (143) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 45 ил)метил)-3-фенилпропанамид  
 (144) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-3,4-диметилбензамид  
 (145) 4-трет-бутил-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-

1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(146) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2,4-диметоксибензамид

(147) 2-циклогексил-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид

(148) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид

(149) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

(150) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамид

(151) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)циклопентанкарбоксамид

(152) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(153) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)циннамамид

(154) 3,5-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(155) 2-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид

(156) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1-метокси-2-нафтамид

(157) 2-(3,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид

(158) N-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-метокси-2-нафтамид

(159) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(гуанидиноокси)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(160) (E)-3-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(161) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-адамантан-1-карбоксамид

(162) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-феноксиацетамид

(163) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-метокси-2-нафтамид

(164) 4-бром-N-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(165) (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамид

(166) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(167) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(тиофен-2-ил)акриламид

(168) (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамид

(169) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-

- 5-ил)метил)-3-(4-гидроксифенил)акриламид  
 (170) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-метоксифенил)акриламид  
 (171) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-р-толилакриламид  
 (172) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-(трифторметил)фенил)акриламид  
 (173) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-фторфенил)акриламид  
 (174) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-метил-3-фенилакриламид  
 (175) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид  
 (176) 2-(2,4-дихлорфенокси)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид  
 (177) (E)-3-(3-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (178) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензо[d]тиазол-6-карбоксамид  
 (179) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-5-фенилфуран-2-карбоксамид  
 (180) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-метоксифенил)акриламид  
 (181) 6-бром-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (182) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (183) N-(((3S,5S)-1-(3,4-дихлорфенэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (184) N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорфенэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (185) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид  
 (186) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид  
 (187) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-метоксифенил)акриламид  
 (188) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид  
 (189) (E)-3-(2-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (190) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-гидроксифенил)акриламид  
 (191) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-м-толилакриламид  
 (192) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенил)акриламид  
 (193) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-

- 5-ил)метил)-3-(3-гидроксифенил)акриламид  
 (194) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-фторфенил)акриламид  
 (195) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-о-толилакриламид  
 (196) (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-фтор-3-фенилакриламид  
 (197) N-((1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (198) N-((1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-4-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (199) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 (200) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенил)акриламид  
 (201) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилпропил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (202) N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (203) N-(((3S,5S)-1-(1-адамантилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (204) N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (205) N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (206) N-(((3S,5S)-1-циклогексил-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (207) N-(((3S,5S)-1-((R)-1-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (208) (E)-3-(2,6-дифторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (209) (E)-3-(2-хлор-6-фторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (210) (E)-3-(4-бромфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (211) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-этоксифенил)акриламид  
 (212) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафтамид  
 (213) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)метил)циннамамид  
 (214) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 (215) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1,4-димитокси-2-нафтамид  
 (216) N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-диметилгуанидино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (217) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-

- ил)метил)-6-гидрокси-2-нафтамид  
 (218) 6-амино-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (219) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 5 ил)метил)-3-р-толилакриламид  
 (220) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 (221) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-6-фтор-2-нафтамид  
 10 (222) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-2-этилгексанамид  
 (223) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-3,4-диметилбензамид  
 (224) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 15 метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (225) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-2-этилгексанамид  
 (226) N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 (227) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-2-ил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (228) N-(((3S,5S)-1-((9H-флуорен-9-ил)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (229) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-3-илметил)-1,4-дiazепан-5-  
 25 ил)метил)-2-нафтамид  
 (230) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 (231) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 30 (232) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(4-(изопропиламино)бутил)-2-оксо-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (233) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-3-(2,4-дифторфенил)акриламид  
 (234) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 35 ил)метил)-3-(4-цианофенил)акриламид  
 (235) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-  
 ил)метил)-3-(нафталин-2-ил)акриламид  
 (236) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-2-(4-фторфеноксид)ацетамид  
 40 (237) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-5-(4-хлорфенил)фуран-2-карбоксамид  
 (238) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-4-(1H-пиррол-1-ил)бензамид  
 (239) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 45 метил)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксамид  
 (240) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-5-(4-хлорфенил)изоксазол-3-карбоксамид  
 (241) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)

- метил)-5-(фуран-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид  
 (242) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)метил)-2-фенилтиазол-4-карбоксамид  
 (243) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бензамид  
 (244) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид  
 (245) N-(((3S,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (246) N-(((3S,5S)-1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (247) N-(((3S,5S)-1-(2,2-бис(4-метоксифенил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (248) N-(((3S,5S)-3-(3-(бензиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (249) N-(((3S,5S)-3-(3-(циклопентиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (250) N-(((3S,5S)-3-(3-(циклобутиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (251) N-(((3S,5S)-3-(3-(дициклобутиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (252) N-(((3S,5S)-1-бензил-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (253) N-(((3S,5S)-1-(2,2-бис(4-фторфенил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (254) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (255) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(5-метилтиофен-2-ил)акриламид  
 (256) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамид  
 (257) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)-N-метилакриламид  
 (258) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 (259) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-(3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)бензамид  
 (260) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-бромфенил)акриламид  
 (261) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (262) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (263) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (264) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (265) N-(((3S,5S)-3-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-

- 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (266) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (267) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(2-(нафталин-2-ил)этил)-2-оксо-1,4-  
 5 diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (268) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-ацетамидо-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (269) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)циннамамид  
 10 (270) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид  
 (271) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид  
 (272) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(циклобутанкарбоксамид)-2-фенилэтил)-3-(3-  
 15 гуанидинопропил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (273) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(циклогексанкарбоксамид)-2-фенилэтил)-3-(3- гуанидинопропил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (274) N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 (275) (E)-N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил) метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 (276) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил) метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 (277) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)  
 25 метил)-3-р-толилакриламид  
 (278) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (279) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-1- илметил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид  
 30 (280) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (281) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид  
 (282) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)  
 35 циннамамид  
 (283) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил) метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 (284) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид  
 40 (285) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид  
 (286) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)циннамамид  
 (287) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 45 diazepan-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид  
 (288) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3-р-толилакриламид  
 (289) N-(((3S,5S)-1-(3,5-диметилбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4- diazepan-

5-ил)метил)-2-нафтамид

(290) N-((3S,5S)-1-((S)-2-бензамид-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(291) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-бензамид-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 5 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(292) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(2-метокси-2-фенилэтил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(293) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(2-фенил-2-пропоксиэтил)-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

10 (294) N-(((3S,5S)-1-(2-(бензилокси)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(295) N-(((3S,5S)-1-(2-(аллилокси)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

15 (296) N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-  
 нафтамид

(297) (E)-N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-Диазепан-5-ил)метил)-  
 3-(4-хлорфенил)акриламид

(298) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-амино-3-оксопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

20 (299) N-(((3S,5S)-3-(3-амино-3-оксопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид

(300) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-ацетамидопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-  
 5-ил)метил)-3-р-толилакриламид

25 (301) N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-7-(((E)-3-р-толилакриламид)метил)-  
 1,4- diaзепан-2-ил)пропил)циклогексанкарбоксамид

(302) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(2-фенокси-2-фенилэтил)-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(303) этил 3-((3S,5S)-5-((2-нафтамид)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-1-ил)-2-фенилпропаноат

30 (304) N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)  
 метил)-2-нафтамид

(305) N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-  
 1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

35 (306) N-(2-((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-хлорфенил)акриламид)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-  
 оксо-1,4- diaзепан-2-ил)этил)циклогексанкарбоксамид

(307) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-циклогексилацетамидо)этил)-1-(2,2-  
 дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)акриламид

(308) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4- diaзепан-5-ил)  
 этил)бензамид

40 (309) 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)этил)бензамид

(310) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4- diaзепан-5-ил)  
 этил)-2-нафтамид

45 (311) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-  
 5-ил)этил)бензамид

(312) 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5P)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 1,4- diaзепан-5-ил)этил)бензамид

(313) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-

5-ил)этил)-2-нафтамид

(314) N-(((3S,5S)-1-(3-(диметиламино)-3-оксо-2-фенилпропил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(315) N-(((3S,5S)-3-(циклогексилметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(316) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(317) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(318) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(319) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(320) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(321) N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(322) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(323) N-(((3S,5S)-3-бензил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(324) (E)-N-(((3S,5S)-3-бензил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(325) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(326) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(327) N-(((3S,5S)-1-(3-хлор-5-фторбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(328) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дифторбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(329) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-хлор-5-фторбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(330) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-дифторбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(331) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(332) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,6-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(333) N-(((3S,5S)-3-(3-амипропил)-1-(3,5-диметоксибензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(334) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(335) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,3-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(336) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(337) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)

метил)-2-нафтамид

(338) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-фтор-5-метилбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(339) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-оксо-1,4-  
5 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(340) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(4-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(341) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

10 (342) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((1-фенилциклогексил)метил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(343) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(344) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-  
15 5-ил)метил)-2-нафтамид

(345) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(346) N-(((3S,5S)-3-(2-аминопропил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

20 (347) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(348) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(349) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
25 diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(350) N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(351) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-хлор-3-фторбензамид

30 (352) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-хлор-3-метилбензамид

(353) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,3-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-хлор-4-фторбензамид

(354) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-  
35 хлор-4-метилбензамид

(355) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-ил)метил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(356) N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)-2-нафтамид

40 (357) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(358) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(359) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-  
45 5-ил)метил)-2-нафтамид

(360) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(3-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(361) N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(3-оксо-2-фенил-3-(фениламино)

пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(362) 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид

(363) 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(диизопропиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид

(364) N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(365) N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(366) (E)-N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(367) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(368) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(369) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(370) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(371) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пирролидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(372) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пирролидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(373) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилпропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(374) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((R)-2-фенилпропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(375) N-(((3S,5S)-3-(2-(диметиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(376) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(377) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-диэтинилбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(378) (E)-3-(4-хлорфенил)-N^(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(379) N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(380) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(381) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(382) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(383) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(384) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(385) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-

5-ил)метил)-2-нафтамид

(386) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(387) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(388) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафтамид

(389) N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(390) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(391) 6-бром-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(392) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(393) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(394) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(395) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(396) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

(397) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(398) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(399) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(400) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(401) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-((2,6-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(402) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(403) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(404) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(405) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(406) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(407) N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((K)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(408) (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-имидазол-4-ил)метил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид

(409) 3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)

- этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)пропанамид  
 (410) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)пропанамид  
 (411) N-(((28,78)-7-(((E)-3-(4-хлорфенил)акриламид)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-  
 5 оксо-1,4-дiazепан-2-ил)метил)пиколинамид  
 (412) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-2-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (413) N-(((3S,5S)-1-((R)-3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 10 (414) N-(((3S,5S)-1-((S)-3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (415) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-3-(4-изопропилфенил)акриламид  
 (416) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)  
 15 метил)-3-(4-изопропилфенил)акриламид  
 (417) (E)-3-(2,4-диметилфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)акриламид  
 (418) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)  
 метил)-3-(2,4-диметилфенил)акриламид  
 20 (419) (E)-3-(2,4-дифторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)акриламид  
 (420) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-3-(2,4-дифторфенил)акриламид  
 (421) N-(((28,78)-7-(((E)-3-(4-хлорфенил)акриламид)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-  
 25 оксо-1,4-дiazепан-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид  
 (422) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-  
 оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (423) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)этил)-1-(2,2-  
 дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 30 (424) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)этил)-1-(2,2-  
 дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (425) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (426) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-  
 35 1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (427) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (428) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 40 (429) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (430) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (431) бензил ((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 45 diaзепан-5-ил)метилкарбамат  
 (432) (E)-3-(4-бромфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)акриламид  
 (433) 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)

- этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид  
 (434) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пиридин-2-иламино)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (435) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксо-2-  
 5 (пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 (436) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (437) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 10 (438) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (439) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (440) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-  
 15 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (441) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (442) (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)пропан-2-ил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 20 (443) (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)пропан-2-ил)акриламид  
 (444) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (445) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 25 ил)метил)-2-нафтамид  
 (446) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (447) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 30 (448) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(метил(фенил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (449) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (450) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-  
 35 diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 (451) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(фениламино)этил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (452) N-(((3S,5S)-3-(2-(бензиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 40 (453) (5S,9aS)-5-(2-аминобензил)-2-((E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил)-7-(2,2-дифенилэтил)гексагидро-1H-имидазо[1,5-d][1,4]дiazепин-6(5H)-он  
 (454) N-(((3S,5S)-3-(2-(трет-бутиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (455) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 45 фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (456) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилпентил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (457) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилпентил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-

- 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (458) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-(трифторметил)бензамид  
 (459) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)  
 5 -4-(трифторметил)бензамид  
 (460) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид  
 (461) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)  
 -3-(трифторметил)бензамид  
 10 (462) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (463) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (464) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-  
 15 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (465) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (466) N-(((3S,5S)-3-(2-аминобензил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-6-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 (467) N-(((3S,5S)-3-(2-(бензил(метил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (468) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (469) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(метил(пентил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 25 фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (470) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(диизопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (471) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-метилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 30 (472) (S)-6-хлор-N-((2-оксо-1-(2-фенилбутил)-3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (473) (S)-6-хлор-N-(3-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (474) N-(((3S,5S)-3-бутил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-  
 35 хлор-2-нафтамид  
 (475) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-изопентил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (476) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 40 (477) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (478) 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-дихлорбензамид)метил)-3-оксо-4-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота  
 (479) N-(((3S,5S)-3-(2-(азепан-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-  
 45 ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (480) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-метилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (481) N-(((3S,5S)-3-(2-(трет-бутил(метил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-

- 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (482) N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (483) N-(((3S,5S)-3-(3-(бутил(метил)амино)-3-оксопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 5 -1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (484) N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)-3-оксопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 -1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (485) 6-хлор-N-((3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-diazепан-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 10 (486) (3S,5S)-5-((3,4-дихлорбензиламино)метил)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(пиперидин-  
 1-ил)этил)-1,4-diazепан-2-он  
 (487) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-гуанидиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-diazепан-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (488) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-метилгуанидино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-  
 15 1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (489) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 (490) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 20 (491) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-  
 ил)этил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (492) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-  
 ил)этил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (493) N-(((3S,5S)-3-(2-амино-2-метилпропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-diazепан-  
 25 5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (494) N-(((3R,5R)-3-(2-амино-2-метилпропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-diazепан-  
 5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (495) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-3,4-дихлорбензамид  
 30 (496) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 -1,4-diazепан-5-ил)метил)бензамид  
 (497) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)  
 метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (498) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 35 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (499) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-метил-2-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 фенилбутил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (500) 6-хлор-N-(((3R,5R)-3-(2-метил-2-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 фенилбутил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 40 (501) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (502) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-  
 ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 (503) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 45 этил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (504) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 этил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 (505) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-

диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(506) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-гексил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(507) 6-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метилкарбамоил)-2-нафтойная кислота

(508) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-изопропилгуанидино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(509) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(4-гидроксibuтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(510) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(511) N-(((3S,5S)-3-(2-(бензилокси)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-6-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(512) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-изобутил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(513) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(514) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(515) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(516) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(517) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(518) N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)бифенил-4-карбоксамид

(519) N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид

(520) N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)хинолин-3-карбоксамид

(521) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(522) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(523) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(524) (3S,5S)-5-((3,4-дихлорбензиламино)метил)-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-2-он

(525) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(526) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(527) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(528) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-диазепан-5-ил)метил)бензамид

(529) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-уреидопропил)-1,4-диазепан-

5-ил)метил)-2-нафтамид

(530) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(531) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(532) N-(((3S,5S)-3-(2-(азепан-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(533) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-изопропилуреидо)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(534) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бифенил-4-карбоксамид

(535) N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-фенилтиазол-4-карбоксамид

(536) 4'-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бифенил-2-карбоксамид

(537) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-изопропилацетамидо)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(538) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(изопропиламино)метил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(539) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(гуанидинометил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(540) 2-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)ацетамид

(541) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(542) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(543) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-(2-(метилсульфонамид)этил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(544) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-(2-(4-метилфенилсульфонамид)этил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид

(545) N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-амино-3-метилбутанамид)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид

(546) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(547) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(548) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(549) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-((R)-2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(550) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-((S)-2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(551) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид

(552) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(553) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-

5-ил)метил)-2-нафтамид

(554) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(555) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4-  
 5 диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(556) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4-  
 диазепан-5-ил)метил)бензамид

(557) N-(3,4-дихлорбензил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-  
 1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид

10 (558) 1-(4-хлорбензил)-3-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)мочевина

(559) N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 метил)-3,4-дихлорбензамид

15 (560) 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(561) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-(2,3,5-трихлорбензил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(562) 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-метилэтилсульфонамид)этил)-2-оксо-1-((S)-2-  
 фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

20 (563) бутил 2-((2S,7S)-7-((6-хлор-2-нафтамид)метил)-3-оксо-4-((S)-2-фенилбутил)-1,4-  
 diaзепан-2-ил)этилкарбамат

(564) (8)-6-хлор-N-((3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

25 (565) 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(566) 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид

(567) 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

30 (568) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-6-метокси-2-нафтамид

(569) 6-хлор-N-([5-<sup>13</sup>C,4-<sup>15</sup>N](3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-  
 ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)[<sup>13</sup>C]метил)-2-нафтамид

35 (570) N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-1-метокси-2-нафтамид

(571) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриламид

(572) 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 40 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид

(573) 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид

(574) 5,6-дихлор-2-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

45 (575) (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриламид

(576) 6-метокси-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(577) 1-метокси-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-

1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(578) (E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

(579) 6-хлор-N-([<sup>2</sup>H<sub>3</sub>](3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]метил)-2-нафтамид

(580) 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(581) 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(582) 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(583) 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(584) 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

(585) 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

Как указано ранее, соединения формулы (I) представляют собой антагонисты MC5R и, следовательно, могут применяться для модулирования активности MC5R или его фрагмента, или аналога, или функционального эквивалента путем того, что подвергают MC5R- или его фрагмент, или аналог, или функциональный эквивалент воздействию соединения данного изобретения. Это может происходить *in vitro* в испытаниях, где желательна понижающая регуляция активности MC5R, однако, обычно более полезно, когда используется при понижающей регуляции активности MC5R у пациента. Величина понижающей регуляции, обусловленной соединениями данного изобретения, будет изменяться от соединения к соединению и будет также зависеть от количества вводимого соединения. В одном варианте осуществления величина понижающей регуляции составляет, по меньшей мере, 10%. В другом варианте осуществления величина понижающей регуляции составляет, по меньшей мере, 20%. В еще одном варианте осуществления величина понижающей регуляции составляет, по меньшей мере, 50%.

Соответственно, способы данного изобретения можно применять при лечении любого состояния, при котором модуляция активности MC5R или его фрагмента или аналога, или функционального эквивалента приведет к благоприятному воздействию на это состояние. Как таковые соединения, пригодные для применения в данном изобретении, можно применять в способах лечения, предотвращения или контролирования состояния, связанного или непосредственно, или косвенно с активностью MC5R или его фрагмента или аналога или функционального эквивалента у млекопитающего, где модулирующее MC5R количество соединения данного изобретения вводят млекопитающему. Одно состояние, связанное с активностью MC5R, представляет собой избыточное салоотделение и состояния, связанные с ним. В одном варианте осуществления способа состояние выбирают из группы, включающей акне, себорею и себорейный дерматит. В одном варианте осуществления акне выбирают из группы, включающей обыкновенные угри, акне, шаровидные угри и молниеносные угри. В одном определенном варианте осуществления состояние представляет собой обыкновенные угри.

Например, понижающая регуляция MC5R приводит к уменьшению салоотделения и, таким образом, может применяться при лечении или профилактике ряда состояний, в которых наблюдают избыточное салоотделение, а именно акне, себореи и себорейного

дерматита.

Способы данного изобретения могут быть также пригодными при лечении, предотвращении или контроле ряда состояний, которые относятся к биологическим процессам, контролируемым MC5R, такие как заболевания связанные с воспалением.

5 Соединения формулы (I) могут быть также пригодными для лечения или предотвращения раковых опухолей, таких как синдром Мюир-Торре или другие раковые опухоли сальной железы.

Благодаря своему влиянию на салоотделение соединения формулы (I) могут также найти применение при лечениях, где является желательным уменьшенное салоотделение, а именно при косметических лечениях. Соединения могут, таким образом, применяться в способах уменьшения салоотделения млекопитающим, при этом способ, включает этап, на котором вводят эффективное количество соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) можно применять при лечении состояний у любых видов, у которых присутствует MC5R, наиболее обычно млекопитающих. Примеры видов, у которых находят MC5R и, следовательно, видов, у которых можно применять соединения, включают людей, крыс, мышей, собак, макак-резусов, овец, полосатую перцину, серебряного карася, колючую акулу, радужную форель и куриц. В определенном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Введение соединений формулы (I) пациенту, такому как люди, можно осуществить посредством местного применения, посредством любого из общепринятых методов для энтерального введения, такого как пероральное или ректальное, или посредством парентерального введения, такого как подкожный, внутримышечный, внутривенный и внутрикожный способы применения. Инъекция может быть в виде инъекции ударной дозы вещества или посредством постоянной или прерывистой инфузии. Активное соединение, как правило, включается в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективной дозы.

При применении соединений формулы (I) их можно вводить в любой форме или виде, который делает соединение биодоступным. Специалист в данной области по приготовлению составов может легко выбрать подходящую форму и вид введения, в зависимости от отдельных характеристик выбираемого соединения, состояния, которое следует лечить, стадии состояния, которое следует лечить, и других относящихся обстоятельств. Авторы ссылаются на Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co. (1995) для получения дополнительной информации.

35 Соединения формулы (I) можно вводить отдельно или в форме фармацевтической композиции совместно с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем. Соединения формулы (I), несмотря на то, что эффективны и сами, обычно состояются и вводятся в форме их фармацевтически приемлемых солей, поскольку эти формы обычно более стабильны, легче кристаллизуются и имеют повышенную растворимость.

Однако соединения, как правило, применяют в форме фармацевтических композиций, которые состояются в зависимости от желаемого вида введения. Композиции готовят в порядке, хорошо известном из уровня техники.

45 Соединение формулы (I) обычно комбинируют с носителем для получения лекарственной формы, подходящей для конкретного пациента, которого лечат, и конкретного метода введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 г соединения данного изобретения, составленного с подходящим и пригодным

количеством материала-носителя, которое может изменяться в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 99,95 процентов от общей композиции. Типичные лекарственные формы обычно будут содержать от приблизительно 1 мг до

5 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг. Соединения данного изобретения можно также составить для местной доставки в составах, таких как растворы, мази, лосьоны, гели, крема, микроэмульсии или трансдермальные пластыри. Например, эти местные составы могут содержать 0,005 - 5% (вес/вес или вес/объем) соединения данного изобретения.

10 Соединения формулы (I) можно применять или вводить совместно с одним или более дополнительным лекарственным средством(ами). Соединения данного изобретения можно применять совместно с одним или более другими фармацевтически-активными соединениями, такими как другие лечения против акне. В одном варианте осуществления

15 другое фармацевтически активное вещество выбирают из группы, включающей антибиотики, ретиноиды, антиандрогены и стероиды. Примеры других фармацевтически активных соединений, которые можно объединять с соединением формулы (I) и вводить в одновременной или последовательной их комбинации, могут включать, путем

20 неограничивающих примеров, другие вещества против акне, такие как пероральные ретиноиды (например, изотретиноин), местные ретиноиды (например, изотретиноин, адапален, тазаротен), пероральные или местные антибиотики (например, клиндамицин, эритромицин, миноциклин, тетрациклин, бензоилпероксид) или гормональные терапии (например, дроспиренон, норгестимат - этинилэстрадиол, ципротеронацетат). Как

25 указано, эти компоненты можно вводить в одном составе или в отдельных составах. При введении в отдельных составах соединения данного изобретения можно вводить последовательно или одновременно с другим лекарственным средством(ами).

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в данном изобретении для парентеральной инъекции, содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные

30 порошки для преобразования непосредственно перед применением в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобное) и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло), и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящая текучесть может поддерживаться,

35 посредством применения покрывающих материалов, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и посредством применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные средства, такие как консервант, увлажняющие вещества, эмульгирующие вещества и диспергирующие

40 вещества. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить включением различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобное. Также может быть желаемым включение изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и подобное. Пролонгированную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы

45 можно вызвать включением веществ, которые задерживают абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

При необходимости, и для более эффективного распределения, соединения можно включить в медленно высвобождающиеся или нацеленные системы доставки, такие

как полимерные матрицы, липосомы и микросферы.

Инъецируемые составы можно стерилизовать, например, посредством фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или посредством включения стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъецируемой среде непосредственно перед применением.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, драже, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат'и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, таким как глицерин, d) распадающимися веществами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) увлажняющими веществами, такими как, например, цетиловый спирт, глицеролмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и драже, лекарственная форма может также содержать буферные вещества.

Твердые композиции подобного типа можно также использовать в качестве наполнителей в мягких и твердо-заполненных желатиновых капсулах, используя такие наполнители, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобное.

Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно приготовить с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия таблеток и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического составления. Они могут факультативно содержать замутняющие компоненты и также могут включать композицию, из которой они высвобождают только активный ингредиент(ы), или предпочтительно, в определенных частях кишечника, факультативно, пролонгированным способом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

При необходимости, и для более эффективного распределения, соединения можно включать в медленно высвобождающиеся или нацеленные системы доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы.

Активные соединения могут также быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или более вышеупомянутыми наполнителями.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, земляного ореха, кукурузное, зародышевое, оливковое,

касторовое и сезамовое масла), глицерин, тетрагидрофурфуроловый спирт, полиэтиленгликоли и жирнокислотные сложные эфиры сорбитана и их смеси.

Кроме того, инертные разбавители, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как увлажняющие вещества, эмульгирующие и суспендирующие  
5 вещества, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие вещества.

Суспензии, дополнительно к активным соединениям, могут содержать суспендирующие вещества, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сорбитановые сложные эфиры, микрокристаллическую  
10 целлюлозу, алюминия метагидроксид, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые можно приготовить смешиванием соединений  
данного изобретения с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск суппозитория, которые являются  
15 твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости, и высвобождают активное соединение.

Для местного применения активное вещество может быть в форме мази, крема, суспензии, лосьона, порошка, раствора, пасты, геля, распыляемого раствора, аэрозоля  
20 или масла. Как вариант, композиция может доставляться с помощью липосомы, наносомы, ривосомы или нутри-диффузорной среды. С другой стороны, состав может включать трансдермальный пластырь или повязку, такую как перевязку, пропитанную активным ингредиентом и факультативно одним или более носителями или  
разбавителями. Для введения в форме трансдермальной системы доставки, введение дозировки будет, конечно, скорее непрерывным, а не прерывистым в ходе схемы приема.  
25 Способы производства составов для местного применения известны в данной области техники.

Композиции, используемые для местного применения, обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель, который может представлять собой любую среду, которая является токсикологически и фармацевтически приемлемой. Обычные  
30 фармацевтически приемлемые носители, которые могут применяться в композициях данного изобретения, включают воду, этанол, ацетон, изопропиловый спирт, стеариловый спирт, фреоны, поливинилпирролидон, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, душистые вещества, гель-продуцирующие материалы, минеральное масло, стеариновую кислоту, спермацет, сорбитан, монолеат, полисорбат, «твинны»,  
35 сорбит, метилцеллюлозу, пертолатум, минеральное масло (вазелиновое масло), которое может представлять собой любой продукт на нефтяной основе; модифицированные или немодифицированные растительные масла, такие как арахисовое масло, масло пшеничных зародышей, льняное масло, масло жожоба, масло из косточек абрикоса, ореховое масло, пальмовое масло, фисташковое масло, сезамовое масло, сурепное  
40 масло, можжевельное масло, масло из зародышей кукурузы, масло персиковых косточек, маковое масло, сосновое масло, касторовое масло, масло из соевых бобов, сафлоровое масло, кокосовое масло, масло лесного ореха, масло из виноградных косточек, масло авокадо, соевое масло, масло сладкого миндаля, масло калофилла, касторовое масло, оливковое масло, подсолнечное масло или животные масла, такие как китовый жир,  
45 тюлений жир, менхэденовый жир, жир печени палтуса, жир печени трески, тресковый, тунцовый, черепаший жир, жир лошадиного копыта, овечьей лапы, норки, выдры, сурка и подобное; синтетические масла, такие как силиконовое масло, такое как диметилполисилоксан; алкильные и алкенильные сложные эфиры жирных кислот, такие

как изопропильные сложные эфиры миристиновых, пальмитиновых и стеариновых кислот и жирные сложные эфиры, которые являются твердыми при комнатной температуре; воски, такие как ланолиновый воск, канделильский воск, спермацетовый, масло какао, масло карите, силиконовый воски, гидрогенизированные масла, которые являются твердыми при комнатной температуре, сахаро-глицериды, олеаты, мирилаты, линолеаты, стеараты, парафин, пчелиный воск, карнаубский воск, озокеритовый, канделильский воск, микрокристаллический воск; жирные спирты, такие как лауриловый, цетиловый, миристиловый, стеариловый, пальмитиловый и олеиловый спирты; полиоксиэтилированные жирные спирты; и восковые сложные эфиры, ланолин и его производные, пергидросквален и насыщенные сложные эфиры, этилпальмитат, изопропилпальмитат, алкилмирилаты, такие как изопропилмирилат, бутилмирилат и децилмирилат, гексилстеарат, триглицеридные сложные эфиры, триглицериды октенной и декановой кислоты, цетилрицинолеат, стеарилоктаноат (пурцеллиновое масло), жирные кислоты, многоатомные спирты, полиэфирные производные, жирнокислотные моноглицериды, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, алкилэтоксифирсульфонаты, аммонийалкилсульфаты, мыла жирных кислот и гидрогенизированный полиизобутен и смеси восков и масел.

Композиции для местного применения можно составить в различных формах. Однако композиция может часто принимать форму водного или масляного раствора, или дисперсии, или эмульсии, или геля, или крема. Эмульсия может представлять собой эмульсию типа масло-в-воде или эмульсию типа вода-в-масле.

Масляная фаза эмульсий типа вода-в-масле или масло-в-воде может содержать, например: а) углеводородные масла, такие как парафин или минеральные масла; б) воски, такие как пчелиный воск или парафиновый воск; в) натуральные масла, такие как подсолнечное масло, масло из косточек абрикоса, масло из масляного дерева или масло жожоба; д) силиконовые масла, такие как диметикон, циклометикон или цетилдиметикон; е) жирнокислотные сложные эфиры, такие как изопропилпальмитат, изопропилмирилат, диоктилмалеат, глицерилолеат и цетостеарилизононаноат; ф) жирные спирты, такие как цетиловый спирт или стеариловый спирт и их смеси (например, цетиариловый спирт); г) полипропиленгликолевые или полиэтиленгликолевые эфиры, например, PPG-14 бутиловый эфир; или h) их смеси.

Применяемые эмульгаторы могут представлять собой любые эмульгаторы, известные в данной области техники для применения в эмульсиях типа вода-в-масле или масло-в-воде. Известные косметически приемлемые эмульгаторы включают: а) сесквиолеаты, такие как сорбитансесквиолеат, доступный коммерчески, например, под торговым названием Atlacel 83 (ICI), или полиглицерил-2-сесквиолеат; б) этоксилированные сложные эфиры производных натуральных масел, такие как полиэтоксилированный сложный эфир гидрогенизированного касторового масла, доступного коммерчески, например, под торговым названием Atlacel 989 (ICI); в) силиконовые эмульгаторы, такие как силиконполиолы, доступные коммерчески, например, под торговым названием ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG); д) анионные эмульгаторы, такие как мыла жирных кислот, например, стеарат калия и сульфаты жирных кислот, например, цетостеарилсульфат натрия, доступный коммерчески под торговым названием Dehydag (Henkel); е) этоксилированные жирные спирты, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Brij (ICI); ф) сложные эфиры сорбитана, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Span (ICI); г) этоксилированные сложные эфиры сорбитана, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Tween (ICI); h) этоксилированные

жирнокислотные сложные эфиры, такие как этоксилированные стеараты, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Myrj (ICI); i) этоксилированные моно-, ди- и триглицериды, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Labrafil (Alfa Chem.); j) неионные самоэмульгирующиеся воски, например воск, доступный коммерчески под торговым названием Polawax (Croda); k) этоксилированные жирные кислоты, например, эмульгаторы, доступные коммерчески под торговым названием Tefose (Alfa Chem.); l) метилглюкозные сложные эфиры, такие как полиглицерин-3 метилглюкозы дистеарат, доступный коммерчески под названием Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt); или m) их смеси.

Гели для местного применения могут быть водными или неводными. Водные гели предпочтительны. Гель будет содержать загуститель или желатинирующее вещество для придания достаточной вязкости гелю. Ряд загустителей можно применять в соответствии с природой жидкого носителя и требуемой вязкостью, и они перечислены ниже. Особенно подходящим загустителем является сополимер акрилоилдиметилтауриновой кислоты (или ее соли), предпочтительно сополимер этого мономера с другим виниловым мономером. Например, загуститель представляет собой сополимер соли акрилоилдиметилтауриновой кислоты с другим виниловым мономером. Соль может представлять собой соль щелочных металлов I группы, но более предпочтительно представляет собой аммонийную соль. Примерами подходящих сополимерных загустителей являются: i) аммонийный акрилоилдиметилтаурат I винилпирролидон сополимер, то есть сополимер аммонийного акрилоилдиметилтаурата и винилпирролидона (1-винил-2-пирролидон).

Композиция может дополнительно включать другие активные вещества ухода за кожей, которые хорошо известны из уровня техники, которые могут быть эффективными для поддержки нормального функционирования кожи. Одна группа предпочтительных композиций включает гидролизованный молочный белок для регулирования выработки кожного сала.

Композиция может дополнительно включать другие компоненты, которые будут хорошо известны специалисту в данной области техники, такие как смягчители, увлажнители, стабилизирующие эмульсию соли, консерванты, хелатирующие вещества или комплексообразующие соединения (связывающие соединения), абразивы, антиоксиданты, стабилизаторы, регулировщики pH, поверхностно-активные вещества, загустители, разбавители, отдушки и красящие вещества.

