



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76798 (13) C2

(51) МПК

C07D 243/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНИ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ) НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 20040604569

(22) 13.11.2002

(24) 15.09.2006

(86) PCT/US02/36208, 13.11.2002

(31) 60/331,235

(32) 13.11.2001

(33) US

(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.

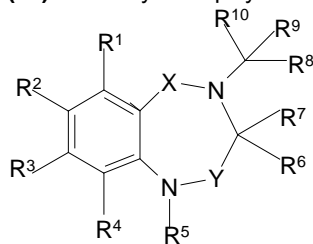
(72) Лу Тянбао, US, Ляфранс Луї В., US, Паркс Деніел Дж., CA, Мількевіч Карен Л., US, Кальво Рауль Р., US, Каммінгс Максвелл Девід, CA, Кім Александер Дж., US, Грасбергер Брюс Л., US, Карвер Теодор Е., US

(73) 3-ДІМЕНШІНЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 0110799 A, 15.02.2001

US 5817751 A, 06.10.1998

(57) 1. Сполука Формули I:



або її сольват, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль, в яких:

X та Y незалежно означають -C(O)-, -CH<sub>2</sub>- або -C(S)-;R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно означають водень, галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений аралкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероаралкіл, алкокси, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, ціано, аміно, алканойламіно, нітро, гідрокси, карбокси або алкоксикарбоніл;або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, взяті разом, утворюють -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-, де u дорівнює 3-6, -CH=CH-CH=CH- або -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-;R<sup>5</sup> означає водень, алкіл, циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений аралкіл, необов'язково заміщений гетероаралкіл, карбоксилалкіл, алкоксикарбоніл, алкоксикарбоніалкіл, амінокарбоніл, амінокарбоніалалкіл, алкіламінокарбоніл або алкіламінокарбоніалалкіл; R<sup>6</sup> означає циклоалкіл, арил, гетероарил, циклоалкілалкіл, аралкіл, гетероарилалкіл або насичений або частково ненасичений гетероцикл, кожний з яких є необов'язково заміщеним;R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно означають водень або алкіл;R<sup>9</sup> означає циклоалкіл, арил, гетероарил, насичений або частково ненасичений гетероцикл, циклоалкіл(алкіл), аралкіл або гетероарилалкіл, кожний з яких є необов'язково заміщеним; iR<sup>10</sup> означає -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>M або -(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-OH, деR<sup>b</sup> означає водень, алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений, насичений або частково ненасичений гетероцикл;

M означає катіон; i

n означає 0-8, m означає 0-8 та i означає 1-8.

2. Сполука за п. 1, в якій X та Y є незалежно вибраними з групи, яка включає -C(S)- та -C(O)-.

3. Сполука за п. 1, в якій:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> незалежно означають водень, галоген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-арил, необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-ар(C<sub>1-6</sub>)алкіл, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероар(C<sub>1-6</sub>)алкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-арилокси, ціано, аміно, алканойламіно, нітро, гідрокси, карбокси або C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбоніл;або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup>, або R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, взяті разом, утворюють -CH=CH-CH=CH- або -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-;R<sup>5</sup> означає водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений

(13) C2

(11) 76798

(19) UA

$C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл, необов'язково заміщений гетероар( $C_{1-6}$ )алкіл, карбокси( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніл( $C_{1-6}$ )алкіл, амінокарбоніл, амінокарбоніл( $C_{1-6}$ )алкіл або  $C_{1-6}$ -алкіламінокарбоніл( $C_{1-6}$ )алкіл;

$R^6$  означає  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{6-10}$ -арил, гетероарил, насичений або частково ненасичений гетероцикл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, кожний з яких є необов'язково кільцем, заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{6-10}$ -арил, фенокси, бензилокси, 5-10-членний гетероарил, гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкілендіокси, галоген,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $C_{1-4}$ -алкілтіо, тіо, аміно, моно( $C_{1-4}$ )алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ )алкіламіно та нітро;

$R^7$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^8$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^9$  означає  $C_{3-7}$ -циклоалкіл, насичений або частково ненасичений гетероцикл,  $C_{6-10}$ -арил, гетероарил,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{6-10}$ -арил, 5-10-членний гетероарил, гідрокси,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкілендіокси, карбокси, галоген,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, трифторметокси,  $C_{1-4}$ -алкілтіо, тіо, аміно, моно( $C_{1-4}$ )алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ )алкіламіно та нітро; і

$R^{10}$  означає  $-(CH_2)_n-CO_2R^b$ ,  $-(CH_2)_m-CO_2M$ ,  $-(CH_2)_i-OH$ , де

$R^b$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-7}$ -циклоалкіл або необов'язково заміщений, насичений або частково ненасичений гетероцикл;

$M$  означає катіон; і

$n$  означає 0-4,  $m$  означає 0-4 та  $i$  означає 1-4.

4. Сполука за п. 1, в якій:

$R^1$  і  $R^4$  обидва означають водень;

$R^2$  означає водень, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксіалкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл, ацетиламіно, ціано, аміно,  $C_{1-6}$ -алкокси, феніл, тієніл, фураніл та піроліл, де згадані феніл, тієніл та фураніл є необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає галоген,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкіл, аміно, метилендіокси та етилендіокси;

$R^3$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, феніл або галоген; або  $R^2$  та  $R^5$ , взяті разом, утворюють  $-CH=CH-$ ;

$R^5$  означає водень;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -гідроксіалкіл; карбокси( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілкарбамоїл( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкіл;

$C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{6-10}$ -арил, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкілом або галогеном;  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-4}$ )алкіл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкілом або галогеном; або піридил( $C_{1-4}$ )алкіл;

$R^6$  означає  $C_{6-10}$ -арил, тієніл, бензотієніл, фураніл, бензофураніл, індоліл, піридил, хінолініл,  $C_{3-7}$ -циклоалкеніл або кубаніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{1-4}$ -алкокси,

галоген( $C_{1-4}$ )алкокси, трифторметил, трифторметокси,  $C_{1-4}$ -алкілсульфаніл, трифторметилсульфаніл, ціано, тієніл, феніл, галогенфеніл, трифторметилфеніл, фенокси, бензилокси та піролідиніл;

$R^7$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^8$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^9$  означає  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{6-10}$ -арил, гетероарил,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, кожний з яких є необов'язково заміщеним на частині кільця; і

$R^{10}$  означає  $-(CH_2)_n-CO_2R^b$  або  $-(CH_2)_m-CO_2M$ , де  $R^b$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-7}$ -циклоалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл,  $M$  означає катіон,  $n$  і  $m$  незалежно означають 0, 1, 2, 3 або 4; або

$R^{10}$  означає  $-(CH_2)_i-OH$ , де

$i$  означає 1, 2, 3 або 4.

5. Сполука за п. 1, в якій  $R^2$  означає водень, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, ацетиламіно,  $C_{1-6}$ -алкокси, феніл, галогенфеніл, гідроксифеніл,  $C_{1-6}$ -алкоксифеніл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл, амінофеніл,  $C_{1-6}$ -алкілендіоксифеніл, гідроксикарбонілфеніл, тієніл,  $C_{1-6}$ -алкілтієніл, фураніл, піроліл, аміно,  $C_{1-6}$ -гідроксіалкіл або ціано.

6. Сполука за п. 1, в якій  $R^2$  означає водень, йод, фтор, хлор, бром, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, втор-бутил, циклопропіл, етиніл, ацетиламіно, метокси, феніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 3-метилфеніл, 3-ізопропілфеніл, 3-амінофеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 4-гідроксикарбонілфеніл, тієн-3-іл, 4-метилтієн-2-іл, фуран-2-іл, 1H-пірол-3-іл, аміно, 2-гідроксіетил, гідроксиметил, фуран-3-іл, вініл або ціано.

7. Сполука за п. 1, в якій  $R^2$  означає галоген або феніл.

8. Сполука за п. 1, в якій  $R^2$  означає йод.

9. Сполука за п. 1, в якій  $R^3$  означає водень, феніл, фтор, хлор, йод або метил.

10. Сполука за п. 1, в якій  $R^3$  означає водень.

11. Сполука за п. 1, в якій  $R^5$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксіалкіл, карбокси( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл,  $C_{1-6}$ -алкілбензил, фенетил, феніл ( $C_{1-6}$ )алкіл, нафтил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл ( $C_{1-6}$ )алкіл, піридил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкіл або  $C_{1-6}$ -алкілкарбамоїл( $C_{1-6}$ )алкіл.

12. Сполука за п. 1, в якій  $R^5$  означає водень, метил, карбоксиметил, 3-метилбутил, 2-метилпропіл, ізопропіл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, феніл, бензил, фенетил, 3-фенілпропіл, нафтален-2-ілметил, циклогексилметил, циклопентилметил, циклобутилметил, пірид-2-илметил, пірид-3-илметил, пірид-4-илметил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2-карбоксіетил, 2-трет-бутоксикарбоніламіноетил, 2-пірид-2-илетил, метилкарбамоїлметил або 2,3-дигідроксипропіл.

13. Сполука за п. 1, в якій  $R^5$  означає водень.

14. Сполука за п. 1, в якій  $R^6$  означає необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -арил.

15. Сполука за п. 1, в якій  $R^6$  означає трифторметилфеніл, галогенфеніл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл,  $C_{1-6}$ -алкоксифеніл, галоген( $C_{1-4}$ )алкоксифеніл, нафтил, бензилоксифеніл, феноксифеніл, дигідробензодіоксиніл, трифторметилгалогенфеніл, піридил, тіє-

ніл, C<sub>1-6</sub>-алкілтієніл, галогентієніл, бітієніл, C<sub>1-6</sub>-алкілбензотієніл, (галогенфеніл)фураніл, хінолініл, біфеніл, індоліл, (трифторметилсульфаніл)феніл, (трифторметилфеніл)фураніл, галоген (C<sub>1-4</sub>)алкоксифеніл, бензофураніл, ціанофеніл, галогенпіридил, (метилсульфаніл)феніл, піролідінілфеніл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл(C<sub>3-7</sub>)циклоалкеніл, кубаніл або галогенкубаніл.

16. Сполука за п. 1, в якій R<sup>6</sup> означає 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-йодфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-ізопропілфеніл, феніл, 4-метоксифеніл, нафтален-2-іл, 4-трет-бутилфеніл, 4-бензилоксифеніл, 4-феноксифеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 4-бром-2-фторфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-хлор-3-трифторметилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, пірид-2-ил, пірид-3-ил, пірид-4-ил, тієн-3-іл, 5-метилтієн-2-іл, 3-метилтієн-2-іл, 4-бромтієн-2-іл, 5-[2,2']-бітієніл, 3-метилбензо[*b*]тіофен-2-іл, 5-(2-хлорфеніл)фуран-2-іл, 5-(3-хлорфеніл)фуран-2-іл, хінолін-3-іл, біфен-4-іл, індол-2-іл, індол-3-іл, 4-трифторметилсульфанілфеніл, 5-(3-трифторметилфеніл)фуран-2-іл, 4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл, 4-дифторметоксифеніл, бензофуран-2-іл, 4-ціанофеніл, 6-хлорпірид-3-ил, 4-метилсульфанілфеніл, 4-піролідін-1-ілфеніл, 5-хлортієн-2-іл, 4-ізопропенілциклогекс-1-еніл або 1-хлоркубан-4-іл.

17. Сполука за п. 1, в якій R<sup>6</sup> означає 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-трифторметилфеніл або 4-трифторметоксифеніл.

18. Сполука за п. 1, в якій R<sup>6</sup> означає 4-хлорфеніл.

19. Сполука за п. 1, в якій R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> незалежно означають водень або метил.

20. Сполука за п. 1, в якій R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> означають водень.

21. Сполука за п. 1, в якій R<sup>9</sup> означає необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-арил та необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub>-ар(C<sub>1-6</sub>)алкіл.

22. Сполука за п. 1, в якій R<sup>9</sup> означає феніл, 4-хлорфеніл, 4-хлорбензил, бензил, циклогексил, циклогексилметил, 4-гідроксифеніл, піридилметил, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-йодбензил, 4-бромбензил, тієн-2-іл, тієн-2-ілметил, нафт-2-илметил, пірид-2-илетил, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-гідроксикарбонілфеніл, нафтален-2-іл, нафтален-1-іл, 4-йодфеніл, 4-бромфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2-хлорфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 3-хлорфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 3-гідроксифеніл, 4-гідроксибензил, 4-трифторметилбензил, нафт-1-илметил, 6-хлорпірид-3-ил або 6-метилпірид-3-ил.

23. Сполука за п. 1, в якій R<sup>9</sup> означає галогенфеніл або галогенбензил.

24. Сполука за п. 1, в якій R<sup>9</sup> означає феніл або 4-хлорфеніл.

25. Сполука за п. 1, в якій R<sup>10</sup> означає -COOR<sup>b</sup> або -CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup>, де R<sup>b</sup> означає водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл;

або R<sup>10</sup> означає -COOM або -CH<sub>2</sub>-COOM, де M означає Na<sup>+</sup> або K<sup>+</sup>.

26. Сполука за п. 1, в якій R<sup>10</sup> означає -COOR<sup>b</sup> або -CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup>, де R<sup>b</sup> означає водень, метил, етил, пропіл або трет-бутил.

27. Сполука за п. 1, в якій R<sup>10</sup> означає -COOH або -COOM, де M означає Na<sup>+</sup> або K<sup>+</sup>.

28. Сполука за п. 1, в якій R<sup>10</sup> означає -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

29. Сполука вибрана з групи, до складу якої входять:

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

2-[7-бром-3-(4-хлореніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-хлорфеніл)пропіонова кислота;

2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]ацетамід;

[7-хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етиніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-*p*-толілоцтова кислота;

(4-хлор-3-фторфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-бромфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

[3-(4-хлор-3-фторфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-феніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-(4-фторфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

[3-(4-бромфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-ізопропілфеніл)оцтова кислота;  
 (4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ціано-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;  
 3-(4-хлорфеніл)-4-(3-гідрокси-1-фенілпропіл)-7-йод-3,4-дигідро-1Н-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон;  
 2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N-гідроксіяцетамід;  
 [7-бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;  
 [8-хлор-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;  
 5-{2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}пентанова кислота;  
 3-{2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}пропіонова кислота;  
 5-[4-[карбокси(4-хлорфеніл)метил]-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-1-іл]пентанова кислота;  
 та їх фармацевтично прийнятні солі.

30. Сполука вибрана з групи, до складу якої входять:  
 (4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;  
 3-(4-хлорфеніл)-3-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота;  
 (4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;  
 3-(4-хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]-7-йод-1,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-2-он;  
 3-(4-хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]-7-йод-1,2,3,4-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-5-он;  
 та їх фармацевтично прийнятні солі.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-30 у формі гідрохлоридної, ацетатної, трифторацетатної або фумаратної солі.

32. Фармацевтична композиція, яка містить:  
 (а) сполуку за будь-яким з пп. 1-31 або її сіль, гідрат або проліки; та  
 (б) один або декілька фармацевтично прийнятних екципієнтів.

33. Композиція за п. 32, де композиція є стерильною.

34. Композиція за п. 32, яка додатково містить:  
 (с) принаймні одну додаткову речовину, вибрану з групи, яка включає синергісти, стабілізатори, антинеопластичні агенти, антиракові агенти та цитостатичні агенти.

35. Композиція за п. 32, в якій згадана сполука присутня в кількості між приблизно 0,5 та приблизно 100 міліграмів.

36. Композиція за п. 32, яка є придатною для введення підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревинним, булакальним або окулярним шляхом, ректально, парентерально,

но, внутрішньосистемно, інтравагінально, місцево, орально або у вигляді орального або назального спрею.

37. Композиція за п. 32, яка є придатною для парентерального введення і в якій згадана сполука присутня в кількості між приблизно 0,5 та приблизно 100 міліграмами.

38. Композиція за п. 32, яка є придатною для парентерального введення і в якій згадана сполука присутня в кількості між приблизно 0,5 та приблизно 10 міліграмами.

39. Композиція за п. 32, яка є придатною для орального введення і в якій згадана сполука присутня в кількості між приблизно 0,5 та приблизно 100 міліграмами.

40. Композиція за п. 32, яка є придатною для орального введення і в якій згадана сполука присутня в кількості між приблизно 25 та приблизно 100 міліграмами.

41. Спосіб інгібування зв'язування р53 з білком, що кодується hdm2, який полягає у взаємодії р53 або одного або декількох білків, що кодуються hdm2, з однією або декількома сполуками за будь-яким з пп. 1-31, або їх сіллю, гідратом або проліками.

42. Спосіб лікування стану, який є наслідком інгібування однієї або декількох функцій клітинного білка, що викликає апоптоз, викликає смерть клітин або регулює клітинний цикл за допомогою HDM2 білка, який полягає в уведенні пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефектної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

43. Спосіб індукування апоптозу, який полягає у введенні тварині композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки за п. 1 або її солі, гідрату або проліків.

44. Спосіб за п. 43, в якому згадана композиція додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний екципієнт.

45. Спосіб профілактики або лікування раку або стану, що є наслідком неконтрольованої проліферації клітин, який полягає у введенні тварині з (а) композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість антинеопластичного агента, і (б) сполуку за п. 1.

46. Спосіб за п. 45, в якому згаданий рак або стан є вибраними з групи, яка включає рак молочної залози, рак яєчників, цервікальну карциному, ендометріальну карциному, хоріокарциному, саркому м'яких тканин, остеосаркому, рабдоміосаркому, лейоміому, лейоміосаркому, рак голови та ший, легенеvu та бронхогенну карциному, пухлини мозку, нейробластоми, рак стравоходу, колоректальну аденокарциному, рак сечового міхура, уротеліальний рак, лейкемію, лімфому, злоякісні меланоми, сквамозну карциному ротової порожнини, гепатобластоми, гліобластоми, астроцитому, медулобластоми, саркому Евінга, ліпому, ліпосаркому, злоякісну фібробластну гістому, злоякісну шваному, рак яєчка, рак щитовидної залози, пухлину Вільмса, рак підшлункової залози, колотеральну аденокарциному, карциному язика, карциному шлунка та рак носоглотки.

47. Спосіб за п. 45, в якому згаданий рак або стан є вибраними з групи, яка включає рак молочної залози, хоріокарциному, саркому м'яких тканин,

остеосаркому, рабдоміосаркому, ліпому та ліпосаркому.

48. Спосіб лікування запального стану, який полягає в введенні пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

49. Спосіб лікування аутоімунного захворювання або стану, який полягає в введенні пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

50. Спосіб за п. 49, в якому згадане аутоімунне захворювання або стан є вибраними з групи, яка включає тиреоїдит Хашимото, хворобу Граве, розсіяний склероз, перніціозну анемію, хворобу Аддісона, інсулінзалежний цукровий діабет, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (SLE або лю-

пус), дерматоміозит, хворобу Крона, грануломатоз Вегенера, антигломерулярне захворювання базальних мембран, антифосфоліпідний синдром, герпетичний дерматит, алергічний енцефаломієліт, гломерулонефрит, мембранний гломерулонефрит, синдром Гудпасчура, міастенічний синдром Ламберта-Ітона, міастенія гравіс, бульозний пемфігоїд, поліендокринопатія, хворобу Рейтера та синдром Стіффа-Мана.

51. Спосіб за п. 49, в якому згаданим аутоімунним захворюванням або станом є ревматоїдний артрит або системний червоний вовчак.

52. Спосіб за будь-яким з пп. 41-51, в якому згадана ефективна кількість знаходиться в межах між приблизно 1,0 та приблизно 100 міліграмів на кілограм на день.

Даний винахід стосується нових 1,4-бензодіазепінів та їх солей, їх синтезу та застосування як інгібіторів MDM2 та HDM2 онкопротеїнів.

Даний винахід стосується сполук, що зв'язуються з людськими білками HDM2 і перешкоджають їх взаємодії з іншими білками, особливо пухлиносупресивний білок p53. HDM2 є продуктом експресії hdm2, онкогеном, що понадекспресується при різноманітних формах раку, особливо, в саркомах м'яких тканин [Mottand, J., та ін., Nucl. Acids Res. 26 : 3453-3459(1998)].

p53 є фактором транскрипції, що грає головну роль в регулюванні рівноваги між проліферацією клітин та призупиненням росту клітин/апоптозом. В нормальних умовах час напівжиття p53 є дуже коротким і, відповідно, рівень p53 в клітинах є низьким. Однак, у відповідь на руйнування клітинної ДНК, клітинний стрес або інші фактори, рівні p53 підвищуються. Таке підвищення p53 рівнів, в свою чергу, підвищує транскрипцію деякої кількості генів, що викликають або призупинення росту клітин, або піддають їх апоптозу (тобто, контрольованій загибелі клітин). Функція p53 полягає в попередженні неконтрольованої проліферації клітин і, таким чином, в захисті організму від розвитку раку [для огляду, див. Levine, A. J., Cell 88 : 323-331 (1997)].

p53 є латентним і короткоживучим фактором транскрипції, який є інтеграційною точкою для ряду клітинних стресів, включаючи, пошкодження ДНК, УФ-пошкодження, пошкодження веретена, гіпоксію, запальні цитокіни, вірусні інфекції, активовані онкогени та виснаження рибонуклеотидів, і індукується ними. Активація p53 опосередковує зміни в рівновазі генної експресії таким чином, що експресія багатьох генів, які втягуються в проліферацію, пригнічується, в той час, як ряд генів, що втягнуті в призупинення росту (наприклад, p21WAF1 та GADD45), регенерацію (наприклад, p53RE) та апоптоз (наприклад, Bax, Killer/DR5 та PIGs), активується. Біологічний результат активації p53 (постійна або тимчасова затримка росту або апоптоз) залежить від багатьох факторів, у тому числі, типу та сили індуючого чого стресу, та

типу клітин або тканин.

p53 і MDM2 існують в петлі негативної зворотної, де p53 стимулює транскрипцію mdm2 гена, в той час як MDM2 зв'язується з p53 і націлює його на деградацію за допомогою протеасоми 26S. Ключовий елемент в процесі індукції p53 представляє собою руйнування комплексу p53-MDM2, який дозволяє p53 акумулюватися у ядрі. Цей механізм є спільним для усіх метаболічних шляхів, за допомогою яких p53 активується, незважаючи на те, що останні дослідження показали, що існує значна варіабельність у молекулярних подіях, за допомогою яких цього можна досягти.

Інактивація пухлинного супресора p53 представляє часту подію при неоплазії людини. Інактивація може виникати при мутації гена p53 або за допомогою зв'язування з вірусними або клітинними білками, такими, як великий антиген T SV40 та MDM2. Оскільки механізм, за допомогою якого дикий тип p53 супресує ріст пухлинних клітин є ще недостатньо визначеним, зрозуміло, що одна ключова властивість супресії росту є властивість p53 діяти як транскрипційний фактор [Farmer, G., та др., Nature 358 : 83-86 (1992); Funk, W. D. та др., Mol. Cell. Biol. 12 : 2866-2871 (1992); Kern, S. E., та др., Science 256 : 827-830 (1992)]. Нещодавно були зроблені зусилля для ідентифікації генів контролю росту, які регулюються шляхом зв'язування p53 з елементами послідовності, що знаходяться поблизу або у середині цих генів. Кількість таких генів було ідентифіковано. У таких випадках, як ген м'язової креатинкінази [Weintraub, H., та др., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. , 88 : 4570-4571 (1991); Zambetti, G. P., та др., Genes Dev. 6: 1143-1152 (1992)] та ретровірусний елемент GLN [Zauberman, A., та др., EMBO J. 12 : 2799-2808 (1993)] роль, яку ці гени можуть грати у супресії контролю росту, є невизначеною. Також існують інші приклади, зокрема, mdm2 [Barak, Y., та др. EMBO J. 12 : 461-468 (1993); Wu, X., та др., Genes Dev. 7: 1126-1132(1993)], GADD 45 [Kastan, M. B., та др., Cell 71 : 587-597(1992)], WAF1 або CIP1 [El-Beiry, W. S., та др., Cell 75 : 817-825 (1993); Harper, J. W., та др., Cell 75 : 805-

816 (1993)], де їх втягнення у регуляцію клітинного росту можна зрозуміти краще.

mdm2, відомий онкоген, було спочатку знайдено у маленьких подвійних хромосомах у миші [Cahilly-Snyder, L. та др., *Somatic Cell Mol. Genet.* 13 : 235-244 (1987)]. Білкові продукти цього гена були ідентифіковані як такі, що утворюють комплекс з p53, який вперше спостерігали у клітинній лінії фібробластів пацієнтів (Клон 6), що був попередньо трансфікований за допомогою чутливого до температури гену p53 миші. [Michalovitz, D., та др., *Cell* 62 : 671-680 (1990)]. Клітинна лінія пацієнтів добре росла при температурі 37°C, але демонструвала затримку G1, коли температура знижувалася до 32°C, що було повністю співпадало зі зміною конформації та активності p53, що залежить від температури. Проте p53-MDM2 комплекс спостерігали у надлишку при температурі 32°C, тобто при такій температурі, при якій p53 знаходився головним чином у функціональній формі або у формі "дикого типу" [Barak, Y. та др., *EMBO J.* 11 : 2115-2121 (1992) and Momand, J., та др., *Cell* 69: 1237-1245 (1992)]. Шляхом зниження температури вирощування клітинної лінії до 32°C та блокування білкового синтезу *de novo* було показано, що тільки дикий тип p53 індукує експресію гена mdm2, таким чином підраховуючи, диференціальний надлишок комплексу в одиницях транскрипційної активності p53 [Barak, Y., та др., *EMBO J.* 12 : 461-468 (1993)]. Пояснення може бути далі розвинене шляхом ідентифікації зв'язувальних сайтів ДНК для дикого типу p53 у межах першого інтрону гена mdm2 [Wu, X., та др., *Genes Dev.* 7: 1126-1132 (1993)]. Репортерні конструкції, що використовують цей зв'язувальний сайт ДНК p53 виявили, що вони є ін активованими, коли p53 дикого типу сумісно експресувався з MDM2.

