

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391374 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.17(22) Дата подачи заявки
2021.11.05

(51) Int.Cl. C07D 243/24 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ 1,4-ДИАЗЕПАНОНЫ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/110,776

(32) 2020.11.06

(33) US

(86) PCT/US2021/058260

(87) WO 2022/099011 2022.05.12

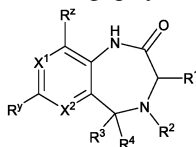
(71) Заявитель:
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Морган Брэдли П., Эванс Крис,
Лу Пу-Пин, Ямасаки Макото, Ван
Вэньюэ, Коллиби Скотт (US), Макино
Такуя, Цуття Кадзуюки, Куросаки
Тосио, Ямаки Сусуму, Хондзо Эрико,
Коизуми Юка, Катох Наото, Секиока
Рюити, Куриваки Икуми (JP)

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

(57) В данном документе представлены соединения формулы (I)



или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в данном документе. Также в данном документе предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В данном документе также предложены способы применения соединения формулы (I), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для лечения различных заболеваний, нарушений и состояний, отвечающих на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера.

A1

202391374

202391374

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577965EA/032

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ 1,4-ДИАЗЕПАНОНЫ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США №63/110 776, поданной 6 ноября 2020 г., описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В данном документе предложены соединения бициклического 1,4-дiazепанона, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и фармацевтических композиций для лечения различных заболеваний, нарушений и состояний, реагирующих на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Цитоскелет клеток скелетных и сердечных мышц уникален по сравнению со всеми другими клетками. Он состоит из почти кристаллического массива плотно упакованных цитоскелетных белков, называемых саркомерами. Саркомер элегантно организован в виде переплетения тонких и толстых филаментов. Толстые филаменты состоят из миозина, моторного белка, ответственного за преобразование химической энергии гидролиза АТФ в силу и направленное движение. Тонкие филаменты состоят из мономеров актина, расположенных в виде спирали. С актиновыми филаментами связаны четыре регуляторных белка, что позволяет модулировать сокращение ионами кальция. Приток внутриклеточного кальция инициирует мышечное сокращение; толстые и тонкие филаменты скользят друг относительно друга за счет повторяющихся взаимодействий моторных доменов миозина с тонкими актиновыми филаментами.

[0004] Из тринадцати различных классов миозинов в клетках человека класс миозина-II отвечает за сокращение скелетных, сердечных и гладких мышц. Данный класс миозинов значительно отличается по аминокислотному составу и общей структуре от миозинов других двенадцати различных классов. Миозин-II образует гомодимеры, что приводит к образованию двух глобулярных головных доменов, соединенных друг с другом длинным альфа-спиральным спирально-скрученным хвостом, образуя сердцевину толстого филамента саркомера. Глобулярные головки имеют каталитический домен, в котором реализуются функции связывания актина и АТФазы миозина. После связывания с актиновым филаментом высвобождение фосфата (ср. ADP-Pi в ADP) сигнализирует об изменении структурной конформации каталитического домена, что, в свою очередь, изменяет ориентацию домена плеча связывания легкой цепи, который простирается от глобулярной головки; данное движение называется рабочим ходом. Данное изменение ориентации миозиновой головки по отношению к актину заставляет толстую нить, частью которой она является, двигаться относительно тонкой актиновой нити, с которой она

связана. Отсоединение глобулярной головки от актинового филамента (регулируется Ca^{2+}) в сочетании с возвращением каталитического домена и легкой цепи в исходную конформацию/ориентацию завершает каталитический цикл, отвечает за внутриклеточное движение и сокращение мышц.

[0005] Тропомиозин и тропонин опосредуют влияние кальция на взаимодействие актина и миозина. Тропониновый комплекс состоит из трех полипептидных цепей: тропонина С, связывающего ионы кальция; тропонина I, который связывается с актином; и тропонина Т, который связывается с тропомиозином. Скелетный тропонин-тропомиозиновый комплекс регулирует участки связывания миозина, распространяясь сразу на несколько единиц актина.

[0006] Тропонин, комплекс из трех описанных выше полипептидов, является вспомогательным белком, который представляет собой тесно связанный с актиновыми филаментами в мышцах позвоночных животных. Тропониновый комплекс действует в сочетании с мышечной формой тропомиозина, опосредуя Ca^{2+} -зависимость активности АТФазы миозина и тем самым регулируя мышечное сокращение. Полипептиды тропонина Т, I и С названы в честь их активности связывания тропомиозина, ингибирования и связывания кальция, соответственно. Тропонин Т связывается с тропомиозином и, как полагают, отвечает за расположение тропонинового комплекса на тонком мышечном филаменте. Тропонин I связывается с актином, а комплекс, образованный тропонином I, тропонином Т и тропомиозином, ингибирует взаимодействие актина и миозина. Скелетный тропонин С способен связывать до четырех молекул кальция. Исследования показывают, что когда уровень кальция в мышцах повышается, тропонин С открывает сайт связывания тропонина I, рекрутируя его от актина. Это заставляет молекулу тропомиозина также смещать свое положение, тем самым обнажая сайты связывания миозина на актине и стимулируя активность АТФазы миозина.

[0007] Скелетная мышца человека состоит из различных типов сократительных волокон, классифицируемых по их типу миозина и называемых либо медленными, либо быстрыми волокнами. В таблице 1 приведены различные белки, из которых состоят данные типы мышц.

Таблица 1

	Тип мышечного волокна	
	Быстрые скелетные	Медленные скелетные
Тяжелая цепь миозина (МНС)	IIa, (IIb*), IIx/d	Сердечные β
Тропонин I (TnI)	TnI быстрые скелетные	TnI медленные скелетные
Тропонин Т (TnT)	TnT быстрые скелетные	TnT медленные скелетные
Тропонин С (TnC)	TnC быстрые скелетные	TnC медленные/сердечные
Тропомиозин (TM)	TM- β / TM- α /TPM3**	TM- β / TM- α s

* МНС IIb не экспрессируется в мышцах человека, но присутствует у грызунов и

других млекопитающих.

****ТРМЗ** представляет тропомиозин 3

[0008] У здоровых людей большинство скелетных мышц состоят как из быстрых, так и из медленных волокон, хотя пропорции каждого из них зависят от типа мышц. Медленные скелетные волокна, часто называемые волокнами типа I, имеют больше структурного сходства с сердечной мышцей и, как правило, больше используются для тонких движений и контроля осанки. Обычно они обладают большей окислительной способностью и более устойчивы к утомлению при длительном использовании. Быстрые волокна скелетных мышц, часто называемые волокнами типа II, подразделяются на быстрые окислительные (IIa) и быстрые гликолитические (тип IIx/d) волокна. Хотя данные мышечные волокна имеют разные типы миозина, они имеют много общих компонентов, включая тропонин и регуляторные белки тропомиозина. Быстрые скелетные мышечные волокна, как правило, проявляют большую силу, но утомляются быстрее, чем медленные скелетные мышечные волокна, и функционально пригодны для резких крупномасштабных движений, таких как вставание со стула или исправление падений.

[0009] Мышечное сокращение и генерация силы контролируются посредством нервной стимуляции, иннервирующей двигательные нейроны. Каждый мотонейрон может иннервировать множество (приблизительно от 100 до 380) мышечных волокон как сократительное целое, называемое двигательной единицей. Когда мышце необходимо сократиться, двигательные нейроны посылают стимулы в виде нервных импульсов (потенциалы действия) из ствола головного или спинного мозга к каждому волокну в двигательной единице. Область контакта между нервными и мышечными волокнами представляет собой специализированный синапс, называемый нервно-мышечным соединением (NMJ). Здесь мембранные деполяризующие потенциалы действия в нерве переводятся в импульс в мышечном волокне за счет высвобождения нейротрансмиттера ацетилхолина (АХ). АХ запускает второй потенциал действия в мышце, который быстро распространяется вдоль волокна и в инвагинации мембраны, называемые Т-трубочками. Т-трубочки физически связаны с запасами Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (СР) мышц через дигидропиридиновый рецептор (DHPR). Стимуляция DHPR активирует второй канал Ca^{2+} в SR, рианодиновый рецептор, чтобы вызвать высвобождение Ca^{2+} из запасов в СР в цитоплазму мышц, где он может взаимодействовать с тропониновым комплексом, чтобы инициировать мышечное сокращение. Если мышечная стимуляция прекращается, кальций быстро возвращается обратно в СР через АТФ-зависимый Ca^{2+} -насос, Ca^{2+} -АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA).

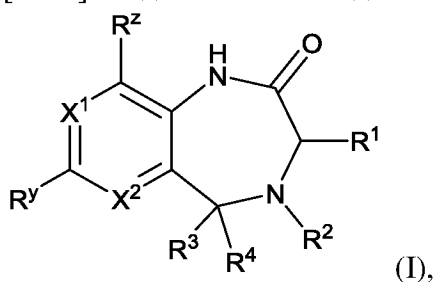
[0010] В настоящее время лечение большинства нервно-мышечных заболеваний ограничено или вообще отсутствует. Таким образом, существует потребность в разработке новых соединений, которые модулируют сократительную способность скелетных мышц. По-прежнему существует потребность в агентах, которые используют новые механизмы действия, и которые могут иметь лучшие результаты с точки зрения облегчения симптомов, безопасности и смертности пациентов, как краткосрочные, так и

долгосрочные и улучшенный терапевтический индекс.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Данное изобретение относится к новым соединениям, которые предполагается применять в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции и, в частности, в фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера. Модуляция скелетного саркомера может быть модуляцией, например, путем модуляции тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетных мышц через один или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также фрагментов и его изоформ.

[0012] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I):

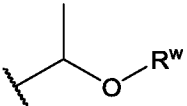


или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где:

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N или C- R^x ;

каждый R^x , R^y и R^z независимо представляет собой H, галоген, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил;

R^1 представляет собой C_{3-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или

C_{1-12} алкил, , где R^w представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил;

R^2 представляет собой:

а) C(O)- R^h , где R^h представляет собой

(i) необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный -C(O)NH₂, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

(ii) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, оксо, галоген, циано, -C(O)NH₂, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный сульфонил, необязательно замещенный C_{1-12} алкокси, необязательно замещенный C_{6-20} арилокси, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил,

необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

b) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где

R^m представляет собой OH, галоген, циано, оксо, C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)-(3-15\text{ членный гетероциклил})$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, $-NHC(O)-NH_2$, $-NH-SO_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил, причем

C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $C_{1-12}алкил -C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $C_{1-12}алкил -C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, 3-15 членный гетероциклил $-C(O)-(3-15\text{ членный гетероциклил})$, NH_2 , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$, $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$, $C_{1-12}алкил -NHC(O)-C_{1-12}алкила$, $-NHC(O)-NH_2$, $C_{1-12}алкил -NH-SO_2-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)_2-C_{1-12}алкила$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил R^m дополнительно необязательно замещен одним или более OH, галогенами, циано, оксо, C_{1-12} алкилами, C_{1-12} алкокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкилами)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкилами)_2$, $C(O)OH$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкилами)$, $-N(C_{1-12}алкилами)_2$, C_{3-10} циклоалкилами, C_{6-20} арил, 3-15 членными гетероциклилами или 5-20 членными гетероарилами, или

c) необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, или

d) необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

e) необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил, или

f) необязательно замещенный амидинил, или

g) необязательно замещенный сульфонил, или

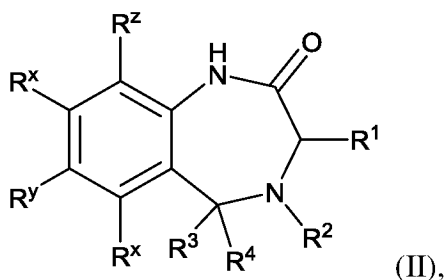
h) циано, и

R^3 представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}алкокси$; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным; и

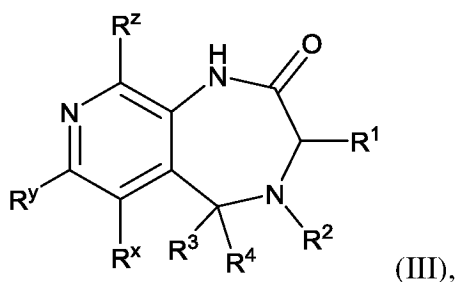
R^4 отсутствует или представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, или его вариация или вариант осуществления.

[0013] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (II):



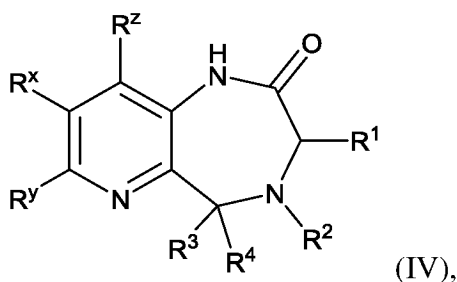
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0014] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (III):



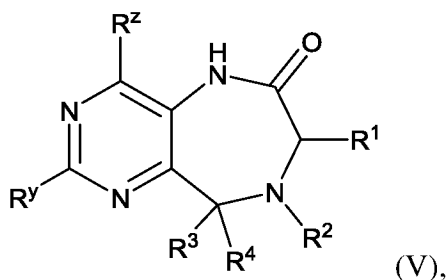
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0015] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (IV):



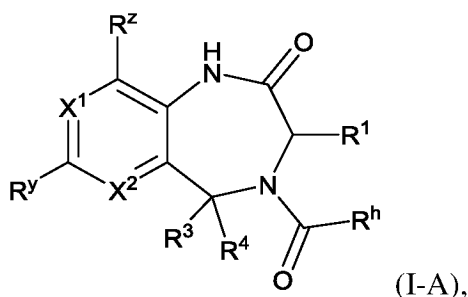
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0016] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (V):



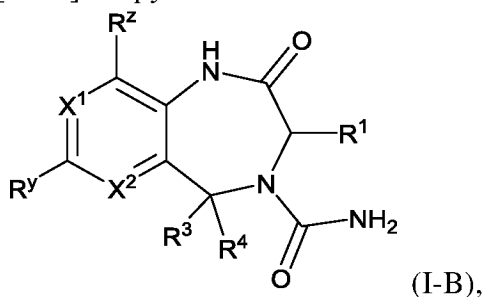
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0017] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-A):



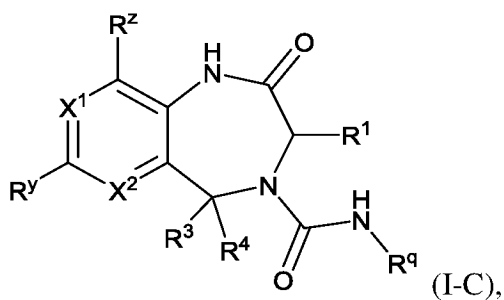
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 , R^4 и R^h являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0018] В другом аспекте в данном документе предложено соединение (I-B):



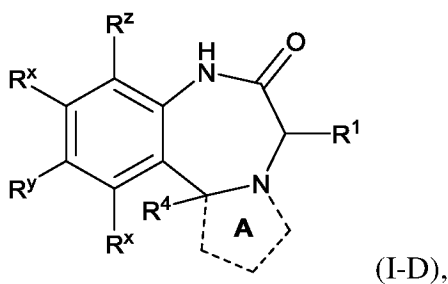
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) или любого его варианта или варианта осуществления.

[0019] В другом аспекте в данном документе предложено соединение (I-C):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) и R^q представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или любой их вариант или вариант осуществления.

[0020] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I-D):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I) и кольцо A представляет собой 5-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, причем 5-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенными, или его любой вариант или вариант осуществления.

[0021] Если специально не указано иное, когда символы в одной формуле в описании также используются в других формулах, одни и те же символы обозначают одни и те же значения. Когда один и тот же символ используется в данной формуле более одного раза, следует понимать, что каждый экземпляр данного символа в формуле представляет собой независимо выбранный химический фрагмент и что все экземпляры символа в формуле не обязательно должны представлять идентичные химические фрагменты.

[0022] В еще одном аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, для профилактики или лечения различных заболеваний, нарушений

и состояний, отвечающих на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера.

[0023] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам предотвращения или лечения слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромы кахексии, связанные с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболевания и расстройства центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечные миопатии, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и дряхлости вследствие старения; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункции мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как стрессовое недержание мочи (SUI) и смешанного недержания мочи (MUI), а также недержания кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любую комбинацию вышеперечисленного, с применением одного или более соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или их фармацевтической композиции.

[0024] Дополнительные варианты осуществления, особенности и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и практического применения настоящего раскрытия.

[0025] Для краткости описания публикаций, цитируемых в данном описании, включая патенты, включены в настоящее описание посредством ссылки.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0026] На ФИГ. 1А проиллюстрирована рентгенограмма пРСА кристаллической формы I соединения 10.

[0027] На ФИГ. 1В проиллюстрированы графики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы I соединения 10.

[0028] На ФИГ. 2А проиллюстрирована рентгенограмма пРСА кристаллической формы II соединения 10.

[0029] На ФИГ. 2В проиллюстрированы графики ДСК и ТГА кристаллической формы II соединения. 10.

Подробное описание сущности изобретения

Определения

[0030] Используемые в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

[0031] В данной заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (I) включают все подгруппы формулы (I), определенные в данном документе, такие как формула (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в данном документе. Ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формула (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, например формулу (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включают их полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, например формулу (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включают их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, например формулу (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включают их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, например формулу (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), включают их сольваты. Аналогично, термин «соли» включает сольваты солей соединений.

[0032] «Алкил» охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до

8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C₁₋₆ алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «пропил» включает н-пропил и изопропил; и «бутил» включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и т-бутил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил.

[0033] Когда задан диапазон значений (например, C₁₋₆ алкил), включены каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, «C₁₋₆ алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ и C₁₋₂ алкил.