Составы для местного применения могут желателно включать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные зоны. Примеры таких усилителей дермального проникновения включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Количество вводимого соединения будет предпочтительно лечить и улучшать или облегчать состояние. Терапевтически эффективное количество может без труда определить лечащий диагност с помощью применения общепринятых методов и наблюдением результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении терапевтически эффективного количества следует рассматривать ряд факторов, включая, но без ограничений, вид животного, его размер, возраст и общее состояние здоровья, пол, режим питания, вовлеченное специфическое состояние, тяжесть состояния, ответ пациента на лечение, конкретное вводимое соединение, вид введения, биологическая доступность вводимого препарата, выбранный режим дозирования, применение других лекарственных средств и других относящихся обстоятельств.

Предпочтительная дозировка будет находиться в области приблизительно 0,01 - 300 мг на килограмм веса тела в день. Более предпочтительная дозировка будет находиться в области 0,1 - 100 мг на килограмм веса тела в день, более предпочтительно 0,2 - 80 мг на килограмм веса тела в день, даже более предпочтительно 0,2 - 50 мг на килограмм

5 веса тела в день. Подходящую дозу можно вводить в многочисленных субдозах в день.

#### СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ДАННОМ ИЗОБРЕТЕНИИ

Общий подход синтеза к соединениям для применения в данном изобретении протекает через ключевой промежуточный продукт А, производимый как изложено в схемах 1 или 2.

10 На схеме 1 аминокислотное производное  $V-N(R^2)-Y-CO_2H$  ( $V=R^1X$  или защитная группа амина  $P^1$ ) превращают в амид Вейнреба посредством активации карбоксильной группы и амидирования N-метилметоксиамином. Добавление винилового реактива Гриньяра продуцирует аминоалкилвинилкетон, который подвергают сопряженному

15 присоединению с  $R^6R^7R^8C(CR^{5a}R^{5b})_rNH_2$  аминовым компонентом (показанным как  $WNH_2$  для простоты). Получившийся вторичный амин ацилируют при стандартных условиях пептидного соединения с защищенной аминокислотой,  $P^2-NHCH(U)-CO_2H$ , где U представляет или конечную боковую цепь R, защищенную конечную боковую

20 цепь  $R-P^3$ , или предшественник, которому необходимо химическое модифицирование для образования конечной боковой цепи R. Снятие защитной группы  $P^2$  с последующим внутримолекулярным восстановительным аминированием кетона при помощи стандартных условий восстановления, таких как  $H_2/Pd$  катализатор,  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$

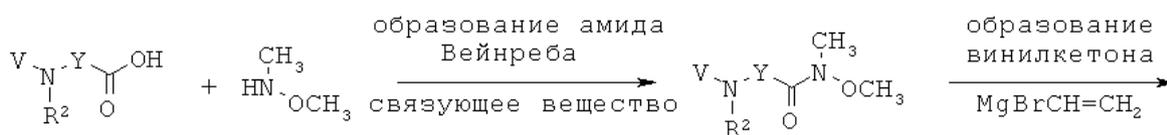
25 или  $NaBH(OAc)_3$ , с образованием ключевого промежуточного продукта А. Если  $Y=CH_2$  или  $CH_2CH_2$ , то А образуется как преимущественный диастереомер. Если  $V=R^1X$  и  $U=R$ , то А является конечным продуктом.

30 Схема 1: Синтез промежуточного продукта А посредством внутримолекулярного восстановительного аминирования

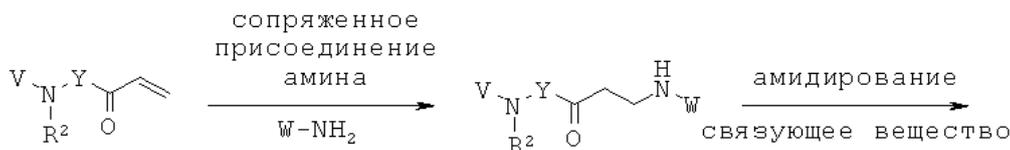
35

40

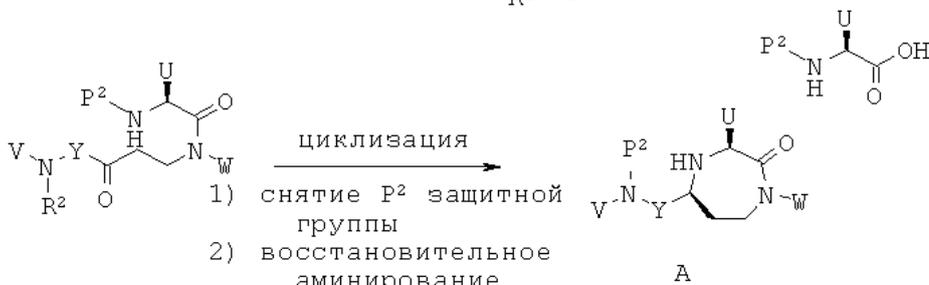
45



5



10



15

где U=R, их защищенная форма или их предшественник, V=P<sup>1</sup> или R<sup>1</sup>X, а W=R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>C(CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>F</sub> - конечный продукт, если V=R<sup>1</sup>X, U=R

20

На схеме 2 альтернативный путь к требуемому промежуточному продукту А начинается с такого же образования амида Вейнреба, винилового присоединения Гриньяра и аминного сопряженного присоединения. На этом этапе вторичный амин защищен защитной группой амина P<sup>4</sup>. Кетон затем восстановительно аминируют защищенным аминосложным эфиром, H<sub>2</sub>NCH(U)-CO<sub>2</sub>P<sup>5</sup>, продуцируя смесь диастереомеров, которая проводится через последующие этапы реакции. Кольцевую систему получают в результате снятия защитных групп P<sup>4</sup> и P<sup>5</sup>, с последующим образованием амидной связи при помощи стандартных реактивов пептидного соединения. Альтернативно, защитную группу P<sup>4</sup> удаляют и достигают циклизации посредством термической или основание-индуцируемой циклизации с P<sup>5</sup>-защищенным сложным эфиром. Циклизация продуцирует смесь двух диастереомеров, А и В, из которых предпочтительные диастереомеры А можно отделить хроматографией.

30

Схема 2: Синтез промежуточного продукта А посредством внутримолекулярного восстановительного аминирования

35

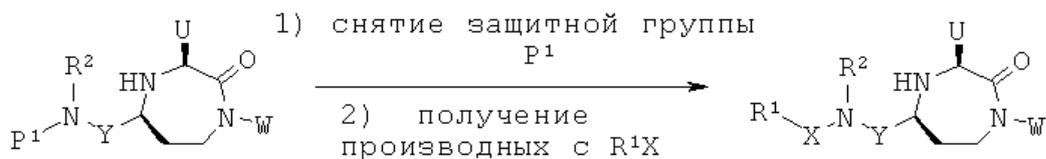
40

45



с последующим введением заместителя  $R^1X$ . Если  $U=R$ , это продуцирует конечный продукт. Альтернативно, боковую цепь  $U$  затем модифицируют для получения конечной  $R$  группы, как на схеме 3.

5 Схема 4:  $V=P^1$



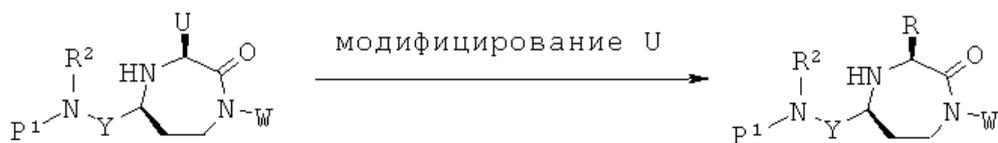
10 A:  $V = P^1$



На схеме 5, где  $V=P^1$ , конечный продукт получают, сначала модифицируя боковую цепь  $U$  для получения конечной  $R$  группы, как на схеме 3. Это сопровождается удалением защитной группы  $P^1$ , с последующим введением заместителя  $R^1X$ .

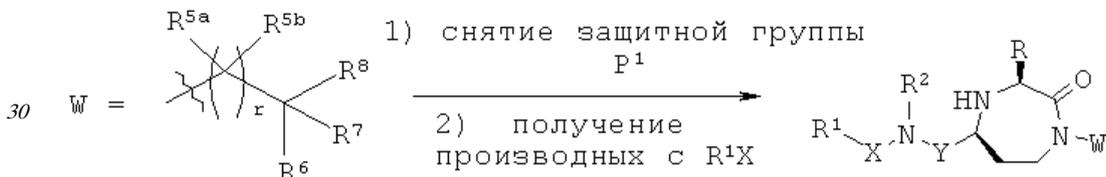
20

Схема 5:  $V=P^1$



25

A:  $V = P^1$



Также возможно модифицировать заместитель  $W$ , если необходимо, во время последовательностей этих реакций.

35

Примеры

Следующие примеры предназначены для того, чтобы показать раскрытые варианты осуществления, и не должны истолковываться, как ограничивающие их. Дополнительные соединения, помимо тех, которые описаны ниже, можно получить при помощи следующих описанных схем реакций, как отмечалось выше, или подходящих их вариаций или модификаций. Все исходные вещества, описанные в Примерах ниже, коммерчески доступны или легко синтезируются специалистами в данной области.

40

Оборудование

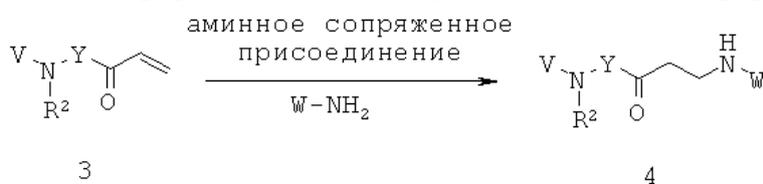
Анализ ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили на системе очистки Agilent серии 1100 с Phenomenex Synergi 4 $\mu$  Max-RP 80A, 50 $\times$ 2,00 мм аналитической ВЭЖХ колонке, с обнаружением пиков посредством УФ. При стандартном анализе использовали скорость потока 1 мл/мин 0,05% трифторуксусной кислоты (TFA) в воде (растворитель А) и 0,05% TFA в 90:10 ацетонитрил:вода (растворитель В), используя градиент от 5% В (начальный) до 95% В в течение 9 минут. Массовые спектры получали на Applied Biosystems MDS Sciex API 2000 LC/MS/MS

45



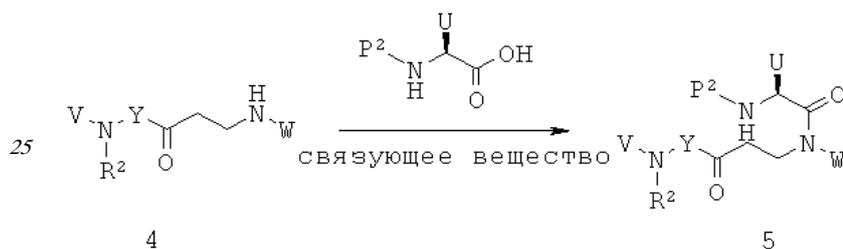
(3×100 мл) и органические слои объединяют и промывают 1М HCl (2×200 мл) и H<sub>2</sub>O (3×100 мл). Органическую фазу высушивают (MgSO<sub>4</sub>) для получения раствора α,β-ненасыщенного кетона (3). α,β-Ненасыщенный кетон (3) можно выделить ротационным испарением или его можно применять в растворе без дополнительной очистки. Если цель заключается в применении α,β-ненасыщенного кетона (3) в растворе, объем уменьшают до 100 мл при помощи ротационного испарения и хранят для дальнейшего применения.

Пример 3 Общая методика - сопряженное присоединение амина к α,β-ненасыщенным кетонам формулы (3) для получения соединений формулы (4)



К амину W-NH<sub>2</sub> (7,4 ммоль) в DCM (10 мл) добавляют раствор α,β-ненасыщенного кетона (3) (5,7 ммоль) в DCM (50 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут или до тех пор, пока анализ не покажет, что все из (3) израсходованы. Раствор соединения (4) непосредственно применяют без очистки для последующей реакции.

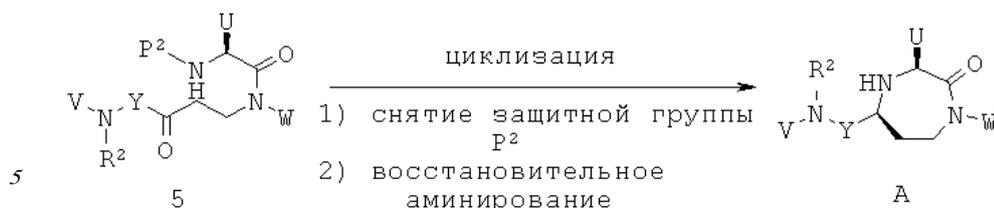
Пример 4 Общая методика - ацилирование аминокетона (4)



Аминокислоту P<sup>2</sup>-NHCH(U)-CO<sub>2</sub>H (15 ммоль) и DIC (15 ммоль) добавляют к раствору DCM, содержащему 10 ммоль аддукта 4 сопряженного присоединения. Реакцию перемешивают при комнатной температуре всю ночь. DCM удаляют при помощи ротационного испарения, и остаток затем подвергают колоночной хроматографии на силикагеле, с применением уайт-спирит:EtOAc для получения 5.

В качестве альтернативы DIC можно заменить на HATU (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат) (15 ммоль) и DIPEA (15 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре всю ночь. DCM удаляют при помощи ротационного испарения, и остаток поглощают в EtOAc (100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2×100 мл) и соляным раствором (2×100 мл). Органическую фазу высушивают и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле, используя петролейный эфир: EtOAc для получения 5.

Пример 5 Общая методика - снятие защитной группы P<sup>2</sup> и циклизация

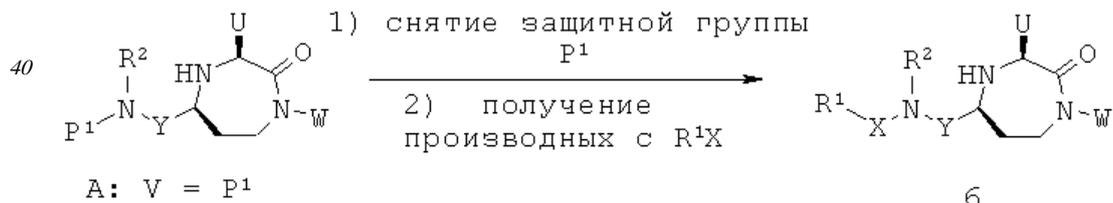


Методика, выбранная для удаления защитной группы P<sup>2</sup>, будет изменяться в зависимости от конкретной природы защитной группы. Как будет оценено специалистом в данной области, можно использовать большее количество возможных защитных групп, и специалист в данной области без труда сможет определить подходящую методику для удаления любой отдельной защитной группы из методик, известных из уровня техники. Тем не менее, для того, чтобы помочь читателю, приводятся общие методики удаления наиболее известных защитных групп. P<sup>2</sup>=Fmoc: К соединению 5 (2 ммоль) в DCM (3 мл) добавляют диэтиламин (20 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM и диэтиламин затем удаляют при помощи ротационного испарения. DCM (5 мл) и затем добавляют триацетоксиборогидрид натрия (3 ммоль), и реакцию перемешивают всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивают (MgSO<sub>4</sub>) и удаляют DCM для получения циклизированного продукта А. Его можно очистить флэш-хроматографией на силикагеле или использовать без очистки.

P<sup>2</sup>=Boc: К соединению 5 (2 ммоль) в DCM (3 мл) добавляют TFA (3 мл) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. DCM и TFA затем удаляют при помощи ротационного испарения. Затем добавляют DCM (5 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (3 ммоль) и реакцию перемешивают всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушивают (MgSO<sub>4</sub>) и удаляют DCM, для получения циклизированного продукта А. Его можно очистить флэш-хроматографией на силикагеле или использовать без очистки.

P<sup>2</sup>=Cbz: Смесь неочищенного 5 (1 ммоль) и 5% Pd/C (200 мг) в 2-пропанол (15 мл) встряхивают при комнатной температуре под водородом (30 psi (фунтов на квадратный дюйм)) в течение 24 часов. Смесь затем фильтруют через прокладку из Целита и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Для получения А можно применять очистку при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (100% EtOAc).

Пример 6 Общая методика - снятие защитной группы P<sup>1</sup> и получение производных с R<sup>1</sup>X



Методика, выбранная для удаления защитной группы P<sup>1</sup>, будет изменяться в зависимости от конкретной природы защитной группы. Как будет оценено специалистом в данной области, можно применять большее количество возможных защитных групп, и специалист в данной области без труда сможет определить подходящую методику для удаления любой отдельной защитной группы из методик, известных из уровня

техники. Тем не менее, для того, чтобы помочь читателю, приводятся общие методики удаления наиболее известных защитных групп.

Снятие защитных групп,  $P^1 = \text{Cbz}$ :

5 К циклизованному продукту А (1 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют каталитический Pd/C. Реакцию перемешивают в атмосфере водорода всю ночь. Реакционную смесь фильтруют через Целит, и метанол удаляют при помощи ротационного испарения, для получения свободного амина. Амин можно использовать в последующей реакции без очистки.

10 Снятие защитных групп,  $P^1 = \text{Boc}$ :

К циклизованному продукту А (1 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют TFA (1 мл) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляют при помощи ротационного испарения для получения аминной TFA соли, которую можно использовать в последующей реакции без очистки.

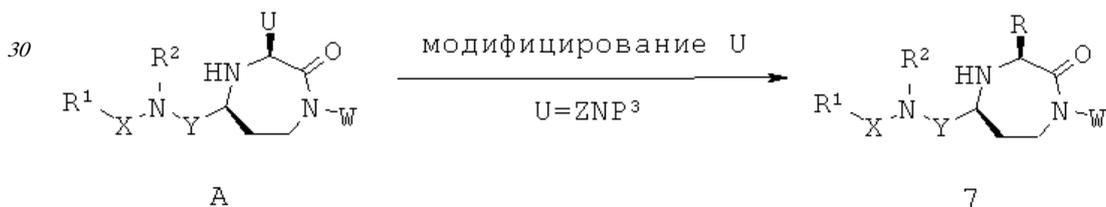
15 Снятие защитных групп,  $P^1 = \text{Alloc}$ :

К циклизованному продукту А (1 ммоль) в DCM (6 мл) добавляют 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (0,2 ммоль) и палладия тетракистрифенилфосфин (10 мг). Реакцию вакуумируют и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM удаляют при пониженном давлении для получения неочищенного свободного амина, который можно использовать в последующей реакции без очистки.

Получение производных с  $R^1X$ , когда  $X = \text{C}(=\text{O})$ :

К свободному амину (1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляют DIPEA (1 ммоль), BOP реактив (1,5 ммоль) и кислотный компонент  $R^1\text{CO}_2\text{H}$  (1,5 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационное испарение и препаративная ВЭЖХ дает очищенный аддукт.

Пример 7 Общая методика - модифицирование U посредством снятия защитной группы  $P^3$  и диалкилирования дибромидом



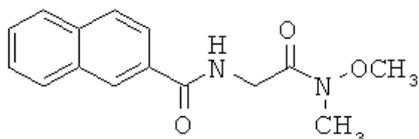
35 Методика, выбранная для модифицирования U посредством снятия защитной группы и получения производных, будет изменяться в зависимости от конкретной природы группы U. Как будет оценено специалистом в данной области, возможно большое количество видоизменений, и специалист в данной области без труда сможет определить подходящую методику для превращения в необходимую R группу. Тем не менее, для того, чтобы помочь читателю, приводится одна общая методика модифицирования, обычно используемая для ряда следующих примеров.

$P^3 = \text{Boc}$ :

45 К защищенному амину (1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляют TFA (5 мл) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляют DCM (20 мл) и раствор промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), высушивают ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривают для получения неочищенного амина. К неочищенному амину добавляют DMF (диметилформамид) (0,5 мл), карбонат калия (50 мг) и 1,5-дибромпентан (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

1,5 часов, после чего добавляют DCM (20 мл), органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл), высушивают (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривают. Остаток можно очистить препаративной ВЭЖХ для получения пиперидинового продукта. Очищенный продукт выделяют в виде TFA соли, но без труда превращают в свободное основание посредством нейтрализации водным NaHCO<sub>3</sub> и экстракции в органический растворитель или дополнительно превращают в соль HCl при помощи подкисления 1Н HCl.

Пример 8 - Синтез соединения 8 N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-нафтамида

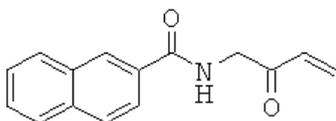


8

N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-нафтамид

К смеси 2-нафтойной кислоты (5,8 г, 33,7 ммоль), 2-амино-N-метокси-N-метилацетамида (Gly амид Вейнреба; приготовленного из Вос-Gly амида Вейнреба 15, как в Примере 43) (3,8 г, 32,1 ммоль) и DIPEA (12,0 мл, 68,9 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли ВОР (14,9 г, 33,7 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавили насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промыли соляным раствором (5×60 мл) и 1 Н HCl (2×30 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который применяли в последующей реакции без дополнительной очистки.

Пример 9 - Синтез соединения 9 N-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-нафтамида

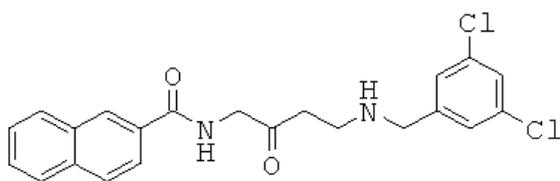


9

N-(2-оксобут-3-енил)-2-нафтамид

К раствору 8 (3,5 г, 12,85 ммоль) в сухом THF (10 мл) медленно добавили раствор винилмагнийбромида в THF (1 М, 31 мл) при 0°C. После добавления получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем вылили в ледяной 20 раствор 1 Н HCl (50 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3 x 80 мл) и объединенные органические слои высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. MS (ESI) 240 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,46 минут.

Пример 10 - Синтез соединения 10 N-(4-(3,5-дихлорбензиламино)-2-оксобутил)-2-нафтамида



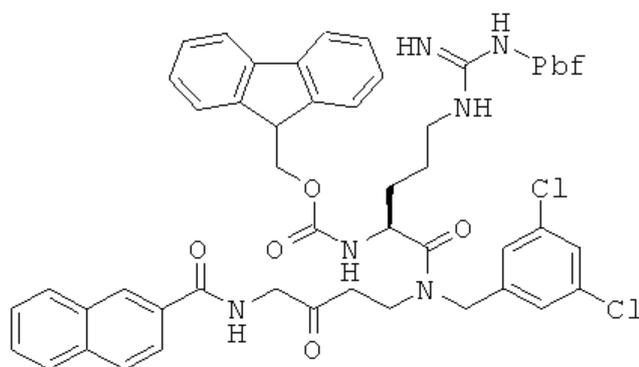
10

N-(4-(3,5-дихлорбензиламино)-2-оксобутил)-2-нафтамид

К раствору 3,5-дихлорбензиламина (12 мг, 0,068 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавили раствор 9 (13 мг, 0,054 ммоль) в DCM (0,5 мл) при комнатной температуре.

Получившуюся смесь перемешивали до тех пор, пока все из 9 не израсходовались (в течение одного часа) и затем применяли непосредственно в последующей реакции. MS (ESI) 415 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,00 минут.

Пример 11 - Синтез соединения 11 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-гуанидино)-2-(Fmoc-амино)-N-(3,5-дихлорбензил)пентанамидо)-2-оксобутил)-2-нафтамида



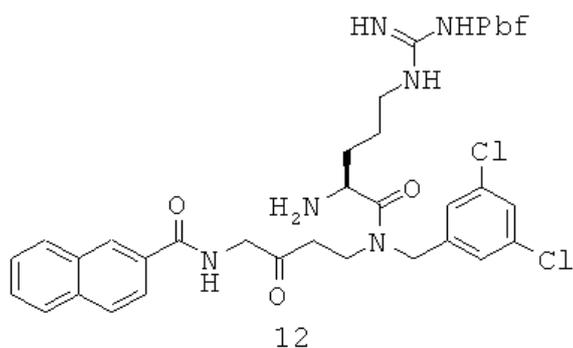
11

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-гуанидино)-2-(Fmoc-амино)-N-(3,5-дихлорбензил)пентанамидо)-2-оксобутил)-2-нафтамид

К раствору свежеприготовленного аминокетона 10 в DCM (2 мл) добавили Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (53 мг, 0,082 ммоль), с последующим добавлением DIC (12,5 мкл, 0,082 ммоль) при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 2 часов, затем растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток профильтровали через короткую пробку из силикагеля, элюируя DCM с последующим EtOAc, для получения целевого продукта 11 в форме белого твердого вещества. Его применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 1045 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  9,99 минут.

Пример 12 - Синтез соединения 12 (S)-N-(4-(5-(3-Pbf-гуанидино)-2-амино-N-(3,5-дихлорбензил)пентанамидо)-2-оксобутил)-2-нафтамида

5



10

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-гуанидино)-2-амино-N-(3,5-дихлорбензил)пентанамидо)-2-оксобутил)-2-нафтамид

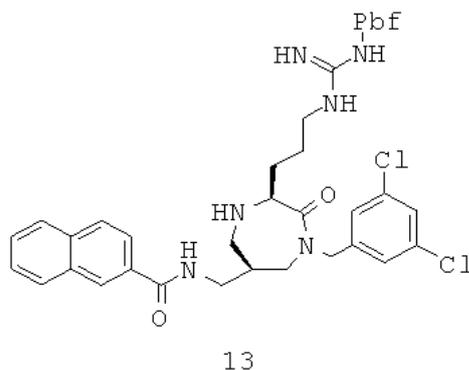
15

Диэтиламин (0,5 мл) добавили к Fmoc-защищенному 11 (56 мг, 0,054 ммоль) при комнатной температуре и получившуюся смесь перемешивали в течение 30 минут. Избыточное количество диэтиламина удалили при пониженном давлении для получения

требуемого свободного амина 12. Его применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 823 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,49 минут.

Пример 13 - Синтез соединения 13 N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-гуанидино)пропил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

20



25

30

N-(((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-гуанидино)пропил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

35

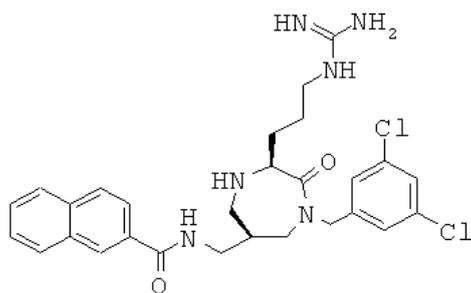
Аминокетон 12 (44 мг, 0,053 ммоль) в DCM (2 мл) циклизовали при помощи добавления  $\text{NaN}(\text{OAc})_3$  (40 мг, 0,18 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 3 часов с последующим добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (3 мл). Водный слой экстрагировали DCM (3×3 мл), и объединенные органические слои высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток профильтровали через короткую пробку из силикагеля, элюируя DCM с последующим EtOAc, затем EtOAc/IPA (9:1), для получения целевого продукта 13 в форме белого твердого вещества. Его применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 807 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,75 минут.

40

Пример 14 - Синтез соединения 14 N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

45

5

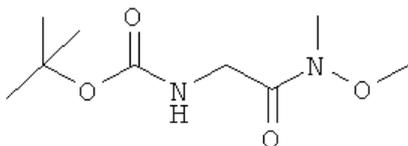


14

10 N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-диазепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

Раствор TFA/DCM (2:1) (1 мл) с 5% H<sub>2</sub>O добавили к 13 при комнатной температуре и получившуюся смесь перемешивали в течение 4 часов. Растворители удалили при  
15 пониженном давлении и остаток очистили при помощи препаративной ВЭЖХ (100% H<sub>2</sub>O к MeCN/H<sub>2</sub>O 9:1, градиент) для получения 14 (7,6 мг) в форме белого твердого вещества (TFA соль). Общий выход (из 9) составил приблизительно 18%. MS (ESI) 556,2 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,74 минут.

20 Пример 15 - Синтез соединения 15 трет-бутил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамата (Woc-Gly амид Вейнреба)



25

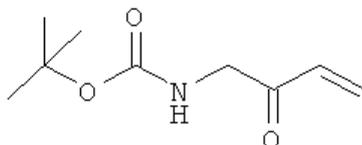
15

трет-бутил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамат

К перемешанной смеси Woc-Gly-OH (20 г, 114,1 ммоль), DIPEA (19,8 мл, 114,1 ммоль) и WOP (50,5 г, 114,1 ммоль) в DCM (20 мл) добавили предварительно смешанный раствор N,O-диметилгидроксиламингидрохлорида (11,2 г, 114,1 ммоль) и DIPEA (19,8 мл, 114,1  
30 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 16 часов, затем промыли 1N HCl (3×120 мл), H<sub>2</sub>O (3×120 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×120 мл) и соляным раствором (40 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения  
35 15 в форме белого твердого вещества (20 г, 80%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS(ESI) 219 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 4,12 минут.

Пример 16 - Синтез соединения 16 трет-бутил 2-оксобут-3-енилкарбамата

40



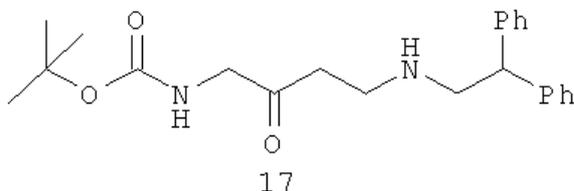
16

трет-бутил 2-оксибут-3-енилкарбамат

45 При 0°C раствор винилмагнийбромида в THF (184 мл, 1 M) добавили за одну порцию к амиду Вейнреба 15 (20 г, 91,6 ммоль) под азотом с перемешиванием. Полученной смеси позволили перемешиваться в течение 2 часов и вылили в смесь 1N HCl/лед (400 мл). Водную смесь экстрагировали DCM (5[100 мл), объединенный DCM экстракт

промыли 1Н НСl (2×100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и соляным раствором (100 мл), затем высушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель удалили при пониженном давлении, получили кетон 16 (12,9 г, 76%) в форме бледно-желтого масла, который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS(ESI) 186 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 4,19 минут.

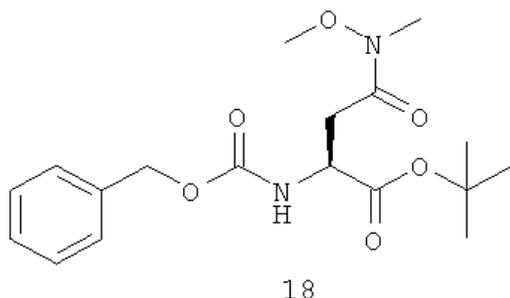
Пример 17 - Синтез соединения 17 трет-бутил 4-(2,2-дифенилэтиламино)-2-оксобутилкарбамата



трет-бутил 4-(2,2-дифенилэтиламино)-  
2-оксобутилкарбамат

К перемешиваемому раствору 2,2-дифенилэтиламина (0,33 г, 1,66 ммоль) в DCM (10 мл) добавили α,β-ненасыщенный кетон 16 (0,31 г, 1,66 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 2 часов; неочищенную реакционную смесь 17 применяли на следующем этапе без очистки. MS(ESI) 383 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,98 минут

Пример 18 - Синтез соединения 18 (S)-трет-бутил 3-метил-4,8-диоксо-10-фенил-2,9-диокса-3,7-диазадекан-6-карбоксилата

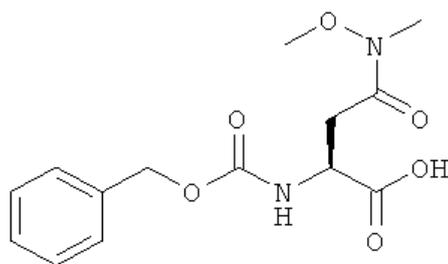


(S)-трет-бутил 3-метил-4,8-диоксо-10-  
фенил-2,9-диокса-3,7-диазадекан-6-  
карбоксилат

К суспензии соли Cbz-L-Asp-OtBu-DCHA (10,1 г, 20,0 ммоль), N,O-диметилгидроксиламин-HCl (5,9 г, 60,5 ммоль) и DIPEA (12,0 мл, 68,9 ммоль) в DCM (150 мл) добавили ВОР (10,6 г, 24,0 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре. Получившуюся суспензию перемешивали в течение 3 часов, затем добавили H<sub>2</sub>O (100 мл). Органический слой промыли 1 Н НСl (2×100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл) и соляным раствором (3×100 мл) и затем высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Очистка при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (пет. эфир/ EtOAc 1:2) дала 18 (6,4 г, 87%) в форме бесцветного масла. MS (ESI) 367 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,87 минут.

Пример 19 - Синтез соединения 19 (S)-3-метил-4,8-диоксо-10-фенил-2,9-диокса-3,7-диазадекан-6-карбоновой кислоты

5



19

10

(S)-3-метил-4,8-диоксо-10-фенил-2,9-  
диокса-3,7-дизаадекан-6-карбоновая  
кислота

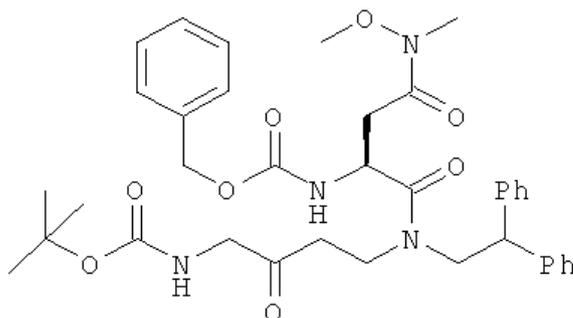
15

Соединение 18 (300 мг, 0,82 ммоль) растворили в TFA/DCM (1:1) растворе (2 мл) и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители удалили при пониженном давлении и остаток повторно растворили в DCM (10 мл). Этот раствор промыли 1 Н HCl (1×10 мл) и органический слой высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 19 (235 мг, 92%), который применяли в последующей реакции без дополнительной очистки. MS (ESI) 311 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 4,96 минут.