Це інгібування транскрипційної активності p53 може бути спричинене MDM2 блокуванням активації домена p53 та/або зв'язувального сайту ДНК. Таким чином, було запропоновано, що експресія mdm2 є ауторегульованою, за допомогою інгібіторного впливу білка MDM2 на транскрипційну активність дикого типу p53. Ця ауторегульована петля зворотного зв'язку забезпечує нове розуміння, як клітинний ріст може регулюватися за допомогою p53. До третини сарком людини, як вважається, долають p53-регульований контроль росту шляхом ампліфікації гену hdm2 (людського гомолога mdm2) [Oliner, J.D. та ін., *Nature* 358: 80-83 (1992)]. Таким чином взаємодія між p53 та HDM2 представляє собою ключовий потенціал терапевтичної мішені. Один з механізмів механізм, за допомогою якого MDM2 може промоторувати пухлинногенез, є його інгібіторна дія на p53. Функції супресії пухлини p53 регулюють основну контрольну точку у контролі клітинного циклу [огляд представлений у Levine, A.J., *Cell* 88: 323-331(1997)]. 3553 представляє собою транскрипційний фактор для ряду білків, що викликають затримку клітинного циклу або загибель клітин шляхом апоптозу. Рівень та транскрипційна активність p53 підвищуються при пошкодженні клітинної ДНК. Білок MDM2 інгібує функцію p53 шляхом зв'язування з амфіпатичною N-

термінальною спіраллю p53, що відмінняє взаємодію p53 з іншими білками та їх трансактиваційну активність. Взаємодія з MDM2 також спрямовує p53 на залежне від убіквітину розщеплення білків. MDM2 також демонструє залежні від p53 впливи на клітинний цикл, можливо, шляхом безпосередньої взаємодії з деякими більш низькими ефекторами, такими, як pRB та EF2 [огляд приведений у Zhang, R. та Wang, H., *Cur. Pharm. Des.* 6: 393-416 (2000)].

Блокування HDM2 щодо зв'язування p53 може бути терапевтично корисним у відновленні контролю клітинного циклу для клітин, що понадекспресують HDM2, як основний засіб для лікування раку. Взагалі, інгібування HDM2 може підвищувати ефективність хіміотерапії та радіаційної терапії у нормальних щодо p53 пухлинах шляхом поліпшення апоптозу та затримки розвитку сигнальних шляхів.

Існує потреба стосовно потенційних молекул невеликих розмірів, що інгібують взаємодію між HDM2 та p53.

Перший аспект даного винаходу стосується нових сполук Формули I.

Другий аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, які містять принаймні одну сполуку Формули I або її солі, та один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Третій аспект даного винаходу стосується способу інгібування зв'язування білка, що кодується hdm2 до p53 білком, який полягає у взаємодії p53 або одного або декількох білків, що кодується mdm2, з однією або декількома сполуками Формули I.

Четвертий аспект винаходу стосується способу індукції апоптозу, який полягає у взаємодії тварини з композицією, що містить фармацевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки Формули I або її солі та один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

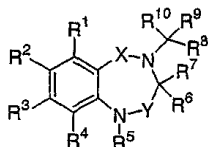
П'ятий аспект даного винаходу стосується способу лікування раку. Спосіб полягає у взаємодії тварини з (а) фармацевтично ефективною кількістю антинеопластичного агента та (b) фармацевтично ефективною кількістю принаймні однієї сполуки Формули I або її солі та одним або декількома фармацевтично прийнятними екціпієнтами.

Шостий аспект даного винаходу стосується способу лікування раку, який полягає у взаємодії тварини з композицією, що містить (а) фармацевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки Формули I або її солі, (b) один або декілька агентів, що ініціюють або викликають DNA пошкодження, і (c) один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Сьомий аспект даного винаходу стосується способу синтезу сполук Формули I.

Було виявлено новий клас невеликих молекул, що зв'язуються з HDM2 та/або MDM2. Перешкоджаючи HDM2-p53 або MDM2-p53 взаємодіям, такі сполуки підвищують внутрішньоклітинну концентрацію p53. Таким чином, ці маленькі молекули мають терапевтичне застосування як агенти для підвищення чутливості пухлинних клітин

Сполуки даного винаходу включають сполуки  
Формули I:



Серед сполук Формули І перевага надається

п означає 0-4, т означає 0-4, і означає 1-4 і j

означає 0-4.

В переважному варіанті втілення:

$R^1$  і  $R^4$  обидва означають водень;

$R^2$  означає водень, галоген,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксиалкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл, ацетиламіно, ціано, аміно,  $C_{1-6}$ -алкокси, феніл, тієніл, фураніл та піроліл, де згадані феніл, тієніл та фураніл є необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає галоген,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкіл, аміно, метилендіокси та етилендіокси;

$R^3$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, феніл або галоген; або  $R^2$  та  $R^3$ , взяті разом, утворюють  $-CH=CH-CH=CH-$ ;

$R^5$  означає водень;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -гідроксиалкіл; карбокси( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілкарбамоїл( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл;  $C_{6-10}$ -арил, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкілом або галогеном;  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-4}$ )алкіл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкілом або галогеном; або піридил( $C_{1-4}$ )алкіл;

$R^6$  означає  $C_{6-10}$ -арил, тієніл, бензотієніл, фураніл, бензофураніл, індоліл, піридил, хінолініл,  $C_{3-7}$ -циклоалкеніл або кубаніл, кожний з яких є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{1-4}$ -алкокси, галоген( $C_{1-4}$ )алкокси, трифторметил, трифторметокси,  $C_{1-4}$ -алкілсульфаніл, трифторметилсульфаніл, ціано, тієніл, феніл, галогенфеніл, трифторметилфеніл, фенокси, бензилокси та піролідиніл;

$R^7$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^8$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^9$  означає  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{6-10}$ -арил, гетероарил,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл або гетероарил( $C_{1-6}$ )алкіл, кожний з яких є необов'язково заміщеним на частині кільця; і

$R^{10}$  означає  $-(CH_2)_n-CO_2R^b$  або  $-(CH_2)_m-CO_2M$ , де  $R^b$  означає водень,  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-7}$ -циклоалкіл або необов'язково заміщений гетероциклоалкіл,  $M$  означає катіон,  $n$  і  $m$  незалежно означають 0, 1, 2, 3 або 4; або

$R^{10}$  означає  $-(CH_2)_jOH$  або  $-(CH_2)_jCONR^cR^d$ , де  $R^c$  і  $R^d$  незалежно означають водень, гідрокси,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксиалкіл,  $C_{1-6}$ -карбоксиалкіл,  $C_{1-6}$ -аміноалкіл, необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений бензил; і

$i$  означає 1, 2, 3 або 4,  $j$  означає 0, 1, 2, 3 або 4.

Серед сполук перевага надається сполукам, в яких  $R^1$  означає водень.

Переважними сполуками є сполуки, в яких  $R^4$  означає водень.

Придатні значення  $R^2$  включають водень, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, ацетиламіно,  $C_{1-6}$ -алкокси, феніл, галогенфеніл, гідроксифеніл,  $C_{1-6}$ -алкоксифеніл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл, амінофеніл,  $C_{1-6}$ -алкілендіоксифеніл, гідроксикарбонілфеніл, тієніл,  $C_{1-6}$ -алкілтієніл, фураніл, піроліл, аміно,  $C_{1-6}$ -гідроксиалкіл та ціано.

Придатні значення  $R^2$  також включають водень, йод, фтор, хлор, бром, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, втор-бутил, циклопропіл, етиніл, ацетиламіно, метокси, феніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-гідроксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метилфеніл, 3-метилфеніл, 3-ізопропілфеніл, 3-амінофеніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 4-гідроксикарбонілфеніл, тієн-3-іл, 4-метилтієн-2-іл, фуран-2-іл, 1H-пірол-3-іл, аміно, 2-гідроксиетил, гідроксиметил, фуран-3-іл, вініл та ціано.

Переважними сполуками є сполуки, в яких  $R^2$  означає галоген або феніл. Більша перевага надається сполукам, в яких  $R^2$  означає йод.

Придатні значення  $R^3$  включають водень, феніл, фтор, хлор, йод та метил. Перевага надається сполукам, в яких  $R^3$  означає водень.

Придатні значення  $R^5$  включають водень,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -гідроксиалкіл, карбокси( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл,  $C_{1-6}$ -алкілбензил, фенетил, феніл( $C_{1-6}$ )алкіл, нафтил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл( $C_{1-6}$ )алкіл, піридил( $C_{1-6}$ )алкіл,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбоніламіно( $C_{1-6}$ )алкіл та  $C_{1-6}$ -алкілкарбамоїл( $C_{1-6}$ )алкіл.

Придатні значення  $R^5$  також включають водень, метил, карбоксиметил, 3-метилбутил, 2-метилпропіл, ізопропіл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, феніл, бензил, фенетил, 3-фенілпропіл, нафтаден-2-ілметил, циклогексилметил, циклопентилметил, циклобутилметил, пірид-2-ілметил, пірид-3-ілметил, пірид-4-ілметил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, 4-метилбензил, 2-карбоксиетил, 2-трет-бутоксикарбоніламіноетил, 2-пірид-2-ілетил, метилкарбамоїлметил та 2,3-дигідроксипропіл.

Переважними сполуками є сполуки, в яких  $R^5$  означає водень.

Придатні значення  $R^6$  включають необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -арил.

Придатні значення  $R^6$  також включають трифторметилфеніл, галогенфеніл,  $C_{1-6}$ -алкілфеніл,  $C_{1-6}$ -алкоксифеніл, галоген( $C_{1-4}$ )алкоксифеніл, нафтил, бензилоксифеніл, феноксифеніл, дигідробензодіоксиніл, трифторметилгалогенфеніл, піридил, тієніл,  $C_{1-6}$ -алкілтієніл, галогентієніл, бітієніл,  $C_{1-6}$ -алкілбензотієніл, (галогенфеніл)фураніл, хінолініл, біфеніл, індоліл, (трифторметилсульфаніл)феніл, (трифторметилфеніл)фураніл, галоген( $C_{1-4}$ )алкоксифеніл, бензофураніл, ціанофеніл, галогенпіридил, (метилсульфаніл)феніл, піролідинілфеніл,  $C_{2-6}$ -алкеніл( $C_{3-7}$ )циклоалкеніл, кубаніл та галогенкубаніл.

Придатні значення  $R^6$  також включають 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилфеніл, 4-трифторметилфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 4-йодфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-ізопропілфеніл, феніл, 4-метоксифеніл, нафтаден-2-іл, 4-трет-бутилфеніл, 4-бензилоксифеніл, 4-феноксифеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 4-бром-2-фторфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 3-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-хлор-3-



трифторметилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, пірид-2-іл, пірид-3-іл, пірид-4-іл, тієн-3-іл, 5-метилтієн-2-іл, 3-метилтієн-2-іл, 4-бромтієн-2-іл, 5-[2,2']-бітієніл, 3-метилбензо[*b*]тіофен-2-іл, 5-(2-хлорфеніл)фуран-2-іл, 5-(3-хлорфеніл)-фуран-2-іл, хінолін-3-іл, біфен-4-іл, індол-2-іл, індол-3-іл, 4-трифторметилсульфанілфеніл, 5-(3-трифторметилфеніл)фуран-2-іл, 4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл, 4-дифторметоксифеніл, бензофуран-2-іл, 4-ціанофеніл, 6-хлорпірид-3-іл, 4-метилсульфанілфеніл, 4-піролідін-1-ілфеніл, 5-хлортієн-2-іл, 4-ізопропенілциклогекс-1-еніл та 1-хлоркубан-4-іл.

Перевага надається сполукам, в яких  $R^6$  означає 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-трифторметилфеніл або 4-трифторметоксифеніл. Більш переважними є сполуки, в яких  $R^6$  означає 4-хлорфеніл.

Придатні значення  $R^7$  включають водень та метил. Перевага надається сполукам, в яких  $R^7$  означає водень.

Придатні значення  $R^8$  включають водень та метил. Перевага надається сполукам, в яких  $R^8$  означає водень.

Придатні значення  $R^9$  включають необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -арил та необов'язково заміщений  $C_{6-10}$ -ар( $C_{1-6}$ )алкіл.

Придатні значення  $R^9$  також включають феніл, 4-хлорфеніл, 4-хлорбензил, бензил, циклогексил, циклогексилметил, 4-гідроксифеніл, піридилметил, 4-фторфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-йодбензил, 4-бромбензил, тієн-2-іл, тієн-2-ілметил, нафт-2-ілметил, пірид-2-илетил, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 2-фтор-4-трифторметилфеніл, 4-гідроксикарбонілфеніл, нафтален-2-іл, нафтален-1-іл, 4-йодфеніл, 4-бромфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2-хлорфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 3-хлорфеніл, 4-трифторметоксифеніл і 3-гідроксифеніл, 4-гідроксибензил, 4-трифторметилбензил, нафт-1-ілметил, 6-хлорпірид-3-ил та 6-метилпірид-3-ил.

Перевага надається сполукам, в яких  $R^9$  означає галогенфеніл або галогенбензил. Більш переважними є сполуки, в яких  $R^9$  означає феніл або 4-хлорфеніл.

Придатні значення  $R^{10}$  включають  $-COOR^b$  та  $-CH_2-COOR^b$ , де  $R^b$  означає водень або  $C_{1-6}$ -алкіл; і  $-COOM$  та  $-CH_2-COOM$ , де  $M$  означає  $Na^+$  або  $K^+$ .

Перевага надається сполукам, в яких  $R^{10}$  означає  $-COOR^b$  або  $-CH_2-COOR^b$ , де  $R^b$  означає водень, метил, етил, пропіл або трет-бутил.

Перевага також надається сполукам, в яких  $R^{10}$  означає  $-COOH$  або  $-COOM$ , де  $M$  означає  $Na^+$  або  $K^+$ .

Придатні значення  $R^{10}$  також включають  $-CH_2OH$  і  $-CH_2CH_2OH$ ; та  $-CH_2-CONR^cR^d$  і  $-CONR^cR^d$ , де  $R^c$  і  $R^d$  незалежно означають водень, метил, етил, пропіл, трет-бутил, гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, амінометил, аміноетил, амінопропіл, карбоксиметил, карбоксиетил, карбоксипропіл, циклопентил, циклогексил, феніл або бензил.

Перевага надається сполукам, в яких  $R^{10}$  означає  $-CH_2-CONR^cR^d$  або  $-CONR^cR^d$ , де  $R^c$  і  $R^d$

незалежно означають водень, метил, гідроксиетил, 3-карбоксипропіл, 1-карбокси-2-метилпропіл, гідрокси, 4-карбоксibuтил, 5-карбоксипентил, 2-(метоксикарбоніл)етил або 2-(гідроксигуанідин)етил.

В кожному з наведених вище втілень  $X$  та  $Y$  незалежно означають  $-C(O)-$ ,  $-CH_2-$  або  $-C(S)-$ , більш переважно  $-C(O)-$  або  $-C(S)-$ , найбільш переважно  $-C(O)-$ .

Другий аспект цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить

а) принаймні одну сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль; і

б) один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Переважно фармацевтична композиція є стерильною.

Третій аспект даного винаходу стосується способу інгібування зв'язування білка, що кодується *mdm2*, з білком *p53*, який полягає в контактуванні *p53* або одного або декількох білків, що кодуються *mdm2*, з однією або декількома сполуками Формули I, в якій  $R^1-R^{10}$  є такими, як визначено вище.

Четвертий аспект винаходу стосується способу індукції апоптозу, який полягає в введенні тварині композиції, яка містить фармацевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки Формули I або її солі, де  $R^1-R^{10}$  є такими, як визначено вище, і необов'язково один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

П'ятий аспект даного винаходу стосується способу лікування раку, який полягає в введенні тварині (а) фармацевтично ефективної кількості антинеопластичного агенту і (б) фармацевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки Формули I або її солі, де  $R^1-R^{10}$  є такими, як визначено вище, і необов'язково одного або декількох фармацевтично прийнятних екціпієнтів в комбінації з (а), (б) або (а) і (б).

Шостий аспект даного винаходу стосується способу лікування раку, який полягає в введенні тварині композиції, яка містить (а) фармацевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки Формули I або її солі, (б) один або декілька агентів, що стимулює або викликає пошкодження ДНК, і необов'язково (с) один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Сьомий аспект даного винаходу стосується способу одержання сполук Формули I. Сполуки, що входять в об'єм винаходу, описуються в Прикладах. Приклади переважних сполук включають:

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

2-[7-бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-хлорфеніл)пропіонова кислота;

2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]ацетамід;

[7-хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-іл]-4-хлорфеніл)оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етиніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепін-4-

іл]оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-п-толілоцтова кислота;

(4-хлор-3-фторфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-бромфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

[3-(4-хлор-3-фторфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-феніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-фторфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

[3-(4-бромфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-ізопропілфеніл)оцтова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ціано-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

3-(4-хлорфеніл)-4-(3-гідрокси-1-фенілпропіл)-7-йод-3,4-дигідро-1Н-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон;

2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N-гідроксиацетамід;

[7-бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

[8-хлор-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота;

5-(2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно)пентанова кислота;

3-(2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно)пропіонова кислота;

5-[4-[карбокси(4-хлорфеніл)метил]-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-1-іл]пентанова

кислота;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Додаткові приклади переважних сполук включають:

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

3-(4-хлорфеніл)-3-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота;

(4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота;

3-(4-хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-7-йод-1,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-2-он;

3-(4-хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-7-йод-1,2,3,4-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-5-он;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Винахід, розкритий тут, також призначений охопити продукти метаболізму *in vivo* описаних сполук. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, в результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, естерифікації і т.ін. уведеної сполуки, головним чином, завдяки ферментним процесам. Таким чином, винахід охоплює сполуки, одержувані способом, який полягає у взаємодії сполуки цього винаходу з організмом ссавця протягом часу, достатнього для утворення продукту її метаболізму. Такі продукти зазвичай визначають шляхом одержання сполуки даного винаходу, міченої радіоактивним ізотопом, введення її парентеральним шляхом у здатній для визначення дози тварині, такій як, щур, миша, морська свинка, мавпа або людина, надаючи достатньо часу для того, щоб відбувся метаболізм, та виділення продуктів її перетворення із сечі, крові або інших біологічних зразків.

Деякі із сполук, описаних тут, можуть містити один або декілька асиметричних центрів і, таким чином, утворювати енантіомери, діастереомери та стереоізомерні форми. Даний винахід також охоплює усі такі можливі форми, а також їх рацемічні та розділені форми та їх суміші. Якщо описані тут сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії і якщо не вказано інакше, це означає, що в об'єм винаходу входять як Е, так і Z геометричні ізомери. Розуміється також, що даним винаходом охоплюються усі таутомери.

В даному контексті термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх індивідуальних молекул, що відрізняються лише орієнтацією їх атомів у просторі. Він охоплює енантіомери та ізомери сполук з більше ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальними відображеннями один іншого (діастереомери).

Термін "хіральний центр" стосується атому вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи, або атому сірки, до якого приєднані три різні групи, причому атом сірки та приєднані до нього групи утворюють сульфоксид, сульфінатовий естер, сульфонієву сіль або сульфід.

Термін "енантіомер" або "енантіомерний" стосується молекули, яка не здатна накладатися

на своє дзеркальне відображення і, таким чином, є оптично активною, причому енантіомер обертає площину поляризації світла в одному напрямку, а його дзеркальне відображення обертає площину поляризації світла в протилежному напрямку. Термін "рацемічний" стосується суміші однакових часток енантіомерів і яка є оптично неактивною.

Термін "розділення" стосується відокремлення або концентрування, або зменшення кількості однієї з двох енантіомерних форм молекули. Фраза "енантіомерний надлишок" стосується суміші, в якій один енантіомер присутній в більшій концентрації, ніж молекула, що є його дзеркальним відображенням.

Сполуки Формули I можуть також бути сольватованими, головним чином, гідратованими. Гідратація може відбуватися в процесі виготовлення сполук або композицій, що містять ці сполуки, або гідратація може відбуватися з часом внаслідок гігроскопічної природи сполук.

Певні сполуки в рамках Формули I є похідними, згадуваними як "проліки". Вираз "проліки" означає похідну відомої лікарської речовини безпосередньої дії, причому похідна кращі показники доставки та терапевтичного значення у порівнянні з лікарською речовиною і перетворюється в активну лікарську речовину під дією ферментних або хімічних процесів.

Проліки є похідними сполук винаходу, які мають групи, здатні до розщеплення в процесі метаболізму, і які перетворюються під дією сольволізу або фізіологічних умов у сполуки винаходу, які є фармацевтично активними *in vivo*. Наприклад, естерні похідні сполук цього винаходу часто є активними *in vivo*, але неактивними *in vitro*. Інші похідні сполук цього винаходу проявляють активність як форми кислоти, так і у формі похідних кислоти, але форма похідної кислоти часто має переваги в розчинності, тканинній сумісності або уповільненого вивільнення в організмі ссавця [див., Bundgard, H., Design of Prodrugs, стор. 7-9, 21-24, Elsevier, Амстердам 1985]. Проліки включають похідні кислот, добре відомі фахівцям, такі як, наприклад, естери, одержані взаємодією вихідної кислоти з придатним спиртом, або аміді, одержані взаємодією вихідної кислотної сполуки з аміном. Серед проліків перевага надається простим аліфатичним або ароматичним естерам, що утворюються з кислотних груп, приєднаних до сполук даного винаходу. В деяких випадках бажано одержати проліки типу подвійного естеру, такі як, (ацилокси)алкілові естери або ((алкоксикарбоніл)окси)алкілові естери. Корисними проліками є проліки, в яких R<sup>b</sup> означає алкіл, алкеніл, алкініл або арилалкіл.

Коли будь-який змінюваний параметр зустрічається більше, ніж один раз в будь-якій складовій частині або у Формулі I, його визначення в кожному випадку не залежить від його визначень в кожному іншому випадку. Також комбінація замісників та/або змінюваних параметрів допускається лише в тому випадку, коли такі комбінації приводять до стабільних сполук.

Визначення

Термін "алкіл" в даному контексті, сам по собі

або як частина іншої групи, стосується як лінійних, так і розгалужених ланцюгових радикалів, що мають до 10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена іншим чином, таких як, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, ізобутіл, пентил, гексил, ізогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, ноніл або децил.

Термін "алкеніл", використовуваний тут, означає лінійний або розгалужений ланцюговий радикал, що має 2-10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена іншим чином, в якому є принаймні один подвійний зв'язок між двома атомами вуглецю в ланцюгу, включаючи, але не обмежуючись ними, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і т.п. Переважно алкенільний ланцюг складає в довжину від 2 до 8 атомів вуглецю, найбільш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю.

Термін "алкініл", використовуваний тут, означає лінійний або розгалужений ланцюговий радикал, що має 2-10 атомів вуглецю, якщо довжина ланцюга не обмежена іншим чином, в якому є принаймні один потрійний зв'язок між двома атомами вуглецю в ланцюгу, включаючи, але не обмежуючись ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл і т.п. Переважно алкінільний ланцюг складає в довжину від 2 до 8 атомів вуглецю, найбільш переважно від 2 до 4 атомів вуглецю.

В усіх випадках тут, де алкенільний або алкінільний залишок виступає як заміщувальна група, ненасичений зв'язок, тобто, вінільний або етенільний зв'язок, переважно не приєднаний безпосередньо до азоту, кисню або сірки.

Термін "алкокси" або "алкілокси" стосується будь-яких вищезгаданих алкільних груп, приєднаних до атому кисню. Типовими прикладами є метокси, етокси, ізопропілокси, втор-бутилокси та трет-бутилокси.

Термін "арил" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується моноциклічних або біциклічних ароматичних груп, що містять від 6 до 12 атомів вуглецю в кільцевій частині, переважно 6-10 атомів вуглецю в кільцевій частині. Типові приклади включають феніл, біфеніл, нафтил або тетрагідронафтил.

Термін "аралкіл" або "арилалкіл" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується C<sub>1-6</sub> алкільних груп, описаних вище, що мають арильний замісник, такий як, бензил, фенілетил або 2-нафтилметил.