[0034] «Алкенил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации (конфигурации Z или E) относительно двойной связи(ей). Алкенильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

[0035] «Алкинил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

[0036] «Циклоалкил» обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые, каркасные и спироциклические кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан, спиро[3.3]гептан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не

считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[0037] «Циклоалкенил» обозначает неароматическое, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил, а также мостиковые, каркасные и спироциклические кольцевые группы (например, норборнен, бицикло[2.2.2]октен, спиро[3.3]гептен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,4-гидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,4-гидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой.

[0038] «Арил» обозначает ароматическое карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать неароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Так 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако термин «арил» не охватывает или не перекрывает «гетероарил», как определено в настоящем документе, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В определенных случаях арил представляет собой фенил. Дополнительные примеры арильных групп, включающих ароматическое углеродное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[0039] «Гетероарил» означает ароматическое кольцо, содержащее указанное число

атомов (например, от 5 до 12 или от 5 до 10 членный гетероарил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой через атом углерода или азота, если позволяет валентность. Например, «пиридил» включает 2-пиридилную, 3-пиридилную и 4-пиридилную группы, а «пирролил» включает в себя 1-пирролильную, 2-пирролильную и 3-пирролильную группы.

[0040] В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают в себя пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

[0041] В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают в себя индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, фуро[2,3-*b*]пиридин, оксазоло[5,4-*b*]пиридин, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин, фуро[3,2-*b*]пиридин, оксазоло[4,5-*b*]пиридин, изоксазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*b*]пиридин, фуро[2,3-*c*]пиридин, оксазоло[5,4-*c*]пиридин, изоксазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*c*]пиридин, фуро[3,2-*c*]пиридин, оксазоло[4,5-*c*]пиридин, изоксазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, тиазоло[5,4-*b*]пиридин, изотиазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*b*]пиридин, тиено[3,2-*b*]пиридин, тиазоло[4,5-*b*]пиридин, изотиазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*b*]пиридин, тиено[2,3-*c*]пиридин, тиазоло[5,4-*c*]пиридин, изотиазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*c*]пиридин, тиено[3,2-*c*]пиридин, тиазоло[4,5-*c*]пиридин, изотиазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-

нафтиридин, 2,6- нафтиридин), имидазо[1,2-a]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-d]тиазол, 1H-пиразоло[4,3-d]тиазол и имидазо[2,1-b]тиазол.

[0042] В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированный с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ильная группа (где фрагмент связан с родительской структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, конденсированного с неароматическим кольцом, описаны ниже.

[0043] «Гетероциклил» включает фрагменты гетероциклоалкила и фрагменты гетероциклоалкенила, как определено ниже.

[0044] «Гетероциклоалкил» означает неароматическое, полностью замещенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Примеры включают тиоморфолин-S-оксид и тиоморфолин-S, S-диоксид. Примеры спироциклических гетероциклоалкильных групп включают азаспиро[3.3]гептан, диазаспиро[3.3]гептан, диазаспиро[3.4]октан и диазаспиро[3.5]нонан. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[0045] «Гетероциклоалкенил» обозначает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных кольцевых атомов, представляющих собой углерод, и

по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают в себя дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1Н-пирролил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил), дигидроимидазоил (например, 2,3-дигидро-1Н-имидазоил, 4,5-дигидро-1Н-имидазоил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2-дигидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

[0046] Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арил или гетероарил), конденсированного с неароматическим кольцом (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), включают в себя инденил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1Н-индазолил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридинил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1Н-бензо[d]имидазоил-2(3Н)-он, бензофуран-2(3Н)-он, бензофуран-3(2Н)-он, изобензофуран-1(3Н)-он, бензо[c]изоксазол-3(1Н)-он, бензо[d]изоксазол-3(2Н)-он, бензо[d]оксазол-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-3(2Н)-он, бензо[c]тиофен-1(3Н)-он, бензо[c]изотиазол-3(1Н)-он, бензо[d]изотиазол-3(2Н)-он, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-

d]тиазол-3-он, хинолин-4(3H)-он, хиназолин-4(3H)-он, хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, хиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин-2,3(1H,4H)-дион, циннолин-4(3H)-он, пиридин-2(1H)-он, пиримидин-2(1H)-он, пиримидин-4(3H)-он, пиридазин-3(2H)-он, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как обсуждалось в настоящем документе, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, через который фрагмент связан с исходной структурой.

[0047] «Галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

[0048] «Кольцевой» относится к фрагменту, который является частью кольца, включая, но не ограничиваясь ими, циклоалкильное кольцо, циклоалкениловое кольцо, арильное кольцо, гетероариловое кольцо или гетероциклильное кольцо. Например, если гетероарильное кольцо описано как «содержащее два или более кольцевых гетероатомов», два или более членов кольца гетероарильного кольца будут представлять собой гетероатомы.

[0049] Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, включают все возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают как E, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и, если не указано иное, подразумевается, что соединения включают все возможные таутомеры.

[0050] «Защитная группа» имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т. е. группа, которая избирательно блокирует один или более реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как реакция завершена. Различные защитные группы раскрыты, например, в T.H. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, «гидрокси-защищенная форма» содержит по меньшей мере одну гидроксигруппу, защищенную гидроксизащитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

[0051] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из приведенных в данном документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и

обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в данном документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. *Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[0052] Если соединение, описанное в данном документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствором кислоты в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. *Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

[0053] «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие растворители включают, например, воду и спирты (например, этанол).

Сольваты включают гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

[0054] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, амино, аминацил, аминокарбониламино, аминокарбонилокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиюалкил, циклоалкил, циклоалкенил, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, аралкил, аминосульфонил, сульфониламино, сульфонил, оксо, карбонилалкилкокси. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют один заместитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеет два заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

[0055] Под «необязательный» или «необязательно» подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в данном документе. Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо структур замещения или замены, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе нестабильными. Также следует понимать, что, когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент является незамещенным.

[0056] Раскрытые и/или описанные в данном документе соединения могут быть обогащены изотопными формами, например обогащены по содержанию ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном варианте осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США № 5846514 и 6334997. Такие

дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе. Замещенные дейтерием соединения могут быть синтезированы с использованием разнообразных методов, таких как те, которые описаны в: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0057] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какая-либо среда или агент несовместим с активным ингредиентом, его использование в фармацевтических композициях является самым собой разумеющимся. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

[0058] Термины «пациент», «индивидуум» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой человек, например человек, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

[0059] Используемый в данном документе термин «терапевтический» относится к способности лечить состояние, нарушение или заболевание, описанное в данном документе, включая, но не ограничиваясь этим, состояние, нарушение или заболевание, отвечающее на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера. В контексте данного документа термин «модуляция» относится к изменению активности как к прямому или косвенному ответу на присутствие химического объекта, как описано в данном документе, относительно активности в отсутствие химического объекта. Изменение может представлять собой увеличение активности или уменьшение активности, и может быть связано с прямым взаимодействием химического объекта с мишенью или из-за взаимодействия химического объекта с одним или более другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на цель деятельности. Например, присутствие химического объекта может, например, увеличивать или уменьшать целевую активность путем прямого связывания с мишенью, обуславливая (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение другим фактором целевой активности или (прямо или

косвенно) увеличение или уменьшение количества мишени, присутствующей в клетке или организме.

[0060] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может быть количеством, достаточным для лечения заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе, включая, но не ограничиваясь этим, состояние, нарушение или заболевание, отвечающее на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, режима дозирования, которому необходимо следовать, времени введения, способа введения, который может быть легко определен специалистом в данной области. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

[0061] «Лечение» (и родственные термины, такие как «лечить», «вылеченный», «лечащий») включает в себя одно или более из: предотвращения заболевания или расстройства (то есть не вызывать развитие клинических симптомов заболевания или расстройства); ингибирование заболевания или расстройства; замедление или остановку развития клинических симптомов заболевания или расстройства; и/или облегчение заболевания или расстройства (т. е. облегчение или регресс клинических симптомов). Термин охватывает ситуации, когда пациент уже испытывает заболевание или расстройство, а также ситуации, когда заболевание или расстройство в настоящее время не наблюдается, но ожидается, что оно возникнет. Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение или предотвращение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство. При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может развиваться.

[0062] В контексте данного документа и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают отсылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

[0063] Используемые в данном документе и если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они используются в связи с дозами, количествами или

массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, что признано средним специалистом в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массовых процентов. В частности, термины «около» и «приблизительно», когда они используются в данном контексте, предполагают дозу, количество или массовую долю в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или в пределах 0,5% от указанной дозы, количества или массовой доли.

[0064] Используемый в данном документе термин «полиморф» или «полиморфная форма» относится к кристаллической форме соединения. Различные полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как, например, температуры плавления, теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость, плотность (важна для рецептуры и производства продукта) и скорость растворения (важный фактор биодоступности). Различия в стабильности могут быть результатом изменений в химической реакционной способности (*например*, дифференциального окисления, когда лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа), механических изменений (*например*, таблетки крошатся при хранении как кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или и то, и другое (*например*, таблетки одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении, в крайнем случае, некоторые полиморфные переходы могут привести к отсутствию активности или, в другом крайнем случае, к токсичности. Кроме того, при обработке могут быть важны физические свойства кристаллической формы; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или его может быть трудно фильтровать и отмывать от примесей (*например*, форма частиц и распределение размеров могут различаться между полиморфами).

[0065] Используемый в данном документе термин «практически такой, как проиллюстрировано в» при ссылке, например, на рентгенограмму пРСА, график ДСК, график ТГА или график GVS, включает рентгенограмму или график, который необязательно является идентичным тем, которые изображены в данном документе, но попадает в пределы экспериментальной ошибки или отклонения, если это рассматривается специалистом в данной области.

[0066] В некоторых вариантах осуществления термин «по существу чистый» означает, что кристаллическая форма содержит менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5% или менее чем около 1% по массе примесей. В других вариантах осуществления «по существу чистый»

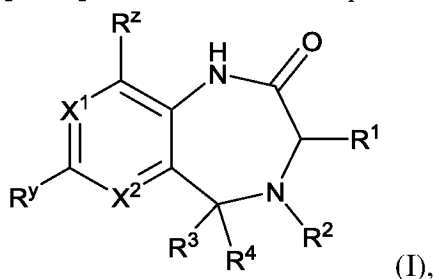
относится к веществу, не содержащему примесей. Примеси могут, например, включать побочные продукты или остаточные реагенты химических реакций, загрязняющие вещества, продукты разложения, другие кристаллические формы, воду и растворители.

[0067] Используемый в данном документе термин «по существу не содержит» означает, что композиция, содержащая кристаллическую форму, содержит менее чем 50%, менее чем 40%, менее чем 30%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10% менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1% по массе указанного вещества или веществ.

Соединения

[0068] Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в данном документе, в том числе в кратком изложении и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в данном документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в данном документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

[0069] В одном аспекте предложены соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где:

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N или C- R^x ;

каждый R^x , R^y и R^z независимо представляет собой H, галоген, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил;

R^1 представляет собой C_{3-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил;

R^w представляет собой C_{1-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил, где R^w представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил;

R^2 представляет собой:

а) C(O)- R^h , где R^h представляет собой

(i) необязательно замещенный амино, необязательно замещенный C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный -C(O)NH₂, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

(ii) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, оксо, галоген, циано, $-C(O)NH_2$, необязательно замещенный амино, необязательно замещенный сульфонил, необязательно замещенный C_{1-12} алкокси, необязательно замещенный C_{6-20} арилокси, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

b) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где

R^m представляет собой OH, галоген, циано, оксо, C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, $-NHC(O)-NH_2$, $-NH-SO_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-NH_2$, $C_{3-10}циклоалкил$ или 3-15 членный гетероциклил, причем

C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $C_{1-12}алкил -C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $C_{1-12}алкил -C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, 3-15 членный гетероциклил $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, NH_2 , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$, $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$, $C_{1-12}алкил -NHC(O)-C_{1-12}алкила$, $-NHC(O)-NH_2$, $C_{1-12}алкил -NH-SO_2-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)_2-C_{1-12}алкила$, $-S(O)_2-NH_2$, $C_{3-10}циклоалкил$ или 3-15 членный гетероциклил R^m дополнительно необязательно замещен одним или более OH, галогенами, циано, оксо, $C_{1-12}алкилами$, $C_{1-12}алкокси$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкилами)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкилами)_2$, $C(O)OH$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкилами)$, $-N(C_{1-12}алкилами)_2$, $C_{3-10}циклоалкилами$, $C_{6-20}арил$, 3-15 членными гетероциклилами или 5-20 членными гетероарилами, или

c) необязательно замещенный $C_{3-10}циклоалкенил$, или

d) необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

e) необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил, или

f) необязательно замещенный амидинил, или

g) необязательно замещенный сульфонил, или

h) циано, и

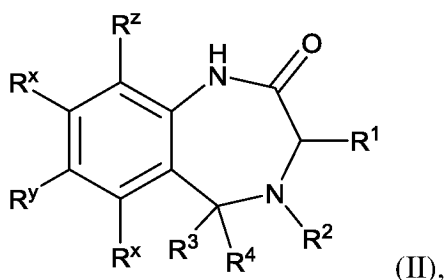
R^3 представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}алкокси$; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным; и

R^4 отсутствует или представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}алкокси$.

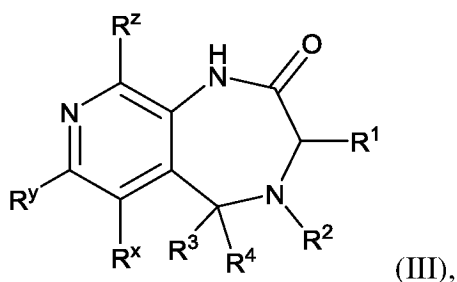
[0070] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой C- R^x , таким образом, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



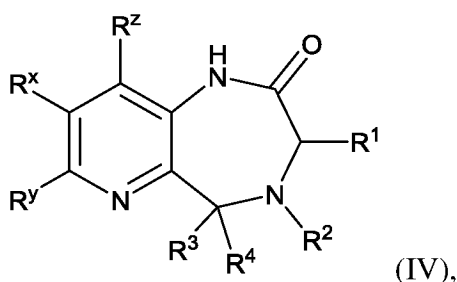
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше для формулы (I).

[0071] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой C- R^x , таким образом, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше для формулы (I).

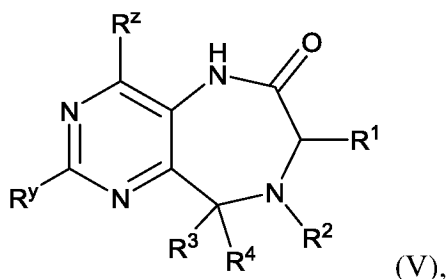
[0072] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой C- R^x и X^2 представляет собой N, таким образом, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как

определено выше для формулы (I).

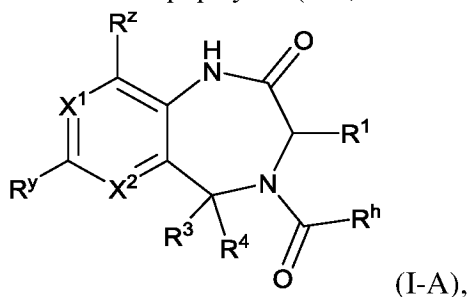
[0073] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой N, а X^2 представляет собой N, таким образом, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше для формулы (I).

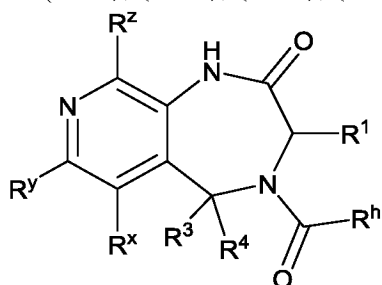
[0074] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой $C(O)-R^h$, где R^h представляет собой (i) необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или (ii) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, оксо, галоген, циано, $-C(O)NH_2$, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный сульфонил, необязательно замещенный C_{1-12} алкокси, необязательно замещенный C_{6-20} арилокси, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил.

[0075] В определенных вариантах осуществления предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):

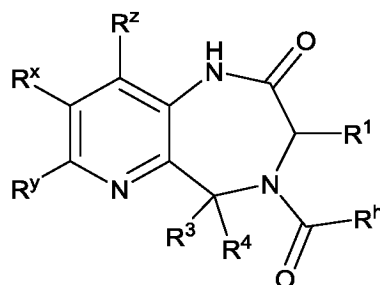


или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 , R^4 и R^h являются такими, как определено выше для формулы (I).