20

Пример 20 - Синтез соединения 20 (S)-бензил 8-(2,2-дифенилэтил)-3,16,16-триметил-4,7,11,14-тетраоксо-2,15-диокса-3,8,13-триазагептадекан-6-илкарбамата

25



30

20

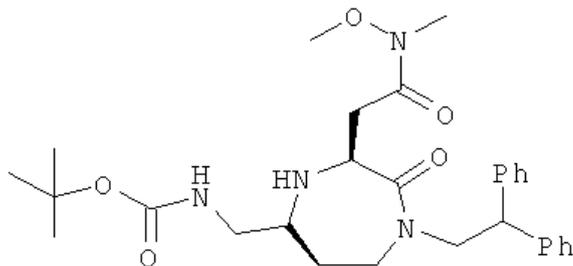
(S)-бензил 8-(2,2-дифенилэтил)-3,16,16-  
триметил-4,7,11,14-тетраоксо-2,15-диокса-  
3,8,13-триазагептадекан-6-илкарбамат

35

Соединение 20 получили из соединения 17 и 19, следуя методике Примера 5. MS (ESI) 675 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 8,31 минут.

Пример 21 - Синтез соединения 21 трет-бутил ((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метилкарбамата

40



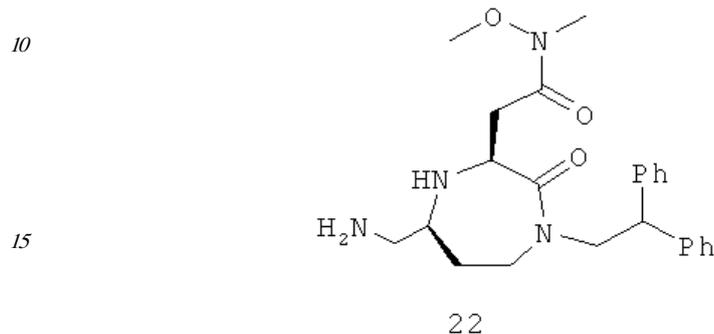
45

21

трет-бутил ((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-  
(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,4-  
дiazепан-5-ил)метилкарбамат

Смесь неочищенного 20 (350 мг) и 5% Pd/C (200 мг) в 2-пропаноле (15 мл) взбалтывали при комнатной температуре под водородом (30 psi) в течение 24 часов. Смесь затем профильтровали через прокладку из Целита и фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Очистка при помощи  
 5 флэш-хроматографии на силикагеле (100% of EtOAc) дала 21 (175 мг, 65% через 3 этапа) в форме белого твердого вещества. MS (ESI) 525 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,24 минут.

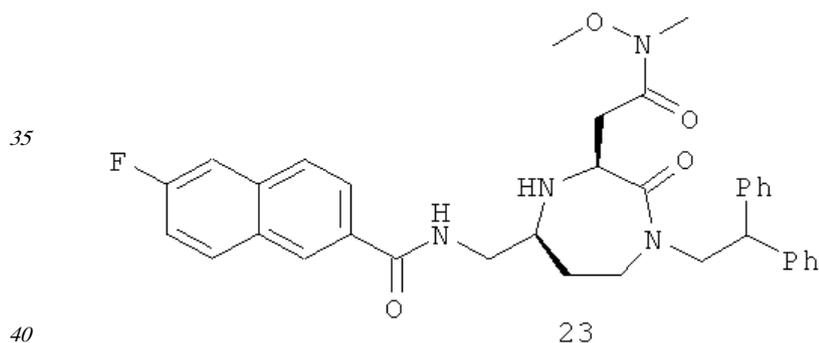
Пример 22 - Синтез соединения 22 2-((2S,7S)-7-(аминометил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)-N-метокси-N-метилацетамида



2-((2S,7S)-7-(аминометил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)-N-метокси-N-метилацетамид

20 Соединение 21 (175 мг, 0,333 ммоль) растворили в TFA/DCM (1;1) растворе (1 мл) и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители удалили при пониженном давлении и остаток повторно растворили в EtOAc (20 мл). Насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соляной раствор (10  
 25 мл) добавили к вышеупомянутому раствору и водный слой экстрагировали EtOAc (9×20 мл). Объединенные органические слои высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 22 (120 мг, 85%) в форме желтого твердого вещества, который применили в последующей реакции без дополнительной очистки. MS (ESI) 425 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,20 минут.

30 Пример 23 Синтез соединения 23 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамида

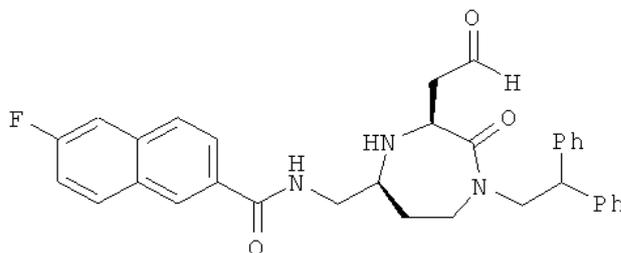


N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

К раствору 22 (50 мг, 0,118 ммоль) и 6-фтор-2-нафтойной кислоты (27 мг, 0,142 ммоль) в DCM (4 мл) добавили DIC (22 мкл, 0,142 ммоль) при комнатной температуре.  
 45 Получившуюся смесь перемешивали в течение 2 часов, затем растворитель удалили при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Очистка при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром: EtOAc (1:1), затем EtOAc) дала 23 (29 мг, 41%) в форме белого твердого вещества. MS (ESI) 597 (M+1);

ВЭЖХ  $t_R$  6,75 минут.

Пример 24 - Синтез соединения 24 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамида

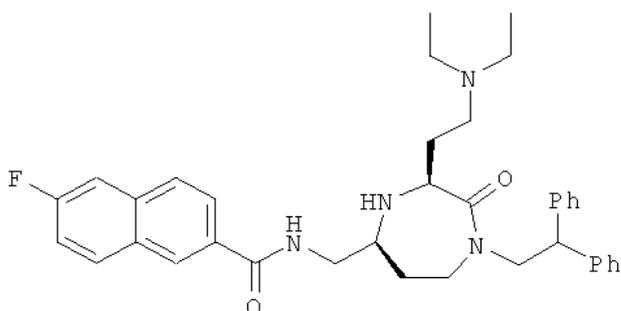


24

N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-6-фтор-2-нафтамид

К раствору 23 (29 мг, 0,049 ммоль) в сухом THF (1 мл) добавили  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$  (38 мг, 0,145 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре и получившуюся суспензию перемешивали всю ночь. Эту суспензию затем медленно вылили в холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) 0,4 М водный раствор  $\text{KHSO}_4$  (2 мл, 0,8 ммоль) и получившуюся смесь разбавили EtOAc (3 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×3 мл) и объединенные органические слои промыли 1 Н HCl (3×6 мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1×6 мл) и соляным раствором (1×6 мл). Органический раствор затем высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 24 (24 мг, 91%), который применили в последующей реакции без дополнительной очистки. MS (ESI) 538 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,41 минут.

Пример 25 - Синтез соединения 25 N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамида

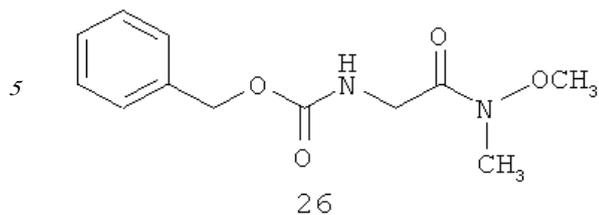


25

N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-6-фтор-2-нафтамид

К раствору 24 (24 мг, 0,044 ммоль) в DCM (2 мл) добавили диэтиламин (55 мкл, 0,532 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 минут к вышеупомянутому раствору добавили  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (20 мг, 0,090 ммоль) за одну порцию и получившуюся суспензию перемешивали еще 10 минут. К суспензии добавили насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (4 мл) и водный слой экстрагировали DCM (3×4 мл). Объединенные органические слои промыли соляным раствором (10 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очистили при помощи препаративной ВЭЖХ (100%  $\text{H}_2\text{O}$  к MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1, градиент) для получения 25 в форме белого твердого вещества (соль TFA). MS (ESI) 595,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,22 минут.

Пример 26 - Синтез соединения 26 бензил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамата



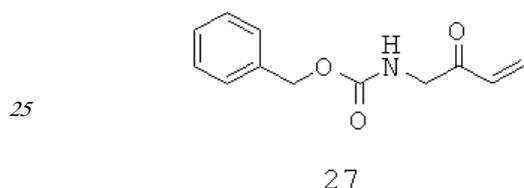
10 бензил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамат

К Cbz-глицину (10 г, 47,8 ммоль, Aldrich) в DCM (100 мл) добавили BOP реактив (21,5 г, 48,6 ммоль) и DIPEA (6,5 мл, 46,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавили N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (4,9 г, 50,2 ммоль) и DIPEA (6,5 мл, 46,0 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток поглотили в EtOAc (100 мл). Органическую фазу промыли H<sub>2</sub>O (3×100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×100 мл), H<sub>2</sub>O (3×100 мл), 1М HCl (3×100 мл), соляным раствором (3×100 мл). Органическую фазу высушили (MgSO<sub>4</sub>) и удалили EtOAc для

15

20 получения амида Вейнреба 26 в форме белого твердого вещества (7,78 г, 64%).

Пример 27 - Синтез соединения 27 бензил 2-оксобут-3-енилкарбамата



бензил 2-оксобут-3-енилкарбамат

К амиду Вейнреба 26 (3,89 г, 15,42 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавили винилмагнийбромид (45 ммоль) в THF (45 мл). Реакцию перемешивали в течение 2 часов и проверяли при помощи ВЭЖХ. Реакцию добавили к смеси льда и 1М HCl (200 мл). Водную смесь экстрагировали DCM (3×100 мл) и промыли 1М HCl (2×200 мл) и H<sub>2</sub>O (3×100 мл). Органическую фазу высушили (MgSO<sub>4</sub>) и объем уменьшили до 100 мл при помощи ротационного испарения. α,β-Ненасыщенный кетон 27 хранили и применяли в растворе без очистки.

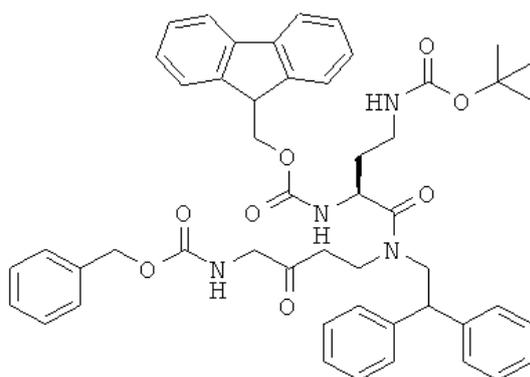
30

35

Пример 28 - Синтез соединения 28 (S)-9-флуоренилметил 10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамата

40

45



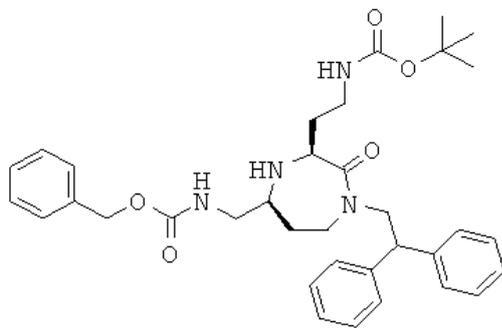
28

(S)-9-флуоренилметил 10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамат

К 2,2-дифенилэтиламину (0,95 г, 7,4 ммоль) в DCM (10 мл) добавили  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон 27 (5,7 ммоль) в DCM (75 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавили Fmoc-L-2,4-диаминомасляная кислота(Вос)-ОН (2,4 г, 8,55 ммоль) и DIC (0,87 мл, 5,6 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с применением уайт-спирита:EtOAc (1:1 к 0:1) для получения 28 (1,5 г, 31%).

Альтернативно, к 2,2-дифенилэтиламину (0,97 г, 7,4 ммоль) в DCM (20 мл) добавили  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон 27 (5,95 ммоль) в DCM (40 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавили Fmoc-L-2,4-диаминомасляная кислота(Вос)-ОН (2,4 г, 8,55 ммоль), DIPEA (2,5 мл) и HATU (2,3 г, 6,0 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток поглотили в EtOAc (100 мл). Органический слой промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2×100 мл) и соляным раствором (2×100 мл). Органическую фазу высушили и растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с применением уайт-спирит:EtOAc (3:1 к 1:1 к 0:1) для получения 28 (0,86 г, 17%).

Пример 29 - Синтез соединения 29 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она



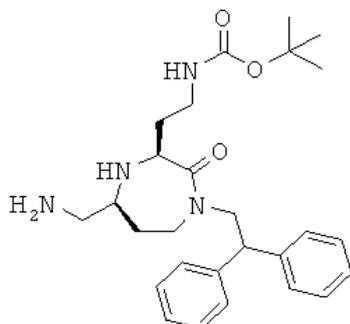
29

(3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он

К соединению 28 (1,5 г, 1,8 ммоль) в DCM (3 мл) добавили диэтиламин (1,5 мл, 14,5

ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM и диэтиламин удалили при помощи ротационного испарения. Добавили DCM (5 мл), триацетоксиборогидрид натрия (0,4 г, 1,9 ммоль), и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушили ( $MgSO_4$ ) и DCM удалили для получения циклизованного продукта 29, который применяли на следующем этапе без очистки.

Пример 30 - Синтез соединения 30 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-аминометил-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она

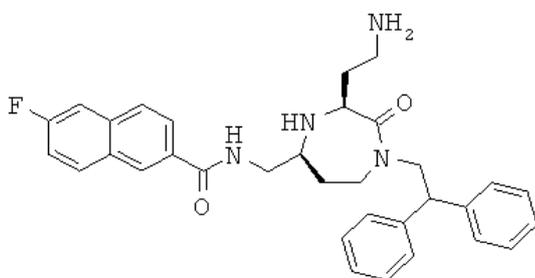


30

(3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-аминометил-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он

К циклизованному продукту 29 в метаноле (5 мл) добавили каталитический Pd/C. Реакцию перемешивали под атмосферой водорода всю ночь. Реакционную смесь профильтровали через Целит и метанол удалили при помощи ротационного испарения для получения амина 30 (0,7 г, 83% из 28).

Пример 31 - Синтез соединения 31 N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамида

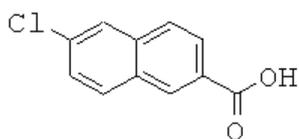


31

N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

К амину 30 (0,08 г, 0,17 ммоль) в DCM (1 мл) добавили DIPEA (0,25 мл), BOP реактив (0,08 г, 0,18 ммоль) и 6-фтор-2-нафтойную кислоту (0,06 г, 0,32 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. TFA (1 мл) добавили и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационным испарением и препаративной ВЭЖХ получили 31 (0,05 г, 54%). MS (ESI) 539,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  мин 5,92.

Пример 32 - Синтез соединения 32 6-хлор-2-нафтойной кислоты

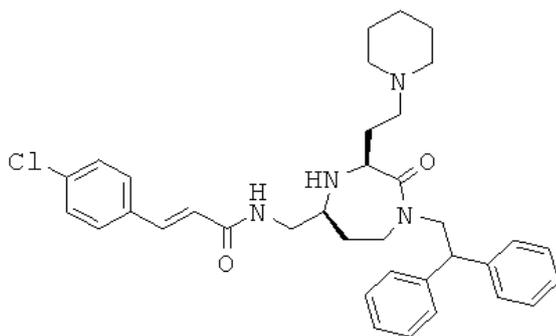


32

6-хлор-2-нафтойная кислота

Суспензию 6-бром-2-нафтойной кислоты (3,0 г, 11,47 ммоль), CuCl (11,7 г, 114,64 ммоль) и CuI (2,19 г, 11,50 ммоль) в дегазированном DMF (45 мл) нагревали до кипения под аргоном в темноте в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры раствор декантировали в воду H<sub>2</sub>O (200 мл) и получившуюся смесь экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои затем промыли H<sub>2</sub>O (4×500 мл), затем соляным раствором (1×500 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток растерли в порошок с CH<sub>3</sub>CN и полученное твердое вещество затем перекристаллизовали из EtOAc для получения чистого продукта 32 (2,2 г, 93%) в форме грязно-белого твердого вещества. ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,47 минут.

Пример 33 - Синтез соединения 33 (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламида

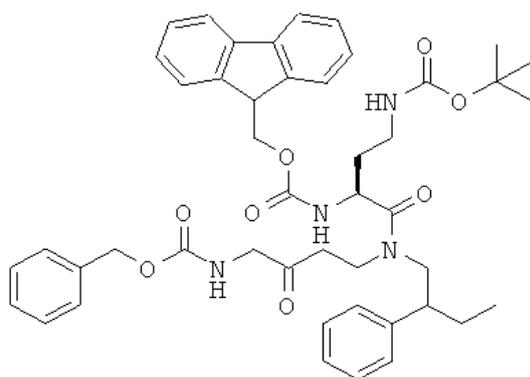


33

(E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

К амин(E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламиду (21 мг, 0,05 ммоль) в DMF (0,25 мл) добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мг) и 1,5-дибромпропан (0,066 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь оставили при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удалили при высоком вакууме и остаток очистили при помощи препаративной ВЭЖХ для получения 8 мг (~30%) 33 в виде TFA соли. MS (ESI) 599,4 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> минут 6,31.

Пример 34 - Синтез соединения 34 (S)-9-флуоренилметил 10-(2-фенилбутил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8илкарбамата

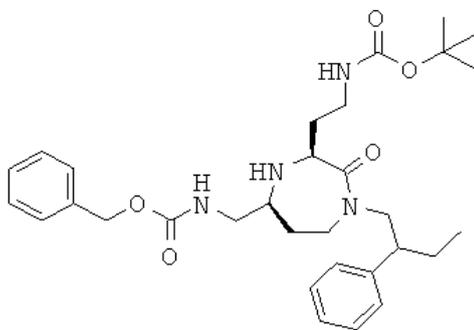


34

(S)-9-флуоренилметил 10-(2-фенилбутил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диоксо-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамат

К 2-фенилбутиламингидрохлориду (0,26 г, 1,4 ммоль) в DCM (10 мл) и DIPEA (0,25 мл, 1,8 ммоль) добавили  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон 27 (1,06 ммоль) в DCM (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавили Fmoc-диаминомасляную кислоту (Woc)-OH (0,7 г, 1,56 ммоль) и DIC (0,25 мл, 1,61 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с помощью уайт-спирит:EtOAc (1:1-0:1), давая соединение 34 в виде смеси диастереомеров (0,17 г, 21%).

Пример 35 - Синтез соединения 35 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

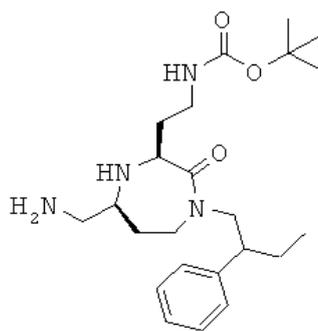


35

(3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2-фенилбутил)-1,4-diazепан-2-он

К соединению 34 (0,17 г, 0,2 ммоль) в DCM (3 мл) добавили диэтиламин (1,5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM и диэтиламин удалили при помощи ротационного испарения. DCM (5 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (0,1 г, 0,47 ммоль) добавили и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушили ( $MgSO_4$ ) и удалили DCM для получения циклизованного продукта 35 в виде смеси диастереомеров (0,11 г, 100%).

Пример 36 - Синтез соединения 36 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(аминометил)-1-(2-фенилбутил)-1,4-diazепан-2-она

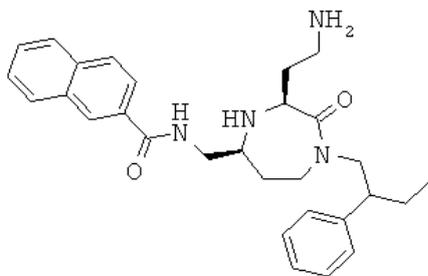


36

(3S, 5S) -3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил) -5-(аминометил) -1-(2-фенилбутил) -1,4-дiazепан-2-он

К циклизованному продукту 35 (0,11 г) в метаноле (5 мл) добавили каталитический Pd/C. Реакцию перемешивали под атмосферой водорода всю ночь. Реакционную смесь профильтровали через Целит и метанол удалили при помощи ротационного испарения для получения амина 36 в виде смеси диастереомеров (0,11 г, 100%).

Пример 37 - Синтез соединения 37 (3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-5-(N-2-нафтамидметил)-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

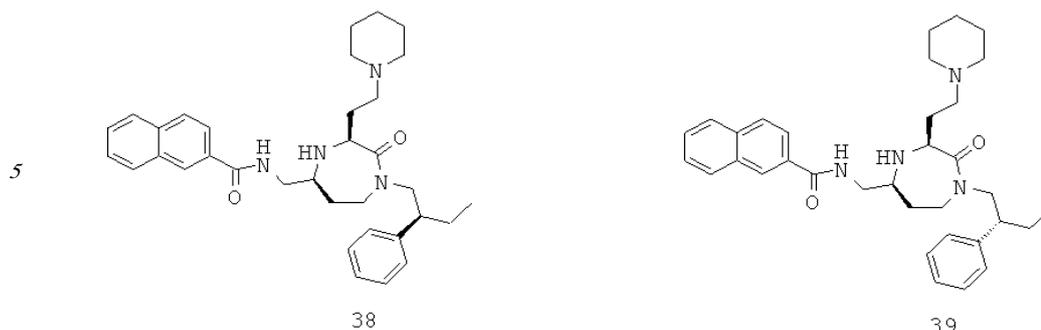


37

(3S, 5S) -3-(2-аминоэтил) -5-(2-нафтамидметил) -1-(2-фенилбутил) -1,4-дiazепан-2-он

К амину 36 (0,02 мг, 0,05 ммоль) в DCM (1 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,7 ммоль), BOP реактив (0,02 мг, 0,045 ммоль) и 2-нафтойную кислоту (0,015 мг, 0,09 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавили TFA (1 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационным испарением и препаративной ВЭЖХ получили 37 в виде смеси диастереомеров (13,4 мг, 57%). MS (ESI) 473,4 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,59 минут.

Пример 38 - Синтез соединений 38-39 N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида и N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

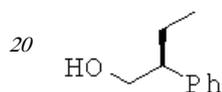


10 N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

15 Приготовленный из соединения 37 посредством алкилирования, как в Примере 33. Препаративная ВЭЖХ очистка отделила два диастереомера. Надлежащую конфигурацию установили повторным синтезом соединений с помощью (3)-2-фенилбутиламина 43 или (S)-2-фенилбутиламина. 38: MS (ESI) 541,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,78 минут; 39: MS (ESI) 541,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,67 минут.

Пример 39 - Синтез соединения 40 (S)-2-фенилбутанола



25 К суспензии боргидрида натрия (2,36 г, 62,4 ммоль) в THF (50 мл) медленно добавили раствор (S)-2-фенилмасляной кислоты (4,27 г, 26,0 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали до тех пор, пока не прекратилось образование газа. Раствор йода (6,60 г, 26,0 ммоль) в THF (40 мл) затем медленно добавили при 0°C. После добавления получившейся смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию раствора затем медленно вылили в раствор 1 Н HCl (280 мл) и получившуюся смесь разбавили EtOAc (250 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл × 3) и объединенные органические слои затем промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.), 0,5 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (водн.) и соляным раствором. Этот органический раствор

30

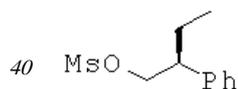
35

40

45

высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта. Очисткой при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc 4:1) получили желаемый продукт 40 в форме бесцветного масла в количественном выходе. ВЭЖХ  $t_R$  5,24 минут.

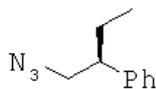
Пример 40 - Синтез соединения 41 (S)-1-метилокси-2-фенилбутана



К смеси 40 (3,9 г, 26,0 ммоль) и триэтиламина (5,5 мл, 39,5 ммоль) в DCM (90 мл) медленно добавили раствор метансульфонилхлорида (4,47 г, 39,0 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C. После добавления получившейся смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем к вышеупомянутой смеси добавили 1 Н HCl (70 мл), и водный слой экстрагировали DCM (1×70 мл). Объединенные органические слои промыли соляным раствором (150 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>,

профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 41 в форме бесцветного масла. Этот неочищенный продукт применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ВЭЖХ  $t_R$  6,48 минут.

Пример 41 - Синтез соединения 42 (S)-1-азидо-2-фенилбутана

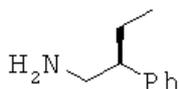


42

10 Суспензию 41 (5,93 г, 26,0 ммоль) и азид натрия (5,7 г, 78,0 ммоль) в DMF (60 мл) нагревали при 85°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл). Органический слой затем промыли H<sub>2</sub>O (4×150 мл), а затем соляным раствором (150 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения

15 неочищенного продукта. Очисткой при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (100% петролейный эфир в качестве элюента) получили чистый продукт 42 (4,03 г, 88%) в форме бесцветного масла. ВЭЖХ  $t_R$  7,67 минут.

Пример 42 - Синтез соединения 43 (S)-2-фенилбутиламина

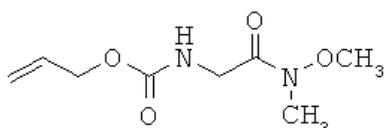


43

25 Смесь 42 (4,0 г, 22,8 ммоль) и катализатора Линдлара (1,5 г) в EtOAc (50 мл) взбалтывали при комнатной температуре под H<sub>2</sub> (40 psi) всю ночь. Смесь затем профильтровали через прокладку из Целита и фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 43 (3,4 г, 100%) в форме светло-желтоватого масла. Этот неочищенный продукт применяли для реакций сопряженного присоединения без дополнительной очистки. MS (ESI) 150 (M+1); ВЭЖХ

30  $t_R$  1,84 минут.

Пример 43 - Синтез соединения 44 аллил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамата



44

40 аллил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамат

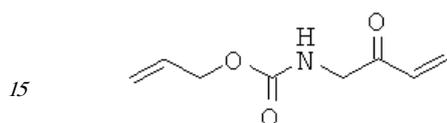
К Alloc(аллилоксикарбонил)-глицину (1,45 г, 9,1 ммоль) в DCM (20 мл) добавили BOP реактив (3,3 г, 7,46 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 10,7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавили N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (0,8 г, 8,2 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 10,7 ммоль).

45 Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток поглотили в EtOAc (100 мл). Органическую фазу промыли H<sub>2</sub>O (3×100 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (3×50 мл), H<sub>2</sub>O (3×50 мл), 1M HCl (3×50 мл), соляным раствором (3×50 мл). Органическую фазу

высушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и  $\text{EtOAc}$  удалили для получения амида Вейнреба 44 в форме белого твердого вещества (0,43 г, 23%).

Альтернативно, трет-бутил 2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтилкарбамат 16 (Вос-Gly амид Вейнреба, 1,4 г, 6,4 ммоль) в DCM (5 мл) и TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре 1 час. Растворитель удалили при пониженном давлении с последующим добавлением DCM (20 мл) и затем DIPEA до основного. Раствор охладили до  $0^\circ\text{C}$  и добавили аллилхлорформат (1,4 мл, 13,2 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь нейтрализовали 1М HCl и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ .  $\text{EtOAc}$  удалили при помощи ротационного испарения и остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с помощью уайт-спирит: $\text{EtOAc}$  (1:1-0:1), обеспечивая 44 (0,86 г, 66%).

Пример 44 - Синтез соединения 45 аллил 2-оксобут-3-енилкарбамата

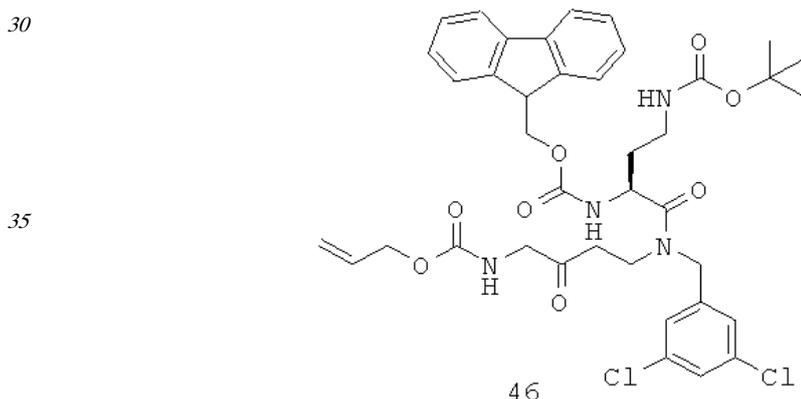


45

аллил 2-оксобут-3-енилкарбамат

20 К амиду Вейнреба 44 (0,43 г, 2,1 ммоль) в DCM (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавили винилмагнийбромид (10 ммоль) в THF (10 мл). Реакцию перемешивали в течение 2 часов и проверяли при помощи ВЭЖХ. Реакцию добавили к смеси льда и 1М HCl (100 мл). Водную смесь экстрагировали DCM (3×50 мл) и промыли 1М HCl (2×100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3×50 мл). Органическую фазу высушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и объем уменьшили до 50 мл при помощи ротационного испарения.  $\alpha,\beta$ -Ненасыщенный кетон 45 хранили и применяли в растворе без дополнительной очистки.

Пример 45 - Синтез соединения 46 (S)-9-флуоренилметил 10-(3,5-дихлорбензил)-2,2-диметил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаискос-19-ен-8-илкарбамата

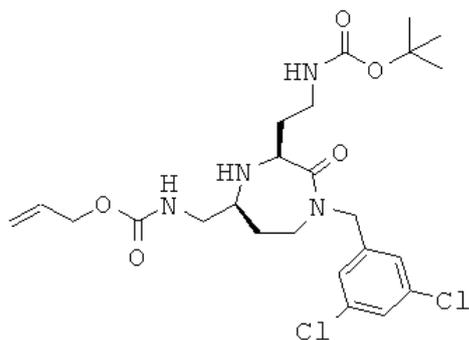


(S)-9-флуоренилметил 10-(3,5-дихлорбензил)-2,2-диметил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаискос-19-ен-8-илкарбамат

45 К 3,5-дихлорбензиламину (0,49 г, 2,8 ммоль) в DCM (5 мл) добавили  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон 45 (2,12 ммоль) в DCM (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавили Fmoc-диаминомасляную кислоту (Вос)-ОН (1,35 г, 3,1 ммоль) и DIC (0,5 мл, 3,2 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле при помощи уайт-

спирит:EtOAc (1:1-0:1), обеспечивая соединение 46 (0,48 г, 22%).

Пример 46 - Синтез соединения 47 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(аллилоксикарбониламинометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-1,4-дiazепан-2-она

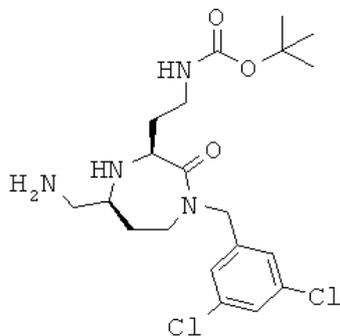


47

(3S, 5S) - 3 - ( 2 - трет - бутоксикарбониламиноэтил ) - 5 -  
( аллилоксикарбониламинометил ) - 1 - ( 3 , 5 - дихлорбензил ) - 1 , 4 -  
дiazепан - 2 - он

К соединению 46 (0,48 г, 0,63 ммоль) в DCM (3 мл) добавили диэтиламин (1,5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM и диэтиламин удалили при помощи ротационного испарения. Добавили DCM (5 мл), триацетоксиборогидрид натрия (0,2 г, 0,94 ммоль) и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушили (MgSO<sub>4</sub>) и DCM удалили для получения циклизованного продукта 47 (0,24 г, 72%).

Пример 47 - Синтез соединения 48 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-аминометил-1-(3,5-дихлорбензил)-1,4-diazепан-2-она

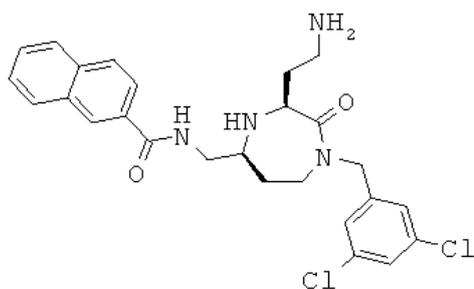


48

( 3 S , 5 S ) - 3 - ( 2 - трет - бутоксикарбониламиноэтил ) - 5 -  
аминометил - 1 - ( 3 , 5 - дихлорбензил ) - 1 , 4 - diaзепан - 2 - он

К циклизованному продукту 47 (0,24 г, 0,45 ммоль) в DCM (3 мл) добавили 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (13 мг, 0,08 ммоль) и палладия тетракистрифенилфосфин (5 мг). Реакцию откачали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM удалили при пониженном давлении для получения неочищенного продукта 48 (0,15 г, 75%), который применили в последующей реакции без очистки.

Пример 48 - Синтез соединения 49 (3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-5-(2-нафтоиламинометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-1,4-diazепан-2-она

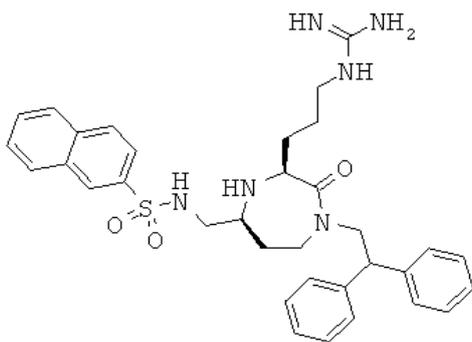


49

(3S, 5S) -3- (2-аминоэтил) -5- (2-нафтоиламинометил) -1- (3, 5-дихлорбензил) -1, 4-дiazепан-2-он

К амину 48 (0,05 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,7 ммоль), BOP реактив (0,05 мг, 0,11 ммоль) и 2-нафтойную кислоту (0,04 мг, 0,23 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. TFA (1 мл) добавили и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационным испарением и препаративной ВЭЖХ получили 49 (48 мг, 90%). MS (ESI) 499,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,77 минут.