Термін "гетероарил" в даному контексті стосується груп, що мають від 5 до 14 кільцевих атомів; 6, 10 або 14 спільних  $\pi$ -електронів в циклічній структурі; та містять атоми вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми кисню, азоту або сірки (де прикладами гетероарильних груп є: тієнільна, бензо[b]тієнільна, нафто[2,3-b]тієнільна, тіантрєнільна, фурильна, піранільна, ізобензофуранільна, бензоксазолільна, хроменільна, ксантенільна, феноксатіїнільна, 2H-піролільна, піролільна, імідазолільна, піразолільна, піридилільна, піразинільна, піримідинільна, піридазинільна, індолізинільна, ізоіндолільна, 3H-індолільна, індолільна, індазолільна, пуринільна, 4H-хінолізинільна, ізохінолільна, хінолільна, фталазинільна, нафтири-

динільна, хіназолінільна, цинолінільна, птеридинільна, 4 $\alpha$ H-карбазолінільна, карбазолінільна,  $\beta$ -карболінільна, фенантридинільна, акридинільна, перимідинільна, фенантролінільна, феназинільна, ізотіазолінільна, фенотіазинільна, ізоксазолінільна, фуразанільна, феноксазинільна та тетразолінільна групи).

Фраза "насичений або частково ненасичений гетероцикл" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується насиченої або частково ненасиченої кільцевої системи, що має від 5 до 14 кільцевих атомів, вибраних з атомів вуглецю та 1, 2, 3 або 4 гетероатомів кисню, азоту або сірки. Типові приклади насичених систем включають піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидил, піперазиніл, хінуклідиніл, морфолініл та діоксациклогексил. Типові приклади частково ненасичених систем включають піролініл, імідазолініл, піразолініл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл та дигідропіраніл. Будь-яка з цих систем може бути необов'язково при конденсована до бензольного кільця.

Терміни "гетероарилалкіл" або "гетероаралкіл" в даному контексті обидва стосуються гетероарильної групи, приєднаної до алкільної групи. Типові приклади включають 2-(3-піридил)етил, 3-(2-фурил)-н-пропіл, 3-(3-тієніл)-н-пропіл та 4-(1-ізохінолініл)-н-бутил.

Термін "циклоалкіл" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується циклоалкільних груп, що містять від 3 до 9 атомів вуглецю. Типовими прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та циклононіл.

Термін "циклоалкілалкіл" або "циклоалкіл(алкіл)" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується циклоалкільної групи, приєднаної до алкільної групи. Типовими прикладами є 2-циклопентилетил, циклогексилметил, циклопентилметил, 3-циклогексил-н-пропіл та 5-циклобутил-н-пентил.

Термін "циклоалкеніл" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується циклоалкенільних груп, які містять від 3 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Типові приклади включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептеніл, циклогептадієніл, циклооктеніл, циклооктадієніл, циклооктатрієніл, циклононеніл та циклононадієніл.

Термін "галоген" або "гало" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується хлору, бром, фтору або йоду.

Термін "моноалкіламін" або "моноалкіламіно" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується групи NH<sub>2</sub>, в якій один атом водню замінений на алкільну групу, яка визначена вище.

Термін "діалкіламін" або "діалкіламіно" в даному контексті, сам по собі або як частина іншої групи, стосується групи NH<sub>2</sub>, в якій обидва атоми водню замінені на алкільні групи, що визначені вище.

Термін "гідроксиалкіл" в даному контексті

стосується будь-якої з наведених вище алкільних груп, в якій один або декілька її атомів водню замінені одним або декількома гідроксильними залишками.

Термін "галогеналкіл" в даному контексті стосується будь-якої з наведених вище алкільних груп, в якій один або декілька її атомів водню замінені одним або декількома атомами галогену. Типові приклади включають фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлоретил, трифторетил, фторпропіл та бромбутил.

Термін "карбоксіалкіл" в даному контексті стосується будь-якої з наведених вище алкільних груп, в якій один або декілька її атомів водню замінені одним або декількома залишками карбонової кислоти.

Термін "гетероатом" в даному контексті означає атом кисню ("O"), атом сірки ("S") або атом азоту ("N"). Буде зрозумілим, що коли гетероатом є азот, він може утворювати залишок NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, незалежно один від іншого, означають водень або C<sub>1-8</sub>-алкіл, або разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене або ненасичене 5-, 6- або 7-членне кільце.

Фраза "необов'язково заміщений", коли не визначено особливим чином, стосується групи або груп, що необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає гідрокси, нітро, трифторметил, галоген, C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкілендіокси, C<sub>1-6</sub>-аміноалкіл, C<sub>1-6</sub>-гідроксиалкіл, C<sub>2-4</sub>-алкеніл, C<sub>2-4</sub>-алкініл, C<sub>6-10</sub>-арил, фенокси, бензилокси, 5-10-членний гетероарил, C<sub>1-6</sub>-аміноалкокси, аміно, моно(C<sub>1-4</sub>)алкіламіно, ді(C<sub>1-4</sub>)алкіламіно, C<sub>2-6</sub>-алкілкарбоніламіно, C<sub>2-6</sub>-алкоксикарбоніламіно, C<sub>2-6</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>2-6</sub>-алкоксикарбонілакіл, карбокси, C<sub>2-6</sub>-гідроксиалкокси, (C<sub>1-6</sub>)алкокси (C<sub>2-6</sub>)алкокси, моно (C<sub>1-4</sub>)алкіламіно(C<sub>2-6</sub>)алкокси, ді(C<sub>1-6</sub>)-алкіламіно(C<sub>2-6</sub>)алкокси, моно(C<sub>2-10</sub>-карбоксіалкіл)аміно, біс(C<sub>2-10</sub>-карбоксіалкіл)аміно, C<sub>2-6</sub>-карбоксіалкокси, C<sub>2-6</sub>-карбоксіалкіл, карбоксіалкіламіно, гуанідиноалкіл, гідроксигуанідиноалкіл, ціано, трифторметокси або перфторетокси.

Переважні необов'язкові замісники включають один або декілька замісників, незалежно вибраних з групи, яка включає нітро, гідрокси, карбокси, C<sub>1-4</sub>-алкокси, C<sub>1-4</sub>-алкіл, галоген, C<sub>1-4</sub>-галогеналкіл, C<sub>1-4</sub> алкілтіо, тіо, аміно, моно(C<sub>1-4</sub>)алкіламіно та ді(C<sub>1-4</sub>)алкіламіно.

"mdm2" в даному контексті означає мишичий подвійний невеликий ген 2 та гомологічні гени, що були виявлені у інших тварин.

"MDM2" в даному контексті означає білок, отриманий в результаті експресії mdm2 онкогена. В даному значенні цього терміну зрозуміло, що MDM2 охоплює усі білки, які кодуються mdm2, його мутанти, його альтернативні білки сплайсингу та його фосфорильовані білки. Крім того, як використовується в даній заявці, зрозуміло, що термін "MDM2" включає гомологи MDM2 інших тварин (наприклад, HDM2).

"hdm2" в даному контексті означає людський ген, який є гомологічним мишачому mdm2.

"HDM2" в даному контексті означає білок,

отриманий в результаті експресії hdm2 онкогена. В контексті цього терміну зрозуміло, що HDM2 охоплює усі білки, які кодуються hdm2, його мутанти, його альтернативні білки сплайсингу та його фосфорильовані білки.

Фраза "antineoplastic agent" в даному контексті означає будь-який агент, що використовується для лікування або попередження раку або інших станів, що полягають в неконтрольованих проліферації та росту клітин. Antineoplastic агенти включають анти ракові агенти.

Фраза "взаємодія одного або декількох білків" в даному контексті означає внесення сполуки даного винаходу в розчин з одним або декількома білками, що представляють інтерес. Сполука Формули I та один або декілька білків, що представляють інтерес, можуть бути разом у водному розчині, неводному розчині або комбінації водного розчину та неводного розчину. В розчині разом із сполукою Формули I та білком, що представляє інтерес, можуть бути присутні інші білки. В розчині можуть бути присутні інші неорганічні та органічні молекули. Такі неорганічні та органічні молекули включають, але не обмежуються ними, NaCl, HEPES та октилглюкозид. Розчин може бути всередині клітини тварини або зовні клітини тварини.

Фраза "інгібування зв'язування" в даному контексті означає попередження або зменшення прямого або непрямого зв'язування (приєднання, асоціації) однієї або декількох молекул, пептидів, білків, ферментів або рецепторів; або попередження або зменшення нормальної активності однієї або декількох молекул, пептидів, білків, ферментів або рецепторів.

Фраза "індуція апоптозу" в даному контексті означає спричинення безпосередньо або опосередковано того, що клітина тваринного походження зазнає апоптозу, контрольованого або запрограмованого процесу загибелі клітини.

Фраза "HDM2 інгібітор", використовувана тут, описує агент, який інгібує дію HDM2 в дослідженні, описаному в Прикладі 217.

Фармацевтично прийнятні солі сполук Формули I (у формі водо- або маслорозчинних або дисперсних продуктів) включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію, які утворюються, наприклад, з неорганічних або органічних кислот або основ. Приклади таких кислотно-адитивних солей включають ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропілнат, пікрат, півалат, пропілнат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканоат. Основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, такі як, солі натрію та калію, солі лужноземельних металів, такі як, солі кальцію та магнію, солі з органічними основами, такі

як, солі дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, та солі з амінокислотами, такими як, аргінін, лізин і т.д. Також, основні азот-місткі групи можуть бути кватернізовані такими агентами, як нижчі алкілгалоїди, такі як, метил-, етил-, пропіл- та бутилхлориди, -броміди та -йодиди; діалкілсульфати, такі як, диметил-, діетил-, дибутил та діамілсульфати; довголанцюгові галоїди, такі як, децил-, лаурил-, міристил- та стеарилхлориди, -броміди та -йодиди; та аралкілгалоїди, такі як, бензил- та фенетилброміди та інші. При утворенні кислотно-адитивних солей перевага надається таким кислотам, як HCl, оцтова кислота, трифтороцтова кислота та фумарова кислота.

Композиції та способи застосування

Композиції даного винаходу включають фармацевтичні композиції, які містять сполуку Формули I, в якій R<sup>1</sup>-R<sup>10</sup> є такими, як визначено вище, та один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Серед композицій даного винаходу перевага надається фармацевтичним композиціям, які містять сполуку, вибрану з групи переважних сполук Формули I, що визначена вище, та один або декілька фармацевтично прийнятних екціпієнтів.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть вводитися будь-якій тварині, що може відчувати цілющий вплив сполук винаходу. Перш за все, це стосується людей, хоча винахід не повинен обмежуватися лише таким призначенням.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть вводитися будь-якими засобами, що досягають призначеної мети. Наприклад, введення може здійснюватися підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньоочеревинним, буккальним або окулярним шляхом, ректально, парентерально, внутрішньосистемно, інтравагінально, місцево (у вигляді порошків, мазей, крапель або трансдермального пластира), або як оральний або назальний спрей. Альтернативно або одночасно введення може бути здійснено оральним шляхом. Дози, що вводяться, будуть залежати від віку, стану здоров'я та ваги реципієнта, виду одночасного лікування, якщо це має місце, частоти лікування та природи бажаного ефекту.

Крім фармакологічно активних сполук нові фармацевтичні препарати можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні носії, що містять екціпієнти та допоміжні речовини, що полегшують переробку активних сполук у препарати, що можуть використовуватися у фармацевтиці.

Фармацевтичні препарати даного винаходу виробляють способом, що сам по собі відомий, наприклад, шляхом звичайного змішування, гранулювання, дражування, розчинення або ліофілізації. Таким чином, фармацевтичні препарати для орального використання можуть бути одержані шляхом змішування активних сполук з твердими екціпієнтами, необов'язково подрібнення одержаної суміші та переробки суміші гранул після додавання відповідних допоміжних речовин, якщо це бажано або необхідно, з одержанням таблеток або ядер драже.

Придатними екціпієнтами є, зокрема, наповнювачі, такі як, сахариди, наприклад, лактоза або

цукроза, маніт або сорбіт, препарати целюлози та/або фосфати кальцію, наприклад, фосфат трикальцію або гідрофосфат кальцію, а також зв'язуючі, такі як, крохмальний клейстер, використовуючи, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та/або полівінілпіролідон. При необхідності можуть додаватися дезінтегранти, такі як, вищезгадані крохмалі, а також карбоксиметилкрохмаль, зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, наприклад, альгінат натрію. Допоміжними речовинами є, головним чином, агенти, що регулюють текучість та лубриканти, наприклад, кремнезем, тальк, стеаринова кислота або її солі, наприклад, стеарат магнію або стеарат кальцію, та/або поліетиленгліколь. Ядра драже кривають придатними оболонками, які, при необхідності, є стійкими до шлункового соку. Для цих цілей можуть використовуватися концентровані розчини сахаридів, які можуть містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, розчини глазурі та придатні органічні розчинники або суміш розчинників. Для того, щоб одержати покриття, стійкі до шлункового соку, використовують розчини відповідних препаратів целюлози, таких як, фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. До таблеток або покриттів драже можуть додаватися фарбувальні речовини або пігменти, наприклад, для ідентифікації або для того, щоб характеризувати комбінацію доз активних речовин.

Інші фармацевтичні препарати, які можуть використовуватися перорально, включають капсули з щільно прилягаючою кришечкою, зроблені з желатину, а також м'які герметичні капсули, зроблені з желатину та пластифікатора, такого як, гліцерин або сорбіт. Капсули з щільно прилягаючою кришечкою можуть містити активні сполуки у формі гранул, що можуть змішуватися з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язувальними речовинами, такими як, крохмалі, та/або лубрикантами, такими як, тальк або стеарат магнію, та, необов'язково, стабілізаторами. В м'яких капсулах активні сполуки переважно розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як, жирні масла або рідкий парафін. Крім того, можуть додаватися стабілізатори.

Придатні рецептури для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинні солі, лужні розчини та циклодекстринові комплекси включення. Серед лужних солей особлива перевага надається амонієвим солям, одержаним, наприклад, з Тріс, гідроксидом холіну, Біс-Тріс пропаном, N-метилглюкаміном або аргініном. Для стабілізації та підвищення розчинності у воді сполук даного винаходу можуть застосовуватися один або декілька модифікованих або немодифікованих циклодекстринів. Підходящі для цього циклодекстрини описані в патенті США № 4727064, 4764604 та 5024998.

Крім того, суспензії активних сполук можуть вводитися у вигляді придатних масляних суспен-

зій для ін'єкцій. Придатні ліпофільні розчинники або носії включають жирні масла, наприклад, кунжутне масло або синтетичні естери жирних кислот, наприклад, етилолеат або тригліцериди або поліетиленгліколь-400 (сполуки розчинні в ПЕГ-400). Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, сорбіт та/або декстран. Суспензії можуть також необов'язково містити стабілізатори.

Рідкі дозовані форми для перорального прийому включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук рідкі дозовані форми можуть містити інертні розбавники, зазвичай використовувані в цій галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуювальні агенти та емульгатори, такі як, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, масла (зокрема, із насіння бавовника, арахісове, кукурудзяне, із зародків рослин, оливкове, касторове та кунжутне), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколи та естери жирних кислот сорбітану та їх суміші.

Суспензії, на додаток до активних сполук можуть містити суспендувальні агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбітолові та сорбітанові естери, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант та їх суміші.

Місцеве введення включає введення через шкіру або слизові оболонки, у тому числі через поверхню легенів або очей. Композиції для місцевого введення, у тому числі композиції для інгаляцій, можуть бути виготовлені у вигляді сухого порошку, який може знаходитися під тиском або не знаходитися під тиском. В порошкових композиціях, що не знаходяться під тиском, активні інгредієнти в тонкодисперсній формі можуть використовуватися в суміші з фармацевтично прийнятним носієм, що має частинки з більшим розміром, наприклад, до 100мкм в діаметрі. Придатні інертні носії включають цукри, такі як, лактоза. Бажано, щоб принаймні 95% за вагою частинок активного інгредієнта мали ефективний розмір частинок в інтервалі від 0,01 до 10мкм.

Альтернативно, композиція може знаходитися під тиском і містити стиснений газ, такий як, азот або пропелент у вигляді зрідженого газу. Перевага надається середовищу у вигляді зрідженого пропеленту та звичайно всій композиції, за умови, що активні інгредієнти суттєво не розчиняються в ньому. Композиція, що знаходиться під тиском, може також містити поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активна речовина може бути рідкою або твердою неіоногенною поверхнево-активною речовиною або може бути твердою аніонною поверхнево-активною речовиною. Перевага надається використанню твердої аніонної поверхнево-активно речовини у формі натрієвої солі.

Подальшою формою місцевого застосування є композиція для очей. Сполуки та композиції даного винаходу випускаються у фармацевтично

прийнятному для офтальмологічних цілей носії, за умови, щоб сполуки входили в контакт з поверхнею ока протягом достатнього періоду часу для того, щоб дати можливість сполукам проникнути до кореальної та внутрішньої частин ока, наприклад, передньої камери, задньої камери, скловидного тіла, водної рідини, скловидної рідини, рогівки, райдужної оболонки, кришталика, хоріоїду/сітківки та склери. Фармацевтично прийнятним офтальмічним носієм може бути, наприклад, мазь, рослинне масло або інкапсульована речовина.

Композиціями для ректального або вагінального введення є переважно супозиторії, які можуть бути одержані змішуванням сполук даного винаходу з придатними експієнтами або носіями, що не викликають подразнення, такими як, масло какао, поліетиленгліколь або супозиторійний віск, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла, і, такими чином, плавляться в ректальній або вагінальній порожнині і вивільняють лікарські речовини.

Композиції даного винаходу також можуть вводитися у формі ліпосом. Як відомо, ліпосоми загалом походять від фосфоліпідів або інших ліпідних речовин. Ліпосоми утворюються моно- або мультіламельярними гідратованими рідкими кристалами, що диспергуються у водному середовищі. Можуть використовуватися будь-які нетоксичні фізіологічно прийнятні, здатні до метаболізму ліпіди, що можуть утворювати ліпосоми. Ці композиції у формі ліпосом можуть містити, крім сполук даного винаходу, стабілізатори, консерванти, експієнти та ін. Серед ліпідів перевага надається фосфоліпідам та фосфатидилхолінам (лецитинам), як природним, так і синтетичним. Способи одержання ліпосом відомі [див., наприклад, Prescott, Ed., Meth. Cell Biol. 14 : 33 (1976)].

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися окремо або в комбінації з одним або декількома додатковими антинеопластичними агентами. Коли сполука даного винаходу використовується разом з одним або декількома додатковими антинеопластичними агентами, сполука даного винаходу може бути введена в рецептуру з іншим антинеопластичним агентом або агентами, для того, щоб фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули I та один або декілька додаткових антинеопластичних агентів увиділась тварині. Альтернативно, сполука Формули I може вводитися як окрема фармацевтична композиція з композиції яка містить, один або декілька додаткових антинеопластичних агентів. Антинеопластичні агенти, які можуть використовуватися в комбінації із сполуками даного винаходу, включають сполуки, вибрані з наступних сполук та класів антинеопластичних агентів:

1. фторпіримідини, такі як: 5-FU (5-фторурацил), Фтордеоксиридин, Фторафур, 5'-деоксифторуридин, UFTTа S-1 Капецитабін;

2. піримідинові нуклеозиди, такі як: Деоксцитидин, Цитозин-іАрабінозид, Цитарабін, Азаксидин, 5-Азацитозин, Генцитабін та 5-Азацитозин-Арабінозид;

3. пурини, такі як: 6-Меркаптопурин, Тіогуанін,

Азатіоприн, Аллопуринол, Кладрибін, Флударабін, Пентостатин та 2-Хлорадеозин;

4. аналоги платини, такі як: Цисплатин, Карбоплатин, Оксалиплатин, Тетраплатин, Платина-DACH, Ормаплатин та CI-973, JM-216;

5. антрацикліни/антрацендіони, такі як: Доксорубіцин, Даунорубіцин, Епірубіцин, Ідарубіцин та Мітоксантрон;

6. епіподофілотоксини, такі як: Етопозид та Теніпозид;

7. камптотецини, такі як: Іринотекан, Топотекан, 9-Аміно Камптотецин, 10,11-Метилендіокси Камптотецин, 9-Нітро Камптотецин та TAS 103;

8. гормони та аналоги гормонів, такі як: дієтилстільбестрол, Тамоксифен, Торемефін, Толмудекс, Тімітак, флутамід, флуоксиместерон, бікалутамід, Фінастерид, естрадіол, Триоксифен, дексаметазон, лейпроеліну ацетат, естрамустин, Дролоксифен, медроксипрогестерон, мегестеролу ацетат, аміноглутетімід, тестолактон, тестостерон, дієтилстільбестрол та гідроксипрогестерон;

9. ферменти, білки та антитіла, такі як: Аспарагіназа, Інтерлейкіни, Інтерферони, Лейпролід та Пегаспаргаза;

10. алкалоїди барвінка, такі як: Вінкрестин, Вінбластин, Вінорельбін та Віндезин;

11. таксани, такі як: Паклитаксел, Таксотер та Доцетаксел.

Антинеопластичні агенти, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками винаходу, також включають сполуки, вибрані з класів, зазначених на наступних механізмах:

1. Антигормональні - Див. класифікацію для гормонів та аналогів гормонів, наведену вище, Анастрозол, Госерелін та Аміноглутетімід;

2. Антифолати, такі як: метотрексат, лейковорин, аміноптерин, триметрексат, Триметоприм, піритрексим, піриетамін, Едотрексат та MDAM;

3. Антимікротубулярні агенти, такі як: Таксани, алкалоїди барвінка та Вінорельбін;

4. Алкілувальні агенти (класичні та некласичні), такі як: Гірчичний газ (Мехлоретамін, Хлорамбуцил, Мелфалан, Урацильна гірчиця), Оксазафосфорицини (Іфосфамід, Циклофосфамід, Перфосфамід, Трофосфамід), Алкілсульфонати (Бусульфан), Нітрозосечовини (Кармустин, Ломустин, Стрєптозоцин), Тіотєпа та Дакарбазин;

5. Антимєтаболіти, такі як: пурини, піримідини та аналоги нуклеозидів, наведені вище;

6. Антибіотики, такі як: Антрацикліни/Антрацендіони, Блеоміцин, Дактиноміцин, Мітоміцин, Плікаміцин, Пентостатин та Стрєптозоцин;

7. Інгібітори топоізомерази, такі як: Камптотецини (Топо I), Епіподофілотоксини, AMSA, VP-16 та Елліптицини (Топо II);

8. Антивірусні засоби, такі як: AZT, ацикловір, пенцикловір, фамцикловір, дідегідродідеокситімідин, дідеоксидитидин, -SddC, ганцикловір, дідеоксидіозин та інгібітори вірус-специфічних протеаз;

9. Різні цитотоксичні агенти, такі як: гідроксисечовина, Мітотан, злиті токсини, PZA, Бріостатин, ретиноїди, масляна кислота та її похідні, Пєнтозан, Фумагіллін, Мітоксантрон, фактори росту кісткового мозку та Прокарбазин.

Сполуки даного винаходу придатні для лікування неконтрольованої проліферації клітин та/або раку. Сполуки даного винаходу можуть викликати сприятливий цитостатичний та/або цитотоксичний ефекти. Цитостатичні ефекти полягають в інгібуванні подальшого росту клітин та/або ділення клітини. Цитотоксичні ефекти полягають в індукванні загибелі клітин за механізмом, який включає апоптоз та клітинний некроз. Особливо сполуки даного винаходу є крисними в лікуванні наступних видів раку: рак молочної залози, рак яєчників, цервікальна карцинома, ендометріальна карцинома, хоріокарцинома, саркома м'яких тканин, остеосаркома, рабдоміосаркома, лейоміома, лейоміосаркома, рак голови та шиї, легенева та бронхогенна карциноми, пухлини мозку, нейроblastоми, рак стравоходу, колоректальна аденокарцинома, рак сечового міхура, уротеліальний рак, лейкемія, лімфома, злоякісна меланома, сквамозна карцинома ротової порожнини, гепатобластома, гліобластома, астроцитом, медулобластома, саркома Евінга, ліпома, ліпосаркома, злоякісна фіброblastна гістома, злоякісна шванома, рак яєчка, рак щитовидної залози, пухлина Вільмса, рак підшлункової залози, колотеральна аденокарцинома, карцинома язика, карцинома шлунку та рак носоглотки. Цей винахід переважно використовують для лікування раку, вибраного з групи, яка включає рак молочної залози, хоріокарциному, саркому м'яких тканин, остеосаркому, рабдоміосаркому, ліпому та ліпосаркому. Види раку та захворювань, наведені вище, призначені лише для ілюстрації і ніяким чином не повинні розглядатися як такі, що обмежують об'єм винаходу.

Крім того, сполуки та композиції, описані тут, є корисними для лікування будь-яких небажаних або шкідливих станів, що є результатом інгібування HDM2 білком або MDM2 білком функції p53 або інших клітинних білків: що викликають апоптоз, загибель клітин або регулюють цикл розвитку клітини.