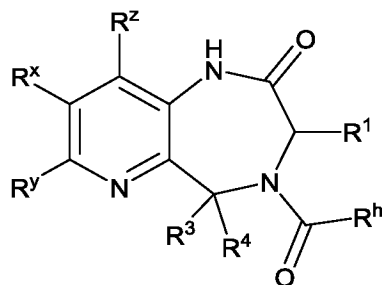
[0076] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой N, а X^2 представляет собой $C-R^x$, где R^x является таким, как определено выше для формулы (I). В других вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой $C-R^x$, а X^2 представляет собой N. В еще одних вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение формулы (I) или (I-A) представляет собой соединение формулы (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5):



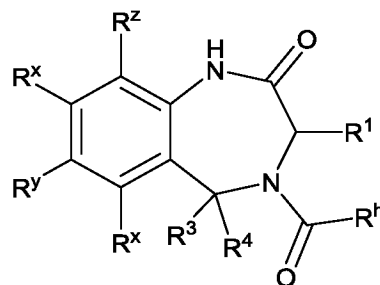
(I-A1),



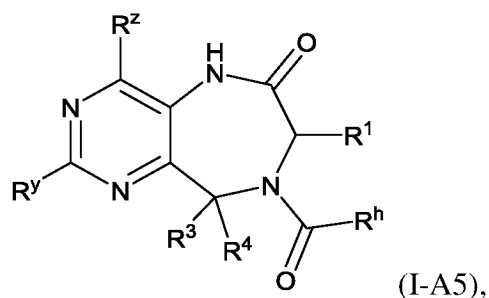
(I-A2),



(I-A3),



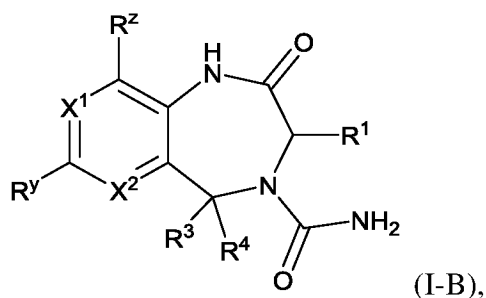
(I-A4),



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

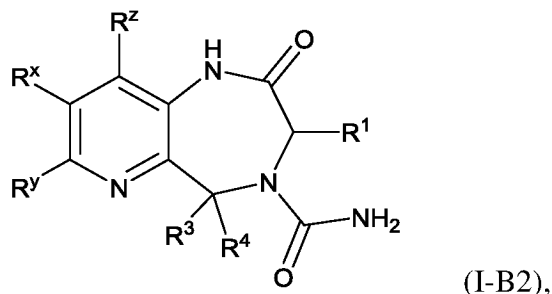
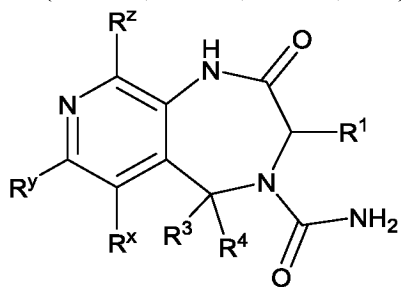
[0077] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3) или (I-A4), каждый R^x независимо представляет собой H, галоген или C_{3-10} циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-A) или (I-A4), каждый R^x независимо представляет собой H. В других вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-A) или (I-A4), каждый R^x независимо представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-A) или (I-A4), каждый R^x независимо представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H.

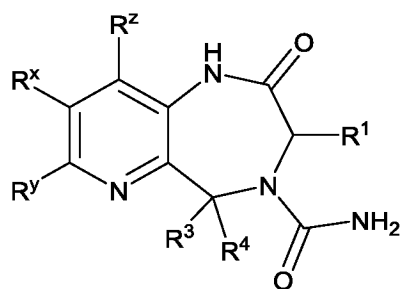
[0078] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, представляет собой соединение формулы (I-B):



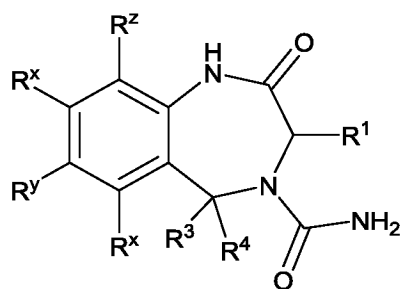
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше для формулы (I).

[0079] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой N, а X^2 представляет собой C- R^x , где R^x является таким, как определено выше для формулы (I). В других вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой C- R^x , а X^2 представляет собой N. В еще одних вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой C- R^x . В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение формулы (I) или (I-B) представляет собой соединение формулы (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4) или (I-B5):

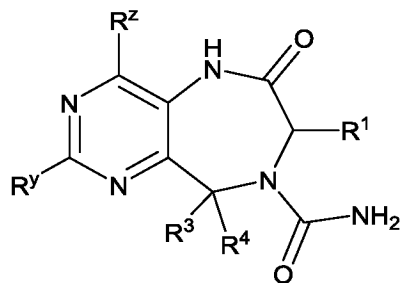




(I-B3),



(I-B4),



(I-B5),

или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой H, галоген или C_{3-10} циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой H. В других вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H.

[0081] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой замещенный amino. В определенных вариантах осуществления amino в R^h является замещенным одним или более R^q , где R^q представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный

гетероарил. В некоторых вариантах осуществления амина в R^h замещен двумя R^q . В определенных вариантах осуществления амина в R^h замещен одним R^q .

[0082] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой незамещенный C_{1-12} алкил, незамещенный C_{3-10} циклоалкил, незамещенный C_{6-20} арил, незамещенный 3-15 членный гетероциклил или незамещенный 5-20 членный гетероарил. В определенных вариантах осуществления R^q представляет собой незамещенный C_{1-12} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой незамещенный метил.

[0083] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил, причем C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой OH, циано, галоген, оксо, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$, необязательно замещенный $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, необязательно замещенный $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, необязательно замещенный $-S(O)-C_{1-12}алкил$, необязательно замещенный $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, необязательно замещенный $-S(O)_2-NH_2$, необязательно замещенный $-N(C_{1-12}алкил)_2$, необязательно замещенный $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, необязательно замещенный $-NHC(O)-NH_2$, необязательно замещенный $C_{6-20}арил$, необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой OH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, $-S(O)-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-NH_2$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, $-NHC(O)-NH_2$, $C_{6-20}арил$, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил, причем $C_{6-20}арил$, 3-15 членный гетероциклил, 5-20 членный гетероарил или 3-15 членный гетероциклил $C(O)-(3-15 членный гетероциклила)$ в R^p является независимо необязательно замещенным одним или более R^v , где R^v представляет собой OH, оксо, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или $C_{1-12}алкил$, причем $C_{1-12}алкил$ в R^v является дополнительно необязательно замещенным одним или более OH.

[0085] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой C_{3-10} циклоалкил, причем C_{3-10} циклоалкил в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой OH или циано.

[0086] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой C_{6-20} арил, причем $C_{6-20}арил$ в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой галоген.

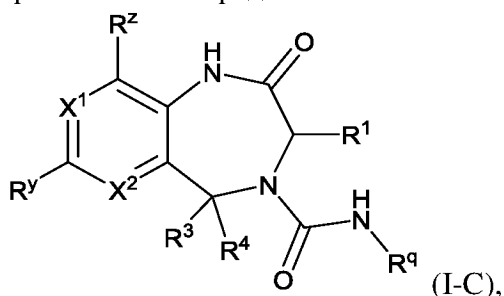
[0087] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой 3-15 членный гетероциклил, причем 3-15 членный гетероциклил в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой оксо, $C_{1-12}алкил$, 3-15 членный

гетероциклил или 5-20 членный гетероарил, причем C_{1-12} алкил в R^p является необязательно замещенным одним или более ОН, галогенами, C_{1-12} алкокси или C_{3-10} циклоалкилами.

[0088] В некоторых вариантах осуществления R^q представляет собой 5-20 членный гетероарил, причем 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным одним или более R^p , где R^p представляет собой C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, $-NHC(O)-C_{1-12}$ алкил, $-C(O)NH_2$ или 5-20 членный гетероарил, причем C_{1-12} алкил в R^p представляет собой необязательно замещенный одним или более ОН, галогенами или C_{1-12} алкокси.

[0089] В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным от одного до шести R^p . В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным от одного до пяти R^p . В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным от одного до четырех R^p . В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным от одного до трех R^p . В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным от одного до двух R^p . В некоторых вариантах осуществления C_{1-12} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил в R^q является независимо замещенным одним R^p .

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (I-A), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных представляет собой соединение формулы (I-C):



или их стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 , X^2 , R^y , R^z , R^1 , R^3 , R^4 и R^q являются такими, как определено выше.

[0091] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой

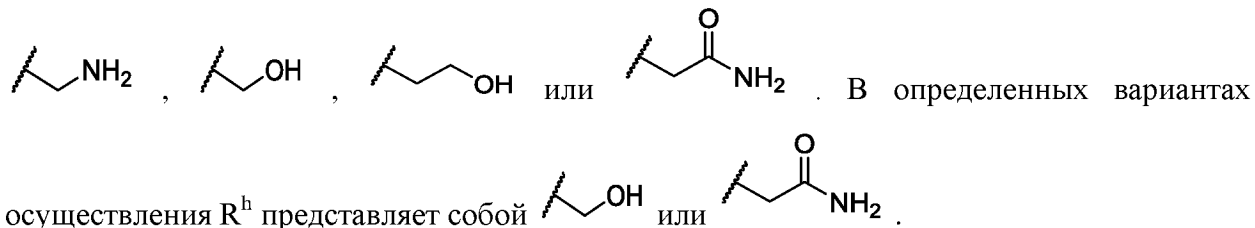
ОН, необязательно замещенный $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-12}\text{алкил}$, необязательно замещенный $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, необязательно замещенный NH_2 , необязательно замещенный $-\text{NHC(O)-C}_{1-12}\text{алкил}$, необязательно замещенный $-\text{C(O)NH}_2$, необязательно замещенный $\text{C}_{1-12}\text{алкокси}$, необязательно замещенный $\text{C}_{6-20}\text{арилокси}$ или необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил.

[0092] В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой незамещенный $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$, причем $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ в R^h является замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой ОН, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-12}\text{алкил}$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, NH_2 , $-\text{NHC(O)-C}_{1-12}\text{алкил}$, $-\text{C(O)NH}_2$, $\text{C}_{1-12}\text{алкокси}$, $\text{C}_{6-20}\text{арилокси}$ или 3-15 членный гетероциклил, причем $\text{C}_{1-12}\text{алкокси}$, $\text{C}_{6-20}\text{арилокси}$ или 3-15 членный гетероциклил в R^n является необязательно замещенным одним или более ОН, $-\text{C(O)NH}_2$ или $\text{C}_{6-20}\text{арил}$. В определенных вариантах осуществления R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$, причем $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ в R^h является замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой ОН, NH_2 или $-\text{C(O)NH}_2$.

[0093] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, причем $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой ОН, необязательно замещенный $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-12}\text{алкил}$, необязательно замещенный $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, необязательно замещенный NH_2 , необязательно замещенный $-\text{NHC(O)-C}_{1-12}\text{алкил}$, необязательно замещенный $-\text{C(O)NH}_2$, необязательно замещенный $\text{C}_{1-12}\text{алкокси}$, необязательно замещенный $\text{C}_{6-20}\text{арилокси}$ или необязательно замещенный 3-15 членный гетероциклил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h является замещенным от одного до шести заместителями R^n . В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h замещен от одного до пяти заместителями R^n . В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h замещен от одного до четырех заместителями R^n . В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h замещен от одного до трех заместителями R^n . В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h замещен от одного до двух заместителями R^n . В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного где R^h представляет собой $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-12}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ в R^h замещен одним заместителем R^n .

[0095] В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой метил,



[0096] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой незамещенный C_{1-3} алкокси. В определенных вариантах осуществления R^h представляет собой незамещенный метокси.

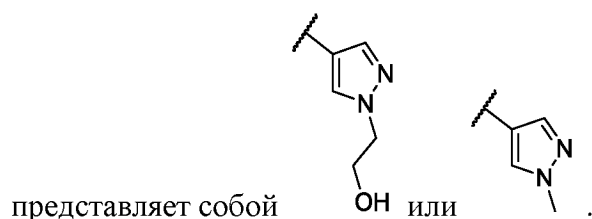
[0097] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления 3-15 членный гетероцикл в R^h является необязательно замещенным одним или более R^j , где R^j представляет собой OH, оксо, галоген, NH_2 , $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-N(C_{1-12}алкил)-C(O)C_{1-12}алкил$, $-NH-SO_2-C_{1-12}алкил$, $-SO_2-C_{1-12}алкил$, $C_{1-12}алкил$, $C_{1-12}алкокси$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, 3-15 членный гетероцикл или 5-20 членный гетероарил, причем $C_{1-12}алкил$, $C_{1-12}алкокси$, 3-15 членный гетероцикл или 5-20 членный гетероарил в R^j является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более R^k , где R^k представляет собой OH, $C_{1-12}алкил$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $C_{6-20}арил$ или 5-20 членный гетероарил, причем $C_{1-12}алкил$ в R^k является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более OH.

[0098] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой 5-20-членный гетероарил, причем 5-20-членный гетероарил является независимо необязательно замещенным одним или более R^t , где R^t представляет собой OH, NH_2 , $C_{1-12}алкил$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$ или $-C(O)-(3-15 членный гетероцикл)$, причем $C_{1-12}алкил$ в R^t , 3-15 членный гетероцикл $-C(O)-(3-15 членного гетероцикла)$ в R^t , $C_{1-12}алкил-C(O)NH(C_{1-12}алкила)$ в R^t или $C_{1-12}алкил-C(O)N(C_{1-12}алкила)_2$ в R^t является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более OH, $-C_{1-12}алкокси$ или $-C(O)NH_2$. В

некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой 5-20 членный гетероарил, причем 5-20 членный гетероарил является независимо необязательно замещенным одним или более R^t , где R^t представляет собой OH, NH_2 или C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил в R^t является дополнительно необязательно замещенным одним или более OH.

[0099] В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил в R^h представляет собой необязательно замещенный 5-16 членный гетероарил. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил в R^h представляет собой необязательно замещенный 5-11 членный гетероарил. В еще одних вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил в R^h представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил.

[0100] В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, причем 5-6 членный гетероарил является независимо необязательно замещенным одним или более R^t , где R^t представляет собой OH, NH_2 или C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил в R^t является дополнительно необязательно замещенным одним или более OH. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, причем 5-6 членный гетероарил является независимо необязательно замещенным одним или более R^t , где R^t представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил в R^t является дополнительно необязательно замещенным одним или более OH. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой необязательно замещенный пиразолил, причем пиразолил является независимо необязательно замещенным одним или более R^t , где R^t представляет собой OH, NH_2 или C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил в R^t является дополнительно необязательно замещенным одним или более OH. В некоторых вариантах осуществления R^h представляет собой незамещенный 5-6 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^h



[0101] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4) или (I-A5), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой необязательно замещенный - $C(O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^h представляет собой незамещенный - $C(O)NH_2$.

[0102] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой

необязательно замещенный C_{6-20} арил. В некоторых вариантах осуществления C_{6-20} арил в R^h является необязательно замещенным одним или более OH , 5-20 членными гетероарилами или $-C(O)NH_2$.

[0103] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^h представляет собой необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} циклоалкенил в R^h является необязательно замещенным одним или более оксо.

[0104] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где R^m представляет собой OH , галоген, циано, оксо, C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)-(3-15$ членный гетероциклил), NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, $-NHC(O)-NH_2$, $-NH-SO_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил, причем C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $C_{1-12}алкил -C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $C_{1-12}алкил -C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, 3-15 членный гетероциклил $-C(O)-(3-15$ членный гетероциклил), NH_2 , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$, $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$, $C_{1-12}алкил -NHC(O)-C_{1-12}алкила$, $-NHC(O)-NH_2$, $C_{1-12}алкил -NH-SO_2-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)_2-C_{1-12}алкила$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил R^m дополнительно необязательно замещен одним или более OH , галогеном, циано, оксо, C_{1-12} алкилом, $C_{1-12}алкокси$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкилом)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкилом)_2$, $C(O)OH$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкилом)$, $-N(C_{1-12}алкилом)_2$, C_{3-10} циклоалкилом, C_{6-20} арилом, 3-15 членным гетероциклилом или 5-20 членным гетероарилом.

[0105] В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где R^m представляет собой OH , циано, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил или 5-20 членный гетероарил, причем C_{6-20} арил или 5-20 членный гетероарил R^m является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более галогенами или C_{1-6} алкилами.

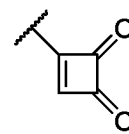
[0106] В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил является замещенным одним или более R^m . В некоторых вариантах осуществления R^m представляет собой OH или $-C(O)NH_2$. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH_2-C(O)NH_2$.

[0107] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил замещен от одного до шести R^m . В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил замещен от одного до пяти R^m . В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил замещен от одного до четырех R^m . В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил замещен от одного до трех R^m . В еще одних вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил замещен от одного до двух R^m . В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил, причем C_{1-12} алкил или C_{1-6} алкил является замещенным одним R^m .

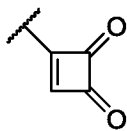
[0108] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} циклоалкенил в R^2 является необязательно замещенным одним или более R^i , где R^i представляет собой оксо, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$ или 3-15 членный гетероцикл, причем 3-15 членный гетероцикл в R^i , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$ в R^i или $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$ в R^i независимо является необязательно замещенным одним или более OH или $C_{1-12}алкокси$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкенил, причем C_{3-10} циклоалкенил R^2 является необязательно замещенным одним или более R^i , где R^i представляет собой оксо или 3-15 членный гетероцикл, причем 3-15 членный гетероцикл R^i является необязательно замещенным одним или более OH . В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный одним или более R^i , где R^i представляет собой оксо. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный одним или более R^i , где R^i представляет собой 3-15 членный гетероцикл, причем 3-15 членный гетероцикл R^i является необязательно замещенным одним или более OH .

[0109] В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил представляет собой необязательно замещенный C_{3-8} циклоалкенил. В других вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил представляет собой необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил представляет собой необязательно замещенный циклобутенил. В определенных вариантах осуществления

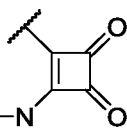
циклобутенил является замещенным одним или более оксо или 3-15 членный гетероциклил, причем 3-15 членный гетероциклил является необязательно замещенным



одним или более ОН. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой



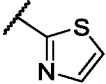
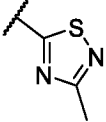
причем является дополнительно необязательно замещенным одним или более 3-15 членными гетероциклилами, при этом 3-15 членный гетероциклил является необязательно замещенным одним или более ОН. В некоторых вариантах осуществления

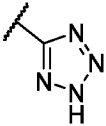


R^2 представляет собой

[0110] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный 5-20 членный гетероарил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой 5-20 членный гетероарил, причем 5-20 членный гетероарил является замещенным одним или более ОН, NH_2 , C_{1-12} алкилами или C_{1-12} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой 5-20 членный гетероарил, причем 5-20 членный гетероарил является замещенным одним или более ОН, NH_2 или C_{1-12} алкилами. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-16 членный гетероарил. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-12 членный гетероарил. В еще одних вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-10 членный гетероарил. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-8 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил

представляет собой необязательно замещенный 5 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный азолил. В определенных вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный тиадиазолил или необязательно замещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил

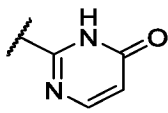
представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления тиадиазолил или тиазолил представляет собой необязательно замещенный одним или более OH, NH₂ или C₁₋₁₂алкилами. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил представляет собой необязательно замещенный тетразолил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-20

членный гетероарил представляет собой .