Пример 49 - Синтез соединения 50 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин-2-сульфонамида

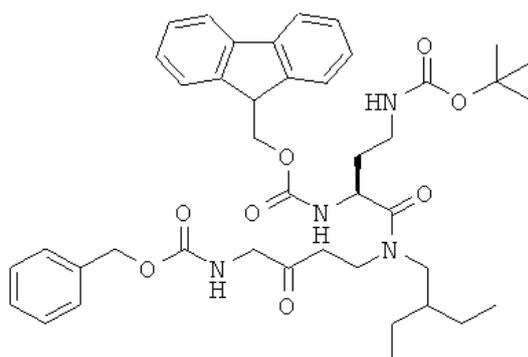


50

N-(((3S, 5S) -1- (2, 2-дифенилэтил) -3- (3-гуанидинопропил) -2-оксо-1, 4-дiazепан-5-ил) метил) -2-нафталин-2-сульфонамид

Приготовленный из аллил 2-оксобут-3-енилкарбамата 45, Вос-L-Arg(Fmoc)<sub>2</sub>-ОН и 2,2-дифенилэтиламина согласно методикам Примеров 46-48 с последующим модифицированием: Вос группу удалили TFA во время метода снятия защитных групп/циклизации Примера 47, скорее, чем применение диэтиламина для Fmoc удаления. После Alloc снятия защитных групп методом Примера 48 свободный амин растворили в DCM, к которому добавили нафталин-2-сульфонилхлорид (10 мг) и DIPEA (20 мкл) и реакцию перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Диэтиламин (1 мл) добавили и перемешивали всю ночь, чтобы удалить Fmoc защиту, и реакцию выпаривали до сухого состояния. Препаративной ВЭЖХ получили названное соединение 50 (13 мг). MS (ESI) 613,5 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,89 минут.

Пример 50 - Синтез соединения 51 (S)-9-флуоренилметил 10-(2-этилбутил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамата

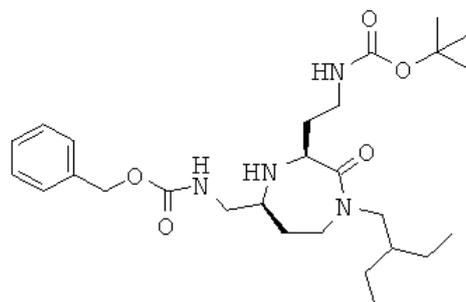


51

(S)-9-флуоренилметил 10-(2-этилбутил)-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамат

К 2-этилбутиламину (0,15 г, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл) добавили  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон 27 (1,47 ммоль) в DCM (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавили Fmoc-диаминомасляную кислоту(Вос)-ОН (0,95 г, 2,16 ммоль) и DIC (0,34 мл, 2,19 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре всю ночь. DCM удалили при помощи ротационного испарения и остаток подвергли колоночной хроматографии на силикагеле при помощи уайт-спирит:EtOAc (1:1-0:1), обеспечивая соединение 51 (0,5 г, 46%).

Пример 51 - Синтез соединения 52 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

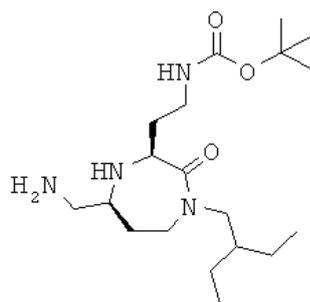


52

(3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-бензилоксикарбониламинометил)-1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-он

К соединению 51 (0,5 г, 0,67 ммоль) в DCM (3 мл) добавили диэтиламин (1,5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. DCM и диэтиламин удалили при помощи ротационного испарения. DCM (5 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (0,2 г, 0,94 ммоль) добавили, и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Органическую фазу промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл), высушили ( $MgSO_4$ ) и удалили DCM для получения неочищенного циклизованного продукта 52 (0,4 г).

Пример 52 - Синтез соединения 53 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(аминометил)-1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

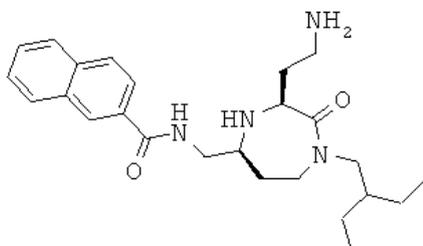


53

(3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(аминометил)-1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-он

К циклизованному продукту 52 (0,4 г) в метаноле (5 мл) добавили каталитический Pd/C. Реакцию перемешивали под атмосферой водорода всю ночь. Реакционную смесь профильтровали через Целит и метанол удалили при помощи ротационного испарения для получения амина 53 (0,17 г, 68% из 51).

Пример 53 - Синтез соединения 54 N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

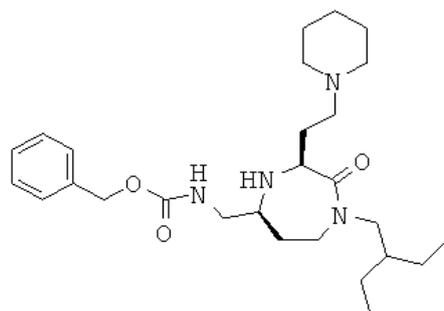


54

N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

К амину 53 (0,030 г, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,7 ммоль), BOP реактив (0,03 г, 0,07 ммоль) и 2-нафтойную кислоту (0,025 г, 0,14 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавили TFA (1 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационным испарением и препаративной ВЭЖХ получили соединение 54 (23 мг, 68%). MS (ESI) 425,7 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,27.

Пример 54 - Синтез соединения 55 (3S,5S)-3-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-5-(бензилоксикарбониламинометил)-1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

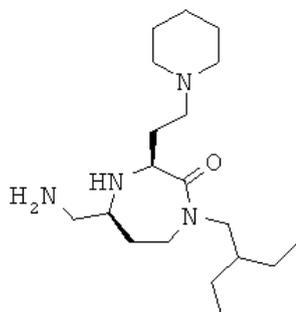


55

(3S, 5S) -3- [2- (пиперидин-1-ил) этил] -5-  
 (бензилоксикарбониламинометил) -1- (2-этилбутил) -1, 4-  
 диазепан-2-он

К соединению 54 (0,25 г, 0,5 ммоль) в DCM (3 мл) добавили TFA (1,5 мл), и далее  
 раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавили DCM  
 (20 мл) и раствор промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл),  
 высушили над  $MgSO_4$  и выпарили для получения неочищенного амина (0,16 г). К этому  
 добавили DMF (0,25 мл), карбонат калия (10 мг) и 1,5-дибромпентан (0,35 мл, 2,5 ммоль).  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов,  
 после чего добавили DCM (20 мл), органический слой промыли насыщенным раствором  
 бикарбоната натрия (20 мл) и  $H_2O$  (20 мл), высушили ( $MgSO_4$ ) и выпарили для получения  
 неочищенного 55, который применили в последующей реакции без очистки.

Пример 55 - Синтез соединения 56 (3S,5S)-3-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-5-аминометил-  
 1-(2-этилбутил)-1,4-дiazепан-2-она

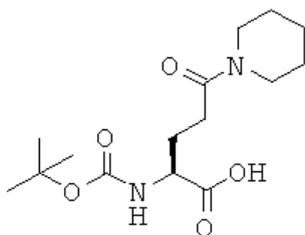


56

(3S, 5S) -3- (2- (пиперидин-1-ил) этил] -5-аминометил-1- (2-  
 этилбутил) -1, 4-дiazепан-2-он

К циклизованному продукту 55 (0,4 г) в метаноле (5 мл) добавили каталитический  
 Pd/C. Реакцию перемешивали под атмосферой водорода всю ночь. Реакционную смесь  
 профильтровали через Целит и метанол удалили при помощи ротационного испарения  
 для получения амина 56 (0,12 г).

Пример 56 - Синтез Вос-L-Glu(пиперидин)-ОН 57 (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)  
 -5-оксо-5-(пиперидин-1-ил)пентановой кислоты

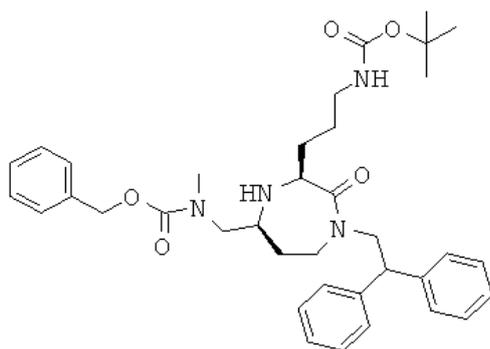


57

10 (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-оксо-5-(пиперидин-1-ил) пентановая кислота

НАТУ (2,5 г) и DIPEA (1,5 мл) добавили к Вос-L-Glu(OH)-OBn (2,0 г) в DCM (50 мл), перемешивали в течение 10 минут, затем добавили пиперидин (0,7 мл) и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакцию промыли раствором бикарбоната натрия (2×), насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (2×), соляным раствором (2×), высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и выпарили для получения 2,9 г Вос-L-Glu(пиперидин)-OBn. Бензиловый сложный эфир (0,6 г) растворили в EtOH (15 мл) с каталитическим Pd/C и гидрогенизировали в течение 1 часа, профильтровали через Целит и выпарили EtOH при помощи ротационного испарения для получения 0,51 г 57.

20 Пример 57 - Синтез соединения 58 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламинопропил)-5-[бензилоксикарбонил(метиламино)метил]-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она



58

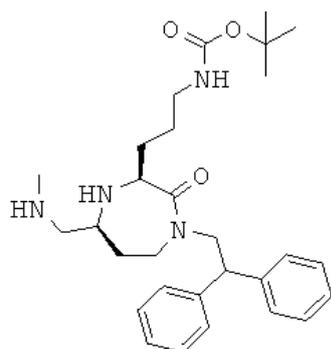
35 (3S,5S)-3-[2-трет-бутоксикарбониламинопропил]-5-[бензилоксикарбонил(метиламино)метил]-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он

Приготовленный из Cbz-Sar, 2,2-дифенилэтиламин и Fmoc-L-Orn(Вос) согласно методикам Примеров 27-30.

40 Пример 58 - Синтез соединения 59 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламинопропил)-5-(метиламино)метил-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она

40

45

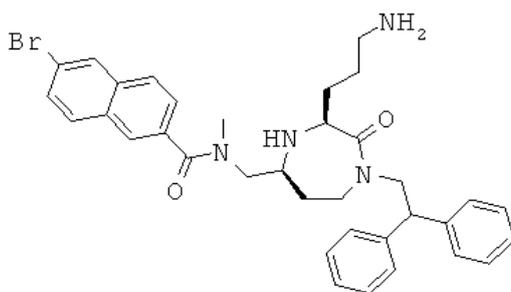


59

(3S, 5S) -3-(2-трет-бутоксикарбониламинопропил) -5-(метиламино) метил) -1-(2, 2-дифенилэтил) -1, 4-дiazепан-2-он

Циклизованный продукт 58 (1,9 г) растворили в метаноле (10 мл) с каталитическим Pd/C и гидрогенизировали под атмосферой водорода (40 psi) всю ночь. Реакционную смесь профильтровали через Целит и метанол удалили при помощи ротационного испарения для получения амина 59 (1,86 г, 97%).

Пример 59 - Синтез соединения 60 N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-N-метил-2-нафтамида

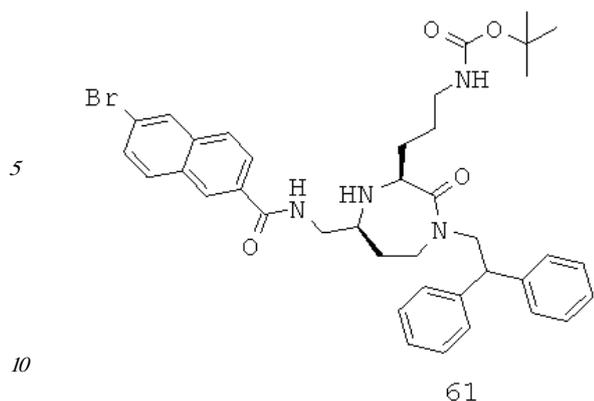


60

N-(((3S, 5S) -3-(3-аминопропил) -1-(2, 2-дифенилэтил) -2-оксо-1, 4-дiazепан-5-ил) метил) -6-бром-N-метил-2-нафталин

Амин 59 объединили с 6-бром-2-нафтойной кислотой, затем сняли защитные группы с помощью TFA согласно Примеру 31. Ротационное испарение и препаративная ВЭЖХ дали 60 (7,8 мг). MS (ESI) 629,4 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,27 минут.

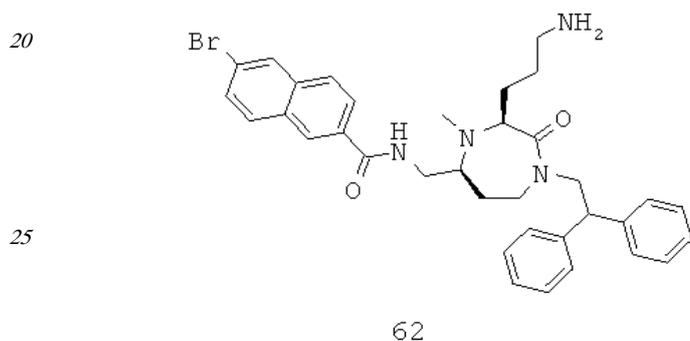
Пример 60 - Синтез соединения 61 (3S,5S)-3-(трет-бутоксикарбониламинопропил)-5-(6-бром-2-нафтамидметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она



(3S,5S)-3-(трет-бутоксикарбониламинопропил)-5-(6-  
бром-2-нафтамидметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-  
дiazепан-2-он

15 Приготовили из 2,2-дифенилэтиламина, Fmoc-L-Orn(Вос) и 6-бром-2-нафтойной кислоты согласно методикам Примеров 28-31, без этапа снятия TFA защитных групп Примера 31.

Пример 61 - Синтез соединения 62 N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафтамида

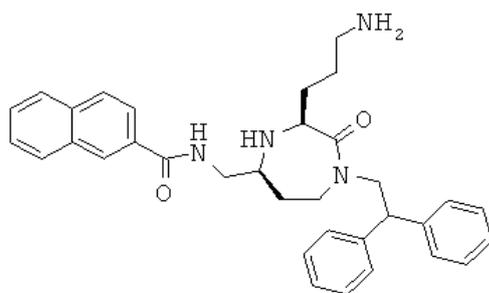


30 N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафталин

35 Соединение 61 (20,8 мг) растворили в DMF (1 мл) и обрабатывали метилйодидом (6 мкл) при комнатной температуре в течение 1 недели. Добавили дополнительный метилйодид (0,5 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и реакцию оставили при комнатной температуре в течение еще 2 дней. Добавили TFA (2 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ротационное испарение с последующим выпариванием под высоким вакуумом затем препаративной ВЭЖХ дали 62 (8,5 мг). MS (ESI) 629,3 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,22 минут.

40 Пример 62 - Синтез соединения 63 N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

45

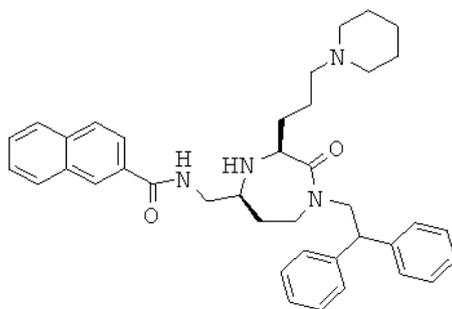


63

10 N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-  
дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

Полученный из 9 2,2-дифенилэтиламин и Fmoc-L-Orn(Вос) согласно Примерам 10-12. Вос группу удалили при стандартных условиях для получения свободного амина. MS(ESI) 535 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,78 минут.

15 Пример 63 - Синтез соединения 64 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

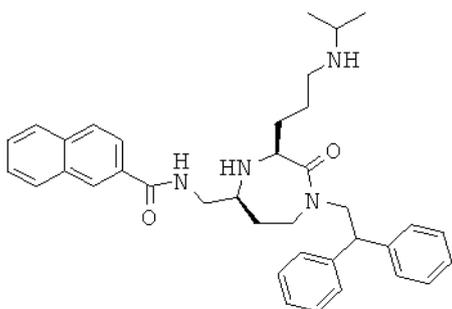


64

20 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-  
diazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

30 Амин 63 (0,79 г, 1,48 ммоль), 1,5-дибромпентан (0,2 мл, 1,48 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,79 г) в DMF (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Получившуюся смесь разбавили этилацетатом (30 мл), промыли  $H_2O$  (5×30 мл), соляным раствором (10 мл) и высушили над  $MgSO_4$ . Очисткой посредством препаративной ВЭЖХ получили 64 (0,23 г, 25%) MS(ESI) 603,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  6,04 минут.

35 Пример 64 - Синтез соединения 65 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(изопропиламино)пропил)-2-оксо-1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида

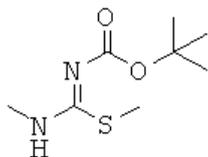


65

40 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(изопропиламино)пропил)-2-оксо-  
1,4-diazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

К перемешанной смеси амина 63 (11 мг, 0,02 ммоль), ацетона (2 мл) и  $MgSO_4$  (50 мг) в DCM (5 мл) добавили триацетоксиборогидрид натрия (8,5 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжалось в течение 2 часов, смесь сконцентрировали, повторно растворили в EtOAc (5 мл), промыли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над  $MgSO_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Очисткой посредством препаративной ВЭЖХ получили 65 (9,5 мг, 80%). MS (ESI) 577,2 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,97 минут.

Пример 65 - Синтез соединения 66 трет-бутил (метиламино)(метилтио) метиленкарбамата

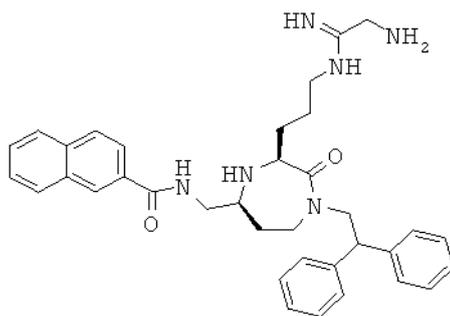


66

трет-бутил (метиламино) (метилтио) метиленкарбамат

DIAD (диизопропил азодикарбоксилат) (2,7 мл, 13,8 ммоль) добавили к перемешанной смеси тиопсевдомочевины (2,0 г, 6,9 ммоль), РРпз (3,6 г, 13,8 ммоль) и MeOH (0,55 мл, 13,8 ммоль) в сухом THF (5 мл) при 0°C под азотом. Перемешивание продолжалось при 0°C в течение 3 часов, затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удалили при пониженном давлении и получившийся остаток повторно растворили в EtOAc, промыли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и соляным раствором (20 мл) и высушили над  $MgSO_4$ . Очисткой посредством силикагелевой хроматографии при помощи 20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента получили 66 (1,63 г, 78%) в форме бесцветного масла. MS (ESI) 305 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,97 минут.

Пример 66 - Синтез соединения 67 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида



67

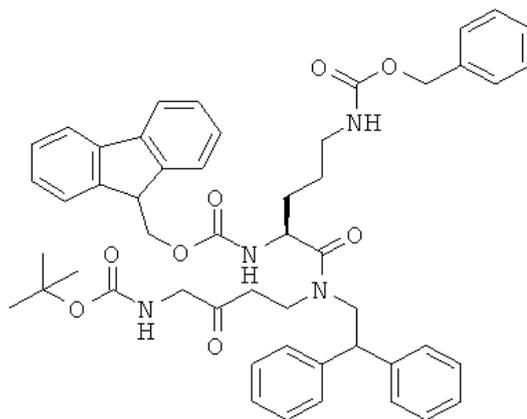
N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-(метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

Смесь соединения 63 (10 мг, 0,019 ммоль), гуанилирующего вещества 66 (56,9 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (6,6 мкл, 0,038 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавили TFA (5 мл) и получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удалили при пониженном давлении и неочищенный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ для получения 67 (0,53 мг, 4,7%) в форме белого твердого вещества. MS (ESI) 591,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,94 минут.

Пример 67 - Синтез соединения 68 (S)-9-флуоренилметил 1-фенил-10-(2,2-дифенилэтил)-18,18-диметил-4,9,13,16-тетраоксо-2,17-диокса-4,10,15-триазанонадекан-8-илкарбамата

5

10



68

15

(S)-9-флуоренилметил 1-фенил-10-(2,2-дифенилэтил)-18,18-диметил-4,9,13,16-тетраоксо-2,17-диоксо-4,10,15-триазанонадекан-8-илкарбамат

20

К перемешанной смеси Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH (1,78 г, 3,65 ммоль), DIPEA (0,64 мл, 3,65 ммоль) и HATU (1,39 г, 3,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавили раствор амина 17 при комнатной температуре. Перемешивание продолжалось в течение 3 часов, реакционную смесь промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и соляным раствором (20 мл) и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель удалили при пониженном давлении, после этого неочищенный 68 применяли на последующем этапе без дополнительной очистки.

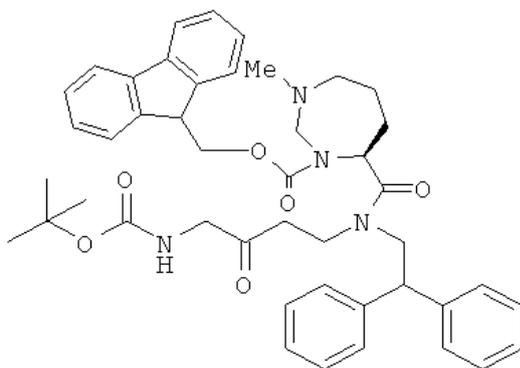
25

MS (ESI) 853 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  9,90 минут.

Пример 68 - Синтез соединения 69 (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 7-((4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксобутил)(2,2-дифенилэтил)карбамоил)-3-метил-1,3-дiazепан-1-карбоксилата

30

35



69

40

(S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 7-((4-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксобутил)(2,2-дифенилэтил)-карбамоил)-3-метил-1,3-дiazепан-1-карбоксилат

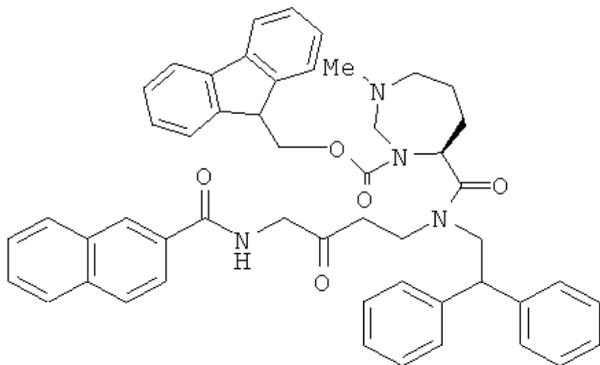
45

Смесь 68 (136 мг, 0,159 ммоль) и Pd/C (20 мг) в этаноле (5 мл) взбалтывали под  $\text{H}_2$  при 30 psi в течение 16 часов, затем профильтровали, сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного амина (90 мг, 78%). Амин (90 мг, 0,125 ммоль) обработали избытком раствора формальдегида в  $\text{H}_2\text{O}$  (37 ммоль) в MeOH (5 мл) с последующим триацетоксиборогидридом натрия (23,5 мг, 0,375 ммоль). После 1 часа

реакционную смесь промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали.

Неочищенный материал применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 745 (M+1); ВЭЖХ; ВЭЖХ  $t_R$  7,83 минут.

Пример 69 - Синтез соединения 70 (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 7-((4-(2-нафтамид)-3-оксобутил)(2,2-дифенилэтил)-карбамоил)-3-метил-1,3-дiazепан-1-карбоксилата

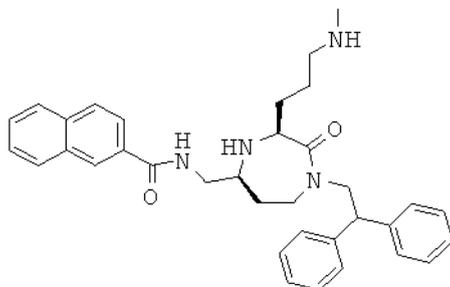


70

(S)-(9H-флуорен-9-ил)метил 7-((4-(2-нафтамид)-3-оксобутил)(2,2-дифенилэтил)-карбамоил)-3-метил-1,3-дiazепан-1-карбоксилат

Соединение 69 (8 мг, 0,011 ммоль) обработали смесью 1:1 объем/объем трифторуксусной кислоты/DCM (2 мл) в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесью сконцентрировали при пониженном давлении, повторно растворили в DCM (5 мл), промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и соляным раствором (5 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$  и профильтровали. Фильтрат затем обработали смесью 2-нафтойной кислоты (1,8 мг, 0,011 ммоль), DIPEA (5,7 мкл, 0,033 ммоль) и BOP (4,8 мг, 0,011 ммоль) в DCM (1 мл) с перемешиванием при комнатной температуре. После 3 часов реакцию промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Неочищенный материал применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 799 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,90 минут.

Пример 70 - Синтез соединения 71 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(метиламино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин



71

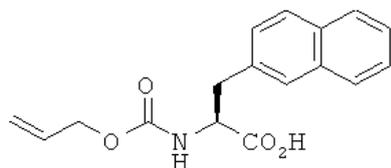
N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(метиламино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

К перемешанному раствору 70 (0,011 ммоль) в DCM (5 мл) добавили диэтиламин (5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 часа, затем

сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворили в DCM (5 мл), затем добавили триацетоксиборогидрид натрия (5 мг, 0,08 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 1 часа, после этого полученную смесь промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Очисткой

посредством препаративной ВЭЖХ получили 71 (0,21 мг) в форме белого твердого вещества. MS (ESI) 549,3 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  5,93 минут.

Пример 71 - Синтез соединения 72 (S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-(нафталин-2-ил)пропановой кислоты

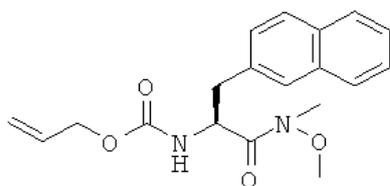


72

(S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-(нафталин-2-ил)пропановая кислота

К перемешанной смеси L-3-(2-нафтил)аланингидрохлорида (5,0 г, 19,8 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7,3 г, 69,3 ммоль) и 1,4-диоксана (30 мл) в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) добавили аллилхлорформат, (2,1 мл, 19,8 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Получившуюся смесь перемешивали в течение 16 часов, затем сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавили этилацетатом (50 мл) и при  $0^\circ\text{C}$  подкислили до pH 2. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенную органическую фазу промыли  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и соляным раствором (20 мл), высушили над  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении для получения 72 в форме бесцветного масла (5,8 г, 97%), которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ВЭЖХ (к 6,60 минут).

Пример 72 - Синтез соединения 73 (S)-аллил 1-(метокси(метил)амино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамата



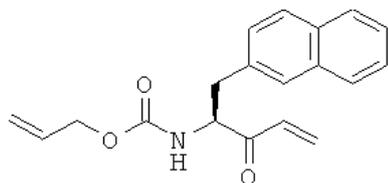
73

(S)-аллил 1-(метокси(метил)амино)-3-(нафталин-2-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат

К перемешанной смеси кислоты 72 (5,84 г, 19,5 ммоль), DIPEA (3,7 мл, 2,09 ммоль) и ВОР (8,63 г, 19,5 ммоль) в DCM (10 мл) добавили предварительно смешанный раствор N,O-диметилгидроксиламингидрохлорида (1,9 г, 19,5 ммоль) и DIPEA (7,3 мл, 41,6 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре. Перемешивание продолжалось в течение 16 часов, реакционную смесь промыли 1N HCl (3×60 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (3×60 мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3×60 мл) и соляным раствором (60 мл),

высушили над  $MgSO_4$ . Очисткой посредством силикагелевой хроматографии с помощью 20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента получили 73 (4,83 г, 71%) в форме бесцветного масла. MS (ESI) 343 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,07 минут.

5 Пример 73 - Синтез соединения 74 (S)-аллил 1-(нафталин-2-ил)-3-оксопент-4-ен-2-илкарбамата

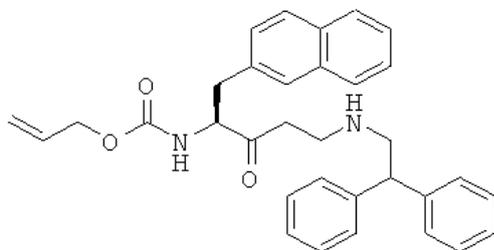


74

15 (S)-аллил 1-(нафталин-2-ил)-3-оксопент-4-ен-2-илкарбамат

При 0°C раствор винилмагнийбромида в THF (11,5 мл, 1 M) добавили за одну порцию к амиду Вейнреба 73 (1,58 г, 4,62 ммоль) под азотом с перемешиванием. Получившейся смеси позволили перемешиваться в течение 2 часов и вылили в смесь 1N HCl/лед (50 мл). Водную смесь экстрагировали DCM (3×20 мл), объединенный DCM экстракт промывали 1N HCl (50 мл), насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (50 мл) и соляным раствором (20 мл), высушили над  $MgSO_4$ . Растворитель удалили при пониженном давлении, получая продукт 74 (1,14 г, 80%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 310 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,51 минут.

25 Пример 74 - Синтез соединения 75 (S)-аллил 5-(2,2-дифенилэтиламино)-1-(нафталин-2-ил)-3-оксопентан-2-илкарбамата

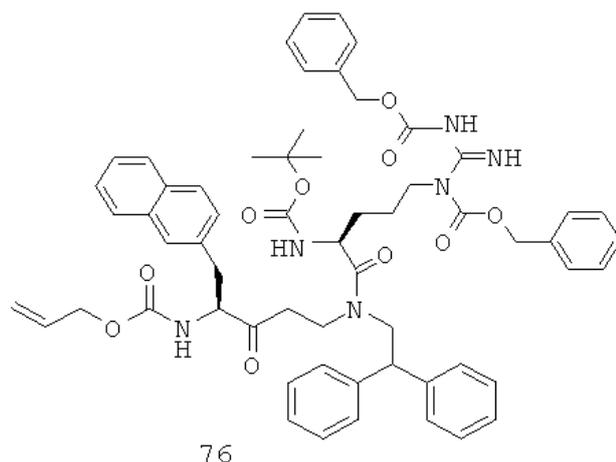


75

35 (S)-аллил 5-(2,2-дифенилэтиламино)-1-(нафталин-2-ил)-3-оксопентан-2-илкарбамат

К перемешанному раствору 2,2-дифенилэтиламина (0,45 г, 2,3 ммоль) в DCM (55 мл) добавили винилкетон 74 (0,71 г, 2,3 ммоль) за одну порцию. Перемешивание продолжалось в течение 2 часов, после этого реакционную смесь, применяли на последующем этапе без очистки. MS (ESI) 507 (M+1); ВЭЖХ  $t_R$  7,22 минут.

40 Пример 75 - Синтез соединения 76 (S)-аллил 5-(N-(Вос-1-Arg(Cbz)<sub>2</sub>) 2,2-дифенилэтиламино)-1-(нафталин-2-ил)-3-оксопентан-2-илкарбамата

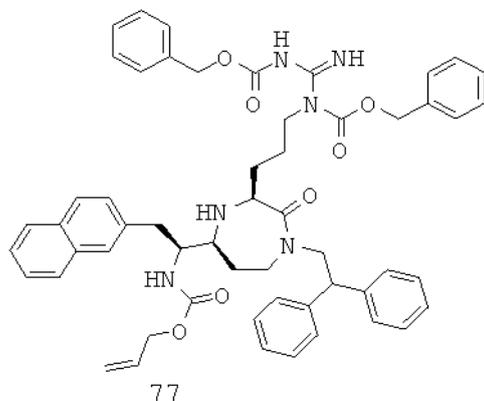


(S)-аллил 5-(N-(Woc-L-Arg (Cbz)<sub>2</sub>)-2,2-дифенилэтиламино)-1-(нафталин-2-ил)-3-оксопентан-2-илкарбамат

15 К перемешанному раствору аддукта амина 75 (2,3 ммоль) добавили смесь Woc-Arg (Cbz)<sub>2</sub>-OH (1,25 г, 2,3 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,6 ммоль) и HATU (0,87 г, 2,3 ммоль) в DCM (15 мл) при комнатной температуре. Перемешивание продолжалось в течение 16 часов, после чего реакционную смесь промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>

20 (3×20 мл) и соляным раствором (10 мл), затем высушили над MgSO<sub>4</sub>. Очисткой посредством силикагелевой хроматографии с помощью 20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента получили 76 в форме бесцветного масла (708 мг, 30% за 3 этапа). MS (ESI) 1031 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 10,80 минут.