Сполуки даного винаходу є також придатними для інгібування взаємодії між p53 та HDMX та/або MDMX. MDMX, також відомий як MDM4, є клітинним протеїном, що приймає участь в регулюванні циклу розвитку клітини. Наприклад, [див. Riemenschneider та ін., *Carzcer Res.* 59 (24): 6091-6 (1999)].

Сполуки даного винаходу є також придатними для лікування або профілактики запальних захворювань. Сполуки даного винаходу можуть вводитися як антизапальні агенти, що послаблюють або усувають запалення тканин.

Сполуки даного винаходу також придатні для лікування аутоімунних захворювань та станів. Сполуки даного винаходу можуть призначатися

для послаблення або усунення симптомів аутоімунної хвороби. Аутоімунні захворювання включають будь-які захворювання, в яких імунна система тварини реагує несприятливим чином на власний антиген. Власним антигеном є будь-який антиген, що зазвичай знаходиться в тілі тварини. Приклади аутоімунних захворювань включають тиреоїдит Hashimoto, хворобу Grave, розсіяний склероз, перніціозну анемію, хворобу Addison, інсулін-залежні цукрові діабети, ревматоїдний артрит, системну червону вовчанку (SLE або люпус), дерматоміозит, хворобу Крона, грунуломатоз Wegener, антигломерулярне захворювання базальних мембран, антифосфоліпідний синдром, герпетичний дерматит, алергічний енцефаломієліт, гломерулонефрит, мембранний гломерулонефрит, синдром Goodpasture, міастенічний синдром Lambert-Eaton, міастенія Gravis, бульбозний пемфігоїд, поліендокринопатія, хвороба Reiter та синдром Stiff-Man. Переважно даний винахід застосовують для лікування ревматоїдного артриту або системної червоної вовчанки.

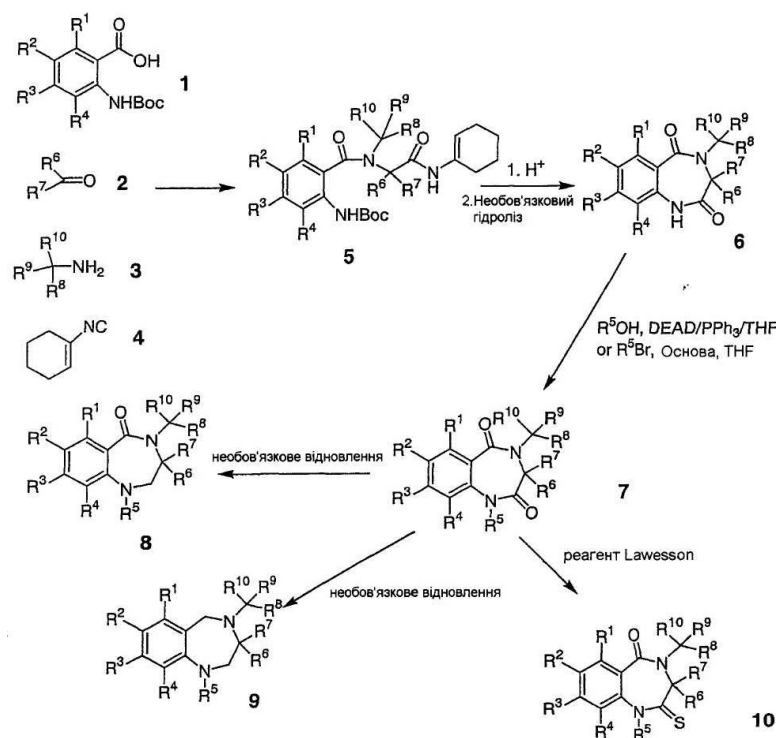
Інгібітори взаємодії HDM2 та/або MDM2 і p53 є також придатними для лікування раку, внаслідок того, що вони інгібують розвиток/реплікацію клітин та викликають клітинний апоптоз та некроз, коли їх призначають разом з агентами, що викликають або стимулюють пошкодження ДНК [див. Chen та ін. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 : 195-200 (1998)]. Сполуки даного винаходу можуть використовуватися для лікування раку, інгібування розвитку/реплікації клітин та стимулювання клітинного апоптозу та некрозу шляхом введення сполуки даного винаходу разом з агентами, що викликають або стимулюють пошкодження ДНК. Агенти, що викликають пошкодження ДНК включають опромінення та хімічні агенти. Опромінення може призначатися або внутрішньо, або зовнішньо. Хімічні агенти включають будь-які сполуки або елементи, що викликають або стимулюють пошкодження ДНК.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися в ефективній кількості в межах дозового інтервалу від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 300 мг/кг, переважно між 1,0 мг/кг та 100 мг/кг ваги тіла. Сполуки даного винаходу можуть вводитися в одиничні денні дози або загальна денна доза може вводитися в розподілених дозах двічі, тричі або чотири рази на день.

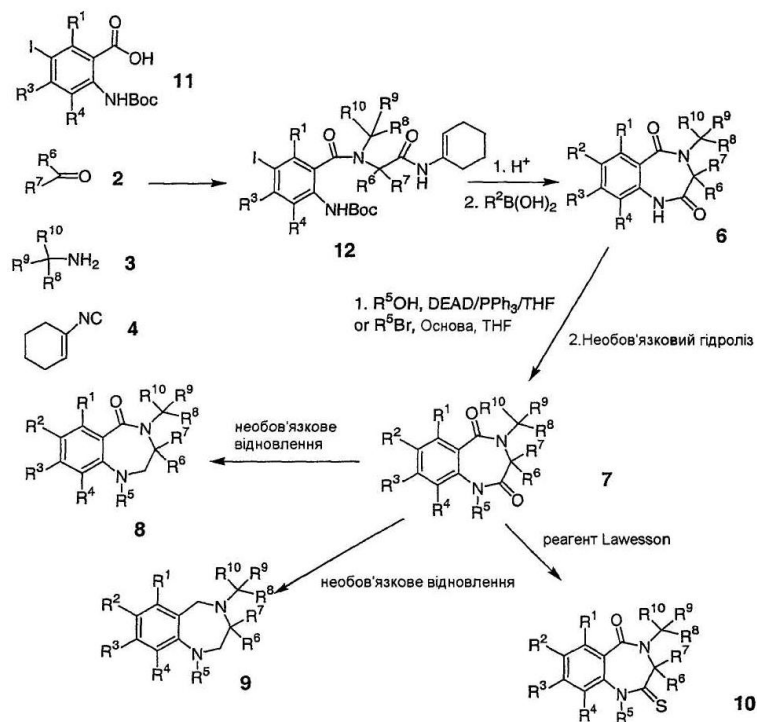
Даний винахід також стосується синтезу заміщених 1,4-бензодіазепін-2,5-діонкарбонових кислот. Сполуки даного винаходу можуть бути одержані з використанням модифікації продуктів конденсації Ugi, відповідно до шляхів синтезу, показаних на Схемі 1 або Схемі 2, та як детально описано в роботі [Keating і Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 : 2574-2583 (1996)].



## СХЕМА 1



## СХЕМА 2



Для одержання сполук даного винаходу можуть використовуватися заміщені відповідним чином або незаміщені антранілові кислоти 1 або

11, аміни 3, альдегіди або кетони 2, в яких  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  та  $R^{10}$  визначені вище. Кислотні сполуки даного винаходу можуть бути одержані

ржані необов'язковим гідролізом естеру, використовуючи основу, таку як NaOH, в придатному розчиннику, такому як, метанол/вода. В Схемі 2 стандартні умови [Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A., *Synth. Commun.*, 11:513 (1981)] перекрестного конденсування Suzuki можуть використовуватися для введення R<sup>2</sup> (від сполуки 12 до 6). Хоча R<sup>5</sup> вибраний як група, інша ніж водень, R<sup>5</sup> може бути введений з використанням R<sup>5</sup>Bg в присутності основи, такої як NaNH, та розчинника, такого як THF, або з використанням стандартної методики зв'язування Mitsunobu [Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1, (1981)], такої як діетилазодикарбоксилат та трифенілфосфін в THF. Сполука 7 може бути перетворена в сполуку 8 або 9, використовуючи придатний відновлювальний агент, такий як BH<sub>3</sub>S(Me)<sub>2</sub>, в розчиннику, такому як THF. Сполука 10 може бути отримана шляхом взаємодії 7 з реагентом Lawesson (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2, 4-дифосфетан-2,4-дисульфідом) в розчиннику, такому як THF.

Наступні приклади ілюструють сполуки, способи та композиції даного винаходу, але не обмежують них. Інші придатні видозміни та пристосування багатьох умов та параметрів, що зазвичай зустрічаються в клінічному лікуванні та є очевидними для фахівців, також входять в об'єм винаходу.

#### Приклади

Сполуки в прикладах, що наведені нижче, були синтезовані за наступними загальними методиками.

Загальна методика синтезу антранілових кислот, яких немає у продажу

Розчин відповідного аніліну (50,0ммоль) в оцтовій кислоті (30,0мл) нагрівали до 45°C. Потім краплями додавали бром (55,5ммоль, 2,8мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру в межах 50-55°C. Температуру підтримували на рівні 50°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища і при перемішуванні виливали на лід. Додавали бісульфіт натрію (1,0г) і перемішували for протягом 30 хвилин. Розчин екстрагували етилацетатом (2×50,0мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі з одержанням масла темного кольору. Масло очищали флеш-хроматографією (силікагель, 5-10% етилацетат в гексані) з одержанням арилброміду у вигляді прозорого масла.

Розчин арилброміду (12,0ммоль) в N,N-диметилформаміді (8,0мл) перемішували при температурі навколишнього середовища. Додавали ціанід міді (15,0ммоль, 1,3г) і реакційну суміш нагрівали до 155°C протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища і виливали в розчин етилендіаміну (0,1мл) у воді (130,0мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Розчин екстрагували етилацетатом (2×70,0мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим розчином хлориду амонію та насиченим розчином солі, сушили сульфатом натрію і кон-

центрували у вакуумі. Потім залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10% етилацетат в гексані) з одержанням арилціаніду у вигляді масла оранжевого кольору.

До розчину арилціаніду (1,5ммоль) в оцтовій кислоті (2,0мл) додавали 50% сірчану кислотоу (6,0мл). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 2,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища і виливали на лід (500г). Розчин нейтралізували гідроксидом калію (6М) та екстрагували етилацетатом (2×40,0мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію, фільтрували та сушили у вакуумі до твердої речовини. Тверду речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 15% етилацетат в метиленхлориді до 8% метанол в метиленхлориді) з одержанням антранілової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору.

До розчину антранілової кислоти (4,2ммоль) в 1,4-діоксані (20,0мл) та 10% гідроксиді натрію (5,0мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (12,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 днів. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі і виливали у воду (25,0мл) та етилацетат (50,0мл). Потім її підкислювали за допомогою холодної 10% лимонної кислоти. Органічні шари промивали насиченим розчином солі, висушували над сульфатом натрію і фільтрували. Органічні шари концентрували у вакуумі до твердої речовини і розтирали з гексаном. Тверду речовину фільтрували і промивали гексаном та сушили у високому вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

Загальна методика синтезу сполук бензодіазепіну

Розчин альдегіду (0,20ммоль) та аміноестеру (0,20ммоль) в метанолі (2,0мл) струшували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин. До цього розчину додавали розчин циклогексен-1-ізонітрилу (0,21ммоль) в гексані з наступним додаванням антранілової кислоти (0,20ммоль). Потім розчин струшували протягом 3 днів при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш охолоджували в льодяній бані і повільно додавали ацетилхлорид (0,2мл). Потім розчин струшували протягом додаткових 3 годин і концентрували у вакуумі. Залишок очищали, використовуючи попередньо ущільнені силікагелеві картриджі (метиленхлорид до 10% етилацетат в метиленхлориді). Чистий естер потім знову концентрували у вакуумі, розчиняли в метанолі (1,5мл) і додавали 10% гідроксид натрію (0,15мл). Реакційну суміш струшували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім розчин концентрували у вакуумі і підкисляли соляною кислотою (1М). Осади екстрагували етилацетатом, відокремлювали і органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок очищали, використовуючи попередньо ущільнені силікагелеві картриджі (8% етилацетат в метиленхлориді до 10% метанол в метиленхлориді) з одержанням вказаних у заголовку сполук (0,015-

0,050г).

Загальна методика алкілювання сполук бензодіазепіну

До розчину бензодіазепіну (0,1ммоль) та спирту (0,2ммоль) в тетрагідрофурани (1,0мл) додавали трифенілфосфін (0,2ммоль, 0,052г) в тетрагідрофурани (1,0мл). Розчин струшували протягом 5 хвилин, потім додавали діізопропілазодикарбоксилат (0,2ммоль, 0,040мл) і суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною планшетною хроматографією (силікагель, 20% етилацетат в метиленхлориді, основа). Виділений естер розчиняли в метанолі (1мл) і додавали гідроксид натрію (1М, 0,2мл), реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, додавали воду (0. мл), після чого підкислювали соляною кислотою (1М, 0,3мл). Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (1мл) і розділяли. Органічні шари сушили у вакуумі і залишки очищали, використовуючи препаративну планшетну хроматографію (силікагель, 8% метанол в метиленхлориді, основа) з одержанням вказаних у заголовку сполук (0,012-0,030г).

Загальна методика конденсації бензодіазепінових сполук з використанням борної кислоти

Бензодіазепін (0,05ммоль), борну кислоту (3екв., 0,15ммоль), та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,04екв., 0,002ммоль) вносили в 2мл пляшечку, оснащену магнітною мішалкою. Пляшечку оснащували резиновою перепонкою, потім вакуумували і промивали сухим  $\text{N}_2$ . Додавали до пляшечки за допомогою шприця тетрагідрофурани (THF, 0,8мл) та  $2\text{M Na}_2\text{CO}_3$  (0,2мл). Реакційну суміш щільно закривали під продувкою  $\text{N}_2$ , потім нагрівали до  $50^\circ\text{C}$  протягом 12 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища ррзчинник видаляли при зменшеному тиску. Залишок потім очищали за допомогою Sep-Pak (10г силікагель, метиленхлорид до 10% етилацетат в метиленхлориді) з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

Загальна методика відновлення 1,4-бензодіазепінів

1) Естер бензодіазепіну (0,070ммоль) вносили в 4мл пляшечку, оснащену магнітною мішалкою. Пляшечку оснащували резиновою перепонкою, потім вакуумували і промивали сухим  $\text{N}_2$ . Додавали через шприць боран-диметилсульфід (4екв., 0,28ммоль, 0,14мл 2М THF розчину). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, потім залишок розчиняли в етилацетаті. Органічну фазу промивали 1М NaOH, потім водну екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску. Моно- та ди-відновлені продукти розділяли колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 10% етилацетатом в гексані, з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

2) Бензодіазепінову кислоту (0,023ммоль)

вносили в 4мл пляшечку, оснащену магнітною мішалкою. Пляшечку оснащували резиновою перепонкою, потім вакуумували і промивали сухим  $\text{N}_2$ . Сухий THF (1мл) та боран-диметилсульфід (4екв., 0,093ммоль, 46мкл 2М THF розчин) послідовно додавали через шприць та мікрошприць, відповідно. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, потім додавали додаткову кількість боран-диметилсульфід (8екв., 0,186ммоль, 92л 2М THF розчин). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища додатково протягом 4 годин, потім розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією, використовуючи SEP-рак колонку з 5г силікагелю, елювання проводили 20% етилацетатом в дихлорметані. Продукти відновлення аміду в подальшому розділяли за допомогою препаративної ТШХ на пластині з 1000мкм силікагелем, проявляли 20% етилацетатом в гексані з одержанням вказаної у заголовку.

Загальна методика одержання 1,4-бензодіазепінамідів

1,4-Бензодіазепінкарбонову кислоту (0,057ммоль) та EDC (1,5екв., 0,086ммоль, 16,5мг) вносили в 4мл пляшечку, оснащену магнітною мішалкою. Пляшечку оснащували резиновою перепонкою, потім вакуумували і промивали сухим  $\text{N}_2$ . Через шприць додавали сухий дихлорметан (2мл). Як тільки тверді речовини розчинились через мікрошприць послідовно додавали амін (1,5екв., 0,086ммоль) та триетиламін (2,5екв., 0,143ммоль, 20л). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією, використовуючи SEP-рак колонку з 5г силікагелю, елюючи 50% етилацетатом в дихлорметані.

Приклад 1

[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,68 (с, 0,4Н), 10,52 (с, 0,6Н), 7,79 (с, 0,4Н), 7,72 (с, 0,6Н), 7,52-7,22 (м, 9Н), 7,00 (м, 1Н), 6,63 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,53 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,36 (с, 1Н), 5,96 (с, 0,6Н), 5,28 (с, 0,4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : 580,0; Визначено: 580,9 (М+Н).

Приклад 2

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 0,6Н), 10,56 (с, 0,4Н), 7,78-6,89 (м, 11Н), 6,64 (д,  $J=8,7\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,56 (д,  $J=8,7\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,30 (шс, 1Н), 5,65 (с, 0,4Н), 5,14 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 546,0; Визначено: 546,8 (М+Н).

Приклад 3

[3-(4-Етилфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,57 (с, 0,5Н),

10,40 (с, 0,5Н), 7,78-6,54 (м, 12Н), 6,35 (с, 0,5Н), 6,31 (с, 0,5Н), 5,89 (с, 0,5Н), 5,18 (с, 0,5Н), 2,38 (м, 2Н), 1,00 (м, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{21}N_2O_4I$ : 540,1; Визначено: 540,8 (М+Н).

#### Приклад 4

[7-йод-2, 5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,77 (с, 0,6Н), 10,55 (с, 0,4Н), 7,69-6,99 (м, 11Н), 6,63 (д,  $J=8,6$ Гц, 0,6Н), 6,55 (д,  $J=8,6$ Гц, 0,4Н), 6,31 (шс, 1Н), 5,63 (с, 0,4Н), 5,18 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для:  $C_{24}H_{16}F_3N_2O_5I$ : 596,0; Визначено: 596,8 (М+Н).

#### Приклад 5

[7-Йод-3-(4-ізопропілфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,58 (с, 0,6Н), 10,40 (с, 0,4Н), 7,63-6,54 (м, 12Н), 6,30 (шс, 1Н), 5,64 (с, 0,4Н), 5,08 (с, 0,6Н), 2,60 (м, 1Н), 0,96 (м, 6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{23}N_2O_4I$ : 554,1; Визначено: 554,9 (М+Н).

#### Приклад 6

[2,5-Діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 0,6Н), 10,2 (с, 0,4Н), 7,7-6,9 (м, 13Н), 6,42 (с, 0,4Н), 6,39 (с, 0,6Н), 5,86 (с, 0,4Н), 5,30 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{17}F_3N_2O_4$ : 454,1; Визначено: 455,0 (М+Н).

#### Приклад 7

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-фенілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,81 (с, 0,6Н), 10,56 (с, 0,4Н), 7,70-7,10 (м, 11Н), 6,55 (м, 1Н), 5,79 (с, 0,6Н), 5,59 (шс, 0,6Н), 5,51 (с, 0,4Н), 5,31 (шс, 0,4Н), 3,35 (м, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos); Розраховано для  $C_{25}H_{18}F_3N_2O_4I$ : 594,0; Визначено: 595,0 (М+Н).

#### Приклад 8

(7-Йод-2,5-діоксо-3-феніл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,69 (с, 0,6Н), 10,47 (с, 0,4Н), 7,78-6,79 (м, 12Н), 6,63 (д,  $J=8,3$ Гц, 0,6Н), 6,54 (д,  $J=8,3$ Гц, 0,4Н), 6,38 (с, 0,6Н), 6,34 (с, 0,4Н), 5,83 (с, 0,4Н), 5,23 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{17}N_2O_4I$ : 512,0; Визначено: 513,0 (М+Н).

#### Приклад 9

[7-Йод-2, 5-діоксо-3-(3-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,6Н), 10,53 (с, 0,4Н), 7,81-6,90 (м, 11Н), 6,61 (д,  $J=8,7$ Гц, 0,6Н), 6,54 (д,  $J=8,6$ Гц, 0,4Н), 6,40 (с, 0,6Н), 6,36 (с, 0,4Н), 5,78 (с, 0,4Н), 5,40 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{16}F_3N_2O_4I$ : 580,0; Визначено: 580,8 (М+Н).

#### Приклад 10

(7-Йод-2,5-діоксо-3-п-толіл-1,2,3,5-

тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,64 (с, 0,6Н), 10,45 (с, 0,4Н), 7,78-6,54 (м, 11Н), 6,37 (с, 0,6Н), 6,30 (с, 0,4Н), 5,77 (с, 0,4Н), 5,16 (с, 0,6Н), 5,12 (с, 1Н), 2,05 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{19}N_2O_4I$ : 526,0; Визначено: 526,8 (М+Н).

#### Приклад 11

[7-Йод-3-(4-метоксифеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,64 (с, 0,6Н), 10,44 (с, 0,4Н), 7,78-6,54 (м, 12Н), 6,37 (с, 0,6Н), 6,30 (с, 0,4Н), 5,72 (с, 0,4Н), 5,16 (с, 0,6Н), 3,61 (с, 1Н), 3,55 (с, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{19}N_2O_5I$ : 542,0; Визначено: 542,8 (М+Н).

#### Приклад 12

(7-Йод-3-нафтаген-2-іл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,83 (с, 0,75Н), 10,72 (с, 0,25Н), 8,01-7,00 (м, 14Н), 6,62 (д,  $J=8,3$ Гц, 0,75Н), 6,57 (д,  $J=8,3$ Гц, 0,25Н), 6,44 (с, 0,75Н), 6,21 (с, 0,25Н), 5,52 (с, 0,25Н), 5,26 (с, 0,75Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{19}N_2O_4I$ : 562,0; Визначено: 562,9 (М+Н).

#### Приклад 13

[3-(4-трет-Бутилфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,61 (с, 0,6Н), 10,41 (с, 0,4Н), 7,78-6,54 (м, 12Н), 6,32 (с, 0,6Н), 6,27 (с, 0,4Н), 5,76 (с, 0,4Н), 5,13 (с, 0,6Н), 1,12 (с, 3Н), 1,07 (с, 6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{25}N_2O_4I$ : 568,1; Визначено: 568,9 (М+Н).

#### Приклад 14

[3-(2-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,66 (с, 0,4Н), 10,53 (с, 0,6Н), 7,81-6,90 (м, 11Н), 6,72 (с, 0,4Н), 6,61 (д,  $J=8,7$ Гц, 0,4Н), 6,54 (д,  $J=8,6$ Гц, 0,6Н), 6,36 (с, 0,6Н), 5,22 (с, 0,6Н), 5,12 (с, 0,4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4ICl$ : 546,0; Визначено: 547,8 (М+Н).

#### Приклад 15

[3-(3-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 0,6Н), 10,53 (с, 0,4Н), 7,79-6,76 (м, 11Н), 6,65 (д,  $J=8,7$ Гц, 0,6Н), 6,56 (д,  $J=8,6$ Гц, 0,4Н), 6,34 (с, 0,6Н), 6,31 (с, 0,4Н), 5,72 (с, 0,4Н), 5,25 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4I$ : 546,0; Визначено: 546,9 (М+Н).

#### Приклад 16

[3-(4-Бензилоксифеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,66 (с, 0,7Н), 10,47 (с, 0,3Н), 7,78-6,56 (м, 17Н), 6,35 (с, 0,7Н), 6,28 (с, 0,3Н), 5,66 (с, 0,3Н), 5,13 (с, 0,7Н), 4,95 (с, 0,5Н), 4,89 (с, 1,5Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos)

Розраховано для  $C_{30}H_{23}N_2O_5I$ : 618,1; Визначено: 618,8 (M+N).

#### Приклад 17

[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-феноксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,61 (с, 0,5H), 10,41 (с, 0,5H), 7,80-6,55 (м, 17H), 6,33 (с, 0,5H), 5,88 (с, 0,5H), 5,36 (с, 0,5H), 5,22 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{21}N_2O_5I$ : 604,0; Визначено: 604,8 (M+N).

#### Приклад 18

[7-Йод-2, 5-діоксо-3-(2-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,72 (с, 0,5H), 10,61 (с, 0,5H), 7,81-6,54 (м, 12H), 6,40 (с, 0,5H), 5,35 (с, 0,5H), 5,29 (с, 0,5H), 5,08 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{16}F_3N_2O_4I$ : 580,0; Визначено: 580,9 (M+N).

#### Приклад 19

3-(3,4-Дихлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,79 (с, 0,8H), 10,58 (с, 0,2H), 7,81-6,84 (м, 10H), 6,67 (д, J=8,5Гц, 0,8H), 6,58 (д, J=8,5Гц, 0,2H), 6,33 (с, 0,8H), 6,31 (с, 0,2H), 5,35 (с, 0,2H), 5,24 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{15}N_2O_4Cl_2$ : 579,9; Визначено: 580,8 (M+N).