[0111] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R² представляет собой необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления R² представляет собой незамещенный 3-15 членный гетероцикл. В других вариантах осуществления R² представляет собой 3-15 членный гетероцикл, причем 3-15 членный гетероцикл замещен одним или более OH, оксо, NH₂ или C₁₋₁₂алкилом. В определенных вариантах осуществления, в других вариантах осуществления R² представляет собой 3-15 членный гетероцикл, причем 3-15 членный гетероцикл замещен одним или более OH, оксо или NH₂. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный 3-10 членный гетероцикл. В еще одних вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный 3-8 членный гетероцикл. В других вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный 3-6 членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный 5-6 членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный

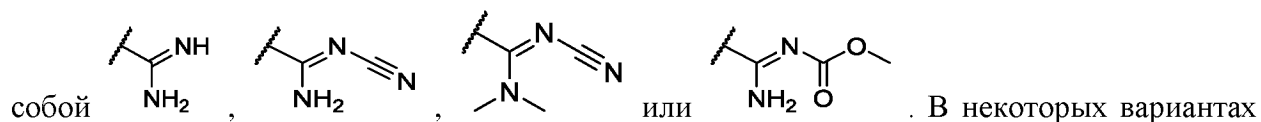
гетероцикл представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный дигидропиримидинил. В некоторых вариантах осуществления дигидропиримидинил представляет собой необязательно замещенный одним или более оксо, OH или NH₂. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет



членный гетероцикл представляет собой . В других вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный дигидрооксадиазолил. В определенных вариантах осуществления дигидрооксадиазолил является замещенным одним или более оксо. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-15 членный

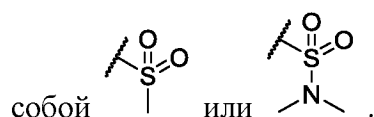


[0112] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R² представляет собой необязательно замещенный амидинил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой незамещенный амидинил. В других вариантах осуществления R² представляет собой амидинил, причем амидинил является замещенным одним или более R^s, где R^s представляет собой OH, циано, C₁₋₁₂алкил, -C(O)-C₁₋₁₂алкил, -C(O)-C₁₋₁₂алкокси, C₆₋₂₀арилокси или -SO₂-C₁₋₁₂алкил. В определенных вариантах осуществления R² представляет собой амидинил, причем амидинил является замещенным одним или более R^s, где R^s представляет собой циано, C₁₋₁₂алкил или -C(O)-C₁₋₁₂алкокси. В некоторых вариантах осуществления R² представляет





[0113] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой необязательно замещенный сульфонил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой незамещенный алкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой сульфонил, причем сульфонил замещен одним или более R^u , где R^u представляет собой C_{1-12} алкил, NH_2 , $-NH(C_{1-12}$ алкил), $-N(C_{1-12}$ алкил) $_2$ или C_{6-20} арил, причем C_{1-12} алкил или C_{6-20} арил в R^u является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более галогенами или C_{1-12} алкокси. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой сульфонил, причем сульфонил является замещенным одним или более R^u , где R^u представляет собой C_{1-12} алкил или $-N(C_{1-12}$ алкил) $_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный сульфонил, причем необязательно замещенный сульфонил представляет

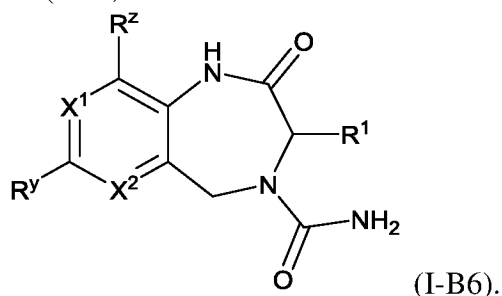


[0114] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 представляет собой циано.

[0115] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, такое как соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5) или (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}$ алкокси. В определенных вариантах осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой H, а другой из R^3 и R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или необязательно замещенный $-C(O)-C_{1-12}$ алкокси. В определенных вариантах осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой H, а другой из R^3 и R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный OH, необязательно замещенным $-C(O)NH_2$ или CO_2-C_{1-6} алкилом. В определенных вариантах осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой H, а другой из R^3 и R^4 представляет собой метил, $-CH_2-OH$, $-C(O)NHMe$ или $-C(O)_2Me$. В определенных вариантах осуществления оба R^3 и R^4 представляют собой метил. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение,

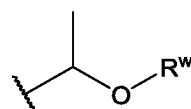
такое как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), или (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H.

[0116] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H, таким образом, что соединение формулы (I) или (I-B) представляет собой соединение формулы (I-B6):

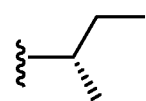


или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

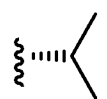
[0117] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, такое как соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6) или (I-C), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^1 представляет собой C_{3-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или



, где R^w представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-12} алкил или C_{3-10} циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{3-6} алкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой *втор-бутил* или *изо-пропил*. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой *втор-бутил*. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой *изо-пропил*. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой

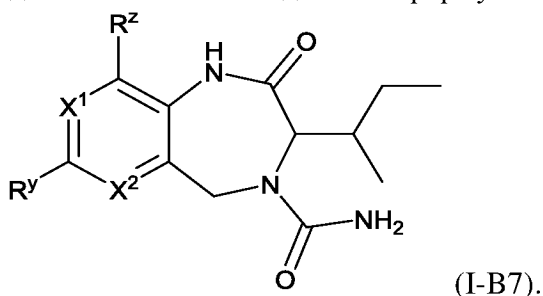


. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой



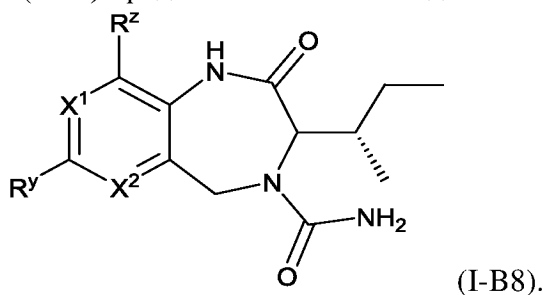
[0118] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-B) или (I-B6), или его стереоизомер или таутомер, или

фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^1 представляет собой *втор*-бутил, таким образом, что соединение формулы (I), (I-B) или (I-B6) представляет собой соединение формулы (I-B7):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

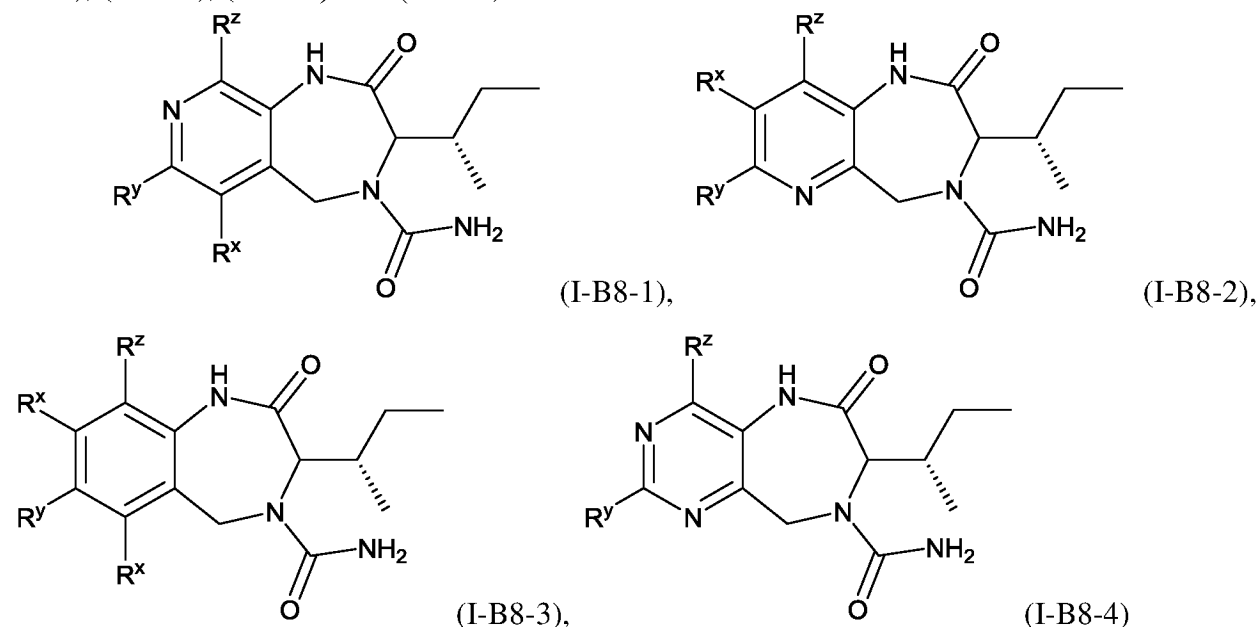
[0119] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), (I-B), (I-B6) или (I-B7), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^1 представляет собой (*S*)-*втор*-бутил, таким образом, что соединение формулы (I), (I-B), (I-B6) или (I-B7) представляет собой соединение формулы (I-B7):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

[0120] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I-B8), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой N, а X^2 представляет собой C- R^x , где R^x является таким, как определено выше для формулы (I). В других вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где X^1 представляет собой C- R^x , а X^2 представляет собой N. В еще одних вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой C- R^x . В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N. В определенных вариантах осуществления в данном

документе предложено соединение формулы (I) или (I-B), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение формулы (I-B8) представляет собой соединение формулы (I-B8-1), (I-B8-2), (I-B8-3) или (I-B8-4):



или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где:

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I-B), (I-B8-1), (I-B8-2), (I-B8-3) или (I-B8-4), каждый R^x независимо представляет собой H, галоген или C_{3-10} циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой H. В других вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой галоген. В определенных вариантах осуществления где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $C-R^x$, такой, как в соединении формулы (I-B) или (I-B4), каждый R^x независимо представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один R^x представляет собой H, а другой R^x представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления каждый R^x независимо представляет собой H.

[0122] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV) или (V), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они

присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного 5- или 6-членного гетероциклила или незамещенного 5- или 6-членного гетероарила, причем незамещенный 5- или 6-членный гетероциклил или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома. В других вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и независимо замещен или более оксо или ОН.

[0123] В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил является полностью насыщенным. В других вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил является частично ненасыщенным. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления R^4 может отсутствовать, чтобы удовлетворить требования валентности образующих кольцо атомов. Например, в определенных вариантах осуществления R^4 может отсутствовать, если образуется 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, образованный R^2 и R^3 , является частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным.

[0124] В определенных вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила, причем 5- или 6-членный гетероциклил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным. В других вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклила или 5-членного гетероарила, причем 5-членный гетероциклил или 5-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным.

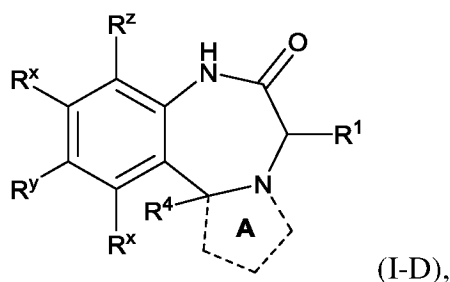
[0125] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклила, причем 5-членный гетероциклил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления 5-членный гетероциклил является незамещенным. В других вариантах осуществления 5-членный гетероциклил является замещенным одним или более оксо или ОН. В других вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероарила, причем 5-членный гетероарил независимо

содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления 5-членный гетероарил является незамещенным. В других вариантах осуществления 5-членный гетероарил является замещенным одним или более ОН.

[0126] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит от двух до четырех кольцевых гетероатомов и независимо необязательно замещен. В других вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит от двух до трех кольцевых гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит четыре кольцевых гетероатомов. В других вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит три кольцевых гетероатомов. В еще одних вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два кольцевых гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил содержит два атома азота. В других вариантах осуществления 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил содержит один атом азота и один атом кислорода..

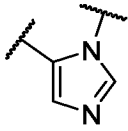
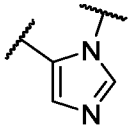
[0127] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (II), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 представляет собой $C-R^x$, а R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероциклила или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным.

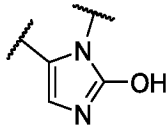
[0128] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение формулы (I) или (II), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 представляет собой $C-R^x$, а R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного гетероциклила или 5-членного гетероарила, причем 5-членный гетероциклил или 5-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным, таким образом, что соединение формулы (I) или (II) представляет собой соединение формулы (I-D):

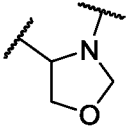
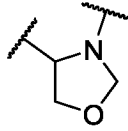


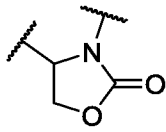
или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных, где: кольцо А представляет собой 5-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, причем 5-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным; и R^x , R^y , R^z , R^1 и R^4 являются такими, как определено выше для соединения формулы (I).

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I-D) кольцо А

представляет собой , причем  представляет собой необязательно замещенный одним или более OH, а R^4 отсутствует. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой . В других вариантах

осуществления кольцо А представляет собой , причем  является необязательно замещенным одним или более оксо или OH, а R^4 представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой , а R^4 представляет собой H.

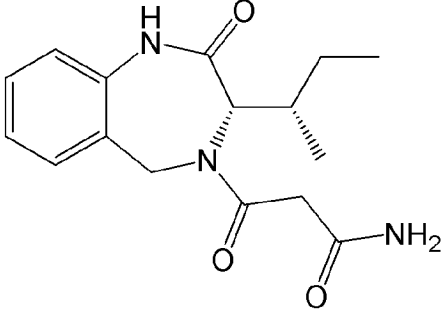
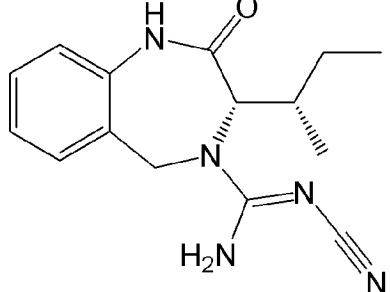
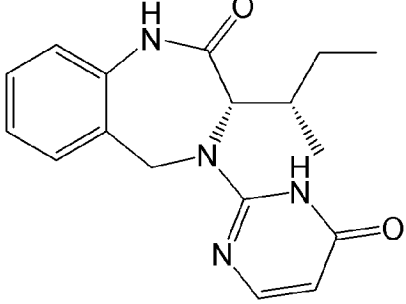
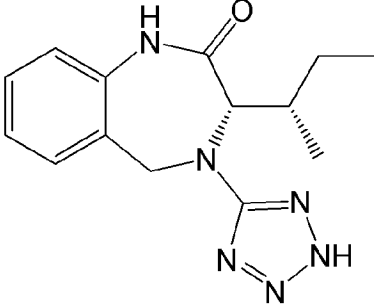
[0130] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, такое как соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где R^y и R^z независимо представляют собой H, галоген, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил. В определенных вариантах осуществления R^y и R^z независимо представляют собой H, галоген или C_{3-10} циклоалкил. В других вариантах осуществления R^y и R^z независимо представляют собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления один из R^y и R^z представляет собой H, а другой из R^y и R^z представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^y и R^z

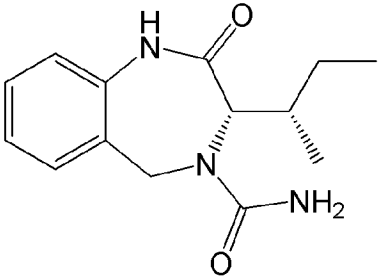
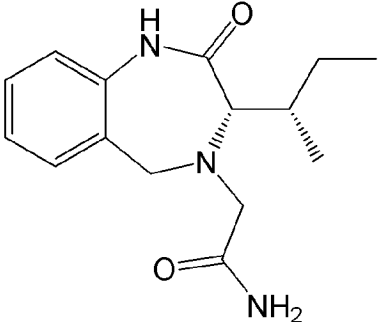
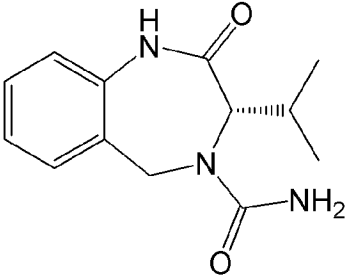
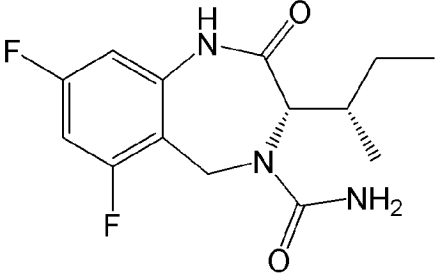
независимо представляют собой Н или фтор. В некоторых вариантах осуществления один из R^y и R^z представляет собой Н, а другой из R^y и R^z представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления оба R^y и R^z представляют собой Н.