25 Пример 76 - Синтез соединения 77 аллил (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(бис Cbz 3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамата



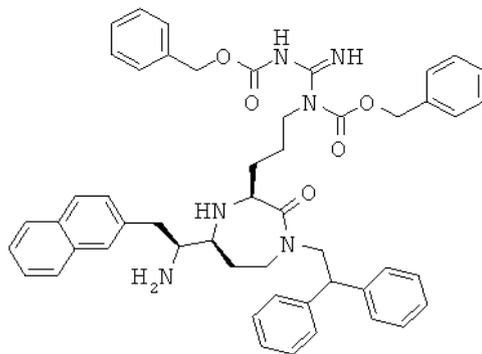
аллил (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(бис Cbz 3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамат

40 К перемешанному раствору ациклического промежуточного продукта 76 (0,48 г, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) добавили TFA (5 мл) при комнатной температуре. Перемешивание продолжалось в течение 30 мин, после чего смесь разбавили DCM (20 мл), затем промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соляным раствором (10 мл) и высушили над MgSO<sub>4</sub>. К получившемуся раствору добавили

45 триацетоксиборогидрид натрия (0,2 г, 0,94 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре, через 30 мин смесь промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соляным раствором (10 мл), затем высушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищенный 77,

смесь диастереомеров в диазепан-2-оне C5, применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 915 (M+1)

Пример 77 - Синтез соединения 78 бис (Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-амино-2-(нафталин-2-ил)этил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)пропил)гуанидина

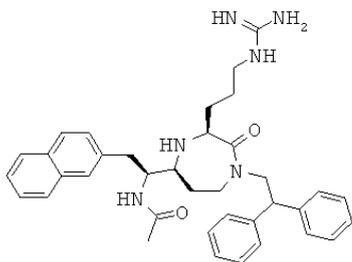


78

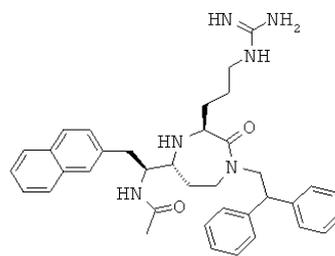
бис (Cbz) 1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-амино-2-(нафталин-2-ил)этил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)пропил)гуанидин

Смесь соединения 77 (36 мг, 0,039 ммоль), 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (7,4 мг, 0,047 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре под вакуумом в течение 4 часов. Получившуюся смесь применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) 832 (M+1)

Пример 78 - Синтез соединений 79 и 80 N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамида и N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамида



79



80

N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид

N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид

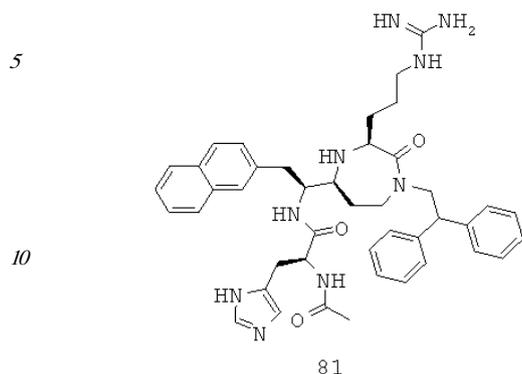
Раствор амина 78 (0,09 ммоль) в DCM (5 мл) обработали уксусным ангидридом (8,6 мкл, 0,09 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре. Через 3 часа смесь сконцентрировали, повторно растворили в EtOAc, промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, затем сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в MeOH (10 мл), добавили Pd/C (5 мг) и раствор взбалтывали под H<sub>2</sub> при 20 psi в течение 16 часов.

Реакцию профильтровали, сконцентрировали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ для получения предпочтительного диастереомера 79 (3 мг) и менее

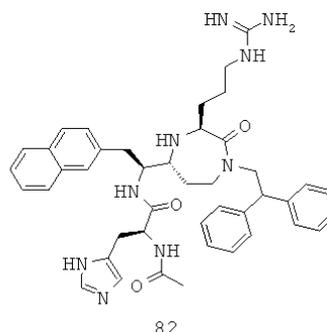
предпочтительного диастереомера 80 (6 мг) в форме белых твердых веществ. 79: MS (ESI) 606,4 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,033 минут 80: MS (ESI) 606,3 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,046 минут

Пример 79 - Синтез соединений 81 и 82 (S)-2-ацетамидо-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)

-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамида и (S)-2-ацетиамидо-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамида



15 (S)-2-ацетиамидо-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамида



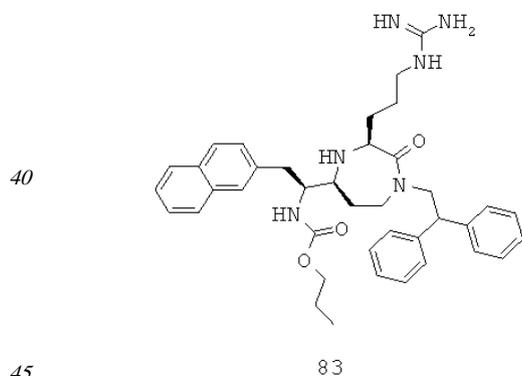
(S)-2-ацетиамидо-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамида

К перемешанной смеси Ac-L-His-OH (33,6 мг, 0,156 ммоль), DIPEA (112,5 мкл, 0,312 ммоль) и BOP (68,8 мг, 0,156 ммоль) в DMF (1 мл) добавили амин 78 (0,039 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 16 часов, затем реакционную смесь разбавили смесью DCM/H<sub>2</sub>O (10 мл, 1:1 объем/объем) и водную фазу экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные DCM экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3×20 мл) и соляным раствором (10 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub>, и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворили в MeOH (5 мл) и добавили Pd/C (20 мг). Получившуюся смесь взбалтывали под H<sub>2</sub> при 30 psi в течение 16 часов, затем профильтровали, сконцентрировали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ для получения предпочтительного диастереомера 81 (1,9 мг) и менее предпочтительного диастереомера 82 (0,9 мг) в форме белых твердых веществ.

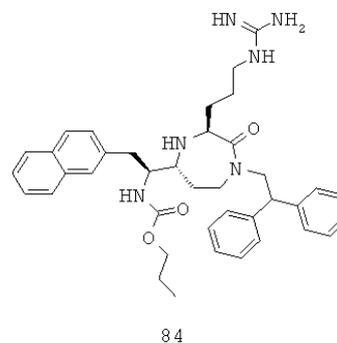
81: MS (ESI) 743,4 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,489 минут

82: MS (ESI) 743,4 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,555 минут

Пример 80 - Синтез соединений 83 и 84 пропил (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамата и пропил (S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамата



пропил (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамат



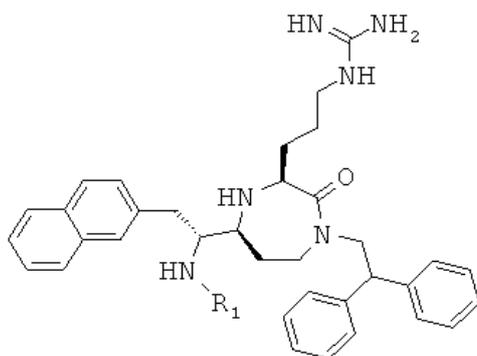
пропил (S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбамат

Смесь 77 (36 мг, 0,039 ммоль) и Pd/C (5 мг) в MeOH (5 мл) взбалтывали под H<sub>2</sub> при 20 psi в течение 16 часов, затем профильтровали, сконцентрировали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ для получения предпочтительного диастереомера 83 (0,07 мг) и менее предпочтительного диастереомера 84 (2,7 мг) в форме белых твердых веществ.

83: MS (ESI) 650,3 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,52 минут

84: MS (ESI) 650,2 (M+1); ВЭЖХ t<sub>R</sub> 6,64 минут

Пример 81 - Синтез соединений 85-87 1-(3-((2S,7S)-7-(N-R1 (R)-1-амино-2-(нафталин-2-ил)этил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)пропил)гуанидина



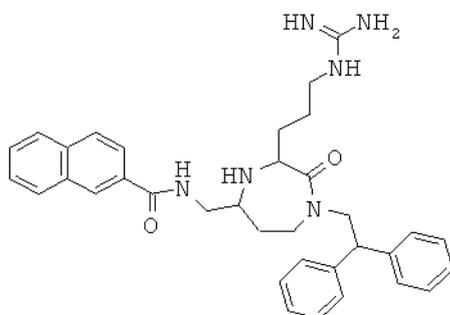
85-87

1-(3-((2S,7S)-7-(N-R1 (R)-1-амино-2-(нафталин-2-ил)этил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)пропил)гуанидин

Соединения 85-87 были приготовлены таким же образом, как и предпочтительные диастереомеры соединений 79, 81 и 83 при помощи методик, описанных в Примерах 72-81 с D-(2-нафтил)аланингидрохлоридом в качестве исходного материала.

Соединение	R <sub>1</sub> группа	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (мин)
85	Ac	606,2	6,01
86	Ac-His	743,5	5,41
87	Пропилоксикарбонил	650,4	6,42

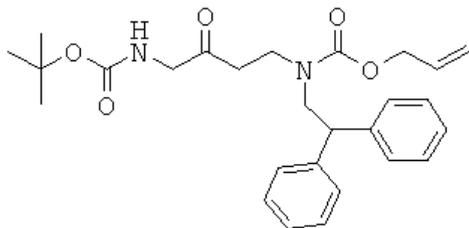
Примеры 82-90: Синтезы посредством схемы 2: Приготовление всех четырех диастереомеров N-((1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин



88

N-((1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафталин

Пример 82 - Синтез соединения 89 2,2-диметил-10-(2,2-дифенилэтил)-4,7,11-триоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ена

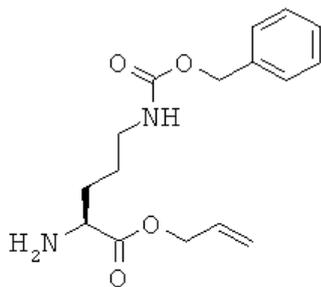


89

2,2-диметил-10-(2,2-дифенилэтил)-4,7,11-триоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ен

2,2-дифенилэтиламин (3 г) добавили к Вос-винилкетону 16 (2,8 г), как в Примере 17. К неочищенному аддукту 17 добавили Аллос-Cl (1,6 мл) и реакцию перемешивали до тех пор, пока ТСХ (тонкослойная хроматография) не показала потребление вторичного амина. Растворитель выпарили и остаток очистили колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub> гель, пет. эфир/EtOAc) для получения 3,2 г (57%) 89.

Пример 83 - Синтез соединения 90 (S)-аллил 2-амино-5-(бензилоксикарбониламино) пентаноат L-H-Orn(Cbz)-Оаллила



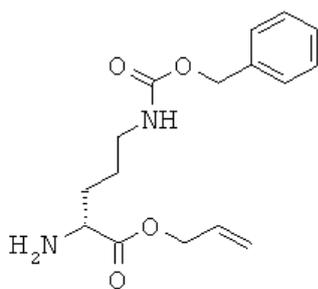
90

(S)-аллил 2-амино-5-(бензилоксикарбониламино) пентаноат

H-L-Orn(Cbz)-OH (6,66 г, 25 ммоль), аллильный спирт (17,56 мл, 25 ммоль) и p-TsOH (5,7 г, 30 ммоль) растворили в бензоле (200 мл) и кипятили с обратным холодильником при условиях Дина-Старка в течение 5 часов. Большую часть растворителя затем отогнали, остальную часть удалили под вакуумом. Получившееся твердое вещество перекристаллизовали из DCM, профильтровали и высушили для получения 11,19 г (94%) соли тозилата. Для получения свободного амина твердое вещество растворили в DCM, промыли насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, водный слой промыли DCM (3x) и органические слои высушили над MgSO<sub>4</sub> и выпарили досуха.

Пример 84 - Синтез соединения 91 (R)-аллил 2-амино-5-(бензилоксикарбониламино) пентаноат D-H-Orn(Cbz)-Оаллила

5



10

91

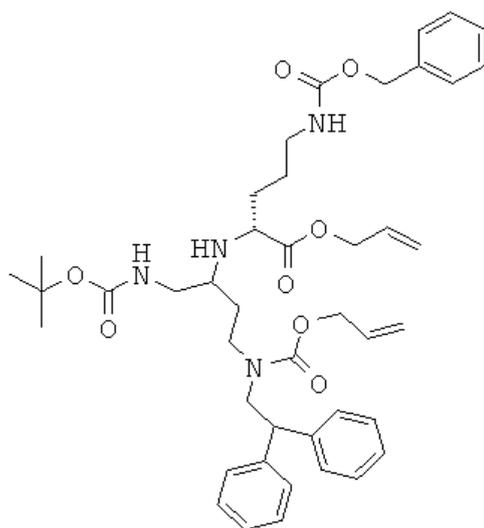
(R)-аллил 2-амино-5-(бензилоксикарбониламино) пентаноат

H-D-Orn(Cbz)-OH (6,66 г, 25 ммоль) превратили в 10,93 г (91%) соли тозилата 91, как в Примере 83, затем превратили в свободный амин.

15

Пример 85 - Синтез соединения 92 (2R)-аллил 5-(бензилоксикарбониламино)-2-(10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-4,11-диоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ен-7-иламино)пентаноата

20



25

30

92

35

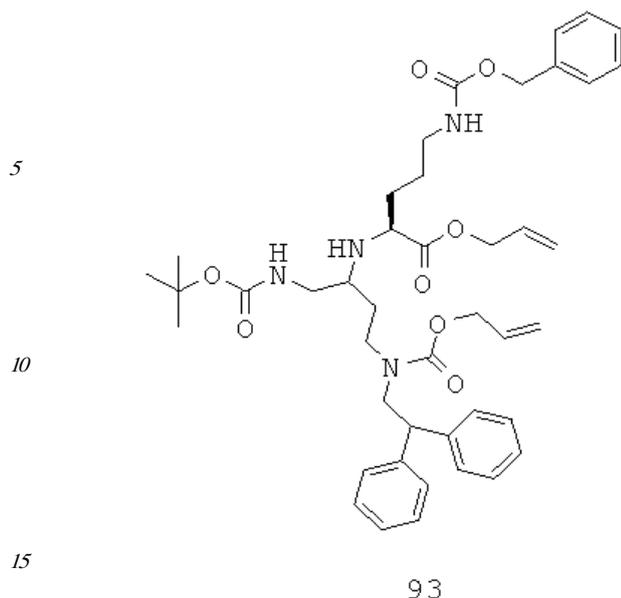
(2R)-аллил 5-(бензилоксикарбониламино)-2-(10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-4,11-диоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ен-7-иламино) пентаноат

40

Защищенный аминокетон 89 (746 мг, 1,6 ммоль), D-Orn(Cbz)-Oаллил 91 (538 мг, 1,76 ммоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (678 мг, 3,2 ммоль) в минимальном количестве объема DCM перемешивали в течение 24 часов. Добавили каплю AcOH непосредственно перед обработкой, на этом уровне добавили насыщенный NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM (3x), и органические экстракты объединили и промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O, высушили над MgSO<sub>4</sub>, и выпарили досуха. Продукт очистили колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub> гель, пет. эфир/EtOAc) для получения 890 мг (74%) 92 в качестве смеси диастереоизомеров.

45

Пример 86 - Синтез соединения 93 (28)-аллил 5-(бензилоксикарбониламино)-2-(10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-4,11-диоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ен-7-иламино)пентаноата

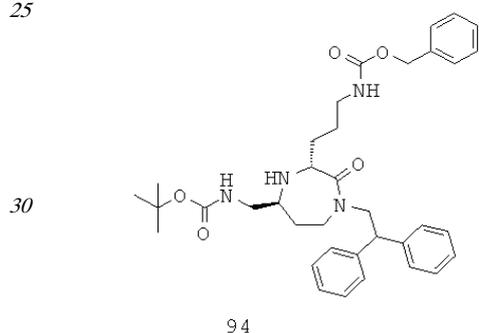


(2S)-аллил 5-(бензилоксикарбониламино)-2-(10-(2,2-дифенилэтил)-2,2-диметил-4,11-диоксо-3,12-диокса-5,10-диазапентадек-14-ен-7-иламино) пентаноат

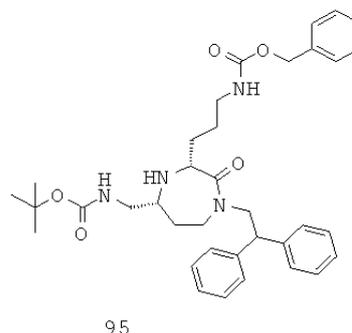
20 L-Orn(Cbz)-Оаллил 90 (592 мг, 1,93 ммоль) превратили в смесь многих диастереомеров 93 (925 мг, 76%), следуя методикам Примера 86.

Пример 87 - Синтез соединений 94 и 95 (3R,5S)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она и (3R,5R)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она

25



35 (3R,5S)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он



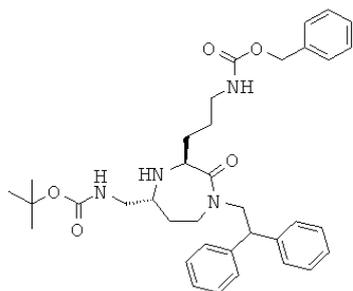
(3R,5R)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он

40 Алос/аллил защищенное производное 92 (840 мг, 1,11 ммоль) растворили в минимальном количестве DCM. Добавили 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (346 мг, 2,22 ммоль) и каталитический  $\text{Pa}(\text{PPh}_3)_4$  и реакцию дегазировали под вакуумом, герметизировали и перемешивали всю ночь. Реакцию разбавили до 50 мл DCM, добавили DIPEA (430 мг, 3,33 ммоль) и BOP (540 мг, 1,22 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 30 минут. DCM удалили под вакуумом и остаток поглотили в EtOAc, промыли (насыщенный  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , насыщенный  $\text{NaCl}$ ), высушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпарили досуха (ТСХ: EtOAc, 2 пятна, Rf 0,33 и 0,57). Два диастереомерных продукта отделили колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$  гель, пет. эфир/EtOAc) для получения 362 мг ранее элюированного (3R,5S) изомера 94, и 342 мг позднее элюированного (3R,5R) изомера 95.

Пример 88 - Синтез соединений 96 и 97 (3S,5R)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-

аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она и (3S,5S)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она

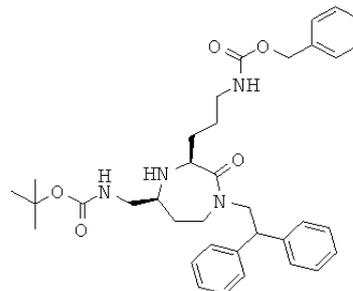
5



10

96

(3R,5S)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он



97

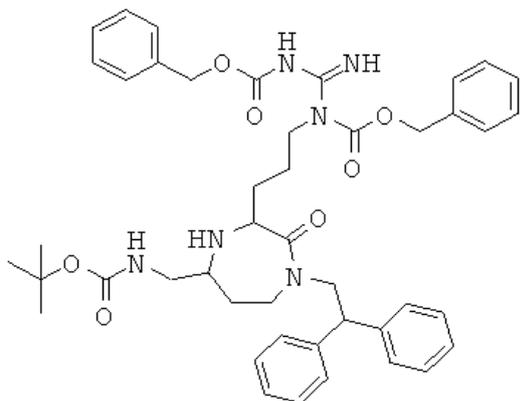
(3R,5R)-5-(N-Вос аминометил)-3-(N-Cbz 3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-он

15

(3S,5R) (312 мг) и (3S,5S) (331 мг) изомеры получили из L-Orn-производного ациклического материала 93 (870 мг), следуя методике Примера 87.

Пример 89 - Синтез соединений 98-101 5-(N-Вос аминометил)-3-(N,N'-Cbz 3-гуанидинопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-1,4-дiazепан-2-она

20



25

98-101

30

Orn Cbz группу 94 удаляли посредством гидрирования ( $H_2$ , 30 psi) над каталитическим Pd/C в метаноле всю ночь. Раствор профильтровали через Целит и выпарили для получения твердого вещества. Раствор получившегося амина (187 мг, 0,39 ммоль) в DCM смешали с раствором гуанилирующего реактива CbzNHC(=NCbz)NHTf (196 мг, 0,43 ммоль) в DCM. Добавили TEA (43 мг, 0,43 ммоль) и реакцию перемешивали всю ночь. Раствор разбавили с DCM, промыли ( $KHSO_4$ , насыщ.  $NaHCO_3$ , соляной раствор), высушили ( $MgSO_4$ ) и выпарили досуха, затем очистили при помощи флэш-хроматографии на  $SiO_2$  при помощи гексан/EtOAc в качестве элюента для получения (3R,5S) 98 (182 мг, 59%). Другие изомеры 95-97 превратили подобным образом для получения:

35

99 (3R,5R): 171 мг (68%) из 148 мг амина

100 (3S,5S): 80 мг (65%) из 72 мг амина

101 (3S,5R): 142 мг (58%) из 144 мг амина

45

Пример 90 - Синтез соединений 102-105

102 N-(((3R,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

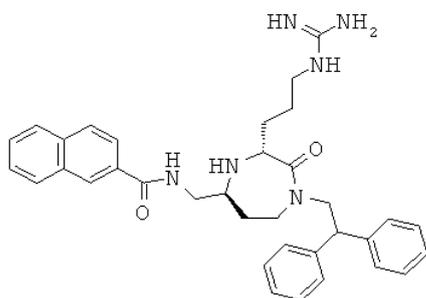
103 N-(((3R,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

104 N-(((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

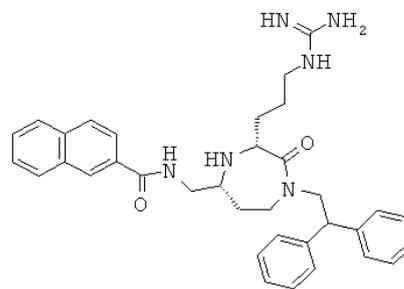
105 N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

5

10



102



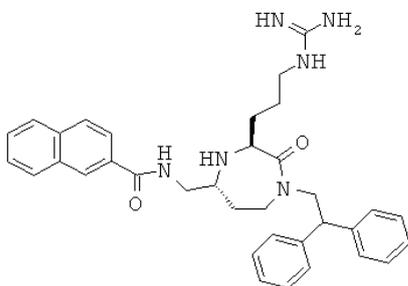
103

15

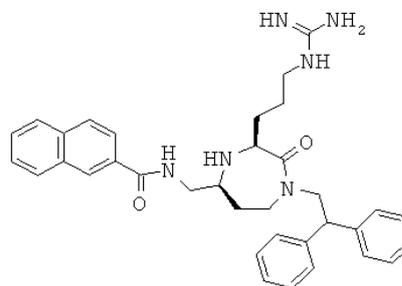
N-(((3R,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

N-(((3R,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

20



104



105

25

N-(((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

Вое производное 99 (180 мг) в DCM (1 мл) обработали TFA (1 мл) на 20 мл. Растворитель удалили посредством выпаривания, добавили раствор NaHCO<sub>3</sub>, и экстрагировали 3× DCM. Раствор дихлорметана высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и выпарили досуха. Порцию (56 мг, 0,086 ммоль) неочищенного амина со снятыми защитными группами в DCM перемешивали с 2-нафтойной кислотой (16 мг), DIPEA (60 мкл) и BOP (42 мг) в течение 30 мин. Добавили MeOH и реакцию перемешивали всю ночь. Реакцию профильтровали, затем очистили при помощи флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> с помощью петролейный эфир/EtOAc в качестве элюента для получения (3R,5R) изомера (43 мг, 94%). Другие изомеры превратили подобным образом для получения: (3R,5S): 41 мг (85%) из 60 мг 98, (3S,5R): 27 мг (70%) из 40 мг 101, и (3S,5S): 13 мг (74%) из 20 мг 100.

Каждое соединение растворили в диоксан:MeOH и гидрировали над каталитическим Pd/C при 30 psi H<sub>2</sub> всю ночь. Раствор профильтровали через Целит и выпарили для получения твердого вещества. 102 (3R,5S): 27 мг (96%) из 41 мг, 103 (3R,5R): 25 мг (85%) из 43 мг, 104 (3S,5R): 11 мг (количественный) из 13 мг и 105 (3S,5S): 3 мг (73%) из 6 мг.

45

Соединение	стереохимия	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (мин)
102	(3R,5S)	577,4	5,775
103	(3R,5R)	577,5	5,750
104	(3S,5R)	577,5	5,783
105	(3S,5S)	577,3	5,787

## Пример 91 - Синтез соединений 425,565, 580-585

425 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

565 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

580 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((P)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

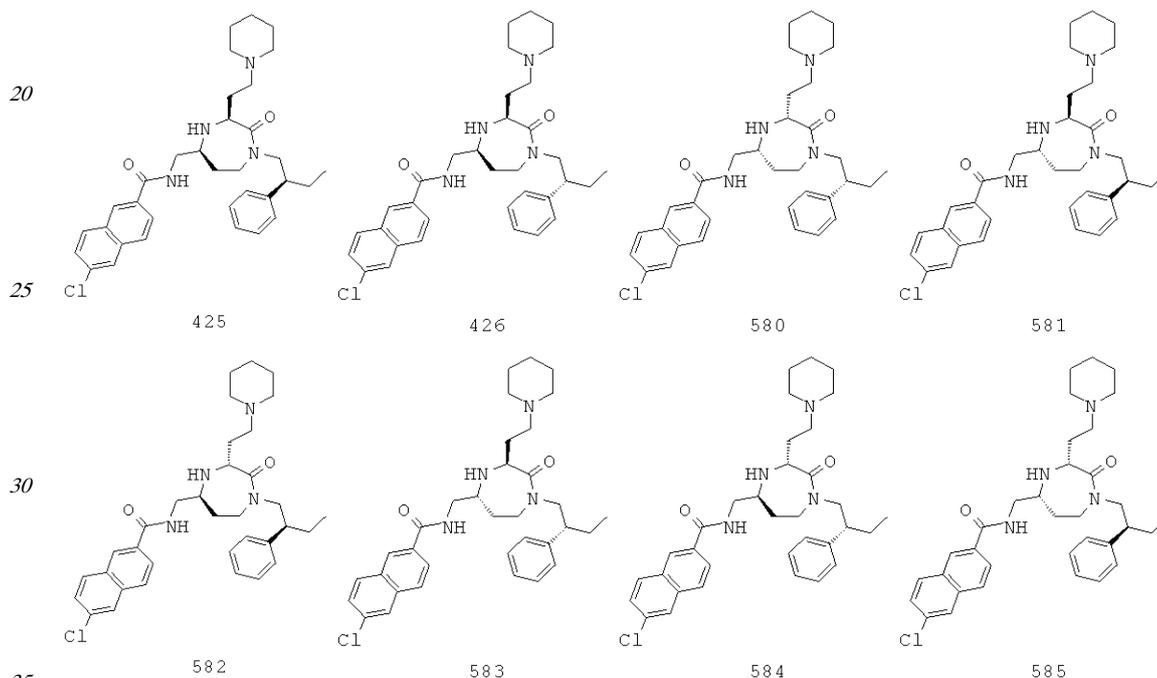
581 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

582 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

583 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

584 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

585 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

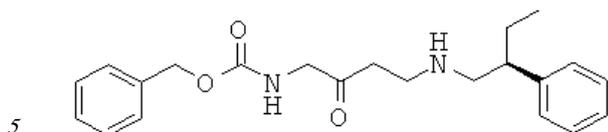


Соединения 425, 565 и 580-585 приготовили, следуя подобным методикам, как используются для приготовления соединений 102-104 (путь схемы 2). К тому же соединения 425, 565, 580 и 585 приготовили согласно пути схемы 1; подробная методика для приготовления соединения 425 содержится в Примерах 92-99.

Соединение	стереохимия	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (мин)
425	(3S,5S,2'S)	575,3	6,269
565	(3S,5S,2'R)	574,8	6,265
580	(3R,5R,2'R)	575,4	6,404
581	(3S,5R,2'S)	575,2	6,262
582	(3R,5S,2'S)	575,2	6,110
583	(3S,5R,2'R)	575,1	6,211
584	(3R,5S,2'R)	575,2	6,253
585	(3R,5R,2'S)	575,4	6,274

Пример 92 - Синтез соединения 586 (S)-N-(2-оксо-4-(2-фенилбутиламино)бутил)-3-

фенилпропанамида



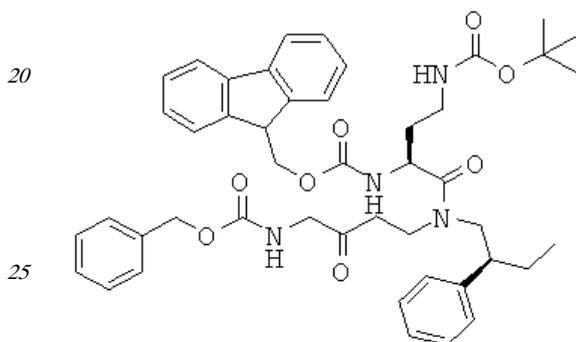
586

К раствору (S)-фенилбутиламина (8,5 г, 57,07 ммоль) в DCM (100 мл) добавили раствор  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона 27 (12,5 г, 57,1 ммоль) в DCM (100 мл) при комнатной температуре за одну порцию. Получившуюся смесь перемешивали до тех пор, пока все  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны не израсходовались (в течение одного часа), затем аддукт сопряженного присоединения 586 применяли непосредственно в последующей реакции.

ВЭЖХ  $t_R$  5,71 минут

MS (ESI) 369,3 (M+1)

15 Пример 93 - Синтез соединения 587 (S)-9-флуоренилметил 10-[(S)-2-фенилбутил]-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамата



587

К свежеприготовленному амину 586 в DCM (200 мл) добавили Fmoc-L-Dab(Вос)ОН (32,7 г, 74,2 ммоль) с последующим DIPС (11,5 г, 74,2 ммоль) при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 2 часов, побочный продукт диизопропилмочевину удалили при помощи фильтрации через прокладку Celite® и фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта, который очистили посредством силикагелевой колоночной хроматографии при помощи 30-70% EtOAc/Уайт-спирит в качестве элюента для получения 587 (19,9 г, 44% выход через два этапа).

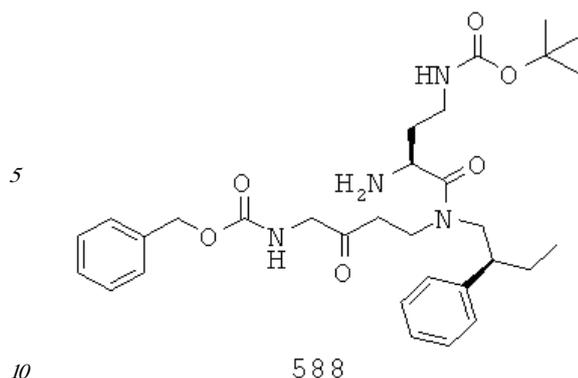
ТСХ  $r_f$  0,23 (50% EtOAc/Уайт-спирит)

ВЭЖХ  $t_R$  10,03 минут

MS (ESI) 791,2 (M+1)

40 Пример 94 - Синтез соединения 588 (S)-10-[(S)-2-фенилбутил]-2,2-диметил-8-амино-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекана

45



Диэтиламин (30 мл) добавили к раствору ацилированного амина 587 (19,9 г, 25,19 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре и получившуюся смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель и диэтиламин удалили при пониженном давлении для получения целевого продукта 588. Его применяли на следующем этапе без

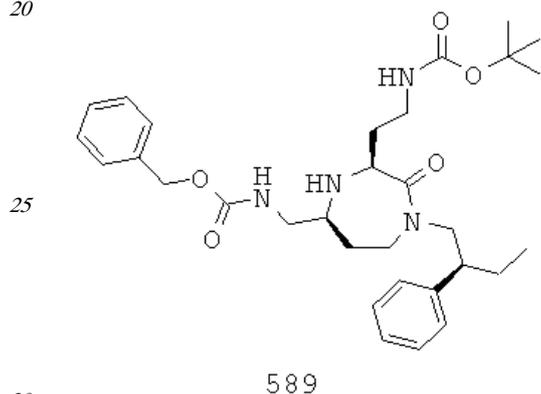
15 дополнительной очистки.

ВЭЖХ  $t_R$  6,85 минут

MS (ESI) 569,3 (M+1)

Пример 95 - Синтез соединения 589 (3S,5S)-3-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5-(бензилоксикарбониламиноэтил)-1-[(5)-2-фенилбутил]-1,4-дiazепан-2-она

20



35 К раствору неочищенного Fmoc материала со снятыми защитными группами 588 в DCM (50 мл) добавили AcOH (15 мл), затем  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,34 г, 25,2 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 30 минут, затем промыли насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (80 мл  $\times$  3), соляным раствором (80 мл) и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Фильтрацией и концентрированием органической фазы при пониженном давлении получили неочищенный продукт, который очистили при помощи силикагелевой колоночной хроматографии с помощью 50-100% EtOAc/Уайт-спирит, затем 20% MeCN/EtOAc для получения продукта 589 (12,3 г, 88% за два этапа).

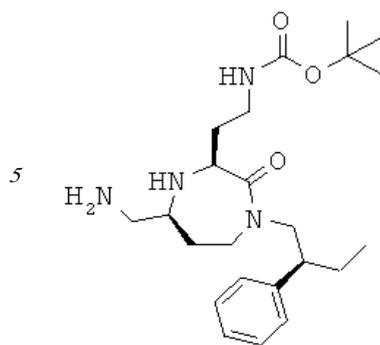
40 ТСХ rf 0,19 (70% EtOAc/Уайт-спирит)

ВЭЖХ  $t_R$  7,06 минут

MS (ESI) 553,3 (M+1)

Пример 96 - Синтез соединения 590 трет-бутил 2-[(2S,7S)-7-аминометил-3-оксо-4-[(S)-2-фенилбутил]-1,4-diazепан-2-ил]этилкарбамата

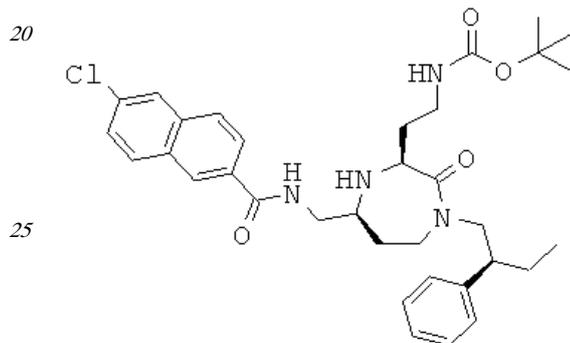
45



10 590

Смесь Cbz-защищенного продукта 589 (12,3 г, 22,3 ммоль) и 5% Pd/C (2 г) в MeOH (100 мл) взбалтывали при комнатной температуре под водородом при атмосферном давлении в течение одного часа. Смесь затем профильтровали через прокладку из Celite® и фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении для получения  
15 неочищенного амина 590. Неочищенный материал применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ВЭЖХ  $t_R$  5,77 минут MS (ESI) 419,3 (M+1)

Пример 97 - Синтез соединения 591 трет-бутил 2-((2S,7S)-7-((6-хлор-2-нафтамид метил)т3-оксо-4-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-2-ил)этилкарбамата



591

30 К раствору свободного амина 590 и 6-хлор-2-нафтойной кислоты (4,58 г, 22,3 ммоль) в DCM (125 мл) добавили диизопропилэтиламин (7,74 мл, 44,5 ммоль) и BOP (9,84 г, 22,3 ммоль) при комнатной температуре. Получившуюся смесь перемешивали в течение 16 часов, затем удалили DCM при пониженном давлении. Остаток поглотили в EtOAc (80 мл), затем промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (100 мл × 5), соляным раствором  
35 (100 мл) и высушили над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрацией и концентрированием органической фазы получили неочищенный материал, который очистили при помощи силикагелевой колоночной хроматографии с помощью 80-100% EtOAc/уайт-спирит в качестве элюента для получения продукта 591 (10,7 г, 79%).