#### Приклад 20

[3-(3,4-Диметоксифеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,64 (с, 0,5H), 10,41 (с, 0,5H), 7,81-7,22 (м, 10H), 6,67 (д, J=8,4Гц, 0,5H), 6,55 (д, J=8,5Гц, 0,5H), 6,42 (с, 0,5H), 6,12 (с, 0,5H), 5,62 (с, 0,5H) 5,30 (с, 0,5H), 3,54 (с, 3H), 3,43 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{21}N_2O_6I$ : 572,0; Визначено: 572,8 (M+N).

#### Приклад 21

[3-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (с, 0,7H), 10,46 (с, 0,3H), 7,78-6,47 (м, 11H), 6,32 (с, 0,8 H), 6,25 (с, 0,8H), 6,23 (с, 0,2H), 5,10 (с, 0,2H), 4,07 (шс, 4H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{19}N_2O_6I$ : 570; Визначено: 570,90 (M+N).

#### Приклад 22

[3-(4-Бром-2-фторфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 0,6H), 10,47 (с, 0,4H), 7,81-7,01 (м, 10H), 6,67 (д, J=8,7Гц, 0,6H), 6,58 (д, J=8,6Гц, 0,4H), 6,26 (с, 0,4H), 6,13 (с, 0,6H) 5,77 (с, 0,4H), 5,14 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{15}N_2O_4BrF$ : 607,9; Визначено: 608,8 (M+N).

#### Приклад 23

[3-(2-Фтор-4-трифторметилфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,8H),

10,47 (с, 0,2H), 7,81-6,81 (м, 10H), 6,66 (д, J=8,4Гц, 0,8H), 6,56 (д, J=8,4Гц, 0,2H), 6,31 (с, 0,2H), 6,16 (с, 0,8H) 6,02 (с, 0,2H), 5,29 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{15}N_2O_4IF_4$ : 598,0; Визначено: 598,9 (M+N).

#### Приклад 24

[3-(3-Фтор-4-трифторметилфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,82 (с, 0,8H), 10,61 (с, 0,2H), 7,81-6,90 (м, 10H), 6,65 (д, J=8,5Гц, 0,8H), 6,58 (д, J=8,5Гц, 0,2H), 6,31 (с, 0,2H), 6,29 (с, 0,8H) 5,74 (с, 0,2H), 5,29 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{15}N_2O_4IF_4$ : 598,0; Визначено: 598,9 (M+N).

#### Приклад 25

[3-(4-Хлор-3-фторфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,75 (с, 0,8H), 10,57 (с, 0,2H), 7,81-6,60 (м, 11H), 6,27 (шс, 1H), 5,67 (с, 0,2H), 5,22 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{15}N_2O_4ClF$ : 564,0; Визначено: 564,9 (M+N).

#### Приклад 26

[3-(4-Бромфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,6H), 10,57 (с, 0,4H), 7,80-6,82 (м, 11H), 6,64 (д, J=8,6Гц, 0,6H), 6,54 (д, J=8,6Гц, 0,4H), 6,32 (с, 0,6H), 6,27 (с, 0,4H) 5,58 (с, 0,4H), 5,10 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4Br$ : 589,9; Визначено: 591,8 (M+N).

#### Приклад 27

[8-Хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,78 (с, 0,8H), 10,58 (с, 0,2H), 7,53-6,83 (м, 12H), 6,34 (с, 0,8H), 6,30 (с, 0,2H), 5,66 (с, 0,2H), 5,14 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4Cl_2$ : 454,0; Визначено: 454,9 (M+N).

#### Приклад 28

[7-Хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,79 (с, 0,7H), 10,58 (с, 0,3H), 7,50-6,77 (м, 12H), 6,34 (с, 0,7H), 6,31 (с, 0,3H), 5,69 (с, 0,3H), 5,15 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4Cl_2$ : 454,0; Визначено: 454,9 (M+N).

#### Приклад 29

[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,81 (с, 0,7H), 10,61 (с, 0,3H), 7,59-6,92 (м, 11H), 6,80 (д, J=8,6Гц, 0,7H), 6,72 (д, J=8,6Гц, 0,3H), 6,33 (с, 0,7H), 6,29 (с, 0,3H) 5,60 (с, 0,3H), 5,13 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}N_2O_4ClBr$ : 498,0; Визначено: 499,1 (M+N).

#### Приклад 30

[3-(4-Хлорфеніл)-7-метокси-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,52 (с, 0,7Н), 10,33 (с, 0,3Н), 7,50-6,81 (м, 11Н), 6,75 (д,  $J=8,9\text{Гц}$ , 0,7Н), 6,68 (д,  $J=8,9\text{Гц}$ , 0,3Н), 6,32 (с, 0,7Н), 6,29 (с, 0,3Н) 5,47 (с, 0,3Н), 5,11 (с, 0,7Н), 3,64 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ : 450,1; Визначено: 450,9 (М+Н).

#### Приклад 31

[3-(4-Хлорфеніл)-7-метил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,59 (с, 0,6Н), 10,39 (с, 0,4Н), 7,50-6,85 (м, 11Н), 6,72 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 0,7Н), 6,65 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 0,3Н), 6,33 (с, 0,7Н), 6,29 (с, 0,3Н) 5,55 (с, 0,3Н), 5,14 (с, 0,7Н), 2,14 (с, 2Н), 2,13 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 434,1; Визначено: 435,0 (М+Н).

#### Приклад 32

[3-(4-Хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідронафто[2,3-е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,87 (с, 0,6Н), 10,71 (с, 0,4Н), 8,21-6,98 (м, 12Н), 6,38 (с, 0,6Н), 6,32 (с, 0,4Н) 5,52 (с, 0,4Н), 5,20 (с, 0,6Н) 2,14 (с, 2Н) 2,13 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 470,1; Визначено: 471,0 (М+Н).

#### Приклад 33

[8-Хлор-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,9Н), 10,55 (с, 0,1Н), 7,53-6,80 (м, 12Н), 6,32 (с, 1Н), 5,18 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2\text{F}_3$ : 504,1; Визначено: 505,0 (М+Н).

#### Приклад 34

[7-Хлор-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,81 (с, 0,5Н), 10,59 (с, 0,5Н), 7,50-7,00 (м, 11Н), 6,85 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,5Н), 6,77 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,5Н), 6,32 (с, 1Н), 5,67 (с, 0,5Н), 5,18 (с, 0,5Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClF}_3$ : 504,1; Визначено: 504,9 (М+Н).

#### Приклад 35

[7-Бром-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,78 (с, 0,9Н), 10,56 (с, 0,1Н), 7,58-6,98 (м, 11Н), 6,79 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 0,9Н), 6,70 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 0,1Н), 6,33 (с, 1Н), 5,75 (с, 0,1Н), 5,20 (с, 0,9Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{BrF}_3$ : 548,0; Визначено: 548,8 (М+Н).

#### Приклад 36

[7-Метокси-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,52 (с, 0,6Н),

10,30 (с, 0,4Н), 7,52-6,79 (м, 11Н), 6,74 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,66 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,33 (с, 0,4Н), 6,30 (с, 0,6Н), 5,56 (с, 0,4Н), 5,16 (с, 0,6Н), 3,62 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$ : 500,1; Визначено: 500,9 (М+Н).

#### Приклад 37

[7-Метил-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,60 (с, 0,6Н), 10,41 (с, 0,4Н), 7,51-7,00 (м, 11Н), 6,71 (д,  $J=8,2\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,64 (д,  $J=8,2\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,30 (с, 1Н), 5,51 (с, 0,4Н), 5,16 (с, 0,6Н), 2,11 (с, 2Н), 2,10 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ : 484,1; Визначено: 485,0 (М+Н).

#### Приклад 38

[2,5-Діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідронафто[2,3-е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,86 (с, 0,8Н), 10,51 (с, 0,2Н), 7,72-6,90 (м, 15Н), 6,37 (с, 1Н), 5,57 (с, 0,4Н), 5,25 (с, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ : 520,1; Визначено: 521,0 (М+Н).

#### Приклад 39

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-фенілпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,6Н), 10,51 (с, 0,4Н), 7,72-6,95 (м, 11Н), 6,57 (д,  $J=8,9\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,54 (д,  $J=8,9\text{Гц}$ , 0,6Н), 5,57 (шс, 1Н), 5,39 (с, 0,6Н) 5,28 (с, 0,4Н), 3,41 (д,  $J=4,2\text{Гц}$ , 0,8Н), 3,37 (д,  $J=4,2\text{Гц}$ , 1,2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 560,0; Визначено: 560,8 (М+Н).

#### Приклад 40

3-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,8Н), 10,54 (с, 0,2Н), 7,72-6,95 (м, 10Н), 6,58 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,2Н), 6,54 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,8Н), 5,54 (шс, 1,4Н), 5,35 (с, 0,2Н), 5,13 (с, 0,4Н), 3,41 (д,  $J=4,4\text{Гц}$ , 0,8Н), 3,37 (д,  $J=4,4\text{Гц}$ , 1,2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 594,0; Визначено: 594,8 (М+Н).

#### Приклад 41

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-гідроксифеніл)пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 0,9Н), 10,55 (с, 0,1Н), 9,16 (с, 0,1Н), 9,11 (с, 0,9Н), 7,71 (с, 0,2Н), 7,62 (д,  $J=1,9\text{Гц}$ , 0,8Н), 7,49 (м, 1Н), 7,15-6,96 (м, 6Н), 6,57 (м, 3Н), 5,63 (шс, 0,8Н), 5,46 (шс, 0,8Н), 5,21 (шс, 0,4Н), 3,25 (м, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ : 576,0; Визначено: 576,8 (М+Н).

#### Приклад 42

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-циклогексилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,96 (с, 0,9Н), 10,84 (с, 0,1Н), 7,76 (д,  $J=2,1\text{Гц}$ , 1Н), 7,57 (дд,  $J=2,2\text{Гц}$ , 8,4 Гц, 1Н), 7,23 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1Н), 7,12 (д,

$J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,61 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 5,51 (шс, 1H), 5,43 (с, 1H), 1,87-0,83 (м, 13H), 3,23 (д,  $J=5,1\text{Гц}$ , 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 566,0; Визначено: 566,9 (M+H).

#### Приклад 43

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-фенілпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,77 (с, 0,8H), 10,52 (с, 0,2H), 7,72-6,95 (м, 11H), 6,57 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 0,2H), 6,52 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 0,8H), 5,58 (шс, 1,2H), 5,44 (с, 0,4H), 5,29 (с, 0,4H), 3,42 (д,  $J=5,5\text{Гц}$ , 0,8H), 3,39 (д,  $J=5,5\text{Гц}$ , 1,2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{IF}_3$ : 610,0; Визначено: 610,9 (M+H).

#### Приклад 44

3-(4-Хлорфеніл)-2-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 0,8H), 10,54 (с, 0,2H), 7,72-6,95 (м, 10H), 6,57 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 0,2H), 6,52 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 0,8H), 5,59 (шс, 1,4H), 5,54 (с, 0,2H), 5,40 (с, 0,2H), 5,16 (с, 0,2H), 3,42 (д,  $J=5,2\text{Гц}$ , 0,8H), 3,39 (д,  $J=5,2\text{Гц}$ , 1,2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{IF}_3$ : 644,0; Визначено: 644,8 (M+H).

#### Приклад 45

3-(4-Пдроксифеніл)-2-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,60 (д,  $J=1,6\text{Гц}$ , 4H), 7,48 (дд,  $J=1,9\text{Гц}$ , 8,4Гц, 3H), 7,05 (м, 3H), 6,59 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 0,6H), 6,54 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 0,4H), 5,53 (шс, 2H), 3,28 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{IF}_3$ : 626,0; Визначено: 626,9 (M+H).

#### Приклад 46

3-Циклогексил-2-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,94 (с, 0,9H), 10,84 (с, 0,1H), 7,71 (д,  $J=1,9\text{Гц}$ , 1H), 7,54 (дд,  $J=2,1\text{Гц}$ , 8,4Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 7,14 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,59 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 5,51 (шс, 2H), 1,87-0,83 (м, 13H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{IF}_3$ : 616,1; Визначено: 616,9 (M+H).

#### Приклад 47

[1-Бензил-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,62-6,97 (м, 17H), 6,22 (с, 0,6H), 6,19 (с, 0,4H), 5,65 (шс, 1H), 5,40 (м, 1H), 4,80 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 636,0; Визначено: 636,9 (M+H).

#### Приклад 48

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-фенетил-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,31 (м, 8H), 7,05 (м, 5H), 6,89 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,85 (с, 0,4H), 5,31 (с, 0,6H), 4,23 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 2,85 (м, 0,5H), 2,62 (м, 1,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 650,0; Визначено: 650,9 (M+H).

#### Приклад 49

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-ізобутил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,68 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,51 (д,  $J=6,5\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (м, 5H), 7,12 (м, 1H), 6,95 (м, 3H), 6,26 (с, 0,6H), 6,13 (с, 0,4H), 5,57 (с, 0,6H), 5,34 (с, 0,4H), 4,10 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 0,65 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 602,0; Визначено: 602,9 (M+H).

#### Приклад 50

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-(3-метилбутил)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,68 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,30 (м, 4H), 7,06 (м, 3H), 6,87 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,04 (м, 1,6H), 5,35 (с, 0,4H), 4,07 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,13 (м, 1H), 0,75 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 616,1; Визначено: 616,9 (M+H).

#### Приклад 51

[3-(4-Хлорфеніл)-1-циклобутилметил-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,65 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,40 (м, 4H), 7,11 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,23 (с, 0,7H), 6,10 (с, 0,7H), 5,56 (с, 0,3H), 5,33 (с, 0,3H), 4,18 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,68 (м, 4H), 1,40 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 614,0; Визначено: 614,9 (M+H).

#### Приклад 52

[3-(4-Хлорфеніл)-1-циклопентилметил-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,66 (м, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (с, 4H), 7,02 (м, 3H), 6,85 (м, 1H), 6,34 (с, 0,7H), 6,10 (шс, 1H), 5,44 (с, 0,3H), 4,02 (м, 1,3H), 3,48 (м, 0,7H), 1,34 (м, 6H), 0,77 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 628,1; Визначено: 628,9 (M+H).

#### Приклад 53

[3-(4-Хлорфеніл)-1-циклогексилметил-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,64 (м, 1H), 7,53 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (с, 4H), 7,05 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 6,34 (с, 0,7H), 6,06 (шс, 1H), 5,47 (с, 0,3H), 4,98 (м, 0,7H), 3,23 (м, 1,3H), 1,53-0,6 (м, 11H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 642,9; Визначено: 643,0 (M).

#### Приклад 54

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-(2-метилбензил)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,68 (с, 0,4H), 7,60 (с, 0,6H), 7,51 (д,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H), 7,44 (м, 1H),

7,38 (с, 1H), 7,26 (м, 4H), 7,05 (м, 6H), 6,87 (м, 2H), 6,29 (с, 0,7H), 6,17 (с, 1H), 5,55 (с, 0,3H), 5,34 (д, J=15,8Гц, 0,3H), 5,27 (д, J=15,8Гц, 0,7H), 4,93 (д, J=15,8Гц, 0,3H), 4,68 (д, J=15,8Гц, 0,7H), 2,20 (с, 1H), 1,98 (с, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{31}H_{24}N_2O_4Cl$ : 650,0; Визначено: 650,9 (M+H).

#### Приклад 55

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-(3-метилбензил)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,62 (с, 0,4H), 7,59 (с, 0,6H), 7,52 (д, J=7,0Гц, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,26 (м, 3H), 7,09 (м, 5H), 6,90 (м, 3H), 6,74 (с, 0,6H), 6,34 (с, 0,4H), 6,17 (м, 1H), 5,53 (д, J=15,6Гц, 0,4H), 5,27 (д, J=15,6Гц, 0,6H), 4,83 (д, J=15,6Гц, 0,4H), 4,64 (д, J=15,6Гц, 0,6H), 2,18 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{31}H_{24}N_2O_4Cl$ : 650,0; Визначено: 650,9 (M+H).

#### Приклад 56

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-(4-метилбензил)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,57 (м, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,31 (м, 4H), 7,10 (м, 3H), 6,99 (м, 3H), 6,84 (м, 2H), 6,35 (с, 4H), 6,19 (с, 1H), 5,55 (д, J=15,1Гц, 0,4H), 5,42 (с, 0,6H), 5,27 (д, J=15,1Гц, 0,6H), 4,77 (д, J=15,1Гц, 0,4H), 4,59 (д, J=15,1Гц, 0,6H), 2,20 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{31}H_{24}N_2O_4Cl$ : 650,0; Визначено: 650,9 (M+H).

#### Приклад 57

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-нафтаген-2-ілметил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,79 (м, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 7,31 (м, 2H), 7,15 (с, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,36 (м, 0,6H), 6,23 (с, 1H), 5,76 (д, J=15,8Гц, 0,4H), 5,47 (д, J=15,8Гц, 0,6H), 5,44 (с, 0,4H), 5,00 (д, J=15,8Гц, 0,4H), 4,84 (д, J=15,8Гц, 0,6H), 2,20 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{34}H_{24}N_2O_4Cl$ : 686,0; Визначено: 686,9 (M+H).

#### Приклад 58

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-піридин-2-ілметил-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,48 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,53 (м, 4H), 7,34 (м, 4H), 7,09 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,32 (с, 0,6H), 6,20 (с, 1H), 5,89 (шс, 0,4H), 5,36-4,89 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{21}N_3O_4Cl$ : 637,0; Визначено: 638,0 (M+H).

#### Приклад 59

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-піридин-3-ілметил-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,40 (м, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,27 (м, 4H), 7,11 (м, 4H), 6,96 (м, 2H), 6,82 (м, 2H), 6,33 (с, 0,6H), 6,24 (с, 0,4H), 6,15 (с, 0,6H), 5,69 (м, 0,4H), 5,35 (с, 0,6H), 5,31 (м, 0,4H), 4,85 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{21}N_3O_4Cl$ : 637,0; Визначено: 638,1 (M+H).

#### Приклад 60

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-піридин-4-ілметил-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,41 (шс, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,48 (м, 4H), 7,32 (м, 4H), 7,11 (м, 3H), 6,91 (м, 3H), 6,34 (с, 0,6H), 6,23 (с, 0,4H), 6,16 (с, 0,4H), 5,60 (д, J=15,5Гц, 0,4H), 5,38 (с, 0,6H), 5,26 (д, J=15,5Гц, 0,6H), 4,90 (д, J=15,5Гц, 0,4H), 4,77 (д, J=15,5Гц, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{21}N_3O_4Cl$ : 637,0; Визначено: 638,1 (M+H).

#### Приклад 61

Метилловий естер (4-хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтової кислоти

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,04 (м, 1,7H), 7,87 (м, 0,3H), 7,50 (с, 1H), 7,42-7,10 (м, 6H), 7,00 (м, 1H), 6,83 (с, 0,8H), 6,73 (д, J=8,4Гц, 1,2H), 6,44 (д, J=8,4Гц, 0,8H), 6,37 (д, J=8,4Гц, 0,2H), 5,34 (м, 0,2H), 5,28 (с, 0,8H), 3,84 (с, 0,6H), 3,83 (с, 2,4H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{17}N_2O_4Cl_2$ : 594,0; Визначено: 594,8 (M+H).

#### Приклад 62

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,64 (с, 0,6H), 10,53 (с, 0,4H), 7,81 (с, 0,6H), 7,73 (с, 0,4H), 7,52-7,15 (м, 4H), 7,07 (д, J=7,9Гц, 3H), 6,81 (м, 2H), 6,63 (д, J=8,6Гц, 0,6H), 6,54 (д, J=8,6Гц, 0,4H), 6,25 (м, 1H), 5,81 (шс, 0,4H), 5,22 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{15}N_2O_4Cl_2$ : 579,9; Визначено: 580,8 (M+H).

#### Приклад 63

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-1-метил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,63 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,29 (м, 4H), 7,09 (с, 2H), 7,00 (д, J=7,7Гц, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,28 (м, 1H), 5,92 (с, 0,5H), 5,31 (с, 0,5H), 3,12 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{18}N_2O_4Cl$ : 560,0; Визначено: 560,9 (M+H).

#### Приклад 64

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-(3-фенілпропіл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,70 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,17 (м, 11H), 6,80 (с, 2H), 6,36 (м, 0,6H), 6,15 (с, 0,4H), 6,01 (с, 0,6H), 5,31 (с, 0,4H), 4,50 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,45 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{32}H_{26}N_2O_4Cl$ : 664,1; Визначено: 665,2 (M+H).

#### Приклад 65

2-{2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}-3-метилмасляна кислота

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,80-7,75 (м, 1H), 7,58-7,40 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,67-6,52 (м, 2H), 5,15 (с, 0,5H), 4,94 (с, 0,5H), 4,07-3,95 (м, 1H), 2,05 (с, 1H), 0,84 (д, J=6Гц, 3H), 0,79-0,71 (м,



3H) Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{28}H_{24}Cl_2IN_3O_5$  679,01, Визначено 679,69 (M+H)

#### Приклад 66

3-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-3-фенілпропонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,90 (с, 0,8H), 10,71 (с, 0,2H), 7,81 (с, 1H) 7,66 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 3H), 7,42-7,27 (м, 4H), 6,99 (д, J=8,8Гц, 1,6H), 6,61 (д, J=8,7Гц, 0,4H), 6,50 (м, 2H), 5,24 (с, 1H), 3,18 (м, 2H) Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{18}N_2O_4Cl$ : 560,0; Визначено: 560,9 (M+H).

#### Приклад 67

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-N-метил-2-фенілацетамід

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,06 (д, J=2,1Гц, 0,8H), 8,02 (м, 0,6H), 7,98 (с, 0,6H), 7,50-7,30 (м, 6H), 7,16-7,07 (м, 4H), 6,50 (м, 1H), 6,34 (д, J=8,4Гц, 1H), 5,96 (м, 0,5H), 5,61 (с, 0,5H), 2,91 (с, 1,5H), 2,90 (с, 1,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{19}N_3O_3Cl$ : 559,0; Визначено: 559,9 (M+H).

#### Приклад 68

(7-Йод-2,5-діоксо-3-піридин-2-іл-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,60 (с, 0,6H), 10,52 (с, 0,4H), 8,56 (м, 0,4H), 8,46 (м, 0,6H), 8,06 (с, 0,4H), 7,85 (м, 1H), 7,76 (дд, J=2,2Гц, 8,2Гц, 1H), 7,61 (м, 0,6H), 7,51 (м, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,70 (м, 2H), 6,63 (д, J=8,6Гц, 0,6H), 6,56 (д, J=8,6Гц, 0,4H), 5,67 (с, 0,4H), 5,58 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{22}H_{16}N_3O_4I$ : 513,0; Визначено: 514,0 (M+H).

#### Приклад 69

(7-Йод-2,5-діоксо-3-піридин-3-іл-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,72 (с, 0,5H), 10,56 (с, 0,5H), 8,33 (м, 1H), 8,35-7,00 (м, 10H), 6,63 (д, J=8,6Гц, 0,6H), 6,56 (д, J=8,6Гц, 0,4H), 6,35 (с, 1H), 5,82 (с, 0,4H), 5,30 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{22}H_{16}N_3O_4I$ : 513,0; Визначено: 514,1 (M+H).

#### Приклад 70

(7-Йод-2,5-діоксо-3-тіофеніл-3-іл-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4] діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,59 (с, 0,9H), 10,43 (с, 0,1H), 7,78 (с, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,35 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,15 (с, 0,1H), 5,12 (с, 0,9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{21}H_{15}N_2O_4IS$ : 518,0; Визначено: 518,9 (M+H).

#### Приклад 71

[7-Йод-3-(5-метилтіофен-2-іл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,56 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 2,11 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для

$C_{22}H_{17}N_2O_4IS$ : 532,0; Визначено: 532,9 (M+H).

#### Приклад 72

[7-Йод-3-(3-метилтіофен-2-іл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,54 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (м, 1 H), 7,34 (м, 4H), 7,00 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 1,69 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{22}H_{17}N_2O_4IS$ : 532,0; Визначено: 532,8 (M+H).

#### Приклад 73

[3-(4-Бромтіофен-2-іл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,71 (с, 0,7H), 10,57 (с, 0,3H), 7,83 (д, J=2,2Гц, 0,7H), 7,77 (д, J=2,2Гц, 0,3H), 7,65 (м, 1H), 7,47 (д, J=7,0Гц, 2H), 7,33 (м, 4H), 7,00 (м, 1H), 6,78 (д, J=8,6Гц, 0,7H), 6,68 (д, J=8,6Гц, 0,3H), 6,36 (с, 0,7H), 6,24 (с, 0,3H), 5,87 (с, 0,3H), 5,32 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{21}H_{14}N_2O_4ISBr$ : 595,9; Визначено: 596,8 (M+H).

#### Приклад 74

(3-[2,2']Бітіофеніл-5-іл-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,73 (с, 0,8H), 10,57 (с, 0,2H), 7,86 (д, J=2,0Гц, 0,8H), 7,79 (д, J=2,0Гц, 0,2H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (д, J=7,4Гц, 2H), 7,39 (м, 5H), 7,01 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 6,40 (с, 1H), 6,27 (м, 1H), 5,88 (с, 0,2H), 5,30 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{17}N_2O_4IS_2$ : 600,0; Визначено: 601,9 (M+H).