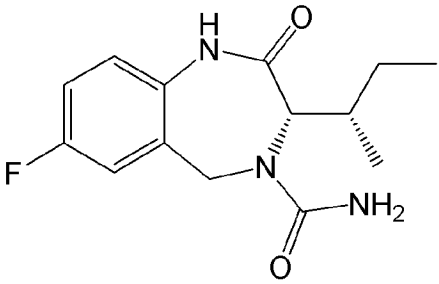
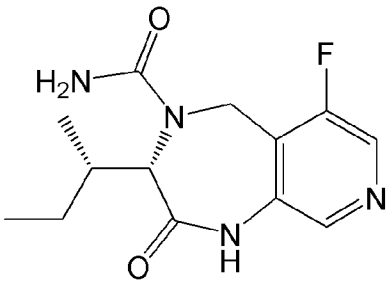
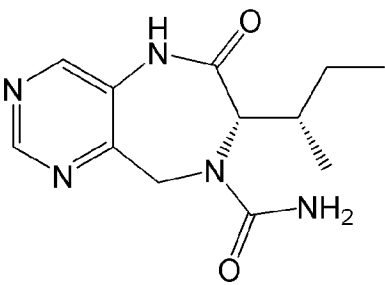
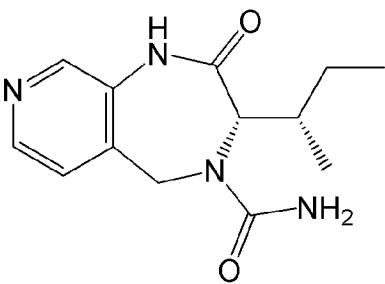
[0131] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, такое как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где каждый X^1 и X^2 представляет собой $C-R^x$, причем каждый R^x представляет собой Н, R^y представляет собой Н и R^z представляет собой Н. В других вариантах осуществления каждый X^1 и X^2 представляет собой $C-R^x$, причем каждый R^x представляет собой фтор, R^y представляет собой Н и R^z представляет собой Н. В других вариантах осуществления каждый X^1 и X^2 представляет собой $C-R^x$, причем каждый R^x представляет собой Н, R^y представляет собой фтор, а R^z представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Н, X^2 представляет собой $C-R^x$, где R^x представляет собой фтор, R^y представляет собой Н, а R^z представляет собой Н. В определенных вариантах осуществления X^1 представляет собой Н, X^2 представляет собой Н, R^y представляет собой Н, а R^z представляет собой Н. В определенных вариантах осуществления X^1 представляет собой Н, X^2 представляет собой $C-R^x$, где R^x представляет собой Н, R^y представляет собой Н и R^z представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $C-R^x$, где R^x представляет собой фтор, X^2 представляет собой Н, R^y представляет собой Н, а R^z представляет собой Н.

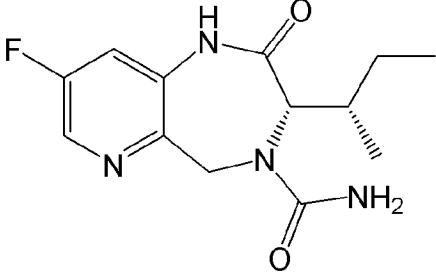
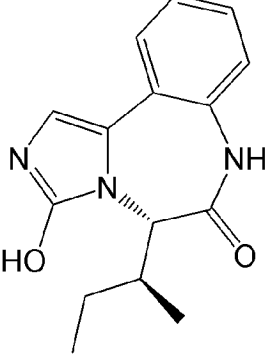
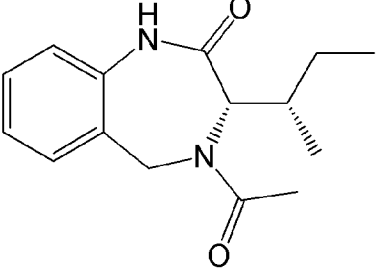
[0132] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение, или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений, где соединение выбрано из таблицы 2.

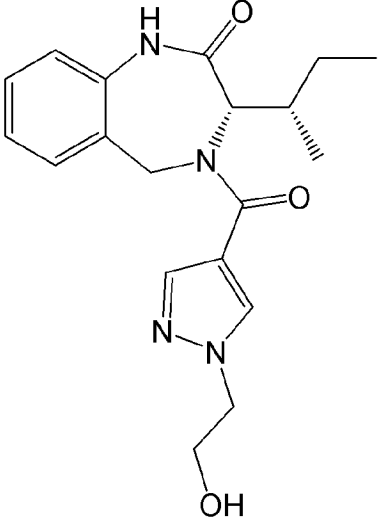
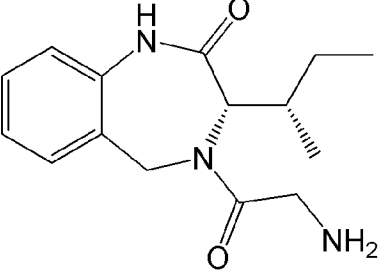
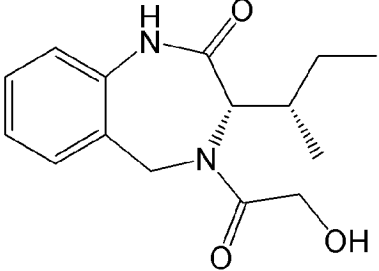
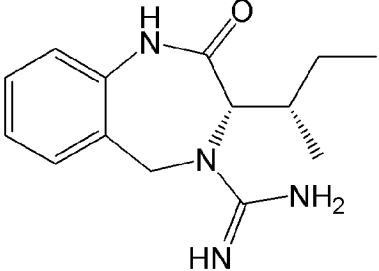
Таблица 2

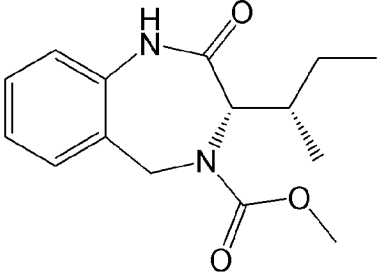
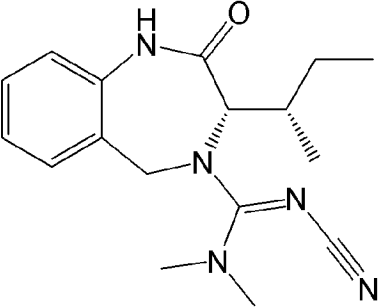
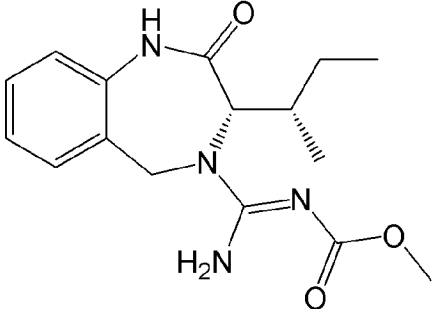
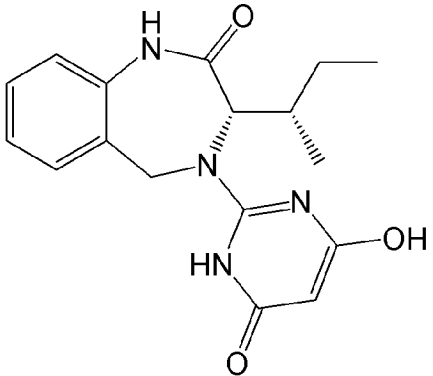
№ соединения	Структура соединения	Название соединения
1		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропанамид
2		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамид
3		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
4		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

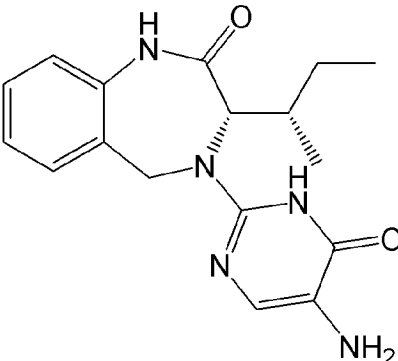
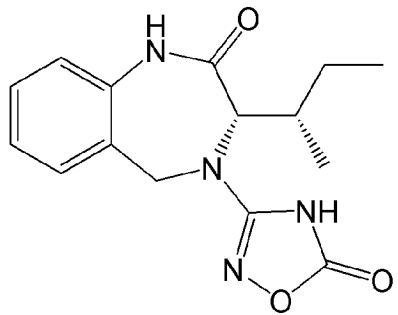
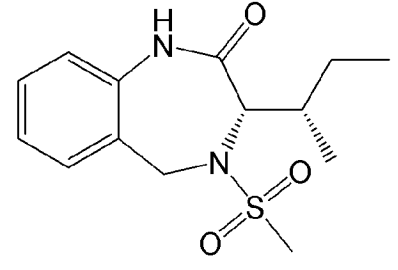
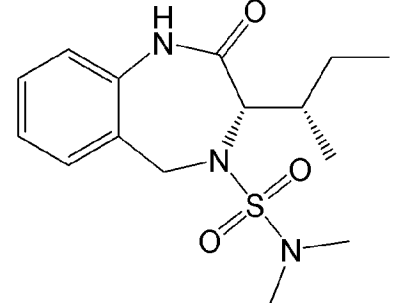
5		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
6		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)ацетамид
7		(S)-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
8		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

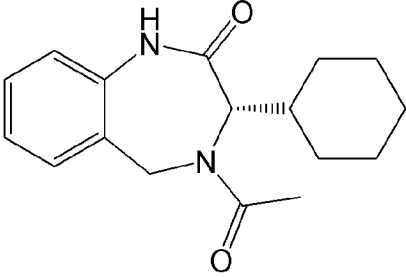
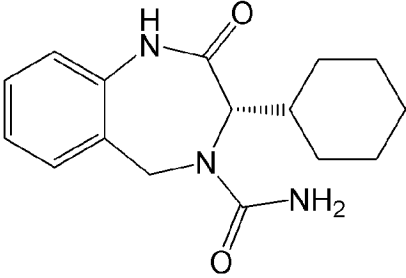
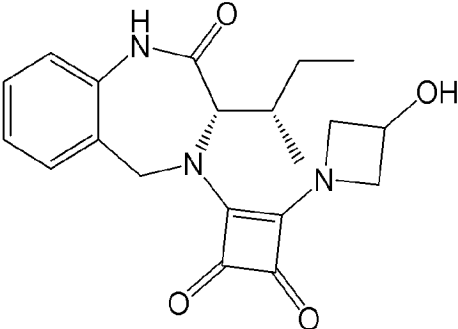
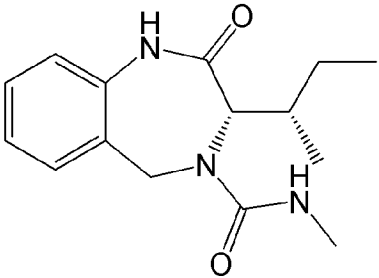
9		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
10		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
11		(S)-7-((S)-втор-бутил)-6-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиримидо[5,4-е][1,4]diazепин-8-карбоксамид
12		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

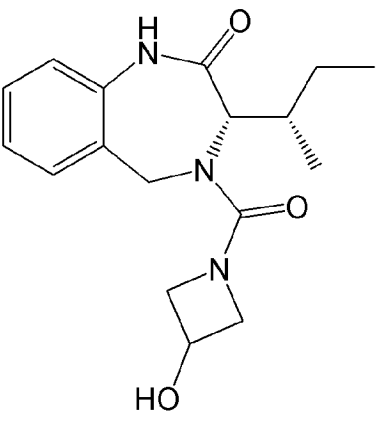
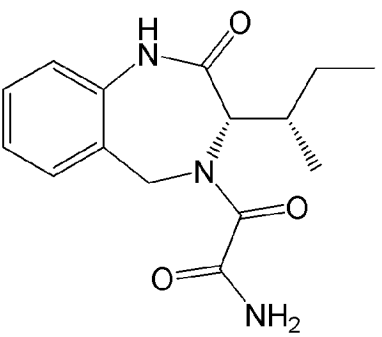
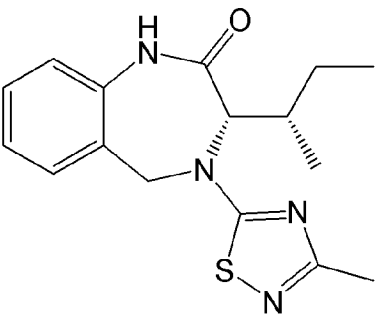
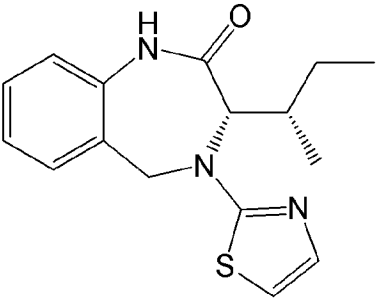
13		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,2-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
14		(S)-5-((S)-втор-бутил)-3-гидрокси-5Н-бензо[f]имидазо[1,5-d][1,4]diazепин-6(7Н)-он
15		(S)-4-ацетил-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

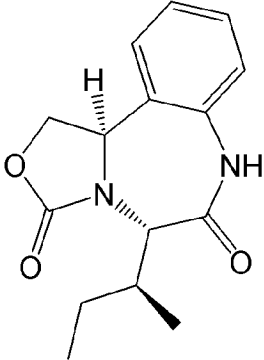
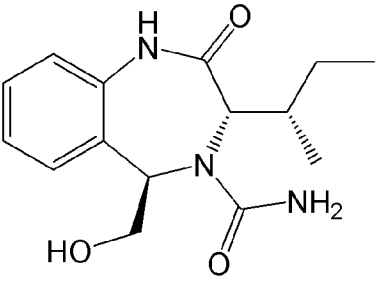
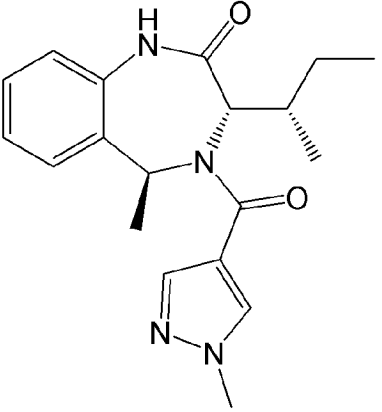
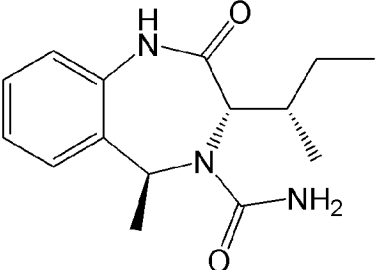
16		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
17		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-глицил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
18		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
19		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксимидамид

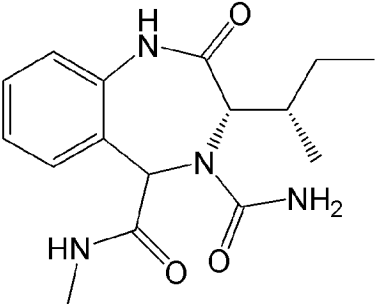
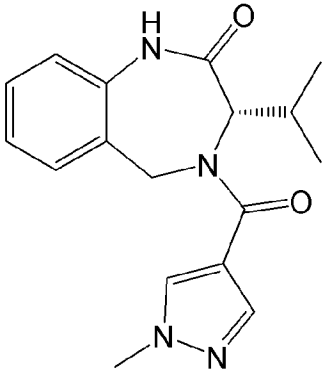
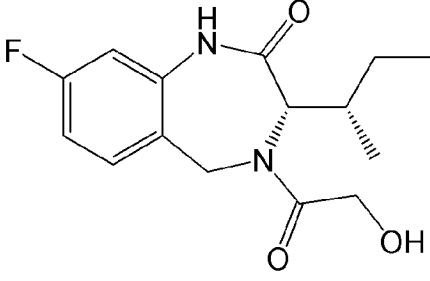
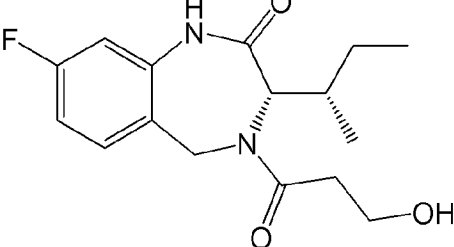
20		метил(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксилат
21		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-N,N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксимидамид
22		метил((E)-амино((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)метилен)карбамат
23		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

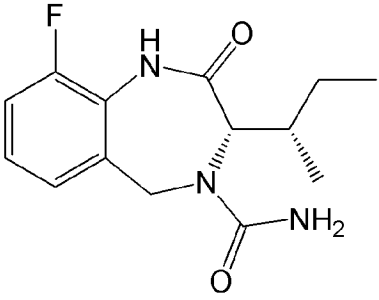
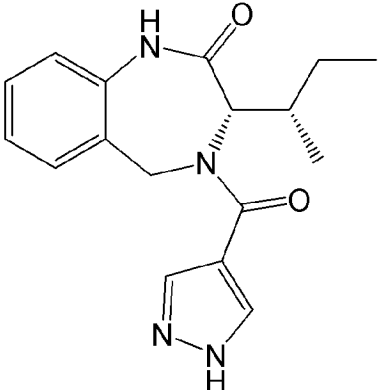
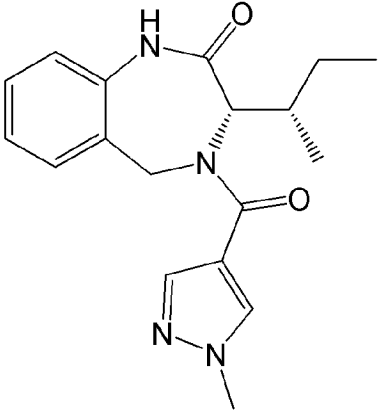
24		(S)-4-(5-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
25		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
26		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
27		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N,N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-сульфонамид

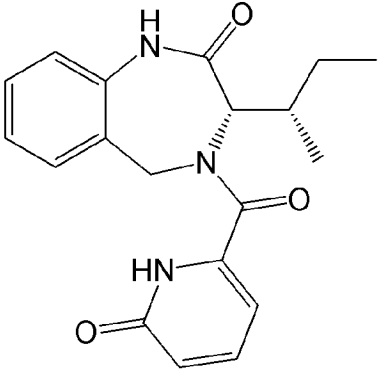
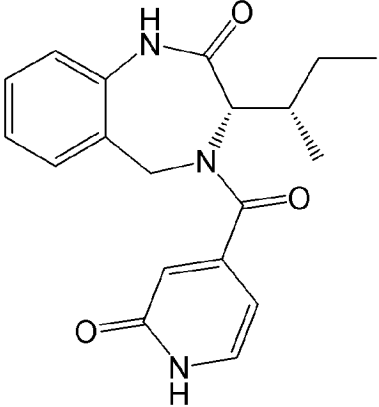
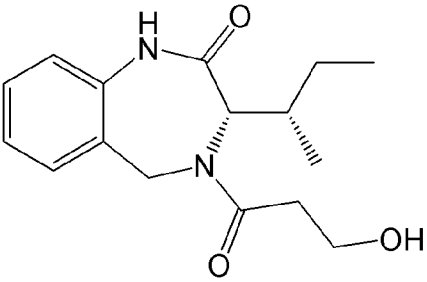
28		(S)-4-ацетил-3-циклогексил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
29		(S)-3-циклогексил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
30		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион
31		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