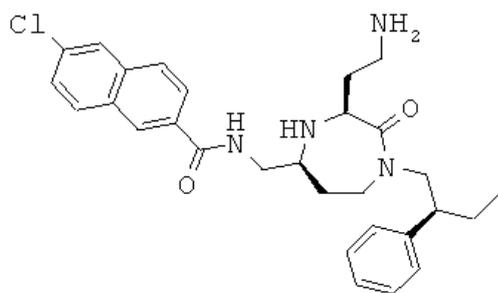
ТСХ rf 0,31 (80% EtOAc/уайт-спирит)

40 ВЭЖХ  $t_R$  7,66 минут

MS (ESI) 607,2 (M+1)

Пример 98 - Синтез соединения 465 N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамида

45



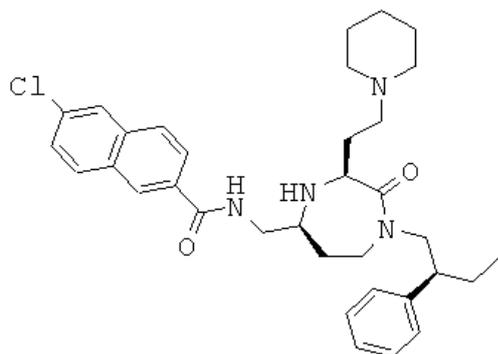
465

К Вос защищенному материалу 591 (10,7 г, 17,6 ммоль) в DCM (26 мл) добавили TFA (26 мл) за одну порцию, получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. DCM удалили при пониженном давлении и остаток поглотили в EtOAc (30 мл), промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (30 мл × 3), соляным раствором (30 мл) и высушили над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрацией и концентрированием органической фазы при пониженном давлении получили неочищенный амин 465, который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

ВЭЖХ t<sub>R</sub> 5,98 минут

MS (ESI) 507,0 (M+1)

Пример 99 - Синтез соединения 425 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамида



425

К смеси неочищенного амина 465 в CH<sub>3</sub>CN (800 мл) добавили 1,5-дибромпентан (23,9 мл, 175,7 ммоль), затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48,6 г, 351,4 ммоль). Получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 44 часов, наблюдали при помощи ВЭЖХ для превращения sm (6,0 мин) в продукт (6,4 мин), избегая продолженных времен реакции, приводящих к переалкилированию для образования бромпентилалкилированного побочного продукта (7,1 мин). Во время выделения, следует избегать избыточного нагревания/концентрирования неочищенного раствора перед удалением избыточного дибромпропана во избежание переалкилирования пиперидинового кольца. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> удалили при помощи фильтрации через прокладку Celite® и фильтрат промыли уайт-спиритом (800 мл × 2). Фазу MeCN сконцентрировали при пониженном давлении до 400 мл и промыли уайт-спиритом (400 мл × 2). MeCN дополнительно сконцентрировали при пониженном давлении до 200 мл и промыли уайт-спиритом (200 мл × 2). Выпаривание конечной промывки уайт-спиритом показало, что экстрагировали не более 1,5-дибромпентана, так что фазу MeCN сконцентрировали при пониженном давлении.

Аминопропил-функционализованная ТСХ rf 0,05-0,47 (80% EtOAc/уайт-спирит)

Аналитическая ВЭЖХ  $t_R$  6,41 минут

MS (ESI) 575,2 (M+1).

Неочищенный продукт очистили при помощи комбинации флеш-колоночной хроматографии через аминопропил-функционализированный силикагель и/или при помощи перекристаллизации из ацетонитрила.

Флеш-колона: В колонну, заполненную аминопропилфункционализированным силикагелем (154 г) в 20% этилацетат/уайт-спирите, загрузили неочищенное свободное базовое масло (7,2 г). Колонну элюировали 20% этилацетат/уайт-спиритом (150 мл) с последующим 50% этилацетат/уайт-спиритом (150 мл), 80% этилацетат/уайт-спиритом (150 мл × 2), 100% этилацетатом (150 мл) и, в конечном счете, 100% ацетонитрилом (150 мл). Фракции, содержащие 425, были объединены и выпарены досуха для получения белого кристаллического твердого вещества.

Кристаллизация: Белое кристаллическое твердое вещество (2,87 г), полученное колоночной очисткой, растворили в кипящем ацетонитриле (50 мл) 85°C.

Активированный уголь (Darco® G-60, -100 меш, Sigma-Aldrich) (200 мг) добавили для удаления цветной примеси. Добавили дополнительную порцию ацетонитрила (50 мл) и получившуюся смесь нагревали до кипения в течение 5 минут. Древесный уголь отфильтровывали, пока раствор был горячим, фильтровальной бумагой и древесным углем, пропитанным горячим ацетонитрилом (25 мл). Чистый раствор ацетонитрила уменьшили до 50 мл и оставили стоять охлаждаться до комнатной температуры в течение 16 часов. Белые кристаллы отфильтровывали и высушили отсасыванием, для получения 2,22 г (99,0% чистоты ВЭЖХ анализом). Дополнительные 117,2 мг (93,3% чистота) получили дополнительной кристаллизацией из фильтрата.

Преобразование в бисHCl соли: Свободное основание (2,4229 г, 42,1 ммоль) суспендировали в 1:1 смеси ацетонитрила и milliQ H<sub>2</sub>O (10 мл). Раствор 1 М HCl (водн.) добавляли до тех пор, пока не растворились все твердые вещества (приблизительно 5 мл). Дополнительное количество milliQ H<sub>2</sub>O затем добавили (20 мл) и получившийся раствор заморозили и лиофилизировали всю ночь, получая белый порошок (2,61 г, 95,6% выход).

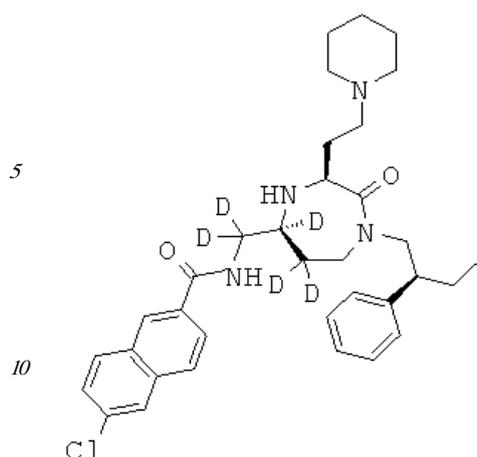
ВЭЖХ  $t_R$  6,27 минут

MS (ESI) 575,1 (M+1).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,75 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,40 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 4H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,30 (br, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,64-2,86 (m, 4H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H, J=15,2, 10,4 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H, J=13,6, 5,6 Hz), 4,45 (m, 1H), 7,10 (d, 2 H, J=7,2 Hz), 7,18 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,26 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,37 (dd, 1H, J=9,0, 1,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=9,0 Hz), 8,09 (d, 1H, J=9,0 Hz), 8,64 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 9,85 (br, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,78, 21,86, 23,08 (2), 24,59, 26,14, 28,09, 42,01, 46,24, 47,22, 53,14, 53,53, 54,03, 56,74, 57,79, 61,96, 125,35, 126,24, 126,89, 127,20, 127,33, 127,85, 128,51, 128,72, 130,69, 130,76, 130,91, 133,48, 135,28, 142,29, 167,18, 167,74.

Пример 100 - Синтез соединения 579 6-хлор-N-([5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>](3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]метил)-2-нафтамида



579

15 Соединение 579 синтезировали согласно методикам в Примерах 92-99, за исключением того, что этапы снятия Fmoc защитных групп/восстановительного аминирования Примеров 94 и 95 были заменены следующими методиками для введения атомов дейтерия.

20 К раствору (S)-9-флуоренилметил 10-[(S)-2-фенилбутил]-2,2-диметил-18-фенил-4,9,13,16-тетраоксо-3,17-диокса-5,10,15-триазаоктадекан-8-илкарбамата 587 (370,5 мг, 0,47 ммоль) в сухом THF (7,5 мл) добавили сухой триэтиламин (7,5 мл, 54 ммоль) за одну порцию при комнатной температуре с последующим D<sub>2</sub>O (99,96 атом. % дейтерия, 3,0 мл, 168 ммоль). Эту смесь перемешивали под азотом при комнатной температуре в течение 16 часов с применением реакционной смеси на следующем этапе без выделения.

MS (ESI) 573,0 (M+1).

25 t<sub>R</sub> 6,95 минут.

30 К неочищенной реакционной смеси дейтерообмена добавили NaBD<sub>3</sub>CN (152 мг, 2,31 ммоль) за одну порцию, реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавили дополнительную порцию NaBD<sub>3</sub>CN (182,4 мг, 3,28 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию быстро охладили добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и водной смеси, экстрагированной EtOAc (3 × 10 мл × 3). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором (15 мл), высушили над MgSO<sub>4</sub> и сконцентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (60% EtOAc/уайт-спирит) дала продукт (175,8 мг, 67%).

35 TCX R<sub>f</sub> 0,32 (70% EtOAc/уайт-спирит)

Аналитический ВЭЖХ t<sub>R</sub> 7,06 мин; MS (ESI) m/z 558,0 (M+1), 559,0, 557,0, 560,0.

Пример 101 - Синтезы соединений 106-579.

40 Соединения 106-579, с заместителями, как идентифицировано в таблице 1, были получены как в предыдущих примерах, согласно путям, идентифицированным на схемах 1-5, как подытожено в таблице 2, с экспериментальными свойствами, подытоженными в таблице 4.

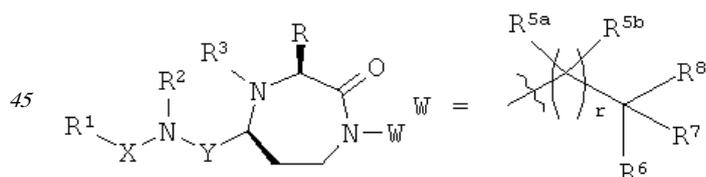


Таблица 1:

Идентичность соединений							
Сдн.	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W	
5	14	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	25	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	31	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	33	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CN <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	37	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-фенилбутил
10	38	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
	39	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-фенилбутил
	49	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	50	2-нафтилсульфонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	54	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
15	60	6-бром-2-нафтоил	Me	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	62	6-бром-2-нафтоил	H	Me	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	63	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	64	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	65	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
20	67	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NHMe	2,2-дифенилэтил
	71	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHMe	2,2-дифенилэтил
	79	ацетил	H	H	(S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	81	Ac-L-His	H	H	(S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	83	пропилоксикарбонил	H	H	(S)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
25	85	ацетил	H	H	(R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	86	Ac-L-His	H	H	(R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	87	пропилоксикарбонил	H	H	(R)-CHCH <sub>2</sub> -(2-нафтил)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	105	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	106	4-бифенилкарбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
30	107	индол-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	108	4-бифенилкарбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	109	индол-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	110	2-нафтилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	111	1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	112	хинолин-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	113	хиноксалин-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	114	изохинолин-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	115	бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	116	хинальдоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
35	117	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1-нафтилметил
	118	2-нафтилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1-нафтилметил
	119	1-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1-нафтилметил
	120	индол-3-ацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	1-нафтилметил
	121	4-бифенилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2-нафтилметил
40	122	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2-нафтилметил
	123	2-нафтилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2-нафтилметил
	124	1-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2-нафтилметил
	125	1-нафтилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2-нафтилметил
	126	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

	127	S-Tic	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	128	R-Tic	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	129	2-бензофурананоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
5	130	R-Tic	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NHMe	2,2-дифенилэтил
	131	S-Tic	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	132	2-бензофураноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	133	индан-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	134	R-Tic	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
10	135	бензотиофен-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	136	2,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	137	2,5-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	138	бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	139	циклогексаноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
15	140	3-феноксibenзоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	141	4-феноксibenзоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	142	индол-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	143	3-фенил-пропаноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	144	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	145	4-трет-бутилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
20	146	2,4-диметоксибензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	147	циклогексилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	148	пиперонилоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	149	бензимидазол-5-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	150	бензотриазол-5-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
25	151	циклопентаноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

Сдн.	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W	
	152	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	153	транс-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
30	154	3,5-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	155	2,4-дихлор-фенилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	156	1-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	157	3,4-дихлор-фенилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	158	6-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
35	159	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	160	2,4-дихлор-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	161	адамantan-1-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	162	феноксиацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	163	3-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
40	164	4-бромбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	165	S-бензодиоксан-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	166	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	167	3-(2-тиенил)акрилоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	168	R-бензодиоксан-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
45	169	4-гидроксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	170	2-метоксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	171	4-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	172	2-трифторметил-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	173	3-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

5	174	альфа-метил циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	175	транс-2-фенилциклопропан-1-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	176	2,4-дихлор-феноксиацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	177	3-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	178	1,3-бензотиазол-6-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	179	5-фенил-2-фурил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
10	180	3-метоксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	181	6-бром-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	182	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	фенэтил
	183	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3,4-дихлорфенэтил
15	184	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,4-дихлорфенэтил
	185	бензотиафен-5-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	186	3-метил-2-фенил-пиразол-4-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	187	4-метоксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	188	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	189	2-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	190	2-гидроксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

	Сдн.	RIX	R2	R3	Y	R	W
20	191	3-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	192	3-трифторметилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	193	3-гидроксициннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	194	2-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
25	195	2-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	196	альфа-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	197	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	4-пиперидинил	2,2-дифенилэтил
	198	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (4-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
30	199	4-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	200	4-трифторметил-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	201	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилпропил
	202	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексанметил
35	203	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	1-адамантан-метил
	204	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-1,1-дифенил-2-пропил
	205	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(R)-1,1-дифенил-2-пропил
	206	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексил
40	207	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(R)-1,1-дифенил-1-фтор-2-пропил
	208	2,6-дифторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	209	2-хлор-6-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	210	4-бромциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
45	211	4-этоксидиннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	212	6-бромнафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	213	транс-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	214	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	215	1,4-диметокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	216	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)N(Me) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	217	6-гидрокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	218	6-амино-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

5	219	4-Ме циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	220	4-фтор циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	221	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	222	2-этилгексаноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	223	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	224	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	225	2-этилгексаноил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	226	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(циклогексил)	2,2-дифенилэтил
	227	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2-нафтил
10	228	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(9-флуоренил)метил
	229	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (3-пиридинил)	2,2-дифенилэтил
	230	2-нафтомоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (4-пиридинил)	2,2-дифенилэтил
	231	4-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(циклогексил)	2,2-дифенилэтил

Сдн.	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W	
15	232	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	233	2,4-дифторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	234	4-цианоциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	235	3-(2-нафтил)акрилоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
20	236	4-фтор-феноксиацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	237	5-(4-хлорфенил)-2-фуроил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	238	4-(пиррол-1-ил)-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	239	2-оксо-1-фенил-пирролидин-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
25	240	5-(4-хлорфенил)-изоксазол-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	241	5-(2-фурил)-изоксазол-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	242	2-фенил-4-тиазолкарбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	243	4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
30	244	3-метил-2-фенил-пиразол-4-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	245	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексанэтил
	246	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2-норборнанэтил
	247	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-бис(4-метоксифенил)этил
	248	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHCH <sub>2</sub> Ph	2,2-дифенилэтил
35	249	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH(циклопентил)	2,2-дифенилэтил
	250	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH(циклобутил)	2,2-дифенилэтил
	251	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(циклобутил) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	252	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	бензил
40	253	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2,2-бис(4-фторфенил)этил
	254	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2-нафталинметил
	255	3-(5-метил-2-тиенил)-акрилоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	256	5-фенил-пиразол-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	257	4-фторциннамоил	Me	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	258	4-фторциннамоил	H	Me	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
45	259	4-(3-метил-5-оксо-2-пиразолин-1-ил)бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	260	4-бромциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	261	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пирролидинил)	2,2-дифенилэтил
	262	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил

	263	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	264	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пирролидинил)	2,2-дифенилэтил
	265	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-азетидинил)	2,2-дифенилэтил
5	266	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	1-нафталинметил
	267	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2-(2-нафтил)этил
	268	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NHCOMe

	Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
10	269	транс-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	270	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	271	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
15	272	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)-NHCOcBu
	273	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)-NHCOcHex
	274	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	275	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
20	276	4-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	277	4-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	278	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	279	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	280	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	281	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
25	282	транс-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	283	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> MH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	284	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	285	3,4-диметилбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	286	транс-циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	287	4-фторциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	288	4-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
30	289	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3,5-диметилбензил
	290	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NHCOPh
	291	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(R)-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NHCOPh
	292	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)OMe
35	293	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)OnPr
	294	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)OBn
	295	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)Оаллил
	296	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	2,2-дифенилэтил
40	297	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	2,2-дифенилэтил
	298	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	299	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	300	4-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	2,2-дифенилэтил
	301	4-метилциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCO(циклогексил)	2,2-дифенилэтил
	302	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)OPh
45	303	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)CO <sub>2</sub> Et
	304	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	305	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3,5-диметил-циклогексилметил
	306	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(циклогексил)	2,2-дифенилэтил
	307	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> (циклогексил)	2,2-дифенилэтил
	308	бензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил

309	3,4-дихлорбензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
310	2-нафтоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
311	бензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил

5	Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
	312	3,4-дихлорбензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	313	2-нафтоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	314	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)CONMe <sub>2</sub>
	315	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> циклогексил	2,2-дифенилэтил
10	316	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> циклогексил	2,2-дифенилэтил
	317	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO(1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	318	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO(1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	319	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2,2-дифенилэтил
	320	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	2,2-дифенилэтил
15	321	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> циклогексил	2,2-дифенилэтил
	322	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> циклогексил	2,2-дифенилэтил
	323	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	2,2-дифенилэтил
	324	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	2,2-дифенилэтил
	325	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
20	326	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	327	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3-хлор-5-фторбензил
	328	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3,5-дифторбензил
	329	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3-хлор-5-фторбензил
	330	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дифторбензил
25	331	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,5-дихлорбензил
	332	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,6-дихлорбензил
	333	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-диметоксibenзил
	334	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2-хлорбензил
	335	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,3-дихлорбензил
30	336	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2,4-дихлорбензил
	337	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,4-дихлорбензил
	338	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3-фтор-5-метилбензил
	339	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3-фтор-5-(трифторметил)-бензил
	340	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	4-хлорбензил
35	341	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2-фенилбутил
	342	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	1-(1-фенил-циклогексил)-метил
	343	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
	344	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
	345	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
40	346	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	347	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	348	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	349	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	350	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
45	351	4-хлор-3-фтор-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	352	4-хлор-3-метил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	353	3-хлор-4-фтор-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил

Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
-----	------------------	----------------	----------------	---	---	---

5	354	3-хлор-4-метил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	355	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	356	2-нафтоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (1-пирролидинил)	2,2-дифенилэтил
	357	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-бис(трифторметил)-бензил
	358	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3-хлорбензил
10	359	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2-фенилбутил (смесь изомеров)
	360	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)CON[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ]
	361	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(Ph)CONHPh
	362	3,4-дихлорбензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	363	3,4-дихлорбензоил	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
15	364	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	365	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	366	4-хлорциннаМоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил
	367	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
	368	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
20	369	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-фенилбутил
	370	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-фенилбутил
	371	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пирролидинил)	3,5-дихлорбензил
	372	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (1-пирролидинил)	3,5-дихлорбензил
	373	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(S)-(3-метилфенэтил
25	374	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(R)-(3-метилфенэтил
	375	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	376	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	377	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-диэтинилбензил
	378	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
30	379	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
	380	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-фенилбутил
	381	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-фенилбутил
	382	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
	383	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил
35	384	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пирролидинил)	2,2-дифенилэтил
	385	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	386	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	387	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
	388	6-бром-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этилбутил
40	389	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	390	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	391	6-бром-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этилбутил
	392	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-диметил-циклогексил
	393	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-диметил-циклогексил
45	394	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-диметил-циклогексил
	Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
	395	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	396	6-фтор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил
	397	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пирролидинил)	2,2-дифенилэтил



	442	4-хлорциннамоил	H	H	C (Me) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил	
	443	4-хлорциннамоил	H	H	C (Me) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил	
5	444	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(R)-2-(4-хлор-фенил)пропил	
	445	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-(4-хлор-фенил)пропил	
	446	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-(4-хлор-фенил)пропил	
	447	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(8)-2-(4-хлор-фенил)пропил	
10	448	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(фенил)CH <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	449	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	450	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-морфолинил)	(S)-2-фенилбутил	
	451	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(фенил)	(S)-2-фенилбутил	
	452	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(бензил)	(S)-2-фенилбутил	
15	453	4-хлорциннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (2-NH <sub>2</sub> -Ph)	2,2-дифенилэтил	
	454	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	455	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CH <sub>3</sub> -пиперазин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил	
	456	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-фенилпентил	
	457	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилпентил	
20	458	p-трифторметил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил	
	459	p-трифторметил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил	
	460	m-трифторметил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил	
	461	m-трифторметил-бензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,2-дифенилэтил	
	462	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил	
25	463	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил	
	464	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	465	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	466	2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (2-NH <sub>2</sub> -Ph)	2,2-дифенилэтил	
	467	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(бензил)CH <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил	
30	468	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (пиперазин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил	
	469	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(n-пентил)CH <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил	
	470	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]	(S)-2-фенилбутил	
	471	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CH <sub>3</sub> -пиперидин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил	
	472	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	4-пиперидинил	(S)-2-фенилбутил	
	473	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	1-изопентил-4-пиперидинил	(S)-2-фенилбутил	
35								
		Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
	474		6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил
	475		6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> iPr	(S)-2-фенилбутил
40	476		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,5-Ме <sub>2</sub> -пиперидин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил
	477		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-ОН-пиперидин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил
	478		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-CO <sub>2</sub> H-пиперидин-1-ил)	(S)-2-фенилбутил
	479		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -]	(S)-2-фенилбутил
	480		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> [(S)-2-Ме-пиперидин-1-ил]	(S)-2-фенилбутил
	481		3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(tBu)CH <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил
45	482		2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (2-(пиперидин-1-ил)фенил)-	2,2-дифенилэтил
	483		2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CON(Me)nBu	(S)-2-фенилбутил
	484		2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHcHex	(S)-2-фенилбутил
	485		6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	1-этил-пиперидин-4-ил	(S)-2-фенилбутил
	486		3,4-дихлорбензил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил

487	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
488	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NHMe	(S)-2-фенилбутил	
489	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(P)-2-изопропилбутил	
490	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(S)-2-изопропилбутил	
5	491	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(P)-2-изопропилбутил
492	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-изопропилбутил	
493	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	S-CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
494	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	R-CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
495	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
10	496	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил
497	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,5-дихлорбензил	
498	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил	
499	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	S-CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )(1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил	
500	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	R-CH <sub>2</sub> C(Me <sub>2</sub> )(1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил	
15	501	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(R)-2-изопропилбутил
502	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	(S)-2-изопропилбутил	
503	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-изопропилбутил	
504	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-изопропилбутил	
505	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHex	(S)-2-фенилбутил	
20	Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
506	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	nHex	(S)-2-фенилбутил	
507	6-карбокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,2-дифенилэтил	
508	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(=NH)NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
25	509	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	(S)-2-фенилбутил
510	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	(S)-2-фенилбутил	
511	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	(S)-2-фенилбутил	
512	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	iBu	(S)-2-фенилбутил	
30	513	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этил-3-метил-бут-3-енил
514	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этил-3-метил-бут-3-енил	
515	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этил-3-метил-бут-3-енил	
516	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-этил-3-метил-бут-3-енил	
517	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-этил-3-метил-бут-3-енил	
35	518	4-бифенилкарбоксил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексанметил
519	индол-3-ацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексанметил	
520	3-хинолинкарбоксил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	циклогексанметил	
521	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4,4-дифтор-1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил	
40	522	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	(S)-2-фенилбутил
523	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,3-дифтор-1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил	
524	3,4-дихлорбензил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил	
525	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-циклопропилбутил	
526	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-циклопропилбутил	
527	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-циклопропилбутил	
45	528	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-]	(S)-2-фенилбутил
529	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил	
530	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(Me)CF <sub>3</sub>	(S)-2-фенилбутил	
531	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N[-COC(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-]	(S)-2-фенилбутил	

532	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N[-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -]	(S)-2-фенилбутил
533	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCONHiPr	(S)-2-фенилбутил
534	4-бифенилкарбокисильный	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
535	2-фенилтиазол-4-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
536	4-хлор-бифенил-2-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил

Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
537	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Ac)iPr	(S)-2-фенилбутил
538	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NHiPr	(S)-2-фенилбутил
539	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NC(=NH)NH <sub>2</sub>	(S)-2-фенилбутил
540	2,4-дихлорфенилацетил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
541	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,4-дихлорбензил
542	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,4-дихлорбензил
543	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me	2,4-дихлорбензил
544	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> (4-Me-Ph)	2,4-дихлорбензил
545	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(S)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO-CH(iPr)NH <sub>2</sub>	2,4-дихлорбензил
546	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,4-дихлорбензил
547	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,4-дихлорбензил
548	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-(3-тиенил)бутил
549	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-(3-тиенил)бутил
550	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-(3-тиенил)бутил
551	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этил-2-метилбутил
552	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этил-2-метилбутил
553	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-морфолинил)	2,2-дифенилэтил
554	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-морфолинил)	(S)-2-фенилбутил
555	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-морфолинил)	3,5-дихлорбензил
556	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-морфолинил)	3,5-дихлорбензил
557	(4-хлор-бензил)NHCO	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
558	3,4-дихлорбензил + MeCO	Ac	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
559	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-этил-2-метилбутил
560	3,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2-этил-2-метилбутил
561	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	2,3,5-трихлорбензил
562	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> iPr	(S)-2-фенилбутил
563	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> nBu	(S)-2-фенилбутил
564	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	1-iPr-4-пиперидинил	(S)-2-фенилбутил
565	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(R)-2-фенилбутил
566	5-(4-хлорфенил)-изоксазол-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
567	2,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил

Сдн	R <sup>1</sup> X	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R	W
568	6-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
569	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
570	1-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
571	4-(трифтор-метокси)циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
572	5-(4-хлорфенил)-изоксазол-3-карбонил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
573	2,4-дихлорбензоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
574	4,5-дихлорфгалоил	R1	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил
575	3-фтор-4-(трифтор-метокси)циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	3,5-дихлорбензил

576	6-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
577	1-метокси-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
578	3-фтор-4-(трифтор-метокси) циннамоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил
579	6-хлор-2-нафтоил	H	H	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-пиперидинил)	(S)-2-фенилбутил

5

Таблица 2:

Синтез соединений					
Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>1</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
14	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
25	Схема 1	Вос-Gly-OH	Cbz-L-Asp[(NMe)OMe]-OH	Схема 4	восстановление до ацетальдегида, затем восстановительное аминирование
31	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
33	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
37	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
38	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
38	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
39	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
49	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
50	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Вос-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
54	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3

10

15

20

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>1</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
60	Схема 1	Cbz-Sar	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
62	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 3	снять P1 защитные группы, R1 ацилировать, кольцо метилировать, снять P3 защитные группы
63	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 4	снятие защитной группы P3
63	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
64	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
65	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
67	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, гуанилирование
79	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
81	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
83	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
85	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
86	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
87	Схема 1	Alloc-β-(2-нафтил)-L-Ala	Вос-L-Arg-(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
105	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 5	снятие защитной группы P3, гуаниденилирование, снятие защитных групп
105	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -Оаллил	Схема 4	снятие защитной группы P3
105	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Вос-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
105	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
106	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 4	снятие защитной группы P3
107	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 4	снятие защитной группы P3
108	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 5	снятие защитной группы P3, гуаниденилирование, снятие защитных групп
109	Схема 2	Вос-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-Оаллил	Схема 5	снятие защитной группы P3, гуаниденилирование, снятие защитных групп

25

30

35

40

45

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>1</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
------	----------	--	---	-------------------------	---------------





		202	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		203	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		204	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		205	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
5		206	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		207	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		208	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		209	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		210	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
10		211	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		212	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		213	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		214	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		215	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		216	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
15		217	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		218	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		219	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		220	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		221	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		222	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
20		223	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		224	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, гуанидини- лирование
		225	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстано- вительное алкилирование
		226	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		227	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
25		228	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстано- вительное алкилирование
		229	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-3-пиридилAla- OH	Схема 3	нет

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
30		230	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-4-пиридилAla- OH	Схема 3	нет
		231	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстано- вительное алкилирование
		232	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Lys(i-Pr)Fmoc- OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
35		233	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		234	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		235	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		236	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		237	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		238	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
40		239	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		240	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		241	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		242	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		243	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
		244	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
45		245	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		246	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		247	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
		248	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстано- вительное алкилирование
		249	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстано- вительное алкилирование

5	250	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	251	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	252	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	253	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	254	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	255	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>1</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
10	256	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	257	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	258	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снять P1 защитные группы, R1 ацилировать, кольцо метилировать, снять P3 защитные группы
	259	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	260	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	15	261	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4
262		Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
262		Схема 1	Boc-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, диалкилирование
20	263	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	263	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	264	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	265	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
25	266	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	267	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	268	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	269	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	270	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
30	271	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	272	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	273	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	274	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	275	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
35	276	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	276	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	277	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	277	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	40	278	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4
279		Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
279		Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
45	280	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	281	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	282	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	283	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	284	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	285	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом

5	286	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	287	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	288	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	289	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	290	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	291	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	292	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	293	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	294	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	295	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
10	296	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Схема 4	нет

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
15	297	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	Схема 4	нет
	298	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Схема 4	нет
	299	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	Схема 4	нет
20	300	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем ацилирование
	301	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем ацилирование
	302	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	303	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	304	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
25	305	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	306	Схема 1	Gbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем ацилирование
	307	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем ацилирование
	308	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	309	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
30	310	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	311	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	312	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	313	Схема 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	314	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы R5 и амидирование, затем снятие защитной группы P3
35	315	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Схема 4	нет
	316	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	Схема 4	нет
	317	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-пиперидинил)-OH	Схема 4	нет
40	318	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-пиперидинил)-OH	Схема 4	нет
	319	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Схема 4	нет
	320	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	Схема 4	нет
	321	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Схема 4	нет
	322	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	Схема 4	нет
	323	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Схема 4	нет
	324	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	Схема 4	нет

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
45	325	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	326	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	327	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	328	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3



Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
5	368	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	369	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	370	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	371	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	372	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
10	373	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	374	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	375	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 3	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	376	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	377	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
15	378	Схема 1	Вoc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	379	Схема 1	Вoc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	380	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	381	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	382	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
20	383	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	384	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	385	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	386	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	387	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
30	388	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	389	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	390	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	391	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	392	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
35	393	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	394	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	395	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	396	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	397	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
40	398	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, алкилирование
	399	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, алкилирование
	400	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, алкилирование
	401	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	402	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
45	403	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	404	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, алкилирование
	405	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3

406	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
407	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
408	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3

5	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	409	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	410	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	411	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, ацилирование
10	412	Схема 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-пиридил)-1-Ala-Оаллил	Схема 4	нет
	413	Схема 1	2-нафтойный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	414	Схема 1	2-нафтойный-61y-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	415	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
15	416	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	417	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	418	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	419	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
20	420	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	421	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, ацилирование
	422	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	423	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, конденсация
25	424	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, конденсация, восстановление
	425	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	426	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
30	427	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	428	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	429	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
35	430	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	431	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	432	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
40	433	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	434	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, амидирование
	435	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, амидирование
	436	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Вoc-L-Gln(пиперидил)-OH	Схема 4	нет
45	437	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Вoc-L-Gln(пиперидил)-OH	Схема 4	нет
	438	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	439	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Вoc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом

5	440	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	441	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	442	Схема 1	Woc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	443	Схема 1	Woc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	444	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
	445	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
10	446	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	447	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	448	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
15	449	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	450	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	451	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
20	452	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	453	Схема 1	Fmoc-Gly-OH	Woc-L-(2-NO <sub>2</sub> )-Phe-OH	Схема 5	гидрирование азота
	454	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	455	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
25	456	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	457	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	458	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
30	459	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	нет
	460	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	461	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	нет
	462	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование

	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
35	463	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	464	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	465	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 3	снятие защитной группы P3
40	466	Схема 1	Fmoc-Gly-OH	Woc-L-(2-NO <sub>2</sub> )-Phe-OH	Схема 4	гидрирование азота
	467	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	468	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	469	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
45	470	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	471	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	472	Схема 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Вос-пиперидин-4ил)-D,L-Gly-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	473	Схема 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Вос-пиперидин-4ил)-D,L-Gly-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	474	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Woc-L-Nle-OH	Схема 4	нет

	475	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	Схема 4	нет
	476	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	477	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
5	478	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	479	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	480	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование

10		Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	481	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	482	Схема 1	Fmoc-Gly-OH	Вос-L-(2-N02)-Phe-OH	Вос-L-(2-N02)-Phe-OH	Схема 5	гидрирование азота затем диалкилирование алкилдибромидом
	483	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Вос-L-Gln(Me, nBu)-OH	Вос-L-Gln(Me, nBu)-OH	Схема 4	нет
15	484	Схема 1	2-нафтольный-Gly-OH	Вос-L-Gln(chex)-OH	Вос-L-Gln(chex)-OH	Схема 4	нет
	485	Схема 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1-(1-Вос-пиперидин-4-ил)-D,L-Gly-OH	N-Fmoc-1-(1-Вос-пиперидин-4-ил)-D,L-Gly-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	486	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, алкилирование
	487	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, алкилирование
20	488	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, алкилирование
	489	Схема 1	Вос-Gly-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Схема 4	восстановление P3 в амин
	490	Схема 1	Вос-Gly-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Схема 4	восстановление P3 в амин
	491	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	492	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
25	493	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
	494	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
	495	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	496	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем восстановительное алкилирование
30	497	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	498	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование
	499	Схема 1	Вос-Gly-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Схема 4	восстановление P3 в амин затем диалкилирование алкилдибромидом
	500	Схема 1	Вос-Gly-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Cbz-DL-γ-нитро-Leu-OH	Схема 4	восстановление P3 в амин затем диалкилирование алкилдибромидом
35	501	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3

		Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> H-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	502	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	503	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
40	504	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
	505	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoCha-OH	Fmoc-L-HoCha-OH	Схема 4	нет
	506	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-2-аминооктановая кислота	Fmoc-L-2-аминооктановая кислота	Схема 4	нет
	507	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, алкилирование
45	508	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, алкилирование
	509	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Вос-L-5-HO-Nle-OH	Вос-L-5-HO-Nle-OH	Схема 4	нет
	510	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	Схема 4	нет
	511	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Вос-L-HoSer(Bzl)-OH	Вос-L-HoSer(Bzl)-OH	Схема 4	нет

	512	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Leu-OH	Схема 4	нет
	513	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	514	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
5	515	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	516	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
	517	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, диалкилирование алкилдибромидом
	518	Схема 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz)z-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	519	Схема 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
10	520	Схема 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) <sub>2</sub> -OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	521	Схема 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
	522	Схема 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановление
	523	Схема 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	Схема 4	превращение P3 в альдегид, затем восстановительное аминирование
15						
	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	524	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5; восстановительное алкилирование для R1X	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	525	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
20	526	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	527	Схема 1	Gbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	528	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Схема 4	снятие защитной группы P3, диацилирование ангидридом
	529	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-citrulline-OH	Схема 4	нет
25	530	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Схема 4	снятие защитной группы P3, восстановительное алкилирование
	531	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Схема 4	снятие защитной группы P3, диацилирование ангидридом
	532	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	533	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем ацилирование изоцианатом
30	534	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	535	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
	536	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
35	537	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем восстановительное алкилирование, затем ацетилирование
	538	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем восстановительное алкилирование
	539	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем гуанилирование
40						
	Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U
	540	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, гуаниднилирование, снятие защитных групп
	541	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3
	542	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
45	543	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем сульфонилирование
	544	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем сульфонилирование
	545	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, ацилирование, снятие защитных групп

5	546	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ
	547	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	548	Схема 1	N-(6-Cl-2-нафтойный)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы РЗ
	549	Схема 1	N-(6-Cl-2-нафтойный)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	550	Схема 1	N-(6-Cl-2-нафтойный)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 3	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	551	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ
10	552	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	553	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	554	Схема 1	Gbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	555	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
15	556	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
20	557	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5, применение изоцианата для R1X	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	558	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5; восстановительное алкилирование, затем ацетилирование для R1X и R2	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	559	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ
	560	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
25	561	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	562	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем сульфонилирование
	563	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем ацилирование с хлорформатом
30	564	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-DL-2-(1-Вос-4-пиперидил)-Gly-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем восстановительное алкилирование кетоном
	565	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	566	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
35	567	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	568	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	569	Схема 1	Cbz-[ <sup>15</sup> N,1,2- <sup>13</sup> C <sub>2</sub> ]Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 4	снятие защитной группы РЗ, затем восстановительное алкилирование, затем ацетилирование
40	570	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	571	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом

Сдн.	Путь к А	Схема 1: VN(R <sup>2</sup> )-Y-CO <sub>2</sub> H	P <sup>2</sup> NH-CH(U)-CO <sub>2</sub> H	Превращение А в продукт	модификация U	
45	572	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	573	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	574	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом
	575	Схема 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Вос)-OH	Схема 5	снятие защитной группы РЗ, затем диалкилирование алкилдибромидом

576	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
577	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
578	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 5	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
579	Схема 1 с обменом D <sub>2</sub> O во время снятия защитной группы Fmoc и восстановление NaBD <sub>3</sub> CN	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем восстановительное алкилирование, затем ацетилирование
580	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
581	Схема 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
582	Схема 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
583	Схема 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
584	Схема 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом
585	Схема 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	Схема 4	снятие защитной группы P3, затем диалкилирование алкилдибромидом

Пример 102 - испытание радиолигандного связывания человеческого MC5R

Оценка связывания соединения с человеческим MC5R (hMC5R) посредством

перемещения <sup>125</sup>I-меченого NDP-MSH рецепторного лигандного пептида осуществили в основном, как описано в спецификациях, выпускаемых Perkin Elmer для сопровождения их замороженных hMC5R мембран (Perkin Elmer номер по каталогу RBXMC5M400UA).