#### Приклад 75

[7-Йод-3-(3-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 0,5H), 10,56 (с, 0,5H), 8,00 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,46 (м, 2H), 7,26 (м, 4H), 6,94 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,70 (с, 0,5H), 6,63 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,28 (с, 0,5H), 5,60 (с, 0,5H), 5,48 (с, 0,5H), 1,90 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{19}N_2O_4IS$ : 582,0; Визначено: 583,9 (M+H).

#### Приклад 76

{3-[5-(2-Хлорфеніл)фуран-2-іл]-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 0,8H), 10,59 (с, 0,2H), 7,90 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,70 (дд, J=2,1Гц, 8,3 Гц, 2H), 7,37 (м, 5H), 6,85 (м, 4H), 6,67 (д, J=3,5Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,32 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{18}N_2O_5ICl$ : 612,0; Визначено: 613,1 (M+H).

#### Приклад 77

{3-[5-(3-Хлорфеніл)фуран-2-іл]-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,3Гц, 2H), 7,68 (дд, J=2,1Гц, 8,3 Гц, 2H), 7,49 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,30 (м, 5H), 6,89 (д, J=8,6Гц, 1H), 6,63 (д, J=3,5Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,35 (с, 1H.). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{18}N_2O_5ICl$ : 612,0; Ви-

значено: 612,9 (M+H).

Приклад 78

(7-Йод-2,5-діоксо-3-хінолін-3-іл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,72 (с, 0,8H), 10,61 (с, 0,2H), 9,02 (д, J=2,0Гц, 1,5H), 8,82 (д, J=2,0Гц, 0,5H), 8,45 (с, 1,5H), 8,36 (с, 0,5H), 8,05 (д, J=8,5Гц, 1,5H), 7,98 (д, J=8,5Гц, 0,5H), 7,84-6,84 (м, 7H), 6,72 (с, 0,8H), 6,62 (д, J=8,6Гц, 0,8H), 6,56 (д, J=8,6Гц, 0,2H), 6,45 (с, 0,2H), 5,68 (с, 0,2H), 5,10 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>I: 563,0; Визначено: 564,1 (M+H).

Приклад 79

[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,79 (с, 0,5H), 10,63 (с, 0,5H), 7,58 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,17 (м, 3H), 6,98 (м, 1H), 6,79 (д, J=8,6Гц, 0,5H), 6,72 (д, J=8,6Гц, 0,5H), 6,29 (с, 0,5H), 6,24 (с, 0,5H), 5,68 (с, 0,5H), 5,23 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>BrCl<sub>2</sub>: 534,0; Визначено: 534,9 (M+H).

Приклад 80

2-[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-трифторметилфеніл)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,77 (с, 0,8H), 10,51 (с, 0,2H), 7,30-7,20 (м, 6H), 7,35 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,96 (м, 2H), 6,72 (м, 1H), 5,60 (шс, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>BrF<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: 580,0; Визначено: 581,0 (M+H).

Приклад 81

2-[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-фенілпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,81 (с, 0,8H), 10,56 (с, 0,2H), 7,48 (с, 1H), 7,42-7,30 (м, 4H), 7,22 (м, 3H), 7,13 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,69 (м, 1H), 5,54 (м, 1,4H), 5,40 (с, 0,3H), 5,30 (шс, 0,3H), 3,40 (м, 1,5H), 3,20 (м, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>BrCl: 512,0; Визначено: 513,0 (M+H).

Приклад 82

2-[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-хлорфеніл)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (с, 0,8H), 10,58 (с, 0,2H), 7,50 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 3H), 7,22-7,12 (м, 4H), 6,92 (м, 2H), 6,69 (м, 1H), 5,57 (м, 0,8H), 5,53 (с, 0,8H), 5,37 (с, 0,2H), 5,16 (шс, 0,2H), 3,40 (м, 1,5H), 3,20 (м, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>BrCl<sub>2</sub>: 546,0; Визначено: 547,0 (M+H).

Приклад 83

2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,75 (с, 0,6H), 10,65 (с, 0,4H), 7,77 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,38-7,07 (м, 4H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,64-6,55 (м, 1H), 6,41 (с, 0,6H), 5,51 (с, 0,4H), 4,96 (с, 0,6H), 4,70 (с, 0,4H). Мас-спектр

(LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>ICl<sub>2</sub>: 579,0; Визначено: 580,1 (M+H).

Приклад 84

[7-Хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,77 (с, 0,8H), 10,61 (с, 0,2H), 7,52 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 4H), 7,32 (м, 2H), 7,15 (д, J=9,0Гц, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,78 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,28 (с, 0,4H), 6,23 (с, 0,6H), 5,72 (шс, 0,4H), 5,23 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>: 488,0; Визначено: 489,0 (M+H).

Приклад 85

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-метил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,53 (с, 0,6H), 10,37 (с, 0,4H), 7,50 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,17-7,00 (м, 4H), 6,91 (м, 1H), 6,72 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,34 (с, 0,4H), 6,25 (с, 0,6H), 5,71 (с, 0,4H), 5,25 (с, 6H), 2,14 (с, 2H), 2,12 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: 468,1; Визначено: 469,0 (M+H).

Приклад 86

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідронафто[2,3-е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,79 (с, 0,6H), 10,64 (с, 0,4H), 8,21 (с, 0,6H), 8,17 (с, 0,4H), 7,88 (м, 3H), 7,69 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 4H), 7,29 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 6,41 (с, 0,4H), 6,32 (с, 0,6H), 5,81 (с, 0,4H), 5,32 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: 504,1; Визначено: 505,0 (M+H).

Приклад 87

[8-Хлор-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,73 (с, 0,8H), 10,58 (с, 0,2H), 7,52 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,14 (м, 4H), 7,00 (м, 1H), 6,91 (м, 3H), 6,30 (с, 0,2H), 6,25 (с, 0,8H), 5,76 (с, 0,2H), 5,22 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>: 488,0; Визначено: 489,0 (M+H).

Приклад 88

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етиніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,83 (с, 0,5H), 10,66 (с, 0,5H), 7,52 (м, 2H), 7,43-7,29 (м, 4H), 7,15 (м, 3H), 6,96 (м, 1H), 6,83 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,75 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,29 (с, 0,4H), 6,23 (с, 0,6H), 5,74 (шс, 0,4H), 5,21 (с, 0,6H), 4,16 (с, 0,6H), 4,14 (с, 0,4H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ICl<sub>2</sub>: 478,0; Визначено: 479,0 (M+H).

Приклад 89

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-п-толілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,64 (с, 0,8H), 10,46 (с, 0,2H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,9Гц, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,81 (д,

$J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,63 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,27 (с, 1H), 5,83 (шс, 0,2H), 5,16 (с, 0,8H), 2,22 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 560,0; Визначено: 561,0 (M+H).

Приклад 90

(4-Хлор-3-фторфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (с, 0,9H), 10,60 (с, 0,1H), 7,79 (с, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,95 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 6,63 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,29 (с, 0,1H), 6,14 (с, 0,9H), 5,80 (с, 0,1H), 5,29 (с, 0,9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}$ : 597,9; Визначено: 598,9 (M+H).

Приклад 91

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(2-фтор-4-трифторметилфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (шс, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74-7,53 (м, 5H), 7,12 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 6,85 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 6,63 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,45 (с, 1H), 5,60 (с, 0,1H), 5,24 (с, 0,9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClF}_4$ : 632,0; Визначено: 633,0 (M+H).

Приклад 92

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-етил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,50 (с, 0,8H), 10,32 (с, 0,2H), 7,52 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,36 (м, 3H), 7,17-7,03 (м, 4H), 6,83 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 6,63 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,72 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,37 (с, 0,2H), 6,29 (м, 0,8H), 5,74 (с, 0,2H), 5,26 (с, 0,8H), 2,42 (м, 2H), 1,00 (м, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 482,1; Визначено: 483,1 (M+H).

Приклад 93

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,49 (с, 0,8H), 10,27 (с, 0,2H), 7,53 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,36 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 3H), 6,98 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,78 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 6,72 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,38 (с, 0,2H), 6,31 (м, 0,8H), 5,76 (с, 0,2H), 5,29 (с, 0,8H), 2,72 (м, 1H), 1,02 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 496,1; Визначено: 497,1 (M+H).

Приклад 94

[7-трет-Бутил-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,45 (с, 0,8H), 10,25 (с, 0,2H), 7,52 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,44 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,22-7,03 (м, 3H), 6,98 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,78 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,72 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,37 (с, 0,2H), 6,29 (м, 0,8H), 5,75 (с, 0,2H), 5,27 (с, 0,8H), 1,13 (с, 8H), 1,11 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 510,1; Визначено: 511,1 (M+H).

Приклад 95

[3-(4-Хлорфеніл)-7-етил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,58 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 1H), 7,35 (м, 6H), 7,09 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 6,92 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 2H), 6,74 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 6,32 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 2,43 (к,  $J=7,7\text{Гц}$ , 2H), 1,00 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 448,1; Визначено: 449,1 (M+H).

Приклад 96

[3-(4-Хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,55 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 7,35 (м, 3H), 7,07 (м, 3H), 6,91 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,73 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,31 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 2,74 (м, 1H), 1,03 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 462,1; Визначено: 463,1 (M+H).

Приклад 97

[7-трет-Бутил-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,54 (с, 1H), 7,50 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 7,37 (м, 3H), 7,24 (дд,  $J=2,4$ , 8,6Гц, 2H), 7,06 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (д,  $J=7,9\text{Гц}$ , 2H), 6,72 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 6,32 (с, 1H), 5,10 (м, 1H), 1,13 (с, 9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 476,2; Визначено: 477,1 (M+H).

Приклад 98

[7-втор-Бутил-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,51 (с, 1H), 7,49 (д,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 7,36 (м, 4H), 7,20 (м, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,86 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,06 (м, 3H), 0,45 (м, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ : 476,2; Визначено: 477,1 (M+H).

Приклад 99

[7-втор-Бутил-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,54 (с, 1H), 7,53 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,44 (м, 3H), 7,21-6,99 (м, 5H), 6,71 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 2,44 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,29 (м, 1H), 1,05 (м, 3H), 0,45 (м, 3H). Mass spectrum (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ : 510,1; Визначено: 511,1 (M+H).

Приклад 100

(4-Бромфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,53 (с, 0,7H), 10,34 (с, 0,3H), 7,54 (м, 2H), 7,46 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,36-7,24 (м, 2H), 7,09 (м, 3H), 6,96 (м, 1H), 6,72 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,7H), 6,64 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,3H), 6,30 (с, 0,3H), 6,17 (с, 0,7H), 5,65 (с, 0,3H), 5,24 (с, 0,7H), 2,72 (м, 1H), 1,03 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClBr}$ : 540,0; Визначено: 541,0 (M+H).

Приклад 101

[3-(4-Бромфеніл)-7-ізопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,52 (с, 0,7Н), 10,34 (с, 0,3Н), 7,52 (д, J=8,4Гц, 1Н), 7,41 (м, 3Н), 7,28-7,21 (м, 3Н), 7,12-7,03 (м, 2Н), 6,91 (м, 1Н), 6,72 (д, J=8,6Гц, 0,7Н), 6,64 (д, J=8,6Гц, 0,3Н), 6,30 (с, 0,3Н), 6,17 (с, 0,7Н), 5,65 (с, 0,3Н), 5,24 (с, 0,7Н), 2,73 (м, 1Н), 1,03 (м, 6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClBr: 540,0; Визначено: 541,0 (М+Н).

#### Приклад 102

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-циклопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,53 (с, 0,7Н), 10,35 (с, 0,3Н), 7,50 (д, J=8,4Гц, 1Н), 7,39 (м, 2Н), 7,21-7,09 (м, 4Н), 6,92 (м, 3Н), 6,70 (д, J=8,4Гц, 0,7Н), 6,61 (д, J=8,4Гц, 0,3Н), 6,31 (с, 0,3Н), 6,22 (с, 0,7Н), 5,67 (с, 0,3Н), 5,23 (с, 0,7Н), 1,80 (м, 1Н), 0,86 (м, 2Н), 0,5 (м, 1Н), 0,42 (м, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>ClBr: 494,1; Визначено: 495,0 (М+Н).

#### Приклад 103

[3-(4-Хлорфеніл)-7-циклопропіл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,51 (с, 0,7Н), 10,30 (с, 0,3Н), 7,47 (д, J=7,0Гц, 2Н), 7,38-7,08 (м, 5Н), 7,04 (д, J=8,6Гц, 2Н), 6,88 (м, 2Н), 6,70 (д, J=8,4Гц, 0,7Н), 6,61 (д, J=8,4Гц, 0,3Н), 6,34 (шс, 1Н), 5,71 (с, 0,3Н), 5,16 (с, 0,7Н), 1,79 (м, 1Н), 0,85 (м, 2Н), 0,53 (м, 1Н), 0,44 (м, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: 460,1; Визначено: 461,1 (М+Н).

#### Приклад 104

[3-(4-Хлор-3-фторфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (с, 0,9Н), 10,36 (с, 0,1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (м, 2Н), 7,17 (м, 2Н), 7,05-6,80 (м, 3Н), 6,37 (с, 1Н), 5,19 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F: 597,9; Визначено: 598,9 (М+Н).

#### Приклад 105

(2,5-Діоксо-3-феніл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,79 (с, 0,9Н), 10,61 (с, 0,1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,38 (м, 4Н), 7,03 (м, 2Н), 6,81 (м, 2Н), 6,67 (д, J=8,6Гц, 0,9Н), 6,58 (д, J=8,6Гц, 0,1Н), 6,27 (с, 0,1Н), 6,16 (с, 0,9Н), 5,64 (с, 0,1Н), 5,30 (с, 0,9Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 386,1; Визначено: 387,1 (М+Н).

#### Приклад 106

[3-(4-Хлорфеніл)-7-феніл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,60 (с, 0,8Н), 10,50 (с, 0,2Н), 7,82 (с, 1Н), 7,52 (м, 4Н), 7,41 (м, 2Н), 7,33 (м, 5Н), 7,02 (д, J=8,2Гц, 2Н), 6,91 (д, J=8,3Гц, 1Н), 6,82 (м, 2Н), 6,39 (шс, 1Н), 5,25 (шс, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 496,10. Визначено: 497,0 (М+Н).

#### Приклад 107

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(4-метилфеніл)-2,5-діоксо-

1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,67 (шс, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,41 (м, 4Н), 7,25 (м, 4Н), 7,06 (м, 2Н), 6,90 (д, J=8,9Гц, 2Н), 6,39 (шс, 1Н), 5,20 (шс, 1Н), 2,32 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 510,10. Визначено: 511,0 (М+Н).

#### Приклад 108

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(3-метилфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,60 (шс, 1Н), 7,92 (м, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,43 (м, 4Н), 7,29 (м, 5Н), 7,16 (м, 1Н), 7,04 (м, 1Н), 6,89 (м, 2Н), 6,53 (шс, 1Н), 5,40 (шс, 1Н), 2,40 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 510,10. Визначено: 511,0 (М+Н).

#### Приклад 109

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(4-гідроксифеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,73 (шс, 0,85Н), 10,56 (с, 0,15Н), 9,62 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,52 (м, 3Н), 7,36 (м, 4Н), 7,17 (м, 1Н), 7,10 (м, 2Н), 6,97 (д, J=7,7Гц, 2Н), 6,87 (д, J=8,5Гц, 2Н), 6,81 (д, J=8,6Гц, 2Н), 6,37 (шс, 1Н), 5,14 (шс, 1Н), 2,40. Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 512,15. Визначено: 513,1 (М+Н).

#### Приклад 110

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(4-гідроксикарбонілфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,1 (шс, 1Н), 10,80 (шс, 0,4Н), 10,59 (с, 0,6Н), 7,98 (д, J=6,5Гц, 2Н), 7,85 (д, J=9,5Гц, 1Н), 7,65 (м, 3Н), 7,50 (д, J=8,0Гц, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,24 (д, J=7,2Гц, 1Н), 7,14 (д, J=8,6Гц, 1Н), 7,07 (д, J=7,7Гц, 1Н), 6,94 (м, 1Н), 6,37 (д, J=14,8Гц, 1Н), 5,76 (с, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 540,16. Визначено: 541,0 (М+Н).

#### Приклад 111

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): Основний. (75%): δ 8,25 (д, J=2,2Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,4Гц, 2Н), 7,19 (дд, J=8,8Гц, J=2,2Гц, 1Н), 7,08 (д, J=8,3Гц, 2Н), 6,99 (д, J=8,4Гц, 2Н), 6,93 (шм, 1Н), 6,77 (д, J=7,9Гц, 2Н), 6,27 (д, J=8,7Гц, 1Н), 6,15 (шс, 1Н), 5,02 (с, 1Н), 3,89 (шм, 2Н). Неосновний (25%): 7,97 (д, J=2,1Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,6Гц, 2Н), 7,36 (д, J=8,5Гц, 1Н), 7,14 (д, J=8,4Гц, 2Н), 7,11 (дд, J=8,8Гц, J=2,2Гц, 2Н), 6,93 (шм, 1Н), 6,19 (д, J=8,8Гц, 1Н), 6,15 (шс, 1Н), 5,23 (с, 1Н), 3,89 (шм, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 565,97; Визначено: 566,94 (М+Н).

#### Приклад 112

[3-(4-Хлорфеніл)-2,5-діоксо-8-феніл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,41 (с, 1Н), 7,73-7,61 (м, 1Н), 7,57-7,32 (м, 8Н), 7,28-7,02 (м, 5Н), 6,98 (д, J=8,7Гц, 1Н), 6,72 (д, J=7,8Гц, 1Н),

6,32 (с, 1H), 5,29 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для  $C_{29}H_{21}ClIN_2O_4$ : 496,12; Визначено: 497,12 (M+H).

Приклад 113

[7-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -DMSO): Основний (67%):  $\delta$  10,84 (с, 1H), 7,65 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,56-7,34 (м, 9H), 7,23 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,20 (с, 1H). Неосновний (33%): 10,69 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,56-7,34 (м, 9H), 7,23 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,3Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,40 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для  $C_{31}H_{21}F_3N_2O_6$ : 574,14; Визначено: 574,98 (M+H).

Приклад 114

3-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,17 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,19-6,96 (м, 4H), 6,75 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,39-6,29 (м, 1H), 6,21 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,92 (д, J=5,2Гц, 1H), 4,08-3,96 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 2,93-2,75 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{19}Cl_2IN_2O_3$ : 579,98; Визначено: 580,8 (M+H).

Приклад 115

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-нафтален-2-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,77 (с, 0,7H), 10,42 (с, 0,3H), 7,87-7,84 (м, 1,0H), 7,82-7,68 (м, 3,0Гц), 7,66-7,62 (м, 0,7H), 7,58 (шс, 0,3H), 7,55 (д, J=2,0Гц, 1,0H), 7,51-7,36 (м, 3,0H), 7,20-7,07 (м, 3,0 H), 6,92 (шс, 1,0 H), 6,56-6,52 (м, 1,0H), 5,80 (шс, 0,7H), 5,58 (шс, 0,7H), 5,44 (шс, 0,3H), 5,38 (шс, 0,3H) 3,62-3,08 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{28}H_{20}ClIN_2O_4$ : 610,02. Визначено: 610,94 (M+H).

Приклад 116

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-нафтален-2-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,77 (с, 0,7H), 10,44 (с, 0,3H), 7,92-7,55 (м, 5,0H), 7,56-7,36 (м, 4,0H), 7,31-7,19 (шс, 1,0H), 7,12-6,96 (м, 2,0H), 6,93-6,82 (м, 1,0H), 6,58-6,46 (м, 1,0H), 5,80 (шс, 0,7H), 5,67-5,57 (м, 0,7H), 5,49 (с, 0,3H), 5,43-5,35 (м, 0,3H), 3,71-3,52 (м, 1,0H), 3,21-3,08 (м, 1,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{29}H_{20}F_3IN_2O_5$ : 660,04. Визначено: 660,98 (M+H).

Приклад 117

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-нафтален-1-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,94 (с, 0,7H), 10,39 (с, 0,3H), 8,32 (д, J=8,8Гц, 0,7 H), 8,27-8,15 (м, 0,3H), 7,97-7,83 (м, 1,0H), 7,84-7,73 (м, 0,3H), 7,73-7,65 (м, 0,7H), 7,62-7,44 (м, 3,0H), 7,40-7,23 (м, 3,0H), 7,22-7,07 (м, 3,0H), 6,64-6,54 (м, 1,0H), 5,87 (шс, 1,0H), 5,62 (шс, 1,0H), 5,36 (шс, 0,6H), 5,20 (шс, 0,4H), 3,89-3,52 (м, 2,0H). Мас-спектр

(LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{28}H_{20}ClIN_2O_4$ : 610,02. Визначено: 610,92 (M+H).

Приклад 118

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-нафтален-1-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,94 (с, 0,7H), 10,40 (с, 0,3H), 8,34 (д, J=8,4Гц, 0,7H), 8,21 (шс, 0,3H), 7,88 (д, J=8,0Гц, 1,0H), 7,78 (д, J=7,2Гц, 0,3H), 7,69 (д, J=8,4Гц, 0,7H), 7,72-7,68 (м, 5,0H), 7,67-7,22 (м, 4,0H), 7,07 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 7,04-7,00 (м, 0,3H), 6,58 (д, J=8,8Гц, 0,7H), 5,90 (шс, 0,7H), 5,70-5,63 (м, 0,7H), 5,46-5,37 (м, 0,3H), 5,26-5,16 (м, 0,3H), 3,97-3,60 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{29}H_{20}F_3IN_2O_5$ : 660,04; Визначено: 660,99 (M+H).

Приклад 119

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-4-фторфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,62 (с, 0,6H), 10,50 (с, 0,4H), 7,80 (д, J=2Гц, 0,6H), 7,72 (д, J=2,4Гц, 0,4H), 7,58-7,47 (м, 2,0H), 7,44-7,32 (м, 1,0H), 7,25-7,03 (м, 4,0H), 6,87-6,75 (м, 1,0H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,55 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,29 (д, J=6Гц, 1,0H), 5,80 (с, 0,6H), 5,76 (с, 0,4H), 5,22 (1,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{23}H_{15}ClFIN_2O_4$ : 563,97; Визначено: 564,84 (M+H).

Приклад 120

(4-Фторфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,63 (с, 0,7H), 10,48 (с, 0,3H), 7,75 (д, J=2Гц, 0,7H), 7,67 (д, J=2Гц, 0,3H), 7,59-7,46 (м, 2,3H), 7,43-7,36 (м, 0,7H), 7,29 (д, J=8,4Гц, 0,7H), 7,16-7,06 (м, 2,3H), 7,03-6,97 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 6,93-6,87 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 6,63 (д, J=8,8Гц, 0,7H), 6,53 (д, J=8,8Гц, 0,3H), 6,32 (с, 0,3H), 6,28 (с, 0,7H), 5,83 (с, 1,0H), 5,76 (с, 0,3H), 5,25 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{15}F_4IN_2O_5$ : 614,00; Визначено: 614,94 (M+H).

Приклад 121

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-3-(4-йодфеніл)пропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,72 (с, 0,8H), 10,49 (с, 0,2H), 7,68 (с, 0,4H), 7,60-7,49 (м, 2,6H), 7,49-7,43 (м, 1,0H), 7,27-7,20 (м, 3,0H), 7,11-7,04 (м, 3,0H), 7,00 (д, J=8Гц, 0,2H), 6,53 (д, J=8,8Гц, 0,8H), 5,73 (с, 1,0H), 5,56-5,45 (м, 0,8H), 5,40 (с, 0,2H), 2,95-2,84 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{25}H_{17}F_3I_2N_2O_5$ : 735,92. Визначено: 736,83 (M+H).

Приклад 122

3-(4-Бромфеніл)-2-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 0,4H), 10,47 (с, 0,6H), 7,69 (д, J=2Гц, 0,6H), 7,48 (д, J=2Гц, 0,4H), 7,51-7,43 (м, 1,0H), 7,39-7,33 (м,

2,0H), 7,29-7,12 (м, 3,0H), 7,09-6,99 (м, 2,0H), 6,60-6,50 (м, 1,0H), 5,76 (с, 1,0H), 5,53 (шс, 0,6H), 5,39 (с, 0,4H), 5,10 (шс, 1,0H), 3,17 (д, J=5,12Гц, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{25}H_{17}BrF_3IN_2O_5$ : 687,93. Визначено: 688,80 (M+H).

Приклад 123

3-(4-Бромфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,73 (с, 0,6H), 10,50 (с, 0,4H), 7,73 (д, J=2Гц, 0,4H), 7,60 (д, J=2Гц, 0,6H), 7,55-7,45 (м, 1,0H), 7,41-7,32 (м, 2,0H), 7,25-7,03 (м, 6,0H), 6,55 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 5,70 (с, 0,6H), 5,55-5,46 (м, 0,6H), 5,35 (с, 0,4H), 5,10 (шс, 0,4H), 3,20-2,84 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{17}BrClIN_2O_4$ : 637,91. Визначено: 638,82 (M+H).