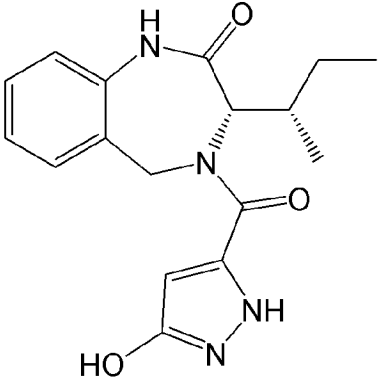
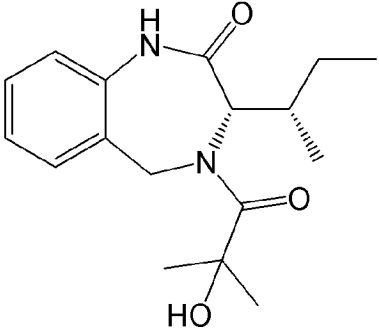
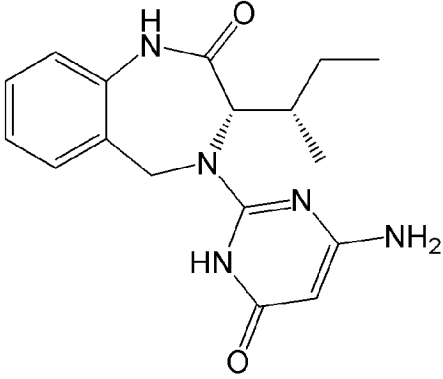
32		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
33		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)-2-оксоацетамид
34		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-метил-1,2,4-тиадiazол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
35		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(thiazол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

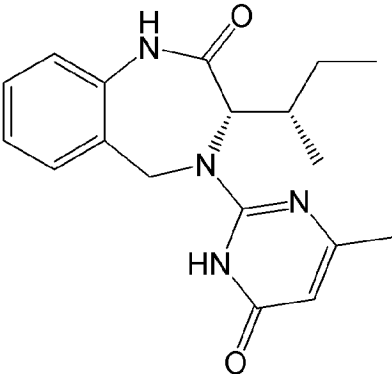
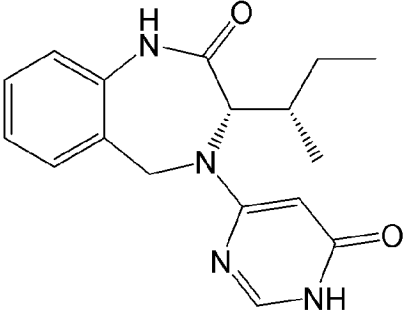
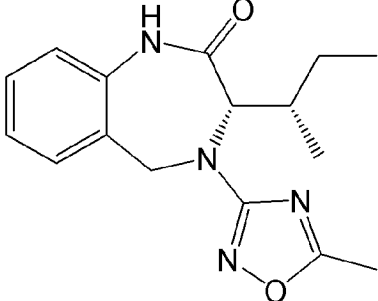
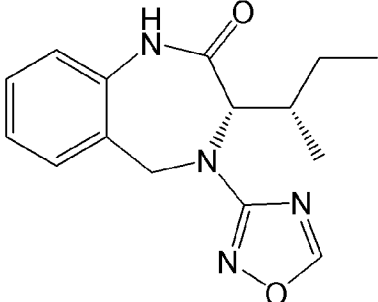
36		(5S,11bR)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1H,3H-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5H)-дион
37		(3S,5R)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
38		(3S,5S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он
39		(3S,5S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

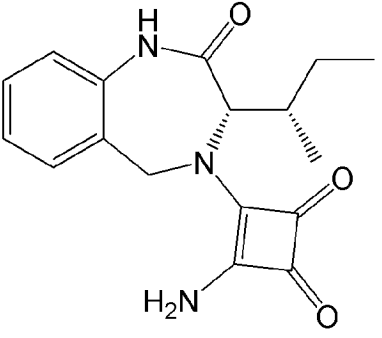
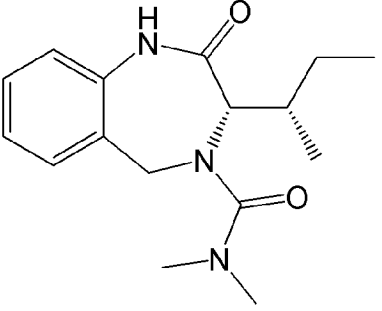
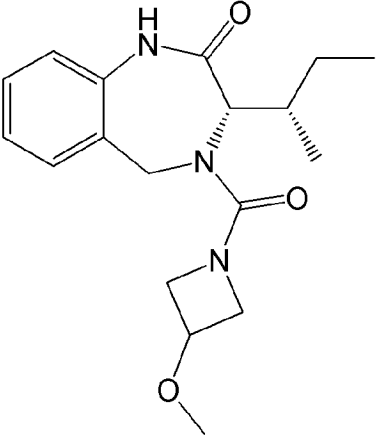
40		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-N5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4,5-дикарбоксамид
41		(S)-3-изопропил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
42		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
43		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

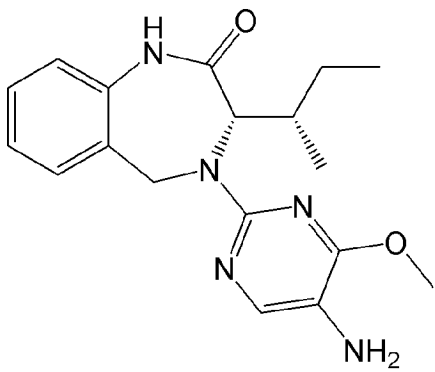
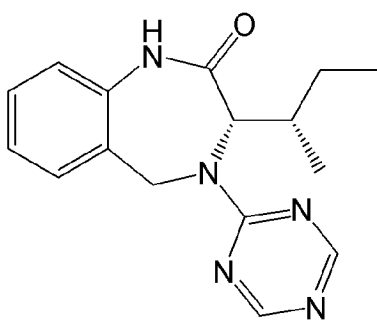
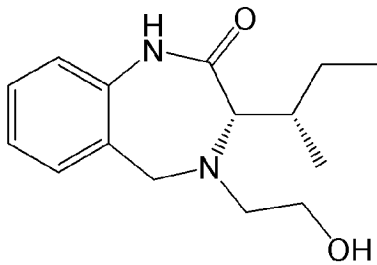
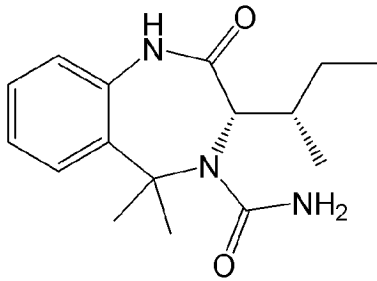
44		(S)-3-((S)-втор-бутил)-9-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
45		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
46		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

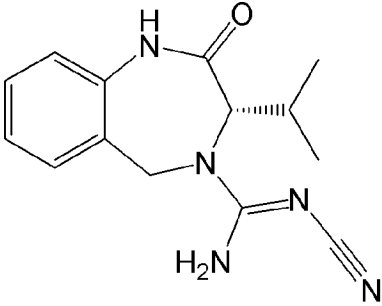
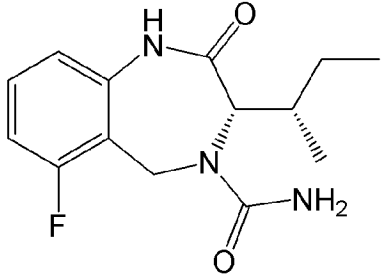
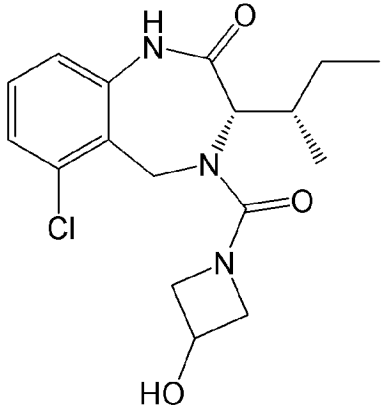
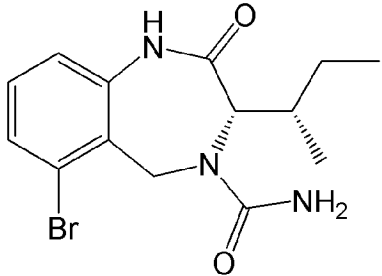
47		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
48		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
49		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

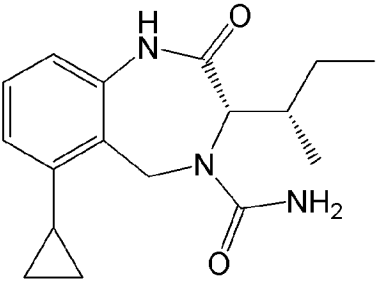
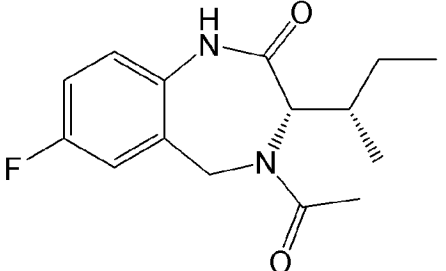
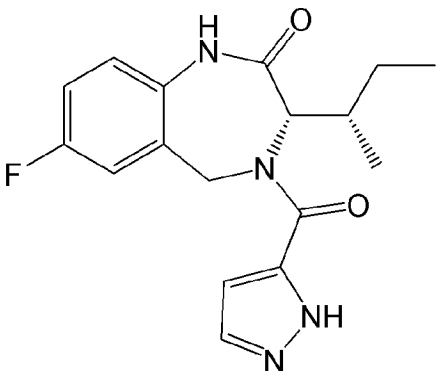
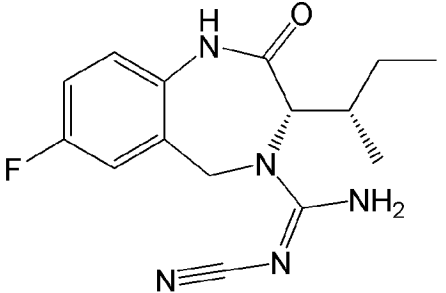
50		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидрокси-1H-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
51		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
52		(S)-4-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

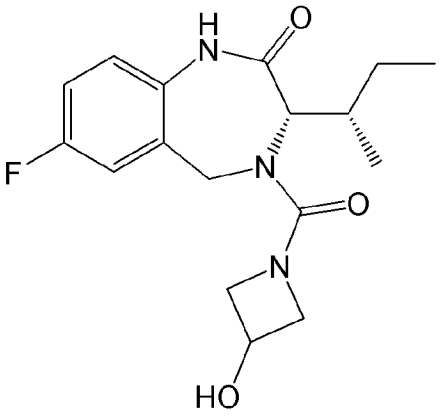
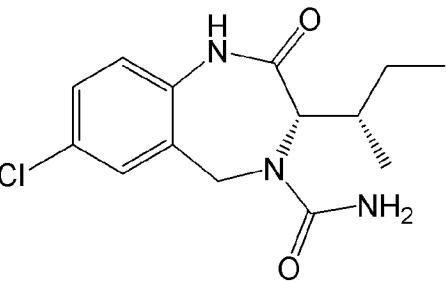
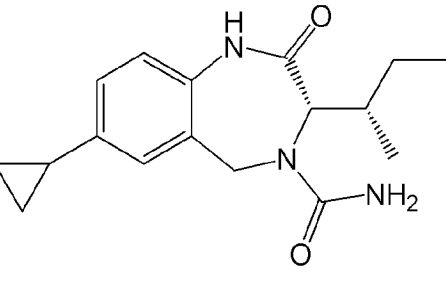
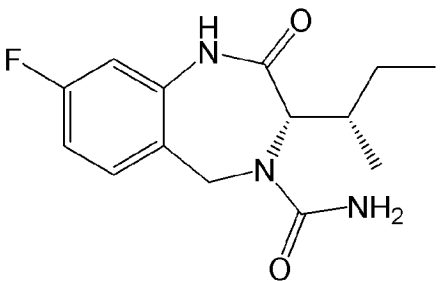
53		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
54		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
55		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
56		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

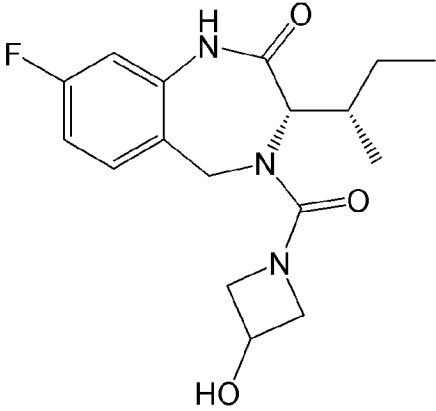
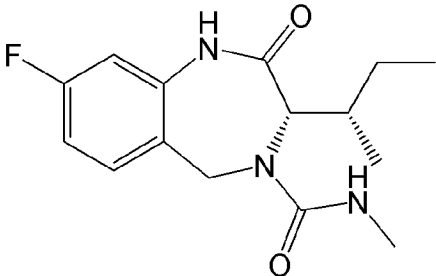
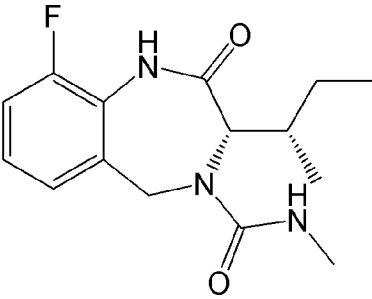
57		3-амино-4-((S)-3-((S)-втор- бутил)-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- ил)циклобут-3-ен-1,2-дион
58		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N,N- диметил-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]diazепин-4- карбоксамид
59		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3- метоксiazетидин-1-карбонил)- 1,3,4,5-тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]diazепин-2-он

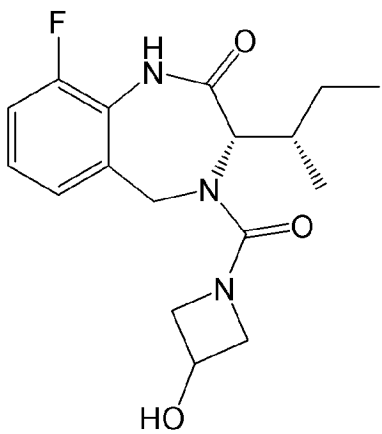
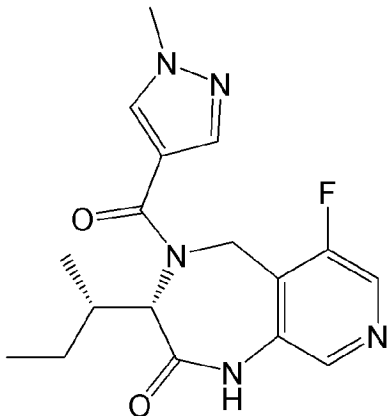
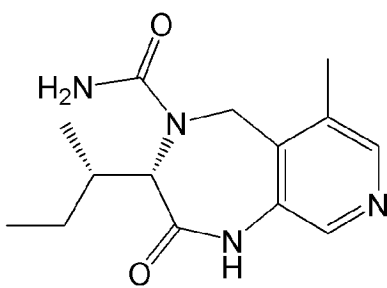
60		(S)-4-(5-амино-4-метокси- пиримидин-2-ил)-3- ((S)-втор-бутил)-1,3,4,5- тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
61		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,3,5- триазин-2-ил)-1,3,4,5- тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
62		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2- гидроксиэтил)-1,3,4,5- тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
63		(S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5- диметил-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

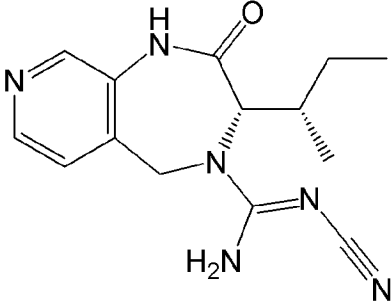
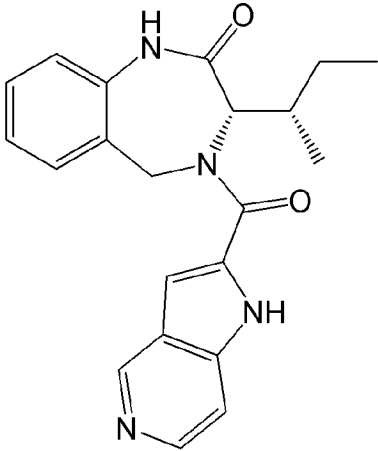
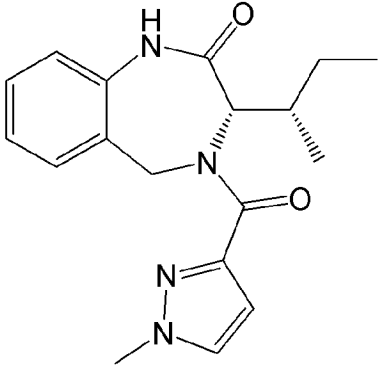
64		(S,E)-N'-циано-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамид
65		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
66		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-хлор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
67		(S)-6-бром-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