[<sup>125</sup>I] NDP-MSH: меченный радиоактивной меткой собственного производства и очищенный посредством ВЭЖХ:

Na<sup>125</sup>I (0,5 мКи, 17,4 Ки/мг) добавили к 50 мкл фосфата натрия (50 мМ, pH 7,4) в пробирке Эппендорфа, предварительно покрытой IODOGEN. После инкубации в течение 10 минут фосфатный буфер, содержащий йод, добавили к NDP-MSH (10 мкл в 1 мг/мл) в отдельной пробирке Эппендорфа. Ее инкубировали в течение еще 10 мин.

Йодированный NDP-MSH очистили посредством ВЭЖХ на Zorbax SB 300 колонке при помощи растворителя А: 0,05% TFA и растворителя В: 90% ацетонитрил 0,045% TFA с линейным градиентом, 0-67% В в течение 60 минут. <sup>125</sup>I NDP-MSH элюировался в 52 минуты после немеченого исходного материала (48 минут) и был подсчитан и хранился в морозильной камере. Его применяли не позднее 48 часов в качестве радиоактивного распада и разложения лиганда, что приводило к значительно уменьшенному специфическому связыванию, наблюдаемому через 72 часа.

Реактивы:

Инкубационный буфер; 25 мМ HEPES(N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота)-KOH (pH 7,0), 1,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgSO<sub>4</sub>, 0,1 М NaCl, 1 мМ 1,10-фенантролин и 1 таблетка протеазного ингибитора Complete™/100 мл (Roche, номер по каталогу 1873580) замороженные мембраны ПМС5 Perkin Elmer: номер по каталогу RBXMC5M400UA, 0,4 мл/пробирка; 400 микроиспытаний/пробирка, 0,78 мг/мл концентрация белка Пробирки замороженных мембран быстро размораживали непосредственно перед применением, разбавляли связывающим буфером и встряхивали. Держали ресуспендированные мембраны на льду до тех пор, пока их не добавили в лунки планшета.

Протокол связывания для 400 микроиспытаний на пробирку:

Испытания осуществляли в 96 луночных полипропиленовых планшетах. Мембраны

(0,78 мкг/40 мкл 1:40 разведение в инкубационном буфере) добавили к [<sup>125</sup>I] NDP-MSH (0,84 нМ; 2200 Ки/ммоль) и тестовым соединениям в общем объеме 140 мкл. Их инкубировали в течение 1 часа при 37°C. Неспецифическое связывание определяли с помощью 3 мМ NDP-MSH. Планшеты профильтровали при помощи Tomtec харвестера клеток с GF/A фильтрами (Wallac) (предварительно пропитанные в 0,6% полиэтиленимине) и промыли три раза 1,0 мл ледяного промывочного буфера (вышеупомянутый инкубационный буфер без 1,10-фенантролина и таблетки протеазного ингибитора Complete™). Фильтры высушили в 37°C печи, поместили в мешок для образцов и добавили 5 мл Betaplatescint (Wallac). Полученные фильтры подсчитали в кассетах в Microbeta Trilux (Wallac) в течение 1 мин. Неспецифическое связывание только при 5%. Анализ данных осуществили при помощи GraphPad Prism 4, задействовав конкурентное связывание с односайтовой моделью и постоянным коэффициентом Хилла. Использовали следующее уравнение:  $Y = \text{Нижнее значение} + (\text{Верхнее значение} - \text{Нижнее значение}) / 10^{(X - \log EC_{50})}$ , где  $X = \log(\text{концентрация})$  и  $Y = \text{связывание}$  для соответствия с данными.

Пример 103 - Идентификация предпочтительного диастереомера для связывания с MC5R

Четыре диастереомера одного набора заместителей протестировали на связывание в испытании hMC5R, как в Примерах 102, как перечислено в Таблице 3.

Сдн.	стереохимия	Человеческий MC5R IC <sub>50</sub> (нМ)
102	(3R,5S)	3500
103	(3R,5R)	500
104	(3S,5R)	1500
105	(3S,5S)	56

Как можно видеть 3S, 5S изомер почти в десять раз активнее, чем следующий самый активный изомер и существенно активнее, чем другие два возможных изомера. Этот непредвиденно высокий уровень дифференциальной активности и, следовательно, специфичности (S,S) диастереоизомера был непредвиденным и не предсказуем из знания hMC5R или его ранее известных лигандов.

Пример 104 - Активность выбранных соединений: связывание hMC5R

Типичные соединения данного изобретения были протестированы на связывание в испытании hMC5R, как в Примере 102, как перечислено в Таблице 4. Соединения были протестированы как их трифторацетат или гидрохлоридные соли, или как их свободное основание.

Таблица 4:

Свойства соединений

$x = <10 \text{ мкМ}$ ;  $xx = <1 \text{ мкМ}$ ,  $xxx = <100 \text{ нМ}$ ,  $xxxx = <10 \text{ нМ}$

Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	MC5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
14	556,2	5,74	XXX
25	595,3	6,22	XXX
31	539,3	5,92	XX
33	599,4	6,31	XXXX
37	473,4	5,59	XXX
38	541,3	5,78	XXX
39	541,3	5,67	XXX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	49	499,3	5,77	XX
	50	613,5	5,89	X
	54	425,7	5,27	XX
	60	629,4	6,27	X
5	62	629,3	6,22	XX
	63	535,3	5,76	XX
	64	603,3	6,04	XXX
	65	577,2	5,97	XXX
	67	591,3	5,94	XXXX
	71	549,3	5,93	XX
10	79	606,4	6,033	X
	81	743,4	5,489	XX
	83	650,3	6,524	XX
	85	606,2	6,008	X
	86	743,5	5,410	XX
	87	650,4	6,424	X
15	102	577,4	5,775	X
	103	577,5	5,750	XX
	104	577,5	5,783	X
	105	577,3	5,79	XXX
	106	561,4	6,05	XX
	107	524,3	5,63	XX
20	108	603,3	6,11	XXX
	109	566,2	5,65	XX
	110	591,2	5,82	XX
	111	581,3	5,95	XXX
	112	578,3	5,26	XXX
	113	579,3	5,52	XX
25	114	578,3	5,72	XX
	115	527,3	5,41	XX
	116	578,3	5,78	XX
	117	509,2	5,51	XX
	118	523,3	5,56	X
	119	523,2	5,51	X
30	120	512,3	5,10	X
	121	549,4	5,96	XX
	122	509,2	5,56	XX
	123	523,4	5,63	X
	124	509,2	5,41	X

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
35	125	523,3	5,68	X
	126	549,3	5,79	XX
	127	554,2	5,87	X
	128	554,2	5,87	XX
	129	539,1	5,58	X
40	130	596,5	5,87	X
	131	582,4	5,88	X
	132	567,4	5,62	X
	133	567,4	5,62	X
	134	582,4	5,88	XX
	135	583,4	5,86	XX
45	136	595,4	5,31	XXX
	137	595,4	5,87	XX
	138	527,2	5,33	XX
	139	533,3	5,54	X
	140	620,2	6,16	XXX
	141	620,2	6,21	XX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	142	566,3	5,70	XXX
	143	555,2	5,55	XX
	144	555,2	5,74	XXX
	145	583,4	6,21	XX
5	146	587,2	4,90	X
	147	547,4	5,78	XX
	148	571,2	5,34	XX
	149	567,1	4,48	X
	150	568,1	4,87	X
	151	519,5	5,23	X
10	152	595,4	5,92	XXX
	153	553,5	5,58	XXX
	154	595,4	5,95	XX
	155	609,4	5,88	XX
	156	607,5	5,96	XXX
	157	609,4	-	X
15	158	607,4	5,88	XXX
	159	579,3	5,83	XX
	160	621,3	6,22	XXX
	161	585,6	6,00	X
	162	557,4	5,50	X
	163	607,5	5,94	XX
20	164	607,2	5,69	XX
	165	585,4	5,64	XX
	166	557,3	6,06	XXX
	167	559,5	5,47	XXX
	168	585,5	5,58	XX
	169	569,5	5,17	XX
25	170	583,6	5,70	XX
	171	567,6	5,79	XXX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиоллиганд IC <sub>50</sub>
	172	621,4	6,01	XX
	173	571,5	5,65	XXX
30	174	567,5	5,50	XX
	175	567,5	5,37	XX
	176	625,5	5,81	XXX
	177	587,4	5,65	XXX
	178	584,5	4,84	XX
	179	593,4	5,60	XX
35	180	583,6	5,41	XX
	181	655,2	5,97	XXXX
	182	501,4	5,20	XX
	183	570,2	5,64	X
	184	570,2	5,66	XX
	185	583,5	5,43	XXX
40	186	607,3	5,28	XXX
	187	583,4	5,37	XXX
	188	595,6	5,64	XXX
	189	587,4	5,78	XX
	190	569,5	5,23	XX
	191	567,7	5,92	XXX
45	192	621,4	6,19	XX
	193	569,6	5,23	XX
	194	571,5	5,69	XXX
	195	567,5	5,98	XXX
	196	571,5	6,00	XX
	197	561,3	5,84	XX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	198	575,4	5,98	XX
	199	571,1	5,69	XXX
	200	621,3	6,19	XXX
	201	591,2	6,02	XX
5	202	493,3	5,41	XX
	203	545,2	5,91	XX
	204	591,3	5,88	XXX
	205	591,3	5,90	XX
	206	479,4	5,09	XX
	207	609,4	6,13	XX
10	208	589,3	5,69	XXX
	209	605,3	5,85	XXX
	210	631,4	6,09	XXXX
	211	597,4	5,89	XXX
	212	615,3	6,20	XXX
	213	511,3	5,63	XX
15	214	545,4	5,92	XXX
	215	637,6	6,15	XX
	216	605,5	5,94	XXX
	217	553,3	5,88	XXX
	218	592,4	4,99	X

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
20	219	525,3	5,79	XXX
	220	529,5	5,59	XXX
	221	553,5	5,87	XXX
	222	507,2	5,64	X
	223	513,5	5,68	XX
25	224	553,3	5,89	XXX
	225	549,7	5,87	XX
	226	617,4	6,21	XXX
	227	523,3	5,49	X
	228	575,5	5,72	X
	229	569,2	5,87	XX
30	230	569,2	5,83	X
	231	611,2	6,20	XXXX
	232	591,4	6,03	XXX
	233	547,5	5,70	XXX
	234	536,5	5,47	XX
	235	561,7	6,11	XX
35	236	533,5	5,53	XX
	237	585,5	6,23	XXX
	238	550,5	5,81	XXX
	239	568,5	5,45	X
	240	586,5	6,18	XXX
	241	542,5	5,57	XX
40	242	568,4	5,91	XX
	243	579,7	5,60	XX
	244	565,5	5,42	X
	245	506,4	5,73	XX
	246	519,3	5,78	XX
	247	637,5	5,84	X
45	248	624,3	6,28	XXX
	249	603,2	6,14	XXX
	250	589,4	6,04	XXX
	251	543,3	6,30	XXX
	252	487,2	5,13	X
	253	613,5	6,06	XXX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	254	537,4	5,66	X
	255	531,6	5,65	XX
	256	551,5	5,47	XX
	257	543,5	5,77	X
	258	543,5	5,66	XX
5	259	581,5	5,10	XX
	260	591,4	5,94	XXX
	261	599,4	5,99	XXX
	262	613,5	6,08	XXX
	263	521,4	5,85	XX
	264	589,3	5,81	XXX
10	265	575,5	5,79	XXX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
	266	537,2	5,61	X
	267	551,4	5,70	X
	268	558,4	4,86	X
15	269	579,6	5,73	XXX
	270	581,4	5,84	XXX
	271	621,2	6,07	XXX
	272	598,6	5,27	XX
	273	626,7	5,64	X
	274	507,3	6,35	XX
20	275	517,4	6,51	XXX
	276	515,3	5,18	XXX
	277	511,4	5,81	XXX
	278	575,3	6,71	XXX
	279	585,4	6,83	XXXX
	280	539,3	5,87	XX
25	281	499,5	5,62	XX
	282	497,6	5,58	XX
	283	531,4	5,89	XXX
	284	607,3	6,29	XXXX
	285	567,3	5,99	XXX
	286	565,4	5,93	XXX
30	287	583,5	6,02	XXXX
	288	579,6	6,18	XXX
	289	515,3	5,58	XX
	290	620,5	5,44	XX
	291	620,5	5,38	X
	292	531,5	5,22	XX
35	293	559,5	5,74	XX
	294	607,4	6,06	XX
	295	557,4	5,61	XX
	296	534,4	7,27	XX
	297	544,5	7,42	XX
	298	559,4	6,59	XX
40	299	549,4	6,42	XX
	300	567,3	6,52	XX
	301	635,5	7,34	XX
	302	593,5	6,02	XXX
	303	573,4	5,47	XX
	304	481,4	5,47	XX
45	305	521,5	6,10	XXX
	306	641,4	7,38	XX
	307	655,3	7,59	XX
	308	485,3	5,17	X
	309	553,3	5,82	XX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

310	535,3	5,72	XX
311	553,5	5,39	X
312	621,2	6,06	XX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
5	313	603,4	5,94	XX
	314	572,3	4,91	X
	315	574,5	7,69	XX
	316	584,5	7,83	XX
	317	617,7	7,04	XX
10	318	627,5	7,11	XXX
	319	582,3	7,44	XX
	320	592,4	7,55	XX
	321	588,4	8,00	XX
	322	598,4	8,15	XX
15	323	568,1	7,28	XX
	324	578,3	7,45	XX
	325	519,2	5,93	XX
	326	511,2	5,94	XXX
	327	540,3	5,61	XX
20	328	523,2	5,37	XX
	329	498,4	5,49	XX
	330	481,5	5,27	X
	331	514,3	5,52	X
	332	514,2	5,42	X
25	333	505,4	5,27	X
	334	480,3	5,33	X
	335	514,4	5,65	X
	336	514,4	5,62	XX
	337	514,3	5,63	X
30	338	477,3	5,35	X
	339	531,5	5,65	X
	340	480,4	5,38	X
	341	487,2	5,55	XX
	342	527,3	5,96	XX
35	343	587,2	6,33	XXX
	344	567,3	6,12	XXX
	345	577,2	6,31	XXXX
	346	443,2	5,43	XX
	347	435,3	5,46	XX
40	348	503,1	5,58	XX
	349	511,4	5,73	XXX
	350	493,7	5,71	XXX
	351	427,3	5,04	X
	352	423,4	5,28	X
45	353	427,3	5,13	X
	354	423,3	5,32	X
	355	489,4	6,42	XX
	356	589,4	5,92	XX
	357	581,3	6,03	X
	358	480,4	5,33	X
	359	555,4	5,81	XXX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
	360	612,6	5,49	X
	361	620,5	-	X
	362	595,4	6,12	XX
	363	637,2	6,30	X

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	364	505,1	6,46	XX
	365	485,2	6,26	XX
	366	491,2	5,69	XX
	367	573,1	6,07	XX
5	368	565,2	6,88	XXX
	369	491,2	5,69	XX
	370	483,4	5,77	XXX
	371	559,1	6,12	XX
	372	539,2	5,84	XX
	373	473,3	5,29	XX
10	374	473,2	5,21	X
	375	549,4	6,03	XX
	376	621,4	6,13	XXX
	377	493,3	5,32	XX
	378	587,2	6,17	XXX
	379	577,4	6,04	XXX
15	380	559,3	6,01	XXX
	381	551,3	5,99	XXX
	382	551,4	6,04	XXXX
	383	555,3	6,19	XXX
	384	575,4	6,11	XXX
	385	589,3	6,06	XXX
20	386	443,6	5,36	XX
	387	459,9	5,66	XX
	388	503,2	5,74	XX
	389	511,4	5,65	XXX
	390	527,3	5,95	XXX
	391	573,2	6,07	XXX
25	392	483,3	5,97	XX
	393	465,4	5,81	XX
	394	475,3	5,98	XX
	395	623,2	6,41	XXXX
	396	607,4	6,17	XXXX
	397	585,4	6,12	XXX
30	398	573,2	6,12	XXX
	399	563,4	5,95	XX
	400	581,3	6,12	XX
	401	479,1	5,68	X
	402	487,4	5,45	XX
	403	551,5	6,42	XXX
	404	525,3	6,31	XX
35	405	487,3	5,69	X
	406	473,4	5,51	XX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	MCSR радиолиганд IC <sub>50</sub>
	407	487,4	5,40	X
	408	568,1	5,91	X
40	409	601,3	6,08	XXX
	410	533,3	5,82	X
	411	622,3	6,90	X
	412	579,3	6,60	X
	413	555,4	6,00	XX
45	414	555,4	6,10	XXX
	415	607,5	6,60	XXX
	416	539,4	6,32	XX
	417	593,5	6,26	XXX
	418	525,3	6,03	XX
	419	601,3	6,09	XXX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	420	533,2	5,81	XX
	421	627,4	7,20	X
	422	601,3	6,10	XXX
	423	609,4	7,64	XX
5	424	613,4	6,31	XXX
	425	575,3	6,26	XXXX
	426	537,4	5,98	XXX
	427	525,1	5,96	XXX
	428	561,4	6,26	XXXX
	429	559,1	6,11	XXX
10	430	545,1	6,01	XXX
	431	569,3	5,92	XX
	432	645,3	6,28	XXXX
	433	640,2	6,70	XXX
	434	622,3	6,49	XX
	435	613,4	7,03	XX
15	436	603,2	7,23	XXX
	437	587,2	7,01	X
	438	561,4	6,88	XXX
	439	545,1	6,68	XX
	440	589,4	6,24	XXX
	441	573,1	5,95	XXX
20	442	559,1	5,90	XX
	443	627,4	6,56	XX
	444	493,2	5,68	X
	445	493,2	5,71	X
	446	561,4	5,93	X
	447	561,4	6,09	XX
25	448	581,3	6,93	XX
	449	547,3	6,00	XXX
	450	561,2	5,92	XXX
	451	567,2	6,94	XX
	452	581,2	6,45	XXX
	453	593,3	6,56	XX

30	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
	454	547,2	6,12	XXX
	455	574,3	5,67	XXX
	456	555,3	6,15	XXX
	457	555,3	6,25	XXX
	458	607,2	6,20	XXX
35	459	539,2	5,90	X
	460	607,3	6,11	XX
	461	539,1	5,94	X
	462	577,1	6,37	XXXX
	463	561,1	6,17	XXX
40	464	549,2	6,28	XXXX
	465	507,2	6,00	XXX
	466	583,3	6,38	XX
	467	595,2	6,50	XXXX
	468	560,3	5,64	XXX
	469	575,2	6,62	XXX
45	470	575,2	6,27	XXXX
	471	573,2	6,28	XXXX
	472	547,2	5,96	XXX
	473	617,2	6,52	XXX
	474	520,2	7,40	XX
	475	534,3	7,66	XXX

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	476	587,4	6,55	XXX
	477	575,2	5,82	XXX
	478	603,4	5,98	XXX
	479	573,1	6,32	XXX
5	480	573,1	6,18	XXXX
	481	561,2	6,21	XXX
	482	651,3	6,85	X
	483	571,1	7,11	XX
	484	583,3	6,98	XX
	485	575,2	6,06	XXX
10	486	593,4	6,01	XXX
	487	549,2	5,87	XXX
	488	563,3	6,05	XXX
	489	457,2	5,64	X
	490	457,2	5,78	X
	491	525,2	6,05	XXX
15	492	525,3	6,13	XXX
	493	535,2	6,33	XX
	494	535,2	6,50	X
	495	491,3	5,63	XX
	496	533,2	5,94	XXX
	497	533,1	6,44	XXX
20	498	603,3	6,44	XXX
	499	603,2	7,15	XXX
	500	603,2	6,96	XXX

	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>R</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
	501	473,1	5,99	XX
	502	473,2	6,09	XX
25	503	541,2	6,34	XXX
	504	541,1	6,43	XXX
	505	574,2	8,16	X
	506	548,3	7,86	XXX
	507	633,4	5,66	XX
30	508	591,1	6,36	XXXX
	509	536,2	6,57	XXX
	510	522,4	6,72	XXX
	511	598,2	7,49	X
	512	520,1	7,36	X
	513	455,2	5,16	X
35	514	523,3	6,09	XX
	515	471,1	5,53	XXXX
	516	539,3	6,11	XXX
	517	539,2	6,19	XXXX
	518	- 519,3	5,72	XX
	519	496,3	4,91	XXX
40	520	494,4	4,65	XX
	521	595,3	6,30	XXX
	522	492,2	6,16	X
	523	595,3	6,39	XX
	524	545,2	5,91	XXX
	525	523,0	5,88	XX
45	526	471,1	5,79	XX
	527	539,3	6,14	XXX
	528	573,1	6,50	X
	529	564,5	6,60	XX
	530	587,2	6,61	XX
	531	601,3	7,03	X

RU 2 555 343 C9 (W1 C2)

	532	589,3	6,59	XXX
	533	592,3	7,08	XX
	534	567,3	6,34	XXX
	535	574,2	6,14	XXX
5	536	601,3	6,69	XXX
	537	591,3	7,24	XX
	538	535,3	6,94	XXX
	539	535,3	6,37	XXX
	540	573,1	6,13	XX
	541	519,2	5,98	XX
10	542	587,1	6,34	XX
	543	597,1	6,61	X
	544	673,0	7,50	X
	545	618,4	-	X
	546	533,1	6,20	XXX
	547	603,1	6,57	XXX
15	Сдн.	MS (M+1)	t <sub>г</sub> (минут)	МС5R радиолиганд IC <sub>50</sub>
	548	513,3	6,00	XXX
	549	581,2	6,22	XXX
	550	581,0	6,33	XXXX
	551	473,3	6,03	XX
20	552	541,1	6,36	XXX
	553	625,4	6,57	XXX
	554	577,2	6,30	XXX
	555	603,1	6,45	XXX
	556	589,1	6,23	XXX
	557	554,3	6,02	XX
25	558	587,1	6,50	X
	559	457,0	5,73	X
	560	525,2	6,20	XXX
	561	637,0	6,75	XXX
	562	613,3	7,03	XXX
	563	607,2	-	XX
30	564	589,5	6,19	XXX
	565	574,8	6,27	XXXX
	566	618,9	6,74	XXX
	567	587,7	6,19	XXXX
	568	596,9	6,20	XXX
	569	578,0	6,38	XXXX
35	570	597,0	6,42	XXX
	571	626,9	6,70	XXXX
	572	591,9	6,61	XXXX
	573	559,0	6,03	XXXX
	574	612,8	7,04	XX
	575	644,9	6,79	XXX
40	576	570,9	6,04	XXX
	577	570,8	6,21	XXX
	578	618,8	6,61	XXXX
	579	579,9	6,39	XXXX
	580	575,4	6,40	XX
	581	575,2	6,26	XXX
45	582	575,2	6,11	XXX
	583	575,1	6,21	XX
	584	575,2	6,25	XX
	585	575,4	6,27	X

Пример 105 - Испытание радиолигандного связывания МС5R при помощи МС5

рецепторов из других видов

Радиолигандное связывание и испытания цАМФ также проводили при помощи мембран и клеток, экспрессирующих MC5R, клонированных из других видов (мышинные MC5R мембраны получили из Euroscreen; MC5 рецепторы собаки, макак-резуса, яванского макака и морской свинки были клонированы и экспрессированы из кДНК библиотек и временно трансфицированы, как описано в Примерах 107 и 109. Мембраны плазмы из клеток протестируют в радиолигандном испытании, как в Примере 102.

Пример 106 - Активность выбранных соединений: MC5R других видов

Типичные соединения данного изобретения были протестированы на связывание с MC5R из других видов, как описано в Примере 105, результаты перечислены в Таблице 5.

Сдн.	человеческий MC5R (мембрана) IC <sub>50</sub> (нМ)	человеческий MC5R (целые клетки) IC <sub>50</sub> (нМ)	мышинный MC5R (мембрана) IC <sub>50</sub> (нМ)	собачий MC5R (целые клетки) IC <sub>50</sub> (нМ)	макаки-резус MC5R (мембраны) IC <sub>50</sub> (нМ)	макаки-резус MC5R (целые клетки) IC <sub>50</sub> (нМ)
105	57	219	4000	6400	6027	3000
64	30	127	-	13000	7307	>5000

Эти результаты показывают избирательность соединений данного изобретения для человеческого MC5R по сравнению с MC5R у других видов. Хотя и имеется активность в других видах, она значительно уменьшена по сравнению с человеческим MC5R, которую и не следовало бы ожидать, принимая во внимание высокую рецепторную гомологию между видами.

Пример 107 - Испытание радиолигандного связывания MC1R, MC3R и MC4R человека

Испытания радиолигандного связывания проводили при помощи коммерческих или приготовленные собственной разработкой hMC1R, DMC3R и DMC4R мембран и [<sup>125</sup>I] NDP-MSH, согласно hMC5R методике в Примере 102.

Мембраны плазмы собственной разработки приготовили из трансфицированных клеток млекопитающих (приготовленных, как в Примере 109, при помощи плазмидной ДНК, содержащей человеческий MC1R, MC3R или MC4R ген или другой ген, представляющий интерес, в плазмидном векторе с точкой начала репликации млекопитающего):

Прикрепленные к субстрату клетки промыли теплым буферным солевым раствором Ханка (HBSS). 1 мл холодного HBSS добавили к каждому сосуду и клетки соскребли резиновым скребком. Соскобленные клетки добавили в 50 мл пробирку на льду. Планшеты затем прополоскали дважды 5 мл холодного HBSS, и это также добавили к пробирке. Клетки центрифугировали при 1000xg в течение 5 минут в настольной центрифуге и супернатант декантировали. Оставшийся клеточный осадок ресуспендировали в 0,25 М сахарозе. Клеточную суспензию снова центрифугировали, как ранее, и осадок ресуспендировали в 5 мл 0,25 М сахарозы, содержащей протеазные ингибиторы. Клетки гомогенизировали посредством 10 секундной пульсации Ika диспергатором с последующими 30 секундами на льду. Гомогенизацию и ледяную инкубацию повторили три раза. Смесь затем центрифугировали при 1260xg в течение 5 мин. Супернатант декантировали в другую пробирку для центрифуги, к которой добавили буфер, содержащий 50 мМ Tris (трис(гидроксиметил)аминометан), pH 7,4, 12,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота) и протеазные ингибиторы для получения объема до 30 мл. Его центрифугировали при 30,000xg в

течение 90 мин при 4°C. Получившийся осадок ресуспендировали в 1 мл вышеупомянутого буфера, который также содержал 10% глицерина. Взяли аликвоты мембран в криопробирки, которые были быстро заморожены в бане сухой лед/этанол перед хранением при -80°C до тех пор, пока не потребуются для применения.

5 Пример 108 - избирательность выбранных соединений: связывание hMCR

Типичные соединения данного изобретения были протестированы на связывание в испытаниях hMC1R, DMС3R, hMC4R и hMC5R, как в Примерах 102 и 107, как перечислено в Таблице 6.

10 Таблица 6:

Избирательность связывания hMCR выбранных соединений				
Сдн.	человеческий MC5R IC <sub>50</sub> (нМ)	человеческий MC1R IC <sub>50</sub> (нМ)	человеческий MC3R IC <sub>50</sub> (нМ)	человеческий MC4R IC <sub>50</sub> (нМ)
105	57	6660	1750	3280
64	31	9220	2240	3490
33	9	2850	1500	6060
15 348	150	20000	1830	20000

Эти результаты демонстрируют избирательность соединений данного изобретения для человеческого MC5R по сравнению с другими рецепторными подтипами человеческого меланокортинового рецепторного семейства.

20 Пример 109 - ингибирование или стимулирование цАМФ сигнала в клетках, 30 экспрессирующих MC5R человека

Временная трансфекция клеточных линий млекопитающих:

Клеточную линию млекопитающего, клетки человеческой эмбриональной почки (НЕК 293), содержали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с 5% зародышевой бычьей сывороткой, L-глутамином, высокой глюкозой и антибиотиками/противогрибковыми. В день перед трансфекцией, клетки были пересеяны с использованием трипсин/ЭДТА и засеяны в 75 см<sup>2</sup> сосуды так, чтобы они были приблизительно на 90% конфлюэнтными на следующий день. На следующий день клеточную среду заменили на свежую антибиотик/противогрибковый-содержащую DMEM. Приблизительно 100 мкл трансфекционного липида Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, США) разбавили в 1,0 мл сыворотки и не содержащей антибиотик/противогрибковый OptiMEM в стерильной 15 мл пробирке и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. После инкубации приблизительно 10-20 мкг плазмидной ДНК, экспрессирующей интересующий ген (например: pCMV6-XL4: Homo sapiens меланокортин 5 рецептор (Origene Technologies, MD, США)) разбавили в трансфекционной смеси и инкубировали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Раствор ДНК/липиды затем добавили по капле к среде, покрывающей клетки, при осторожном покачивании сосуда. 24 часа после трансфекции клетки были пересеяны и засеяны непосредственно в два 75 см<sup>2</sup> сосуды и оставлены для выделения. 40 48 часов после трансфекции клетки были собраны для применения в испытаниях с раствором для клеточной диссоциации.

Испытание стимулирования циклического-аденозинмонофосфата [цАМФ]:

45 Клетки НЕК 293, временно экспрессирующие меланокортиновый MC5 рецептор, были суспендированы в стимулирующем буфере (буферный солевой раствор Ханка (HBSS), 0,1% бычий сывороточный альбумин, протеазные ингибиторы и 0,5 мм 3-изобутил-1-метилксантин) при 4×10<sup>6</sup> клеток/мл. 5 мкл клеток, плюс соединения/пептиды, как описано ниже, добавили в лунки 384-луночного планшета, как можно быстрее

после ресуспендирования.

Для обнаружения антагонистической активности разбавили тестовые соединения при переменных концентрациях в стимулирующем буфере в четырехкратном концентрате и добавили 2,5 мкл в лунки, содержащие клетки. 2,5 мкл четырехкратной требуемой концентрации NDP-MSH или альфа-MSH добавили во все лунки, содержащие соединения. Лунки отрицательного контроля содержали двухкратно сконцентрированный NDP-MSH или альфа-MSH отдельно без соединения.