Приклад 124

2-[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-3-тіофен-2-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,83 (с, 0,7H), 10,59 (с, 0,3H), 7,73 (шс, 0,3H), 7,70-7,66 (м, 0,7H), 7,60-7,55 (м, 0,3H), 7,51 (дд, J=2,0Гц, 8,0Гц, 0,7H), 7,32 (д, J=5,2Гц, 0,3H), 7,30-7,25 (м, 1,7H), 7,19-7,04 (м, 4,0H), 6,92-6,84 (м, 2,0H), 5,69 (с, 0,7H), 5,48-5,41 (м, 1,0H), 5,19 (шс, 0,3H), 3,56-3,15 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{23}H_{16}F_3IN_2O_5S$ : 615,98. Визначено: 616,75 (M+H).

Приклад 125

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,61 (с, 0,6H), 10,58 (с, 0,4H), 7,80 (д, J=2,4Гц, 0,6H), 7,73 (д, J=2,0Гц, 0,4H), 7,72-7,62 (м, 3,0H), 7,58-7,50 (м, 2,0H), 7,18 (с, 2,0H), 7,06 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 6,88-6,82 (м, 1,0H), 6,63 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,53 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,37 (с, 0,4H), 6,27 (с, 0,6H), 5,76 (с, 0,4H), 5,28 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{15}ClF_3N_2O_4$ : 613,97. Визначено: 614,86 (M+H).

Приклад 126

2-[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-3-тіофен-2-ілпропіонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,85 (с, 0,7H), 10,59 (с, 0,3H), 7,75-7,71 (м, 1,0H), 7,70-7,66 (м, 1,0H), 7,60-7,49 (м, 1,0H), 7,32 (д, J=5,2Гц, 0,3H), 7,30-7,25 (м, 0,7H), 7,19-7,03 (м, 3,0H), 6,93-6,84 (м, 1,0H), 6,78 (д, J=8,0Гц, 0,7H), 6,65 (д, J=8,8Гц, 0,3H), 6,58 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 5,57 (с, 0,7H), 5,53-5,47 (м, 0,7H), 5,41 (с, 0,3H), 5,28-5,21 (шс, 0,3H), 3,62-3,54 (м, 2,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{22}H_{16}ClIN_2O_4S$ : 565,96. Визначено: 566,90 (M+H), 591,32 (M+Na).

Приклад 127

[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,66 (с, 0,8H),

10,57 (с, 0,2H), 7,79-7,74 (д, J=2,0Гц, 1,0H), 7,73-7,61 (м, 4,0H), 7,56-7,49 (дд, J=1,6Гц, 8,4 Гц, 1,0H), 7,03-6,92 (м, 3,0H), 6,62 (д, J=8,4Гц, 2,0H), 6,27 (шс, 1,0H), 5,93 (с, 0,4H), 5,38 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{25}H_{15}F_6IN_2O_5$ : 663,99. Визначено: 664,89 (M+H).

Приклад 128

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторіетоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,53 (с, 0,6H), 10,49 (с, 0,4H), 7,74 (д, J=2,3Гц, 0,6H), 7,66 (д, J=2,1Гц, 0,4H), 7,53-7,47 (м, 2,0H), 7,38-7,32 (м, 2,0H), 7,28 (д, J=8,8Гц, 1,0H), 7,09 (д, J=8,8Гц, 1,0H), 7,05-6,88 (м, 3,0H), 6,62 (д, J=8,8Гц, 0,6H), 6,53 (д, J=9,6Гц, 0,4H), 6,28 (с, 0,4H), 6,20 (с, 0,6H), 5,89 (с, 0,4H), 5,23 (с, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{15}ClF_3IN_2O_5$ : 629,97. Визначено: 630,89 (M+H).

Приклад 129

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,60 (с, 0,6H), 10,53 (с, 0,4H), 7,78 (д, J=2,0Гц, 0,6H), 7,70 (д, J=2,0Гц, 0,4H), 7,56-7,45 (м, 3,0H), 7,43-7,31 (м, 4,0H), 7,10-7,00 (м, 1,0H), 6,62 (д, J=8,8Гц, 1,0H), 6,52 (д, J=8,8Гц, 0,6H), 6,31 (с, 0,4H), 6,24 (с, 0,6H), 6,02-5,96 (м, 0,4H), 5,31-5,25 (м, 1,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{24}H_{15}ClF_3IN_2O_4$ : 613,97. Визначено: 614,86 (M+H).

Приклад 130

[3-(4-Бромфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,60 (с, 0,7H), 10,48 (с, 0,3H), 7,80 (д, J=2,4Гц, 0,7H), 7,72 (д, J=2,0Гц, 0,3H), 7,56-7,45 (м, 2,0H), 7,40-7,27 (м, 3,0H), 7,25-7,18 (м, 1,0H), 7,15-7,09 (м, 1,0H), 6,77 (м, 1,0H), 6,63 (д, J=8,8Гц, 0,3H), 6,54 (д, J=4,8Гц, 0,7H), 6,27 (с, 0,3H), 6,22 (с, 0,7H), 5,84 (шс, 1,0H), 5,16 (с, 1,0H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{23}H_{15}BrClIN_2O_4$ : 623,89. Визначено: 626,77 (M+H).

Приклад 131

[3-(4-Бромфеніл)-2,5-діоксо-7-феніл-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,67 (с, 0,7H), 10,53 (с, 0,3H), 7,82 (д, J=2,0Гц, 0,7H), 7,74 (д, J=2,0Гц, 0,3H), 7,58-7,49 (м, 4,0H), 7,47-7,40 (м, 3,0H), 7,38-7,30 (м, 3,0H), 7,29-7,24 (м, 1,0H), 7,21-7,14 (м, 2,0H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 1,0H), 6,86-6,79 (м, 1,0H), 6,40 (с, 0,3H), 6,34 (с, 0,7H), 5,81 (с, 0,3H), 5,26 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $C_{29}H_{20}BrClIN_2O_4$ : 574,03. Визначено: 574,90 (M+H).

Приклад 132

(4-Хлорфеніл)-[2,5-діоксо-7-феніл-3-(4-трифторметилфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,69 (с, 0,5Н), 10,55 (с, 0,5Н), 7,79-7,68 (м, 2,0Н), 7,58-7,29 (м, 11,0Н), 7,16 (шс, 2,0Н), 6,94-6,85 (м, 0,5Н), 6,80 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,5Н), 6,40 (шс, 0,5Н), 6,30 (шс, 0,5Н), 5,95 (шс, 0,5Н), 5,33 (шс, 0,5Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : 564,11. Визначено: 565,02 (M+H).

#### Приклад 133

(4-Хлорфеніл)-[2,5-діоксо-7-феніл-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,63 (с, 0,4Н), 10,50 (с, 0,6Н), 7,73 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,4Н), 7,66 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,6Н), 7,60-7,28 (м, 11,0Н), 7,05 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,99 (с, 1,0Н), 6,90 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,80 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,4Н), 6,40 (шс, 0,6Н), 6,29 (шс, 0,4Н), 5,87 (шс, 0,6Н), 5,30 (шс, 0,4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ : 580,10. Визначено: 581,00 (M+H).

#### Приклад 134

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-7-феніл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,62 (с, 0,4Н), 10,51 (с, 0,6Н), 7,81 (д,  $J=1,6\text{Гц}$ , 0,4Н), 7,73 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,6Н), 7,59-7,48 (м, 4,0Н), 7,47-7,30 (м, 5,0Н), 7,23 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,13 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,0Н), 7,06 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,91 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,82 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,39 (шс, 0,6Н), 6,33 (шс, 0,4Н), 5,84 (шс, 0,4Н), 5,27 (шс, 0,6Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 530,08. Визначено: 531,01 (M+H).

#### Приклад 135

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]тіофен-2-ілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,62 (с, 0,8Н), 10,52 (с, 0,2Н), 7,80 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,8Н), 7,73 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,2Н), 7,56-7,51 (м, 1,0Н), 7,37 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,19-7,15 (м, 1,0Н), 7,10 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,95-6,91 (м, 1,0Н), 6,80 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,65 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 0,8Н), 6,58 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,2Н), 6,44 (шс, 0,6Н), 5,85 (шс, 0,4Н), 5,50 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClIN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 551,94. Визначено: 552,83 (M+H).

#### Приклад 136

[7-Йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]тіофен-2-ілоцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (с, 0,8Н), 10,52 (с, 0,2Н), 7,74 (д, 2,0Гц, 0,8Н), 7,68 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,2Н), 7,55-7,49 (м, 1,0Н), 7,42-7,37 (м, 1,0Н), 7,28 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,2Н), 7,20 (д,  $J=2,8\text{Гц}$ , 0,8Н), 7,13-6,99 (м, 2,0Н), 6,96-6,87 (м, 3,0Н), 6,64 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,8Н), 6,56 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,2Н), 6,44 (шс, 0,8Н), 5,88 (шс, 0,2Н), 5,55 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : 601,96. Визначено: 602,81 (M+H).

#### Приклад 137

(3-Біфеніл-4-іл-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,63 (с, 0,7Н),

10,52 (с, 0,3Н), 7,82 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,7Н), 7,74 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 0,3Н), 7,57-7,22 (м, 12,0Н), 6,86 (д,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,66 (д,  $J=7,6\text{Гц}$ , 0,7Н), 6,56 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,3Н), 6,33 (шс, 0,7Н), 5,95 (шс, 0,3Н), 5,29 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}_4$ : 622,02. Визначено: 622,91 (M+H).

#### Приклад 138

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-етилфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,68 (с, 0,8Н), 10,51 (с, 0,2Н), 7,79 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,8Н), 7,73 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,2Н), 7,56-7,49 (м, 1,0Н), 7,39 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2,0Н), 7,29-7,15 (м, 1,0Н), 7,12 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2,0Н), 7,06 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,77 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,64 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,8Н), 6,55 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,2Н), 6,30 (шс, 1,0Н), 5,82 (шс, 0,2Н), 5,21 (шс, 0,8Н), 2,62-2,51 (м, 2,0Н), 1,21-1,14 (м, 3,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}_4$ : 574,02. Визначено: 574,94 (M+H).

#### Приклад 139

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(3,4-дихлорфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,70 (с, 0,6Н), 10,64 (с, 0,4Н), 7,79 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,81-7,78 (м, 1,0Н), 7,61-7,46 (м, 2,0Н), 7,40-7,31 (м, 1,0Н), 7,18 (с, 1,0Н), 7,13 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,04-7,00 (м, 1,0Н), 6,63 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,56 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,6Н), 6,29 (шс, 0,4Н), 6,12 (шс, 0,6Н), 5,80 (шс, 0,4Н), 5,32 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : 613,91. Визначено: 614,84 (M+H).

#### Приклад 140

(2-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,61 (с, 0,2Н), 10,55 (с, 0,8Н), 7,77 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,60-7,49 (м, 2,0Н), 7,44-7,30 (м, 4,0Н), 7,16 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1,0Н), 7,11 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,2Н), 6,89 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,8Н), 6,61 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,55 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1,0Н), 6,29 (шс, 1,0Н), 5,23 (шс, 0,8Н), 5,10 (шс, 0,2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ : 579,95. Визначено: 580,92 (M+H).

#### Приклад 141

(4-трет-Бутилфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,62 (с, 0,7Н), 10,55 (с, 0,3Н), 7,77 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,7Н), 7,75-7,67 (м, 0,3Н), 7,55-7,48 (м, 1,0Н), 7,39 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,0Н), 7,29 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,0Н), 7,25-7,14 (м, 1,0Н), 7,02 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2,0Н), 6,92 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,3Н), 6,73-6,62 (м, 3,0Н), 6,54 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,7Н), 6,27 (с, 1,0Н), 5,92 (шс, 0,3Н), 5,27 (шс, 0,7Н), 1,27 (с, 1,0Н), 1,20 (с, 9,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClIN}_2\text{O}_4$ : 602,05. Визначено: 602,99 (M+H).

#### Приклад 142

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-ізопропілфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (с, 0,8Н), 10,54 (с, 0,2Н), 7,79 (д, J=2,0Гц, 0,8Н), 7,73 (д, J=2,0Гц, 0,2Н), 7,57-7,50 (м, 1,0Н), 7,39 (д, J=8,0Гц, 2,0Н), 7,27 (д, J=8,0Гц, 0,8Н), 7,21 (д, J=8,4Гц, 0,2Н), 7,14 (д, J=8,0Гц, 2,0Н), 7,03 (д, J=8,4Гц, 2,0Н), 6,72 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 6,65 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 6,54 (д, J=8,8Гц, 0,2Н), 6,30 (шс, 0,8Н), 5,86 (шс, 0,2Н), 5,27 (шс, 0,8Н), 2,88-2,76 (м, 1,0Н), 1,18 (д, J=8,8Гц, 1,2Н), 1,11 (д, J=6,8Гц, 6,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 588,03. Визначено: 588,95 (M+H).

#### Приклад 143

(3-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (с, 0,7Н), 10,60 (с, 0,3Н), 7,80 (д, J=2,0Гц, 0,7Н), 7,73 (д, J=2,4Гц, 0,3Н), 7,57-7,50 (м, 2,0Н), 7,49-7,44 (м, 0,7Н), 7,41 (с, 0,3Н), 7,35-7,29 (м, 3,0Н), 7,18 (с, 1,0Н), 6,92 (д, J=8,0Гц, 2,0Н), 6,63 (д, J=8,8Гц, 0,7Н), 6,56 (д, J=8,4Гц, 0,3Н), 6,31 (шс, 0,3Н), 6,23 (шс, 0,7Н), 5,84 (шс, 0,3Н), 5,26 (шс, 0,7Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 579,95. Визначено: 581,00 (M+H).

#### Приклад 144

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-трифторметоксифеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,72 (с, 0,8Н), 10,59 (с, 0,2Н), 7,80 (д, J=2,0Гц, 0,8Н), 7,74 (д, J=2,0Гц, 0,2Н), 7,61 (д, J=8,8Гц, 2,0Н), 7,57-7,48 (м, 2,0Н), 7,28 (д, J=8,4Гц, 2,0Н), 7,18 (с, 1,0Н), 7,07 (д, J=8,4Гц, 1,0Н), 6,85-6,12 (м, 1,0Н), 6,65 (д, J=8,4Гц, 0,8Н), 6,55 (д, J=8,4Гц, 0,2Н), 6,35 (шс, 0,2Н), 6,31 (шс, 0,8Н), 5,77 (шс, 0,2Н), 5,31 (шс, 0,8Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 629,97. Визначено: 630,95 (M+H).

#### Приклад 145

(4-Бромфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (с, 0,7Н), 10,56 (с, 0,3Н), 7,79 (д, J=2,0Гц, 0,7Н), 7,73 (д, J=2,0Гц, 0,3Н), 7,58-7,41 (м, 5,0Н), 7,32 (д, J=8,4Гц, 1,0Н), 7,23 (с, 1,0Н), 7,11 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 6,94-6,85 (м, 1,0Н), 6,64 (д, J=8,4Гц, 0,7Н), 6,55 (д, J=8,0Гц, 0,3Н), 6,29 (шс, 0,3Н), 6,23 (шс, 0,7Н), 5,78 (шс, 0,3Н), 5,23 (шс, 0,7Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrClIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 623,89. Визначено: 624,90 (M+H).

#### Приклад 146

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(3-гідроксифеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,48 (с, 1,0Н), 9,50 (с, 1,0Н), 7,78 (д, J=2,0Гц, 1,0Н), 7,54 (дд, J=2,0Гц, 8,0Гц, 1,0Н), 7,08 (д, J=8,4Гц, 3,0Н), 6,91 (с, 2,0Н), 6,84-6,76 (м, 2,0Н), 6,69-6,59 (м, 2,0Н), 6,26 (шс, 1,0Н), 5,24 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 561,98. Визначено: 562,89 (M+H).

#### Приклад 147

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-

тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-гідроксифеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (с, 0,7Н), 10,43 (с, 0,3Н), 9,43 (с, 0,7Н), 9,38 (с, 0,3Н), 7,76 (д, J=2,4Гц, 1,0Н), 7,70 (д, J=1,6Гц, 0,3Н), 7,50 (м, 0,7Н), 7,25 (д, J=8,4Гц, 2,0Н), 7,23-7,11 (м, 3,0Н), 7,07 (д, J=2,4Гц, 1,0Н), 6,83-6,76 (м, 1,0Н), 6,68-6,60 (м, 2,0Н), 6,22 (шс, 1,0Н), 6,17 (шс, 0,3Н), 5,14 (шс, 0,7Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 561,98. Визначено: 562,80 (M+H).

#### Приклад 148

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (с, 0,6Н), 10,63 (с, 0,4Н), 7,76-7,69 (м, 1,0Н), 7,61-7,44 (м, 3,0Н), 7,40 (с, 1,0Н), 7,36-7,21 (м, 1,0Н), 7,17 (д, J=8,0Гц, 1,0Н), 6,67-6,51 (м, 2,0Н), 6,38-6,19 (м, 1,0Н), 5,63 (шс, 0,4Н), 5,50 (шс, 0,6Н), 5,17 (шс, 1,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 647,93. Визначено: 648,91 (M+H).

#### Приклад 149

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]циклогексаноцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,99 (с, 1,0Н), 7,74 (д, J=1,6Гц, 1,0Н), 7,57 (дд, J=2,0Гц, 8,4Гц, 1,0Н), 7,22 (д, J=8,8Гц, 2,0Н), 6,96 (д, J=8,4Гц, 2,0Н), 6,62 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 5,90 (шс, 1,0Н), 5,17-5,10 (м, 1,0Н), 1,89-0,87 (м, 11,0Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 552,03. Визначено: 552,90 (M+H).

#### Приклад 150

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-8-метил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,63 (с, 0,4Н), 10,51 (с, 0,6Н), 7,93 (с, 0,4Н), 7,85 (с, 0,6Н), 7,50 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 7,41-7,31 (м, 3,0Н), 7,18 (с, 2,0Н), 7,09 (д, J=8,8Гц, 1,0Н), 6,86-6,81 (м, 0,6Н), 6,77 (с, 0,4Н), 6,68 (с, 1,0Н), 6,35-6,27 (м, 1,0Н), 5,78 (шс, 0,6Н), 5,25 (шс, 0,4Н), 2,18 (с, 1,8Н), 2,17 (с, 1,2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 593,96 (M+H). Визначено: 594,89.

#### Приклад 151

[3-(4-Хлорфеніл)-7,8-дифтор-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,6-7,7 (м, 2Н), 7,4-7,5 (м, 1Н), 7,2-7,4 (м, 4Н), 6,9-7,0 (м, 2Н), 6,6-6,8 (м, 4Н), 5,7 (с, 0,13Н), 5,4 (с, 0,87Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 456,1; Визначено: 457,0 (M+H).

#### Приклад 152

[7,8-Дифтор-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,6 (м, 2Н), 7,2-7,5 (м, 5Н), 6,6-6,9 (м, 6Н), 5,8 (с, 0,1Н), 5,4 (с, 0,9Н). (LCMS, ESI pos) Розраховано для



$C_{24}H_{15}F_5N_2O_5$ : 506,1; Визначено: 507,1 (M+H).

Приклад 153

[3-(4-Хлорфеніл)-7-фтор-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,6-7,7 (м, 2H), 7,2-7,4 (м, 5H), 6,9-7,1 (м, 2H), 6,6-6,9 (м, 6H), 5,7 (м, 0,1H), 5,4-5,5 (с, 0,9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{16}ClFN_2O_4$ : 438,1; Визначено: 439,0 (M+H).

Приклад 154

[7-Фтор-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,6-7,7 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,6-6,9 (м, 7H), 5,7 (с, 0,2H), 5,5 (с, 0,8H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{16}F_4N_2O_5$ : 488,1; Визначено: 489,1 (M+H).

Приклад 155

[7-Ацетиламіно-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,4-7,9 (м, 5H), 7,0-7,3 (м, 3H), 6,6-6,9 (м, 7H), 5,4-5,8 (м, 1H), 1,9-2,2 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{20}ClN_3O_5$ : 477,1; Визначено: 478,0 (M+H).

Приклад 156

[7-Ацетиламіно-2,5-діоксо-3-(4-трифторметоксифеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,6-7,9 (м, 3H), 7,2-7,5 (м, 5H), 6,6-6,9 (м, 6H), 5,7 (шс, 1H), 1,9-2,2 (с, 1H). (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{20}F_3N_3O_6$ : 527,1; Визначено: 528,1 (M+H).

Приклад 157

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(3-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (с, 1H), 7,6-7,7 (м, 2H), 7,2-7,5 (м, 8H), 6,8-6,9 (м, 3H), 6,7-6,8 (м, 3H), 5,4 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{20}Cl_2N_2O_4$ : 530,1; Визначено: 531,0 (M+H).

Приклад 158

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(4-метилтіофен-2-іл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8 (с, 1H), 7,6-7,7 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 5H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,6-6,9 (м, 5H), 5,7 (с, 0,4H), 5,4-5,5 (с, 0,6H), 2,2 (3H, с). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{28}H_{21}ClN_2O_4S$ : 516,1; Визначено: 517,0 (M+H).

Приклад 159

[3-(4-Хлорфеніл)-2,5-діоксо-7-тіофен-3-іл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,9 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,4-7,55 (м, 4H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,0-7,1 (м, 1H), 6,8-6,9 (м, 2H), 6,7-6,8 (м, 2H), 5,7 (с, 0,5H), 5,4 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{19}ClN_2O_4S$ : 502,1; Визначено: 503,0 (M+H).

Приклад 160

Метилловий естер [3-(4-хлорфеніл)-7-фуран-3-іл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтової кислоти

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,9 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,4-7,7 (м, 8H), 7,0-7,3 (м, 3H), 6,7-6,9 (м, 3H), 5,3 (с, 0,4H), 5,2 (с, 0,6H), 3,8 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{28}H_{21}ClN_2O_5$ : 500,0; Визначено: 501,0 (M+H).

Приклад 161

[3-(4-Хлорфеніл)-7-фуран-3-іл-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (м, 2H), 7,6-7,7 (м, 1H), 7,2-7,5 (м, 7H), 7,0-7,1 (м, 1H), 6,6-6,9 (м, 5H), 5,7 (с, 0,4H), 5,5 (м, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{27}H_{19}ClN_2O_5$ : 486,1; Визначено: 487,0 (M+H).

Приклад 162

Метилловий естер [3,7-біс-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтової кислоти

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (с, 1H), 7,4-7,7 (м, 11H), 7,1-7,2 (м, 1H), 6,8-7,0 (м, 4H), 6,7 (м, 1H), 5,3 (с, 0,18H), 5,25 (с, 0,82H), 3,8 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_4$ : 544,1; Визначено: 545,0 (M+H).

Приклад 163

[3,7-Біс-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (м, 1H), 7,6-7,7 (м, 1H), 7,4-7,5 (м, 4H), 7,2-7,4 (м, 6H), 7,0-7,1 (м, 1H), 6,7-6,9 (м, 4H), 5,7 (с, 0,5H), 5,45 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{20}Cl_2N_2O_4$ : 530,1; Визначено: 531,0 (M+H).

Приклад 164

[7-(3-Аміно-феніл)-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (м, 1H), 7,6-7,7 (с, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,0-7,1 (м, 4H), 6,5-6,9 (м, 6H), 5,7 (с, 0,4H), 5,5 (шс, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{29}H_{22}ClN_3O_4$ : 511,1; Визначено: 512,1 (M+H).

Приклад 165

[3-(4-Хлорфеніл)-7-(3-ізопропіл-феніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]фенілоцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8-7,9 (м, 1H), 7,6-7,7 (м, 1H), 7,4-7,5 (м, 3H), 7,2-7,4 (м, 6H), 7,0-7,1 (м, 1H), 6,6-6,9 (м, 5H), 5,7 (с, 0,3H), 5,5 (с, 0,7H), 2,9-3,0 (м, 1H), 1,2-1,3 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{32}H_{27}ClN_2O_4$ : 538,2; Визначено: 539,1 (M+H).

Приклад 166

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-5-оксо-2-тіоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,3-12,5 (шс, 1H), 7,7-7,8 (м, 1H), 7,5-7,6 (м, 2H), 7,2-7,4 (м, 6H), 7,1-7,2 (м, 2H), 6,6-6,8 (м, 1H), 6,4 (с, 0,7H), 6,2 (с, 0,7H), 5,7 (м, 0,6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{23}H_{15}Cl_2IN_2O_3S$ : 595,9; Визначено:

чено: 596,9 (M+H).

Приклад 167

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-7-вініл-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,67 (с, 0,6H), 10,52 (с, 0,4H), 7,54-7,36 (м, 6H), 7,19-7,05 (м, 3H), 6,95 (м, 1H), 6,82 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,72 (д, J=8,4Гц, 0,4H), 6,64-6,55 (м, 1H), 6,32 (шс, 0,6H), 6,25 (шс, 0,4H), 5,73 (шс, 0,4H), 5,70-5,66 (м, 1H), 5,26 (с, 0,6H), 5,19-5,16 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: 480,06; Визначено: 481,07 (M+H).