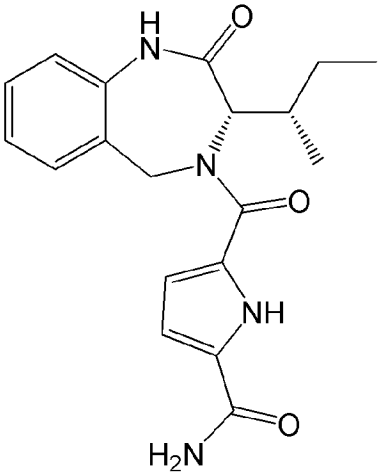
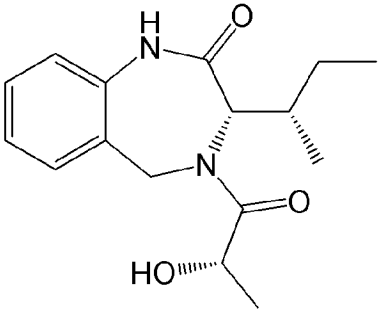
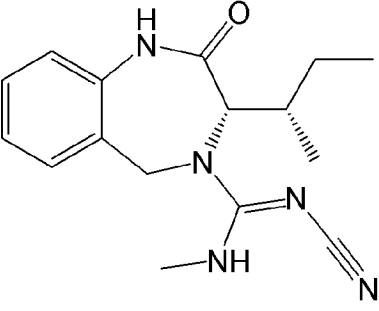
68		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-циклопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
69		(S)-4-ацетил-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
70		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(1Н-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
71		(S,Z)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидаид

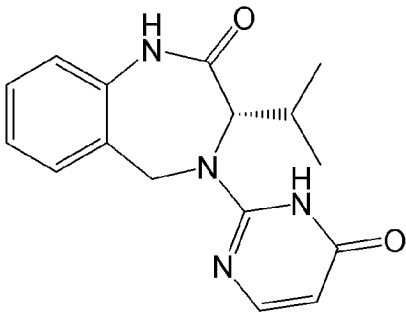
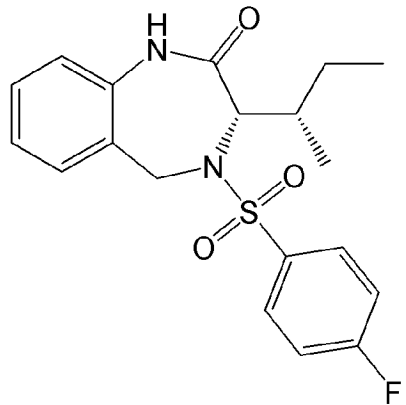
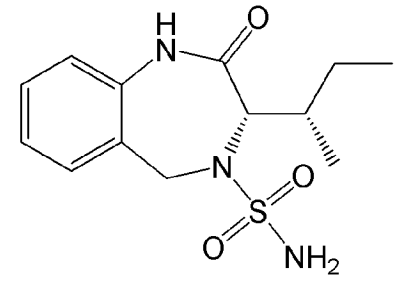
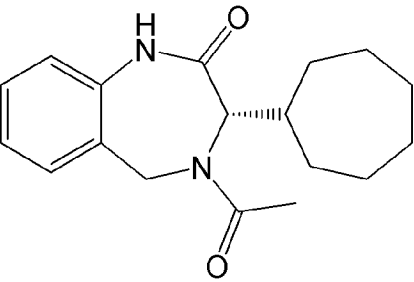
72		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
73		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-хлор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
74		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-циклопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
75		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

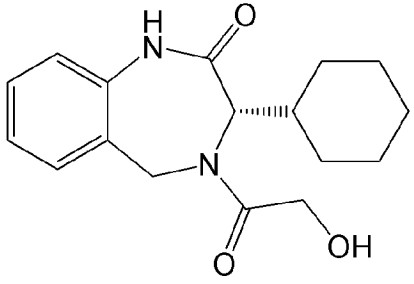
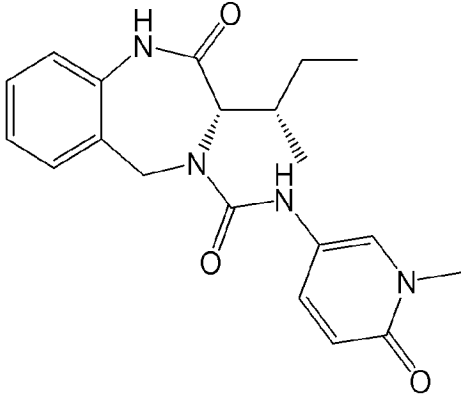
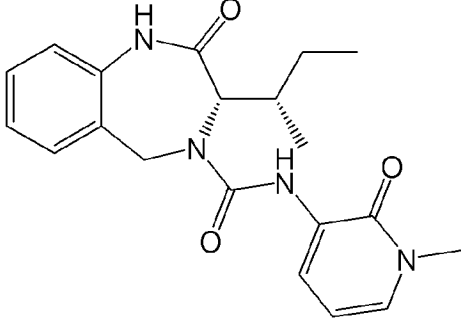
76		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
77		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
78		(S)-3-((S)-втор-бутил)-9-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

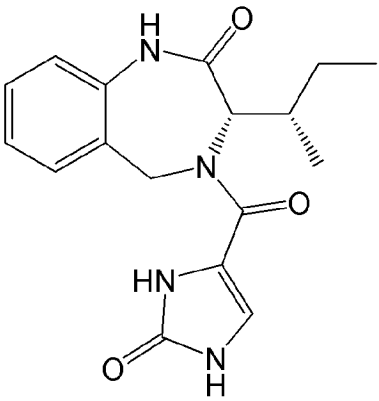
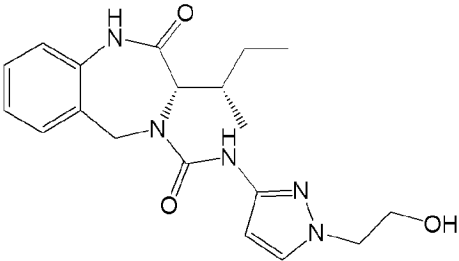
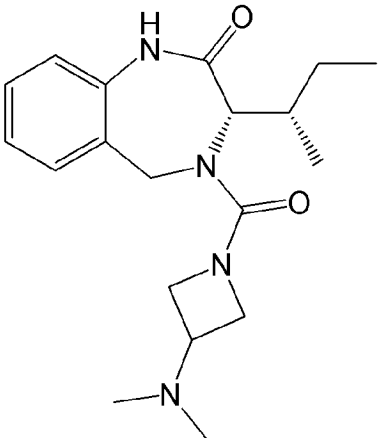
79		(S)-3-((S)-втор-бутил)-9-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
80		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-2-он
81		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

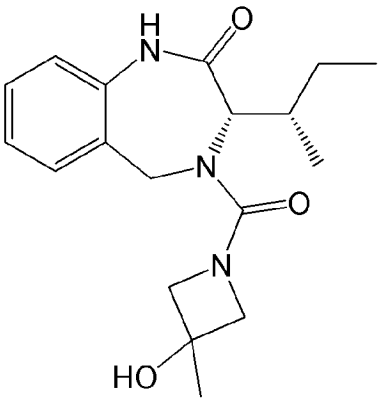
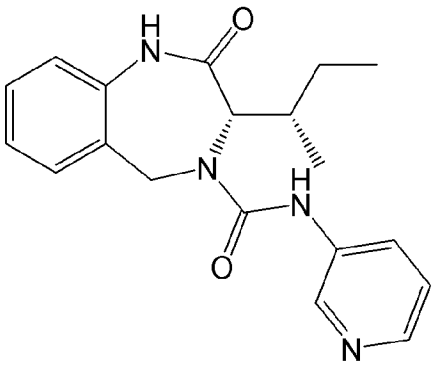
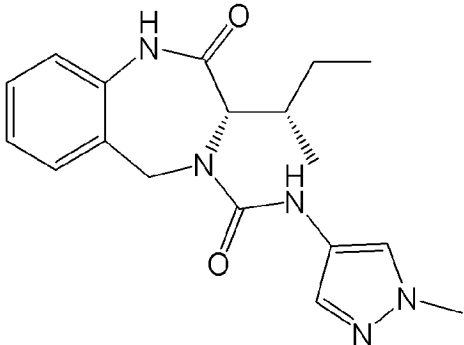
82		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамид
83		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
84		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

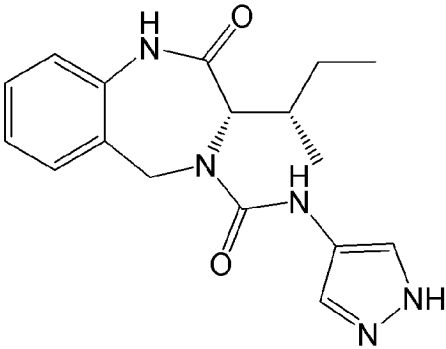
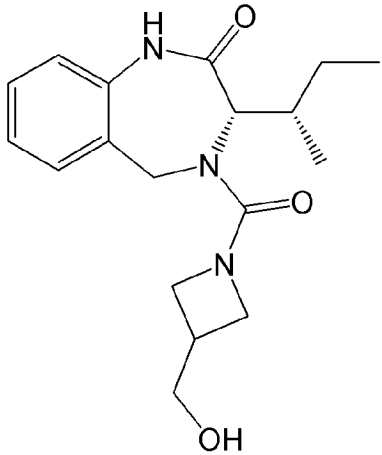
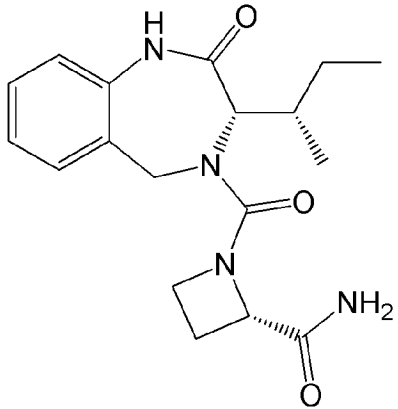
85		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
86		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-2-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
87		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидаид

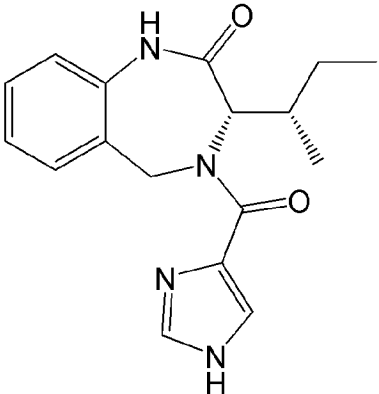
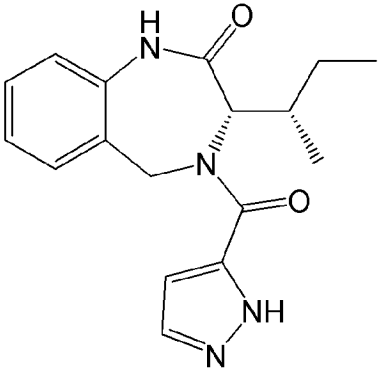
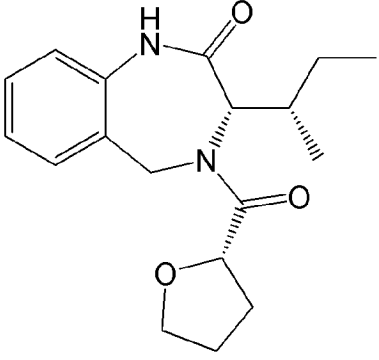
88		(S)-3-изопропил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
89		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((4-фторфенил)сульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
90		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-сульфонамид
91		(S)-4-ацетил-3-циклогептил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

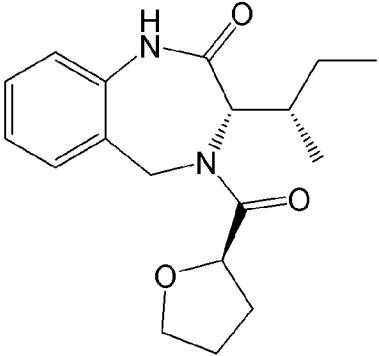
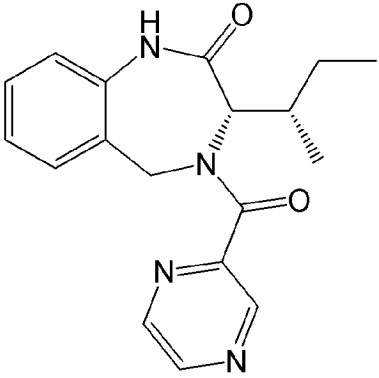
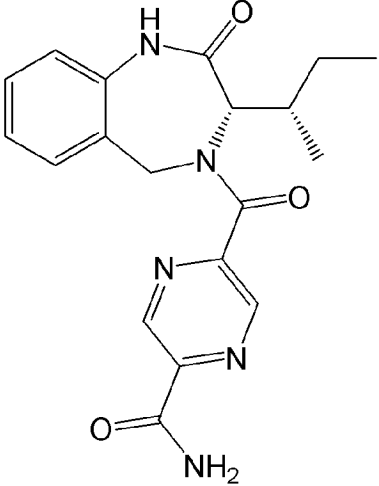
92		(S)-3-циклогексил-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
93		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
94		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

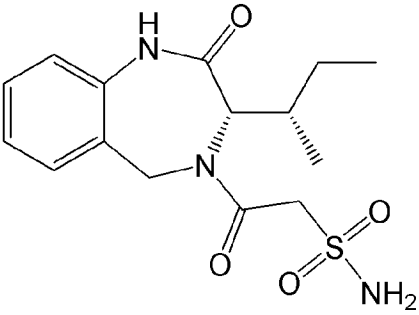
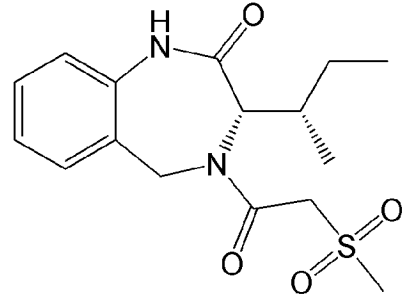
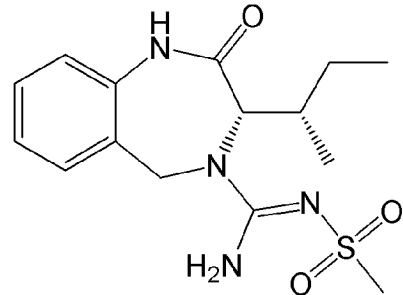
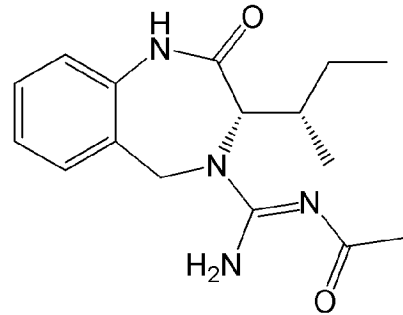
95		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
96		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
97		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

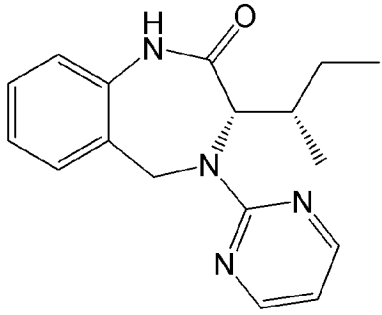
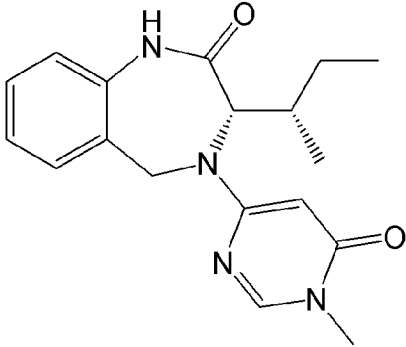
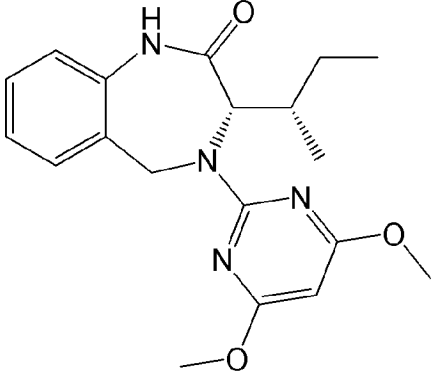
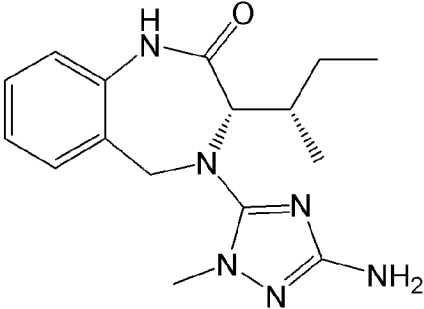
98		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
99		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(пиридин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
100		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид

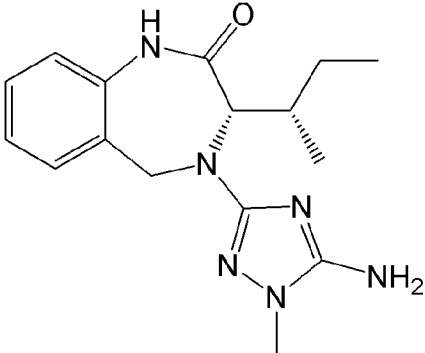
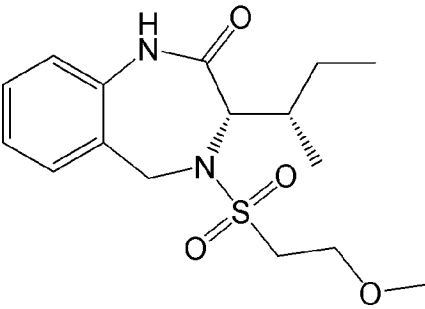
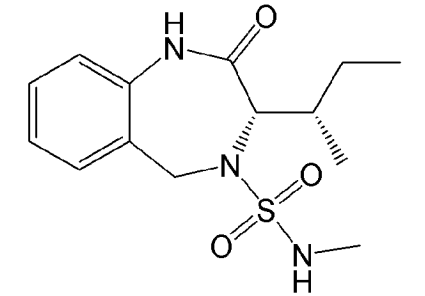
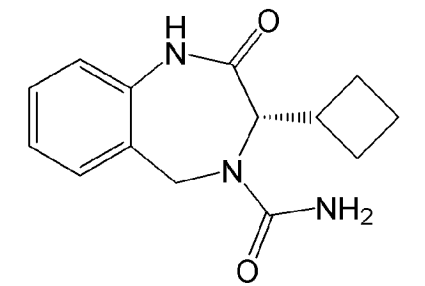
101		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,5- тетрагидро-4H- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
102		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3- (гидроксиметил)азетидин-1- карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро- 2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
103		(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2- оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H- бензо[е][1,4]diazепин-4- карбонил)азетидин-2- карбоксамид