Для обнаружения антагонистической активности, разбавили тестовые соединения при переменных концентрациях в стимулирующем буфере в двухкратном концентрате и добавили 5 мкл в лунки, содержащие клетки. Лунки положительного контроля содержали только NDP-MSH или альфа-MSH (без соединения) в двухкратном концентрате.

Лунки контроля базального уровня (цАМФ) содержали только стимулирующий буфер (без агониста или соединений). На планшете были включены известные концентрации цАМФ (стандарты) в стимулирующем буфере, но клетки в эти лунки не добавлялись. Планшет затем инкубировали в течение 30 минут при 37°C со слабым взбалтыванием. После инкубации добавили 10 мкл лизирующего буфера (10% Твин 20, 1 М HEPES, 0,1% BSA (бычий сывороточный альбумин), протеазные ингибиторы, ddH<sub>2</sub>O (дважды дистиллированная вода)) во все измеряемые лунки. Обнаружение цАМФ затем выполнили с помощью набора Alphascreen cAMP (Perkin Elmer, США), как кратко описано далее. Разведение 10 мкл гранул акцептора/мл лизирующего буфера приготовили в условиях низкой освещенности. 5 мкл разбавленных гранул акцептора добавили в каждую измеряемую лунку, затем планшет инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, в темноте, со слабым взбалтыванием. В условиях низкой освещенности, гранулы донора были разбавлены в 10 мкл/мл лизирующего буфера, к которому добавили 0,75 мкл биотинилированного цАМФ/мл лизирующего буфера. Этой смеси позволили инкубироваться в течение 30 мин при комнатной температуре (в темноте) перед тем, как продолжить испытание. После инкубации по 5 мкл/мл смеси биотинилированный цАМФ/донорная гранула добавили на лунку в условиях низкой освещенности, и планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение дополнительного часа. Планшеты считывали на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer) после 1 часа и ~16 часов инкубации. Концентрацию цАМФ в клетках определили с применением 'стандартной кривой', образованной из результатов известных концентраций цАМФ, как описано ниже.

Каждый аналитический планшет содержал «стандартную кривую» известных концентраций цАМФ, в 10-кратных разведениях. Это существенная часть анализа, так как имеется высокая межпланшетная изменчивость. Планшеты считывались на многомаркировочном планшет-ридере Envision, оснащенным Alphascreen технологией, и исходные данные импортировались в программное обеспечение GraphPad Prism 4 (GraphPad, США) для анализа. Кривую приспособили к известным концентрациям с помощью нелинейной регрессии, в особенности при помощи сигмоидального уравнения «доза - ответная реакция» ( $Y = \text{Нижнее значение} + (\text{Нижнее значение} + (\text{Верхнее значение} - \text{Нижнее значение}) / (1 + 10^{\log EC_{50} - X}))$ ), где уравнение показывает ответ как функцию логарифма концентрации. X представляет собой логарифм концентрации пептид/соединения, и Y представляет собой ответ. Также рассматриваемыми в этом уравнении являются нижнее плато, верхнее плато кривой и EC<sub>50</sub> (эффективная концентрация, 50%)

Пример 110 - Активность выбранных соединений: hMC5R

Типичные соединения данного изобретения были протестированы на агонизм или антагонизм hMC5R, как в Примере 109, результаты перечислены в Таблице 7.

Таблица 7:

Агонизм и антагонизм hMC5 выбранными соединениями		
Сдн.	человеческий MC5R EC <sub>50</sub> (цАМФ, агонизм) (нМ)	человеческий MC5R IC <sub>50</sub> (цАМФ, антагонизм 10 <sup>-6</sup> М альфа-MSH) (нМ)
105	>10000	400
64	>10000	70
33	>10000	190
348	>10000	94

#### ССЫЛКИ

Andersen, G.N.; Hägglund, M.; Nagaeva, O.; Frängsmyr, L.; Petrovska, R.; Mincheva-Nilsson, L.; Wikberg, J.E.S. *Scand. J. Immunol.* 2005, 61, 279-284 «Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in substes of human peripheral blood leukocytes»

Barrett, P.; MacDonald, A.; Helliwell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. J. *Molec. Endocrin.* 1994, 12, 203-213 «Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family»

Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Sasieni, P.; Spector, T.D. *J. Invest. Dermatol.* 2002, 119, 1317-1322 «The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women»

Bhardwaj, S.S.; Rohrer, T.E.; Arndt, K.A. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005, 24, 107-112 «Lasers and light therapy for acne vulgaris»

Bohm, M.; Luger, T.A.; Tobin, D.J.; Garcia-Borron, J.C. *J. Invest. Dermatol.* 2006, 126, 1966-1975 «Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology»

Buggy, J.J. *Biochem J.* 1998, 331, 211-216 «Binding of a-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway»

Burke, B.M.; Cunliffe, W.J.; *Br. J. Dermatol.* 1984, 112 124-126 «Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia»

Caldwell, H.K.; Lepri, J.J.. *Chem. Senses* 2002, 27, 91-94 «Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice»

Cerdá-Reverter, J.M.; Ling, M.K.; Schiöth, H.B.; Peter, R.E. *J. Neurochem.* 2003, 1354-1367 «Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish»

Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. *Cell*, 1997, 91, 789-798 «Exocrine gland dysfunction in MCS-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides»

Chhajlani, V.; Muceniece, R.; Wikberg, J.E.S. *BBRC* 1993, 195, 866-873 «Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor»

Clarke, S.B.; Nelson, A.M.; George, R.E.; Thiboutot, D.M. *Dermatol. Clin.* 2007, 25, 137-146 «Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications».

Cordain, L. *Sem. Cut. Med Surg.* 2005, 24, 84-91 «Implications for the Role of Diet in Acne»

Cotterill, J.A.; Cunliffe, W.J.; Williamson, B. *Brit. J. Dermatol.* 1971, 85, 93-94 «Severity of Acne and Sebum Excretion Rate»

Danby, F.W. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52, 1071-1072 «Why we have sebaceous glands»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO 03/040117 15 May 2003a «Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-

Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO 03040118 A1 15 May 2003b «Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2003/0162819 A1 Aug 28 2003 c «Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2003/0176425 A1 Sep 18 2003d «Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2006/0030604 A1 Feb 9 2006a «Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators»

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2006/0128772 A1 Jun 15 2006b «Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators»

Fathi, Z.; Iben, L.G.; Parker, E.M. Neurochemical Res. 1995, 20, 107-113 «Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype»

Follador, I.; Campelo, L. Expert Rev. Dermatol. 2006, 1 181-184 «Impact of acne on quality of life»

Fong, T.M.; Van der Ploeg, L.H.T.; Huang, R.-R.C. US 6645738 B1 Nov 11 2003 «DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey»

Gantz, I.; Shimoto, Y.; Konda, Y.; Miwa, H.; Dickinson, C.J.; Yamada, T. BBRC 1994, 200, 1214-1220 «Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor»

Goldstein, J.A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R.J.; Pochi, P.E.; Shalita, A.R.; Strauss, J.S. Am. J. Dermatol. 1982, 6, 760-765 «Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion»

Goodfellow, A.; Alagband-Zadeh, J.; Carter, G.; Cream, J.J.; Holland, S.; Scully, J.; Wise, P. Brit. J. Dermatol. 1984, 111, 209-214 «Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion»

Goulden, V.; Mcgeown, C.H.; Cunliffe, W.J. Brit. J. Dermatol. 1999, 141, 297-300 «Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals»

Graefe, T.; Wollina, U.; Schuiz, H.-J.; Burgdorf, W. Dermatology 2000, 200, 331-333 «Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development»

Griffon, N.; Mignon, V.; Facchinetti, P.; Diaz, J.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. BBRC 1994, 200, 1007-1014 «Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor»

Gupta, A.K.; Bluhm, R. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004 18:1 13 «Seborrheic dermatitis»

Haitina, T.; Klovins, J.; Andersson, J.; Fredriksson, R.; Lagerstrom, M.C.; Larhammar, D.; Larson, E.T.; Schiöth, H.B. Biochem. J. 2004, 380, 475-486 «Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggest close evolutionary relationships of these subtypes»

Harper, J.C. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 103-106 «Hormonal Therapy for Acne using oral contraceptive pills»

Harris, H.H.; Downing, D.T.; Stewart, M.E.; Strauss, J.S. J. Am. Acad. Dermatol. 1983, 8, 200-203 «Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal controls»

Hatta, N.; Dixon, C.; Ray, A.J.; Phillips, S.R.; Cunliffe, W.J.; Dale, M.; Todd, C.; Meggit, S.; Birch-Machin, M.A.; Rees, J.L. J. Invest. Dermatol. 2001, 116, 564-570 «Expression, candidate

gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor»

Houseknecht, K.L.; Robertson, A.S.; Xiao, X. US 2003/0110518 A1 Jun 12 2003 «Melanocortin-receptor sequences and uses thereof»

5 Huang, R.-R.C.; Singh, G.; Van der Ploeg, L.H.T.; Fong, T.M. *J. Receptor & Signal Transduction Res.* 2000, 20, 47-59 «Species-dependent pharmacological properties of the melanocortin-5 receptor»

Ide, P.; Shimoyama, T.; Horie, N.; Kaneko, T.; Matsumoto, M. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Ehdod.* 1999, 87, 721-724 «Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland with sebaceous differentiation»

10 Jeong, S.K.; Hwang, S.W.; Choi, S.Y.; An, J.M.; Seo, J.T.; Zouboulis, C.C.; Lee, S.H. *J. Investigative Dermatol.* 2007, 127, pS72 «Intracellular calcium mobilization is mediated by the melanocortin receptors in SZ95 sebocytes» (Abstract 431, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

15 Jih, M.H.; Friedman, P.M.; Goldberg, L.H.; Robles, M.; Glaich, A.S.; Kimyai-Asadi, A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55, 80-87 «The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study».

Jones, D.H.; King, K.; Miller, A.J.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* 1983, 108, 333-343 «A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris»

20 Kim, K.S.; Marklund, S.; Rothschild, M.F. *Animal Genetics* 2000, 31, 230-231. «The porcine melanocortin-5-receptor (MC5R) gene: polymorphisms, linkage and physical mapping»

King, K.; Jones, D.H.; Daltrey, D.C.; Cunliffe, W.J. *Brit. J. Dermatol.* 1982, 107, 583-590 «A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population»

Kligman, A.M. *Brit. J. Dermatol.* 1963, 75, 307-319 «The uses of sebum»

25 Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Löwgren, M.; Fridmanis, D.; Slaidina, M.; Stier, S.; Schiöth, H.B. *Eur. J. Biochem.* 2004, 271, 4320-4331 «Cloning of two melanocortin (MC) receptors in spiny dogfish»

30 Kruse, R.; Rütten, A.; Schweiger, N.; Jakob, E.; Mathiak, M.; Propping, P.; Mangold, E.; Bisceglia, M.; Ruzicka, T.J. *Invest. Dermatol.* 2003, 120, 858-864 «Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias»

Labbé, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. *Biochem.* 1994, 33, 4543-4549 «Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues»

35 Ling, M.K.; Hotta, E.; Kilianova, Z.; Haitina, T.; Rjngholm, A.; Johansson, L.; Gallo-Payet, N.; Takeuchi, S.; Schiöth, H.B. *Brit. J. Pharmacol.* 2004, 143, 626-637 «The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides»

Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. *Brit. J. Dermatol.* 2007, 156, 428-432 «Testosterone metabolism to Sa-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes»

40 Mariappan, M.R.; Fadare, O.; Jain, D. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004, 128, 245-246 «Sebaceous Differentiation in Salivary Glands»

Mallon, E.; Newton, J.N.; Klassen, A.; Stewart-Brown, S.L.; Ryan, T.J.; Finlay, A.Y. *Brit. J. Dermatol.* 1999, 140, 672-676 «The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires»

45 Marqueling A.L.; Zane, L.T. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005, 24, 92-102 «Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review»

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Ma, W.; Novotny, M.V.; Cone, R.D. *Chem. Senses* 2004a, 29, 111-115 «Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male

mice»

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Cone, R.D. *Horm. Behav.* 2004b, 45, 58-83 «Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice»

Morgan, C.; Cone, R.D. *Behaviour Genetics* 2006, 36, 291-300 «Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression»

Mourelatos, K.; Eady, E.A.; Cunliffe, W.J.; Dark, S.M.; Cove, J.H. *Brit. J. Dermatol.* 2007, 156, 22-31 «Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne»

Nelson, A.M.; Gilliland, K.L.; Cong, Z.; Thiboutot, D.M. *J. Investigative Dermatol.* 2006, 126, 2178-2189 «13-c/s-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes»

Phan, J.; Kanchanapoomi, M.; Liu, P.; Jalian, H.; Gilliland, K.; Nelson, A.; Thiboutot, D.; Kirn, J. J. *J. Investigative Dermatol.* 2007, 127, pS126 «P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes» (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Piérard, G.E.; Piérard-Franchimont, T.L. *Dermatologica* 1987, 175, 5-9 «Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients»

Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999: 1482-1489

Pochi, P.E.; Strauss, J.S. *J. Invest. Dermatol.* 1964, 43, 383-388 «Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne»

Porter, A.M.W. *J. Royal Soc. Med.* 2001, 94, 236-237 «Why do we have apocrine and sebaceous glands»

Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakova, N.; Yan, Y.-L.; Postlethwait, J.H.; Larhammar, D.; Schioth, H.B. *J. Neurochem.* 2002, 82, 6-18 «One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology»

Simpson, N.B. and Cunliffe, W.J. in *Rooks' Textbook of Dermatology*, 7<sup>th</sup> Ed 2004 Blackwell Science, Maiden Mass, p 43.1-43.75 «Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands»

Smith, K.R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. *J. Investigative Dermatol.* 2007a, 127, pS68 «Iron status affects human sebocyte survival» (Abstract 408, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Smith, R.N.; Mann, N.J.; Braue, A.; Makelainen, H.; Varigos, G.A. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007b, 57, 247-256 «The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris; A randomized investigator-masked, controlled trial»

Shuster, S. *Lancet* 1976, 7973, 1328-1329 «Biological purpose of acne»

Taylor, A.; Namba, K. *Immunology Cell Biol.* 2001, 79, 358-367 «In vitro induction of CD25+ CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)»

Thiboutot, D.; Sivarajah, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. *J. Invest. Dermatol.* 2000, 115, 614-619 «The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells»

Thody, A.J.; Shuster, S. *Nature* 1973, 245, 207-209 «Possible role of MSH in the mammal»

Thody, A.J.; Cooper, M.F.; Bowden, P.E.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975a, 67, 18P-19P «The sebaceous gland response to  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and testosterone»

Thody, A.J.; Shuster, S. *J. Endocrinol.* 1975b, 64, 503-510 «Control of sebaceous gland function in the rat by  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone»

Thody, A.J.; Goolamali, S.K.; Burton, J.L.; Plummer, N.A.; Shuster, S. Brit. J. Dermatol. 1975 c, 92, 43-47 «Plasma  $\beta$ -MSH levels in acne vulgaris»

Wikberg, J.E.S. Exp. Opin. Ther. Patents 2001, 11, 61-76 «Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery»;

5 Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1 Sep 10 2002 «Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA»

Williams, C.; Layton, A.M. Exp. Rev. Dermatol. 2006, 1, 429-438 «Treatment of Acne: an update»

Yamada, T.; Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, «Genes Encoding Melanocortin Receptors»

10 Yaswen, L.; Diehl, N.; Brennan, M.B.; Hochgeschwender, U. Nature Med. 1999, 5, 1066-1070 «Obesity on the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin»

Youn, S.-W.; Park, E.-S.; Lee, D.-H.; Huh, C.-H.; Park, K.-C. Brit. J. Dermatol. 2005, 153, 919-924 «Does facial sebum secretion really affect the development of acne?»

15 Zhang, L.; Anthonavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003, 994, 154-161 «Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis»

Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthonavage, M.; Eisinger, M. Peptides 2006, 27, 413-420 «Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation»

20 Zouboulis, C.C.; Böhm, M. Exp. Dermatol. 2004, 13, 31-35 «Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne»

Детали определенных вариантов осуществления, описанных в данном изобретении, не должны истолковываться как ограничения. Разнообразные аналоги и видоизменения можно сделать без отклонения от сущности и объема данного изобретения, и понятно, что такие эквивалентные варианты осуществления являются частью данного

25 изобретения.

#### Формула изобретения

1. Способ понижения активности MC5R, при котором MC5R подвергают воздействию путем введения ингибирующего количества соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих соединений:

30 - N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид

- N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-6-фтор-2-нафтамид

35 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид

- (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

40 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

- N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

- N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

45 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)нафталин-2-сульфонамид

- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-N-метил-2-нафтамид
- 5 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-бром-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-10 5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(изопропиламино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 15 - (E)-N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид
- (S)-2-ацетамидо-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-20 оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамид
- пропиловый эфир (S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбаминовой кислоты
- N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)ацетамид
- 25 - (S)-2-ацетамидо-N-((R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этил)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропанамид
- пропиловый эфир (R)-1-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-2-(нафталин-2-ил)этилкарбаминовой кислоты
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)30 -метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-бифенил-4-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бифенил-4-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1H-индол-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)40 -метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)хинолин-3-карбоксамид
- 45 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)хиноксалин-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)изохинолин-3-карбоксамид

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)хинолин-2-карбоксамид
- 5 - N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1-нафтамид
- 10 - N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-(бифенил-4-ил)ацетамид
- 15 - N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1-нафтамид
- 20 - N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(нафталин-2-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-(нафталин-1-ил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)2-нафтамид
- 25 - (S)-N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид
- (R)-N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(4-аминобутил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)30 бензофуран-2-карбоксамид
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-(3-метилгуанидино)пропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид
- (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензофуран-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксамид
- (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид
- 40 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид
- 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- 45 - 2,5-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензамид

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)циклогексанкарбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-феноксibenзамид
- 5 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-4-феноксibenзамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1H-индол-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-фенилпропанамид
- 10 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3,4-диметилбензамид
- 4-трет-бутил-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- 15 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2,4-диметоксибензамид
- 2-циклогексил-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид
- 20 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-карбоксамид
- 25 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)циклопентанкарбоксамид
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)циннамамид
- 30 - 3,5-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- 2-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-1-метокси-2-нафтамид
- 2-(3,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-6-метокси-2-нафтамид
- 40 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(гуанидиноокси)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-3-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- 45 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-адамантан-1-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-феноксиацетамид

- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-метокси-2-нафтамид
- 4-бром-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- 5 - (S)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамид
- (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(тиофен-2-ил)акриламид
- 10 - (R)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбоксамид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-гидроксифенил)акриламид
- 15 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-метоксифенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-п-толилакриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-(трифторметил)фенил)акриламид
- 20 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-фторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-метил-3-фенилакриламид
- 25 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид
- 2-(2,4-дихлорфенокси)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид
- (E)-3-(3-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- 30 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензо[d]тиазол-6-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-5-фенилфуран-2-карбоксамид
- 35 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-метоксифенил)акриламид
- 6-бром-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 40 - N-(((3S,5S)-1-(3,4-дихлорфенэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорфенэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 45 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)бензо[b]тиофен-5-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-метоксифенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-6-фтор-2-нафтамид
- 5 - (E)-3-(2-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-гидроксифенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-м-толилакриламид
- 10 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-(трифторметил)фенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-гидроксифенил)акриламид
- 15 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(2-фторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-о-толилакриламид
- (Z)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-фтор-3-фенилакриламид
- 20 - N-((1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-((1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-4-ил)метил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 25 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметил)фенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилпропил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 30 - N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(1-адамантилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-((S)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-((R)-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-циклогексил-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 40 - N-(((3S,5S)-1-((R)-1-фтор-1,1-дифенилпропан-2-ил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-3-(2,6-дифторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- 45 - (E)-3-(2-хлор-6-фторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- (E)-3-(4-бромфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид

- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-этоксифенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) 6-бром-2-нафтамид
- 5 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) циннамамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил) 10 -метил)-1,4-диметокси-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(3,3-диметилгуанидино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил) -метил)-6-гидрокси-2-нафтамид
- 15 - 6-амино-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-п-толилакриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)- 20 метил)-3-(4-фторфенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) 6-фтор-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) 2-этилгексанамиид
- 25 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) 3,4-диметилбензамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил) 3,4-дихлорбензамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил) 30 -метил)-2-этилгексанамиид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-2-ил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-((9H-флуорен-9-ил)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-3-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)- 40 метил)-2-нафтамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(4-(изопропиламино)бутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 45 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(2,4-дифторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-цианофенил)акриламид

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(нафталин-2-ил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)2-(4-фторфенокси)ацетамид
- 5 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)5-(4-хлорфенил)фуран-2-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)4-(1H-пиррол-1-ил)бензамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)
- 10 2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)5-(4-хлорфенил)изоксазол-3-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)5-(фуран-2-ил)изоксазол-3-карбоксамид
- 15 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)2-фенилтиазол-4-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бензамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)
- 20 -5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид
- N-(((3S,5S)-1-(2-циклогексилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 25 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-бис(4-метоксифенил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(бензиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(циклопентиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 30 - N-(((3S,5S)-3-(3-(циклобутиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(дициклобутиламино)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 35 - N-(((3S,5S)-1-бензил-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-бис(4-фторфенил)этил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-2-ил)метил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 40 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(5-метилтиофен-2-ил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамид
- 45 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-фторфенил)-N-метилакриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-4-метил-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид

- N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)4-(3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)бензамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-бромфенил)акриламид
- 5 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)-пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)-пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)
- 10 -2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 15 - N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(нафталин-1-илметил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(2-(нафталин-2-ил)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-ацетамидо-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-
- 20 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)циннамамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид
- 25 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(циклобутанкарбоксамидо)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(циклогексанкарбоксамидо)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидино-
- 30 пропи́л)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(аминаметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(аминаметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- 35 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-фторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-п-толилакриламид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-
- 40 ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-ил-метил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид
- 45 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-циннамамид

- (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид
- 5 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-диметилбензамид
- N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)циннамамид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-
- 10 5-ил)метил)-3-(4-фторфенил)акриламид
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-п-толилакриламид
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-диметилбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид
- 15 - N-(((3S,5S)-1-((S)-2-бензамидо-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-((R)-2-бензамидо-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-1-(2-метокси-2-фенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-
- 20 5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(2-фенил-2-пропоксиэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-(2-(бензилокси)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 25 - N-(((3S,5S)-1-(2-(аллилокси)-2-фенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-бутил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- 30 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-амино-3-оксопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
- N-(((3S,5S)-3-(3-амино-3-оксопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-ацетамидопропил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-
- 35 ил)метил)-3-п-толилакриламид
- N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-7-(((E)-3-п-толилакриламидо)метил)-1,4-дiazепан-2-ил)пропил)циклогексанкарбоксамид
- N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(2-фенокси-2-фенилэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- 40 - этиловый эфир 3-((3S,5S)-5-((2-нафтамидо)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)-2-фенилпропановой кислоты
- N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-
- 45 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид
- N-(2-((2S,7S)-7-(((E)-3-(4-хлорфенил)акриламидо)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-1,4-дiazепан-2-ил)этил)циклогексанкарбоксамид
- (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2-циклогексилацетамидо)этил)-1-(2,2-дифенил-

- этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)-бензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид  
 5 - N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-аминоэтил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)-2-нафтамид  
 - N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид  
 10 - 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид  
 - N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(3-(диметиламино)-3-оксо-2-фенилпропил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 15 - N-(((3S,5S)-3-(циклогексилметил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 25 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-фенэтил-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 30 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-3-бензил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-бензил-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 35 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 40 - N-(((3S,5S)-1-(3-хлор-5-фторбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(3,5-дифторбензил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-хлор-5-фторбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 45 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-дифторбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-

- метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,6-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-диметоксибензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 5 -метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,3-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 10 -метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-фтор-5-метилбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 15 метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(4-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((1-фенилциклогексил)метил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 25 - N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 30 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 35 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 40 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-хлор-3-фторбензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-4-хлор-3-метилбензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-хлор-4-фторбензамид  
 45 хлор-4-фторбензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-хлор-4-метилбензамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-ил)метил)-

- 1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)этил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 5 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3-хлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 10 - N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(3-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1-(3-оксо-2-фенил-3-(фениламино)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид  
 15 - 3,4-дихлор-N-(2-((3S,5R)-3-(2-(диизопропиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)этил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 20 - N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(аминометил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 25 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пиперидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 30 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пирролидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(пирролидин-1-илметил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 35 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилпропил)-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((R)-2-фенилпропил)-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 40 - N-(((3S,5S)-3-(2-(диметиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-(3,5-диэтинилбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид  
 45 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)

- метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 5 диазепан-5-ил)метил)бензамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 -этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 -этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-  
 6-хлор-2-нафтамид  
 10 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-  
 15 фтор-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-  
 хлор-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-  
 бром-2-нафтамид  
 20 - N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)-  
 метил)-6-фтор-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-бром-N-(((3S,5S)-1-(2-этилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-  
 25 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4- diazepan-  
 5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4- diazepan-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 30 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-  
 diazepan-5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-  
 35 ил)метил)-6-фтор-2-нафтамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пирролидин-1-ил)  
 -этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-  
 2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид  
 40 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4- diazepan-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4-  
 diazepan-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-1-((2,6-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-1,4-  
 45 diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)-  
 метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-

- 1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((3,5-диметилциклогексил)метил)-3-(2-(изопропиламино)-  
 -этил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-  
 5 метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)  
 -2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(3-аминопропил)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)-  
 метил)-2-нафтамид  
 10 - (E)-N-(((3S,5S)-3-((1H-имидазол-4-ил)метил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)акриламид  
 - 3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)пропанамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-  
 15 3-(4-хлорфенил)пропанамид  
 - N-(((2S,7S)-7-((E)-3-(4-хлорфенил)акриламидо)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-  
 1,4-дiazепан-2-ил)метил)пиколинамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(пиридин-2-илметил)-  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 20 - N-(((3S,5S)-1-((R)-3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-((S)-3-метил-2-фенилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-  
 25 5-ил)метил)-3-(4-изопропилфенил)акриламид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-  
 метил)-3-(4-изопропилфенил)акриламид  
 - (E)-3-(2,4-диметилфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-  
 1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 30 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-  
 метил)-3-(2,4-диметилфенил)акриламид  
 - (E)-3-(2,4-дифторфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-  
 1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-  
 35 метил)-3-(2,4-дифторфенил)акриламид  
 - N-(((2S,7S)-7-((E)-3-(4-хлорфенил)акриламидо)метил)-4-(2,2-дифенилэтил)-3-оксо-  
 1,4-дiazепан-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 40 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)этил)-1-(2,2-  
 дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)этил)-1-(2,2-  
 дифенилэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-  
 45 diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-1-  
 ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид  
 - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенил-

- бутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-(S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - бензиловый эфир ((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метилкарбаминовой кислоты
  - (E)-3-(4-бромфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид
  - 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид
  - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пиридин-2-иламино)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид
  - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)акриламид
  - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(пиперидин-1-ил)метил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(пиперидин-1-ил)метил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - (E)-N-(2-((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)-пропан-2-ил)-3-(4-хлорфенил)акриламид
  - (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(2-((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)пропан-2-ил)акриламид
  - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)-метил)-2-нафтамид
  - N-(((3S,5S)-1-((R)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - N-(((3S,5S)-1-((S)-2-(4-хлорфенил)пропил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(метил(фенил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(фениламино)этил)-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-

- диазепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-(бензиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - (5S,9aS)-5-(2-аминобензил)-2-((E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил)-7-(2,2-дифенилэтил)-  
 5 гексагидро-1H-имидазо[1,5-d][1,4] diaзепин-6(5H)-он  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-(трет-бутиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенил-  
 10 бутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилпентил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилпентил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-  
 15 ил)метил)-4-(трифторметил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-4-(трифторметил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид  
 20 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-  
 25 1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)  
 -6 хлор-2-нафтамид  
 30 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминобензил)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-1,4- diaзепан-5-ил)метил)  
 2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-(бензил(метил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1,4-  
 35 diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(метил(пентил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 -1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(диизопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 -1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 40 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-метилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенил-  
 бутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)бензамид  
 - (S)-6-хлор-N-((2-оксо-1-(2-фенилбутил)-3-(пиперидин-4-ил)-1,4- diaзепан-5-ил)-  
 метил)-2-нафтамид  
 - (S)-6-хлор-N-(3-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-  
 45 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-бутил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)метил)-6-хлор-  
 2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-изопентил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diaзепан-5-ил)-

- метил)-2-нафтамид
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 5 - 1-(2-((2S,7S)-7-((3,4-дихлорбензамидо)метил)-3-оксо-4-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-2-ил)этил)пиперидин-4- карбоновая кислота
  - N-(((3S,5S)-3-(2-(азепан-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)-метил)-3,4-дихлорбензамид
  - 10 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-метилпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - N-(((3S,5S)-3-(2-(трет-бутил(метил)амино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид
  - N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 15 - N-(((3S,5S)-3-(3-(бутил(метил)амино)-3-оксопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - N-(((3S,5S)-3-(3-(циклогексиламино)-3-оксопропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 20 - 6-хлор-N-(((3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)-метил)-2-нафтамид
  - (3S,5S)-5-((3,4-дихлорбензиламино)метил)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-2-он
  - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-гуанидиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 25 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-метилгуанидино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)-метил)-3,4-дихлорбензамид
  - 30 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)-метил)-3,4-дихлорбензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - 35 - N-(((3S,5S)-3-(2-амино-2-метилпропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид
  - N-(((3R,5R)-3-(2-амино-2-метилпропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид
  - 40 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид
  - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(изопропиламино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид
  - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид
  - 45 - (498) 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид
  - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-метил-2-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенил-

- бутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3R,5R)-3-(2-метил-2-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-оксо-1-((S)-2-фенил-  
 бутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 5 -метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)  
 -метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 10 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-  
 1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-циклогексилэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-гексил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)  
 15 -2-нафтамид  
 - 6-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метилкарбамоил)-2-нафтойная кислота  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-изопропилгуанидино)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)  
 -1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 20 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(4-гидроксibuтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-  
 5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-  
 ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-(бензилокси)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)  
 25 -метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-изобутил-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)  
 -2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)-метил)-3,4-дихлорбензамид  
 30 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)  
 -этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид  
 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)-метил)-6-хлор-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((R)-2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)-  
 35 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-((S)-2-этил-3-метилбут-3-енил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)-  
 этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)-метил)бифенил-4-карбоксамид  
 40 - N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)-метил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид  
 - N-(((3S,5S)-1-(циклогексилметил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-  
 ил)-метил)хинолин-3-карбоксамид;  
 или его фармацевтически приемлемой соли.  
 45 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что активность MC5R понижают у  
 млекопитающего.  
 3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из  
 группы, состоящей из следующих соединений:

- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 5 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- (3S,5S)-5-((3,4-дихлорбензиламино)метил)-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-2-он;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 10 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-циклопропилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 15 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(3-уреидопропил)-1,4- diazepan-5-ил)мети л)-2-нафтам ид;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-ил-амино)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 20 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3,3-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- N-(((3S,5S)-3-(2-(азепан-1-ил)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид;
- 25 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(3-изопропилуреидо)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бифенил-4-карбоксамид;
- N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-фенилтиазол-4-карбоксамид;
- 30 - 4'-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бифенил-2-карбоксамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(N-изопропилацетамидо)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 35 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-((изопропиламино)метил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(гуанидинометил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 2-(2,4-дихлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)ацетамид;
- 40 - N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 45 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-(2-(метилсульфонамидо)этил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-3-(2-(4-метилфенилсульфонамидо)-этил)-2-оксо-1,4- diazepan-5-ил)метил)бензамид;

- N-(((3S,5S)-3-(2-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид;
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид;
- 5 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,4-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-((R)-2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 10 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-((S)-2-(тиофен-3-ил)бутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-хлор-2-нафтамид;
- 15 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 20 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид;
- 25 - N-(3,4-дихлорбензил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)ацетамид;
- 1-(4-хлорбензил)-3-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)мочевина;
- N-(((3S,5S)-3-(2-аминоэтил)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3,4-дихлорбензамид;
- 30 - 3,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(2-этил-2-метилбутил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1-(2,3,5-трихлорбензил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 35 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-3-(2-(1-метилэтилсульфонамидо)этил)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- бутиловый эфир 2-((2S,7S)-7-((6-хлор-2-нафтамидо)метил)-3-оксо-4-((S)-2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-2-ил)этилкарбаминовой кислоты;
- (S)-6-хлор-N-(((3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1-(2-фенилбутил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 40 - 6-хлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид;
- 45 - 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид;
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-6-метокси-2-нафтамид;

- 6-хлор-N-([5-<sup>13</sup>C,4-<sup>15</sup>N](3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4-дiazепан-5-ил)[<sup>13</sup>C]метил)-2-нафтамид;
- N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-1-метокси-2-нафтамид;
- 5 - (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)акриламид;
- 5-(4-хлорфенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоксазол-3-карбоксамид;
- 10 - 2,4-дихлор-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)бензамид;
- 5,6-дихлор-2-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион;
- (E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-дихлорбензил)-2-оксо-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)акриламид;
- 15 - 6-метокси-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 1-метокси-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 20 - (E)-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-N-(((3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)акриламид;
- 6-хлор-N-([5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>](3S,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)-этил)-1,4-дiazепан-5-ил)[<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]метил)-2-нафтамид;
- 25 - 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 30 - 6-хлор-N-(((3S,5R)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 6-хлор-N-(((3R,5S)-2-оксо-1-((R)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- 35 - 6-хлор-N-(((3R,5R)-2-оксо-1-((S)-2-фенилбутил)-3-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,4-дiazепан-5-ил)метил)-2-нафтамид;
- N-(((3R,5S)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид;
- N-(((3R,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид;
- 40 - N-(((3S,5R)-1-(2,2-дифенилэтил)-3-(3-гуанидинопропил)-2-оксо-1,4-дiazепан-5-ил)-метил)-2-нафтамид;
- или его фармацевтически приемлемой соли.