Приклад 168

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-ціано-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,13 (с, 0,7H), 10,97 (с, 0,3H), 7,88 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 4H), 7,17 (м, 3H), 7,01 (м, 2H), 6,28 (шс, 0,3H), 6,27 (шс, 0,7H), 5,70 (шс, 0,3H), 5,25 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: 479,04; Визначено: 479,9 (M+H).

Приклад 169

[3-(1-Хлоркубан-4-іл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,64 (с, 1H), 8,03 (д, J=2,2Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,4Гц та J=2,2Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,7Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,7Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,80-3,73 (м, 3H), 3,70-3,64 (м, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 605,96; Визначено: 606,99 (M+H).

Приклад 170

3-(4-Хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-7-йод-1,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-2-он

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 7,50 (шс, 1H), 7,45 (дд, J=8,3Гц та J=2,0Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,12 (д, J=1,9Гц, 1H), 6,49 (д, J=8,3Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 2H), 3,89 (д, J=14,9Гц, 1H), 3,58 (д, J=14,8Гц, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 551,99; визначено: 552,90 (M+H).

Приклад 171

3-(4-Хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-7-йод-1,2,3,4-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-5-он

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6Гц та J=2,2Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 4H), 7,08 (д, J=8,5Гц, 2H), 6,81 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,18 (д, J=8,6Гц, 1H), 5,48-5,45 (м, 1H), 4,73 (д, J=6,0Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 551,99; визначено: 552,84 (M+H).

Приклад 172

3-(4-Хлорфеніл)-4-(2-гідрокси-1-фенілетил)-7-йод-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,82 (шс, 1H), 7,80 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,5Гц та J=2,1Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,4Гц, 2H), 7,40-7,26 (м, 3H), 7,03

(д, J=8,6Гц, 2H), 6,64-6,58 (м, 3H), 6,13-6,05 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,05 (т, J=5,0Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 532,01; Визначено: 532,95 (M+H).

Приклад 173

3-(4-Хлорфеніл)-4-(3-гідрокси-1-фенілпропіл)-7-йод-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,94 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,3, 2H), 7,54 (дд, J=8,5Гц та J=2,1Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,4Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,3Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,6Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,7Гц, 2H), 6,33 (т, J=7,7Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,61 (т, J=4,9Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 2H), 2,28-2,20 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 546,02; визначено: 546,91 (M+H).

Приклад 174

2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N-(2-гідроксиетил)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,73 (с, 1H), 8,25 (т, J=5,6Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,5Гц та J=2,1Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,13 (д, J=8,6Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,8Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,65 (т, J=5,3Гц, 1H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,29-3,05 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos.): Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 622,99; Визначено: 623,75 (M+H).

Приклад 175

3-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 810,90 (с, 1H), 7,81 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,56 (дд, J=8,0Гц, 2,0Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,42 (т, J=8,0Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,15 (д, J=7,2Гц, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 593,96; Визначено: 594,90 (M+H).

Приклад 176

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(6-хлорпіридин-3-іл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,64 (с, 0,7H), 10,61 (с, 0,3H), 8,46 (д, J=2,4Гц, 0,7H), 8,34 (д, J=2,4Гц, 0,3H), 7,93-7,90 (м, 0,7H), 7,81-7,80 (м, 0,3H), 7,78 (д, J=2Гц, 0,7H), 7,71 (д, J=2,4Гц, 0,3H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 2,6H), 7,04-7,02 (м, 1,4H), 6,62 (д, J=8,8Гц, 0,7H), 6,56 (д, J=8,8Гц, 0,3H), 6,25 (с, 0,3H), 6,04 (с, 0,7H), 5,81 (с, 0,3H), 5,40 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 580,94; Визначено: 581,93 (M+H).

Приклад 177

2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N-гідроксиацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 810,83 (с, 1H), 7,73 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0Гц, 2,0Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,24 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI neg) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 594,96; Визначено:

578,9.

## Приклад 178

[7-Бром-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,68 (с, 1H), 7,60 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,78 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,22 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>BrCl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 531,96; Визначено: 532,90 (M+H).

## Приклад 179

[8-Хлор-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,78 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,21 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 613,91; Визначено: 614,8 (M+H).

## Приклад 180

2-{2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}-3-метилмасляна кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 810,80-10,69 (м, 1H), 8,58-8,47 (м, 1H), 7,62-7,29 (м, 3H), 7,25-6,83 (м, 5H), 6,80-6,50 (м, 2H), 5,04 (с, 0,5H), 4,86 (с, 0,5H), 4,27-4,08 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H), 0,92-0,81 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 679,01; Визначено: 679,66 (M+H).

## Приклад 181

3-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 810,88 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,0Гц, 2H), 6,64-6,58 (м, 3H), 6,42-6,36 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H).

## Приклад 182

5-{2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}пентанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,00 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,25 (т, J=5,6Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 4H), 7,13 (дд, J=8,0Гц, 2,0Гц, 2H), 6,90 (дд, J=8,0Гц, 1,2Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 3,22-2,98 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 2H), 1,52-1,34 (м, 4H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 679,01; Визначено: 679,86 (M+H).

## Приклад 183

3-{2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,73 (с, 1H), 8,37-8,28 (м, 1H), 7,77 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 4H), 7,13 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,17 (д, J=5,6Гц, 2H), 2,42-2,38 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 650,98; Визначено: 651,68

(M+H).

## Приклад 184

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-трифторметилсульфанілфеніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 645,94; Визначено: 646,96 (M+H).

## Приклад 185

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-7-(1H-пірол-3-іл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,94 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 7,66-7,35 (м, 6H), 7,22-7,03 (м, 5H), 6,79-6,72 (м, 2H), 6,34-6,28 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,25 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 519,08; Визначено: 520,00 (M+H).

## Приклад 186

3-[4-[Карбокси-(4-хлорфеніл)-метил]-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-1-іл]пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>6</sub>): δ 8,06-7,89 (м, 1,2H), 7,83 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 7,74-7,68 (м, 0,6H), 7,56 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,47-7,24 (м, 3H), 7,08-6,93 (м, 2H), 6,82-6,57 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 651,97; Визначено: 652,90 (M+H).

## Приклад 187

6-{2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}гексанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,98 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,29-8,15 (м, 1H), 7,77 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 4H), 7,13 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,6Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 3,20-2,95 (м, 2H), 2,16 (т, J=7,6Гц, 2H), 1,53-1,31 (м, 4H), 1,26-1,15 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 693,03; Визначено: 693,82 (M+H).

## Приклад 188

[1-(2-трет-Бутоксикарбоніламіноетил)-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,94 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,4Гц, 2,0Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,73 (дд, J=8,0Гц, 1,6Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 723,04; Визначено: 723,70 (M+H).

Приклад 189(4-Хлорфеніл)-{7-йод-2,5-діоксо-3-[5-(3-трифторметилфеніл)-фуран-2-іл]-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,03 (с, 1H), 7,68-7,56 (м, 4H), 7,57-7,44 (м, 4H), 7,40-7,33 (м, 2H), 6,79 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,48 (д, J=3,2Гц, 1H), 5,61-5,57 (м, 1H), 5,49 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для

$C_{28}H_{17}ClF_3IN_2O_5$ : 679,98; Визначено: 680,77 (M+H).

Приклад 190

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1-(2-піридин-2-ілетил)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{30}H_{22}Cl_2IN_3O_4$ : 685,00; Визначено: 686,18 (M+H).

Приклад 191

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-1-метилкарбамоїлметил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,84-7,81 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 3H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,50 (м, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{20}Cl_2IN_3O_5$ : 650,98; Визначено: 651,94 (M+H).

Приклад 192

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-дифторметоксифеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,93 (д, J=2,0Гц, 0,6H), 7,89 (д, J=2,0Гц, 0,4H), 7,59 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 7,37-7,30 (м, 2,4H), 7,13-7,05 (м, 0,4H), 6,85 (д, J=8,4Гц, 0,6H), 6,82-6,70 (м, 2,3H), 6,68-6,65 (м, 0,6H), 6,64-6,58 (м, 1H), 5,70 (с, 0,3H), 5,37 (с, 1H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{16}ClF_2IN_2O_2$ : 611,98; Визначено: 612,80 (M+H).

Приклад 193

[1-(2-тре/77-Бутоксикарбоніламіноетил)-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,84 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,37 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 2H), 1,39 (с, 9H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{30}H_{28}Cl_2IN_3O_6$ : 723,04; Визначено: 745,90 (M+Na)

Приклад 194

(3-Бензофуран-2-іл-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл)-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  8,01 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,26-6,95 (м, 4H), 6,83-6,72 (м, 1H), 5,92 (с, 0,7H), 5,80 (с, 0,3H), 5,64 (с, 0,3H), 5,56 (с, 0,7H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{16}ClIN_2O_5$ : 585,98; Визначено: 586,93 (M+H).

Приклад 195

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-1-метил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,84 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,34 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,95

(д, J=8,8Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,8Гц, 1,2Гц, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,44 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{17}Cl_2IN_2O_4$ : 593,96; Визначено: 594,95 (M+H).

Приклад 196

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-ціанофеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,91 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 7,39-7,27 (м, 3H), 6,98 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,4Гц, 0,5H), 6,51 (д, J=8,8Гц, 0,5H), 5,77 (с, 0,5H), 5,44 (с, 0,5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{15}ClIN_3O_4$ : 570,98; Визначено: 571,80 (M+H).

Приклад 197

Метилловий естер [1-карбоксиметил-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтової кислоти

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,73-6,75 (м, 11H), 6,24 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,53-4,25 (м, 1H), 4,16-3,86 (м, 1H), 3,78 (с, 3H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{19}Cl_2IN_2O_6$ : 651,97; Визначено: 652,87 (M+H).

Приклад 198

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-(2-гідроксиетил)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,46 (с, 1H), 7,62-7,26 (м, 4H), 7,08-6,96 (м, 3H), 6,82-6,66 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 2,55 (т, J=8,8Гц, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O^5$ : 498,07; Визначено: 498,95 (M+H).

Приклад 199

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-1-(2(R),3-дигідроксипропіл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{26}H_{21}Cl_2IN_2O_6$ : 653,98; Визначено: 654,81 (M+H).

Приклад 200

(4-Хлорфеніл)-[3-(6-хлорпіридин-3-іл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,63-7,57 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,00-6,89 (м, 3H), 6,78-6,65 (м, 4H), 5,41 (с, 1H).

Приклад 201

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-7-гідроксиметил-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ): 810,52 (с, 1H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,41-7,23 (м, 3H), 7,22-6,96 (м, 4H), 6,87-6,67 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_5$ : 484,06; Визначено: 485,00 (M+H).

Приклад 202

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

та

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,96 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,4Н), 7,80 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,6Н), 7,54-7,47 (м, 1Н), 7,39 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2Н), 7,29-7,12 (м, 5Н), 7,06 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2Н), 6,85 (т,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1,8Н), 6,62 (с, 0,7Н), 5,96 (с, 0,6Н), 5,79 (с, 0,4Н), 5,36-5,28 (м, 1Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{IN}_2\text{O}_5$ : 661,97; Визначено: 662,90 (М+Н).

## Приклад 203

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-3-(4-метилсульфаніл-феніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,92 (с, 0,7Н), 7,88 (с, 0,3Н), 7,58 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,56-7,41 (м, 1,7Н), 7,38-7,29 (м, 1,7Н), 7,20 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,7Н), 7,08 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,3Н), 7,02-6,89 (м, 1Н), 6,86-6,69 (м, 1Н), 6,70-6,63 (м, 1,3Н), 6,60 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,7Н), 6,51 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 0,3Н), 5,70 (с, 0,3Н), 5,35 (с, 0,7Н), 2,34 (с, 1Н), 2,29 (с, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClIN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 591,97; Визначено: 592,90 (М+Н).

## Приклад 204

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-(4-піролідин-1-іл-феніл)-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18-8,08 (м, 1Н), 7,98-7,85 (м, 1Н), 7,59 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1Н), 7,52-7,42 (м, 2Н), 7,39-7,28 (м, 3Н), 7,06 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1Н), 6,74-6,45 (м, 1Н), 6,29 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1Н), 6,09 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1,2Гц, 1Н), 5,66 (с, 0,5Н), 5,36 (с, 0,5Н), 3,17-3,02 (м, 4Н), 1,99-1,87 (м, 4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClIN}_3\text{O}_4$ : 615,04; Визначено: 616,07 (М+Н).

## Приклад 205

2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N,N-біс-(2-гідроксиетил)ацетамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,65 (с, 0,5Н), 8,20 (с, 0,5Н), 8,00 (д,  $J=1,6\text{Гц}$ , 0,5Н), 7,94 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 0,5Н), 7,52-7,42 (м, 2,5Н), 7,37 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1Н), 7,24 (д,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1Н), 7,10-6,99 (м, 2Н), 6,95 (с, 1Н), 6,85 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 0,5Н), 6,46-6,35 (м, 1Н), 5,32 (с, 0,5Н), 5,12 (с, 0,5Н), 4,04-3,06 (м, 8Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_5$ : 667,01; Визначено: 667,85 (М+Н).

## Приклад 206

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-2,5-діоксо-3-[4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,83-7,74 (м, 0,7Н), 7,60 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,6Н), 7,52-7,45 (м, 0,7Н), 7,42-7,30 (м, 2Н), 7,27 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1Н), 7,17 (д,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2Н), 7,09-6,97 (м, 3Н), 6,89-6,78 (м, 2Н), 6,63 (с, 0,6Н), 6,46 (с, 0,4Н), 5,97 (с, 0,5Н), 5,60-5,51 (м, 0,6Н), 5,37-5,27 (м, 0,7Н), 4,66-4,58 (м, 0,5Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{IN}_2\text{O}_5$ : 661,97; Визначено: 662,89 (М+Н).

## Приклад 207

[3-(4-Хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(6-

метилпіридин-3-іл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,76 (с, 1Н), 8,53 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,78-7,72 (м, 2Н), 7,60-7,53 (м, 1Н), 7,26-7,16 (м, 3Н), 7,10-7,03 (м, 2Н), 6,65 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,16 (с, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 2,42 (с, 3Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClIN}_3\text{O}_4$ : 561,00; Визначено: 562,01 (М+Н).

## Приклад 208

Метилловий естер 3-{2-(4-хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]ацетиламіно}пропіонової кислоти

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,74 (с, 1Н), 8,35 (т,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,77 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,61-7,51 (м, 1Н), 7,45 (с, 2Н), 7,13 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2Н), 6,91 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 2Н), 6,64 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,42 (с, 1Н), 4,98 (с, 1Н), 3,56 (с, 3Н), 3,48-3,36 (м, 1Н), 3,31-3,21 (м, 1Н), 2,48-2,40 (м, 2Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_5$ : 665,00; Визначено: 665,70 (М+Н).

## Приклад 209

[7-Аміно-3-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-(4-хлорфеніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,00 (с, 1Н), 10,20 (с, 1Н), 7,53-7,35 (м, 3Н), 7,27 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,4Н), 7,19-6,96 (м, 2,8Н), 6,88-6,66 (м, 1,2Н), 6,54-6,39 (м, 1,4Н), 6,10 (с, 0,7Н), 5,18 (с, 0,8Н), 5,00 (с, 1,0Н), 4,42 (с, 0,4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : 469,06; Визначено: 470,00 (М+Н).

## Приклад 210

2-(4-Хлорфеніл)-2-[3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]-N-(2-гідроксигуанідинетил)ацетамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,95 (с, 1Н), 10,75 (с, 1Н), 8,41 (м, 1Н), 7,77 (д,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,57 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2,4Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 3Н), 7,14 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2Н), 6,93 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2Н), 6,65 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,99 (с, 1Н), 3,80 (т,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2Н), 3,46-3,36 (м, 4Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{IN}_6\text{O}_4$ : 680,02; Визначено: 681,00 (М+Н).

## Приклад 211

(4-Хлорфеніл)-[3-(5-хлортіофен-2-іл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,99-7,89 (м, 1Н), 7,67-7,51 (м, 2Н), 7,44-7,32 (м, 2Н), 7,27-6,99 (м, 1Н), 6,90-6,82 (м, 0,5Н), 6,73 (д,  $J=8,4\text{Гц}$ , 0,5Н), 6,67-6,41 (м, 2Н), 6,23-6,18 (м, 0,5Н), 5,44-5,38 (м, 0,5Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{O}_4\text{S}$ : 585,90; Визначено: 586,72 (М+Н).

## Приклад 212

(4-Хлорфеніл)-[7-йод-3-(4-ізопропенілциклогекс-1-еніл)-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[е][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,31 (с, 0,8Н), 10,15 (с, 0,2Н), 7,93-7,78 (м, 1Н), 7,72-7,64 (м, 1Н), 7,44-7,24 (м, 4Н), 6,83-6,73 (м, 1Н), 6,20-6,11 (м, 1Н), 5,05-4,93 (м, 1Н), 4,57-4,44 (м, 2Н), 4,35-4,24 (м, 1Н), 1,71-1,21 (м, 10Н). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClIN}_2\text{O}_4$ :

590,05; Визначено: 591,00 (M+H).

Приклад 213

(4-Хлорфеніл)-[3-(4-хлорфеніл)-1-(2(S),3-дигідроксипропіл)-7-йод-2,5-діоксо-1,2,3,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-4-іл]оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,87-7,80 (м, 1H), 7,61-7,45 (м, 3H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,19-6,91 (м, 4H), 6,80-6,71 (м, 1H), 6,62 (с, 0,3H), 5,89 (с, 0,6H), 4,30-3,38 (м, 5H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 653,98; Визначено: 637,20.

Приклад 214

5-[4-[Карбокси-(4-хлорфеніл)метил]-3-(4-хлорфеніл)-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-1-іл]пентанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,97-7,91 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 4H), 7,03 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,73 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,64 (д, J=8,4Гц, 2H), 5,48 (с, 1H), 4,57-4,45 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 2H), 1,75-1,55 (м, 4H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 680,00; Визначено: 680,85 (M+H).

Приклад 215

5-{3-(4-Хлорфеніл)-4-[1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-1-іл}пентанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,85 (д, J=2Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 3H), 7,38 (д, J=8,4Гц, 2H), 6,97-6,87 (м, 3H), 6,58 (дд, J=2,0Гц, 8,0Гц, 2H), 6,28-6,20 (м, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 2H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 666,02;

Визначено: 666,97 (M+H).

Приклад 216

5-{3-(4-Хлорфеніл)-4-[(4-хлорфеніл)діетилкарбамоїлметил]-7-йод-2,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[e][1,4]діазепін-1-іл}пентанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,65 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 3H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,94-6,87 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,24-4,14 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 2,23-2,13 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,10-0,98 (м, 6H). Мас-спектр (LCMS, ESI pos) Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 735,08; Визначено: 735,82 (M+H).

Приклад 217

Флуоресцентний пептидний аналіз

Інгібування зв'язування MDM2 з p53 вимірювали при використанні пептидного аналога p53, що зв'язується з залишками MDM2 17-125. Оpubлікована кристалічна структура цього комплексу [Kussie та ін., Science 274: 948-953 (1996) пока-

зує, що цей фрагмент містить сайт зв'язування p53, ми розкрили рентгеноструктурну будову пептидного аналога p53 MPRFMDYWEGLN, що описана як пептидний інгібітор взаємодії p53 та MDM2 (Bottger та ін., J. Mol. Biol. 269: 744 - 756 (1997)). В аналізі використовували N-термінальний флуоресцентний пептид RFMDYWEGL

mdm2 17-125 одержували продукт злиття з глутатіон S трансферазою так, як описано нижче: кДНК, що кодє залишки 17-125 клонували в рGEX4t-3 (Pharmacia) як описано далі. Проводили ПЛР при використанні штаму ATCC номер 384988, що містить частину послідовності mdm2 людини як матрицю та наступні праймери: прямий: 5' - CTC TCT CGG ATC CCA GAT TCC AGC TTC GGA ACA AGA G; зворотній: 5' - TAT ATA TCT CGA GTC AGT TCT CAC TCA CAG ATG TAC CTG AG. Продукт ПЛР потім піддавали перетравлюванню за допомогою рестриктаз BstHl та XhoI (сайти впізнання у праймерах підкреслені), очищали за допомогою геля та лігували в рGEX4t-3, який також перетравлювали за допомогою BstHl та XhoI. Плазмідні трансфікували в штам E.coli X90, який вирощували до оптичної щільності 1,0 в середовищі TB (0,2% глюкози, 100мкг/мл ампіциліну) та проводили індукцію за допомогою 1мМ IPTG. Клітини збирали через 5 годин після індукції, центрифугували та повторно суспендували в PBS (10мл/г клітиної зависини). Клітини лізували у мікрофлюїдизаторі Avestin, центрифугували а супернатан зв'язували з глутатіонсефарозою 4B смолою (Pharmacia). Смоли промивали за допомогою PBS та MDM2 17-125 вирізували з GST шляхом додання 2мкг/мл тромбіну (Enzyme Research Labs). Розрізану MDM2 піддавали подільшій очистці на сефароза SP Fast Flow смолі (Pharmacia), елюювали за допомогою 20мМ HEPES pH 7,5 150мМ NaCl. Глутатіон додавали до 5мМ, та білок зберігали при температурі -70°C.

Досліджувані сполуки інкубували протягом 15 хвилин з 30нМ флуоресцентного пептиду FI 9мер та 120нМ MDM2 17-125 в 50мМ HEPES pH 7,5, 150мМ NaCl, 3мМ октилглюкозиду. Поляризацію флуоресцентної мітки потім вимірювали шляхом активізації при довжині хвилі 485нм та емісії при 530нм. Поляризацію виражали як процент контролю, що не містив сполуки, використовуючи буфер з FI 9мером, але без MDM2 як основу для порівняння.

Сполуки за даним винаходом інгібували зв'язування p53 з MDM2. Ефективність сполук вимірювали як IC<sub>50</sub>, що є мірою концентрації тестової сполуки, яка необхідна для інгібування 50% зв'язування між MDM2 та p53. Значення IC<sub>50</sub> для сполук за даним винаходом лежали в межах від 0,1мкМ до >100мкМ. Таблиця показує характерні дані стосовно сполук за винаходом.

Таблиця

Інгібування зв'язування MDM2 з p53

| Приклад № | IC <sub>50</sub> (мкМ) |
|-----------|------------------------|
| 1         | 1,7                    |
| 4         | 1,8                    |
| 10        | 13                     |
| 12        | 56                     |
| 27        | 7,8                    |
| 32        | 10,1                   |
| 39        | 11,7                   |
| 46        | 10:5                   |
| 56        | 1,9                    |
| 74        | 10                     |
| 88        | 0,87                   |
| 102       | 1,7                    |
| 111       | 0,58                   |
| 125       | 0,62                   |
| 130       | 0,47                   |
| 145       | 0,62                   |

## Приклад 218

## Одержання таблеток

Таблетки, що містять 25,0, 50,0 та 100,0мг, відповідно, сполуки Прикладу 1 ("активної сполуки") одержували, як показано нижче:

Дозована таблетка, яка містить 25-100мг активної речовини

|   | Кількість, мг |       |        |
|---|---------------|-------|--------|
| Активна сполука.                          | 25,0          | 50,0  | 100,00 |
| Мікрокристалічна целюлоза                 | 37,25         | 100,0 | 200,0  |
| Крохмаль модифікованої харчової кукурудзи | 37,25         | 4,25  | 8,5    |

Сеарат магнію 0,50 0,75 1,5

Всі активні сполуки, целюлозу та частину кукурудзяного крохмалю змішували та гранулювали до пасти з 10% вмістом кукурудзяного крохмалю. Отриманий гранулят просіювали, сушили та змішували із залишком кукурудзяного крохмалю та стеарату магнію. Потім одержаний гранулят пресували в таблетки, що містили 25,0, 50,0, та 100,0мг, відповідно, активного інгредієнта на таблетку.

## Приклад 219

Одержання розчину для внутрішньовенних ін'єкцій

Дозовану форму для внутрішньовенних ін'єкцій сполуки Прикладу 1 ("активної сполуки") одержували наступного складу:

|                         |              |
|-------------------------|--------------|
| Активна сполука         | 0,5-10,0мг   |
| Цитрат натрію           | 5-50мг       |
| Лимонна кислота         | 1-15мг       |
| Хлорид натрію           | 1-8мг        |
| Вода для ін'єкцій (USP) | q. s. до 1мл |

Використовуючи вищезазначені кількості, активну сполуку розчиняли при кімнатній температурі в попередньо одержаному розчині хлориду натрію, лимонної кислоти та цитрату натрію у воді для ін'єкцій [USP, див. стор.1636 Фармакопеї США/Національної системи для 1995, опублікована United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994)].

Приймаючи до уваги повний опис даного винаходу, фахівцеві в даній галузі буде зрозумілим, що те ж саме може бути здійснене в межах широкого та еквівалентного інтервалу умов, композицій та інших параметрів без змін об'єму винаходу або будь-яких його втілень. Всі патенти та публікації, згадані тут, повністю включені в дану заявку у вигляді посилань на них у всій їхній повноті.