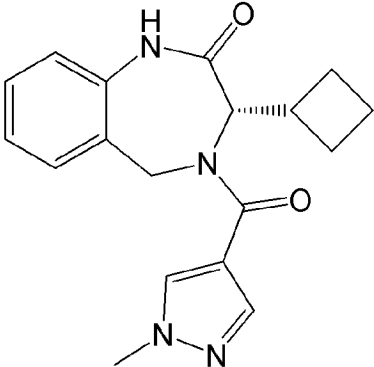
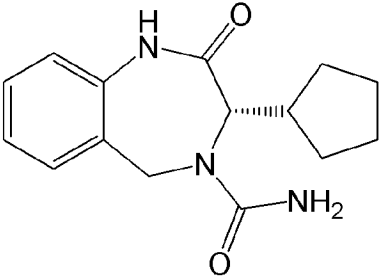
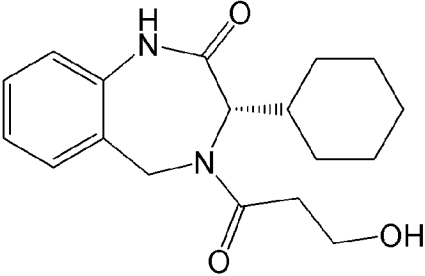
104		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-имидазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
105		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
106		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

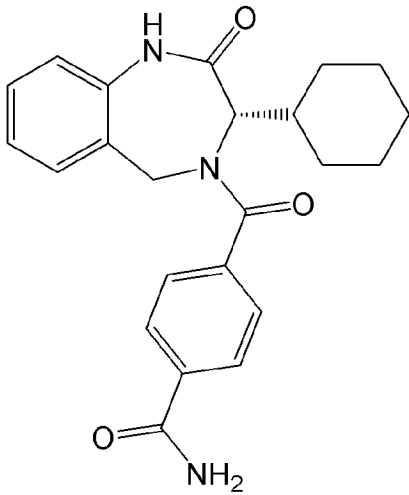
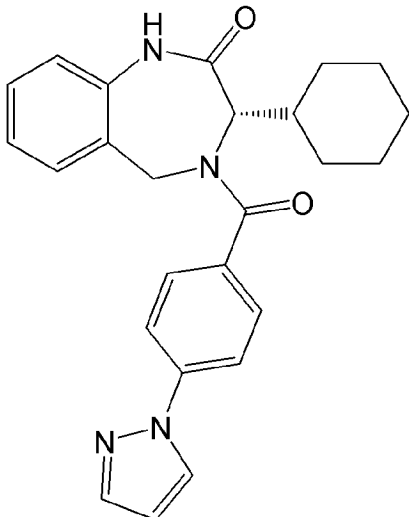
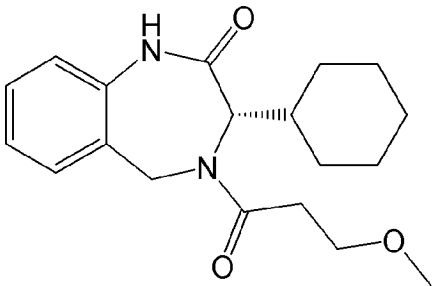
107		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((R)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
108		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиразин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
109		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиразин-2-карбоксамид

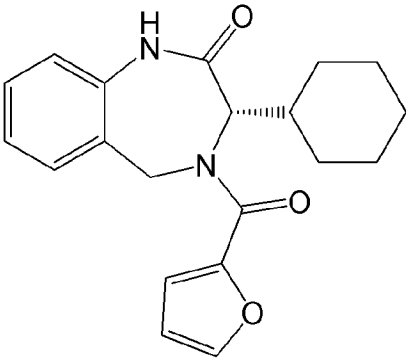
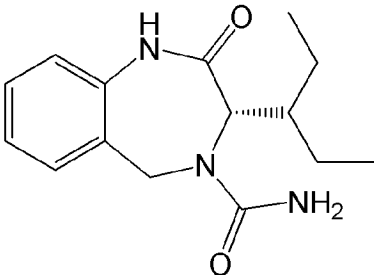
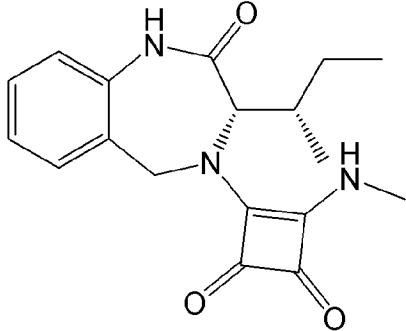
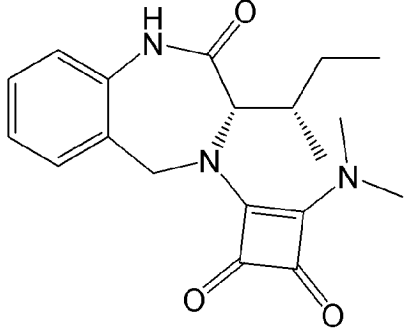
110		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтан-1-сульфонамид
111		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
112		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-(метилсульфонил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамид
113		N-((E)-амино((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)метиле)ацетамид

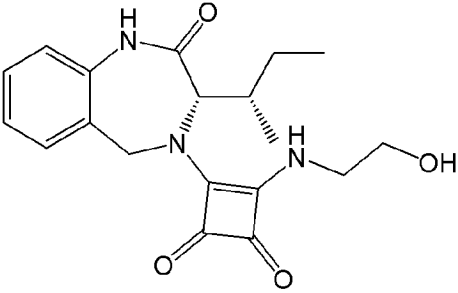
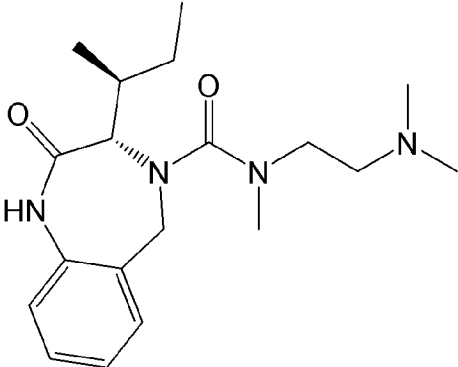
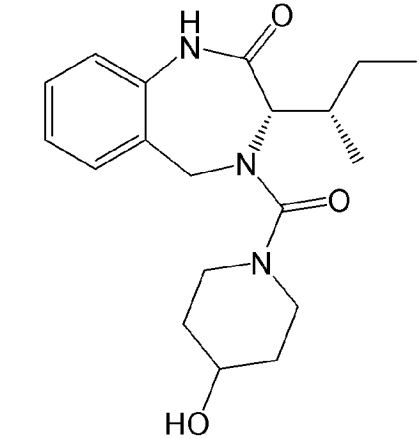
114		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
115		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
116		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
117		(S)-4-(3-амино-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

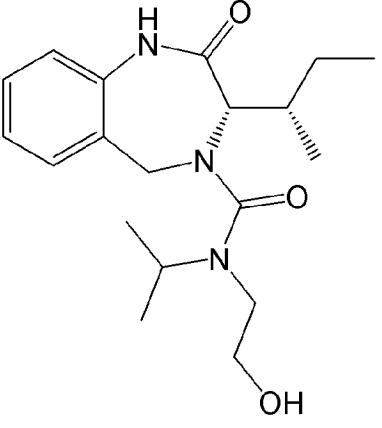
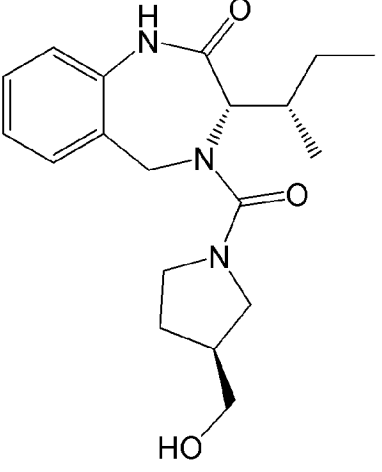
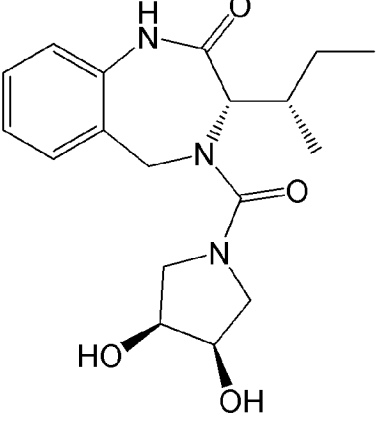
118		(S)-4-(5-амино-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
119		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
120		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-сульфонамид
121		(S)-3-циклобутил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

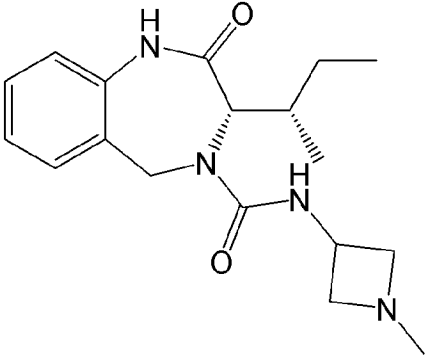
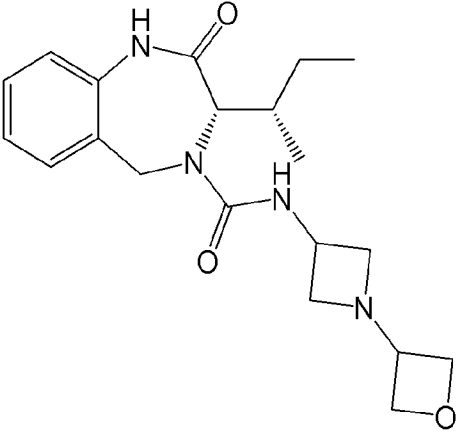
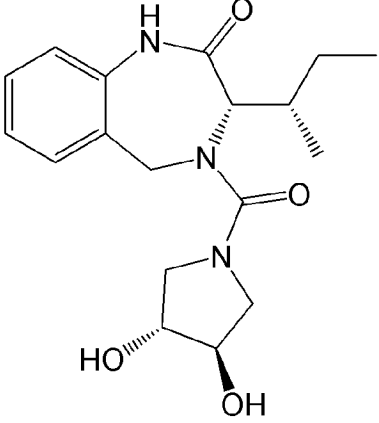
122		(S)-3-циклобутил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
123		(S)-3-циклопентил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
124		(S)-3-циклогексил-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

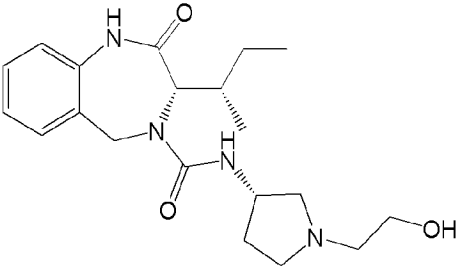
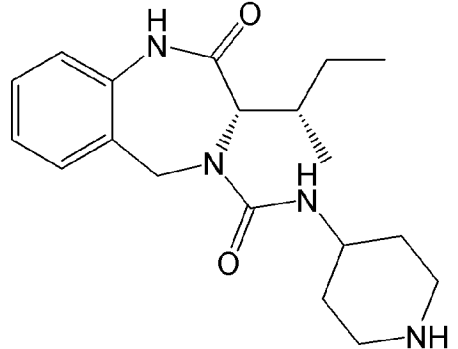
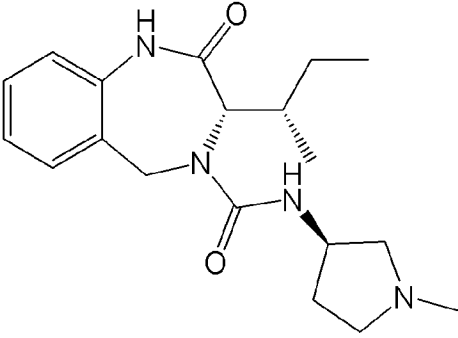
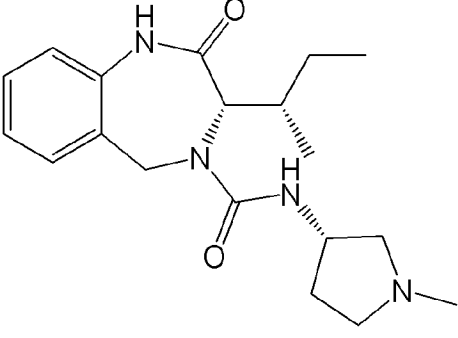
125		(S)-4-(3-циклогексил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)бензамид
126		(S)-4-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензоил)-3-циклогексил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
127		(S)-3-циклогексил-4-(3-метоксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

128		(S)-3-циклогексил-4-(фуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
129		(S)-2-оксо-3-(пентан-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
130		3-(((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(метиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
131		3-(((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(диметиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион

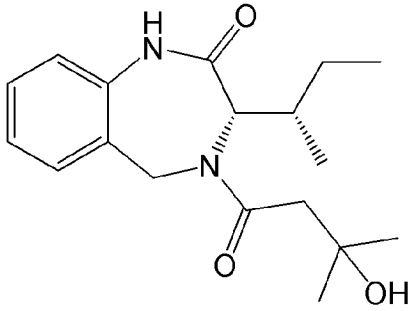
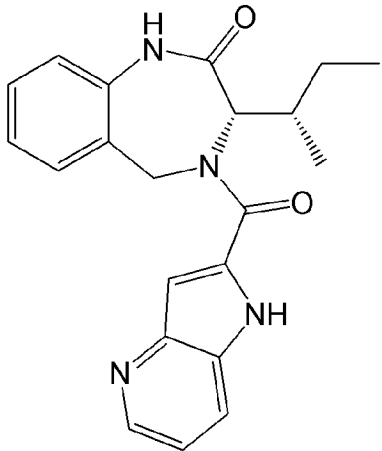
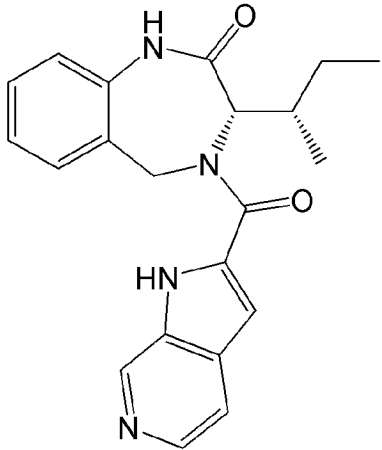
132		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион
133		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
134		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

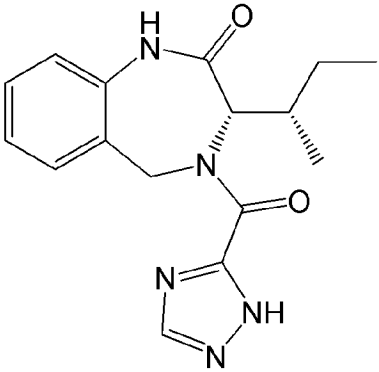
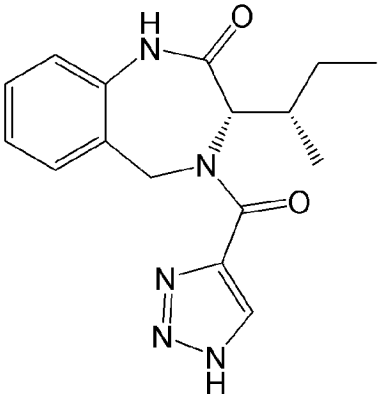
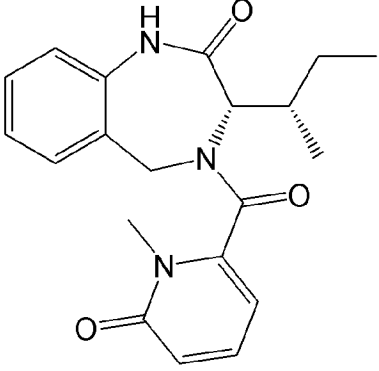
135		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
136		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
137		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

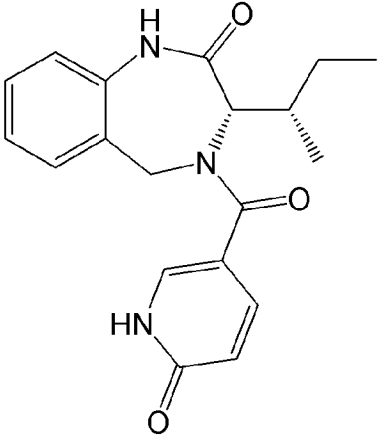
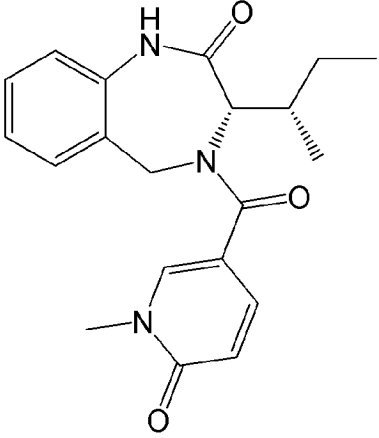
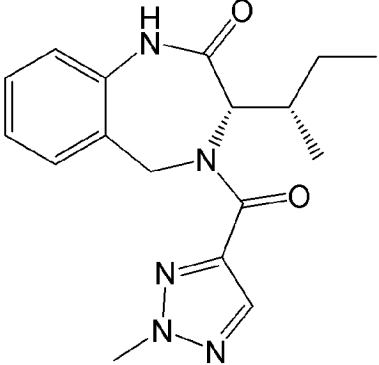
138		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
139		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
140		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

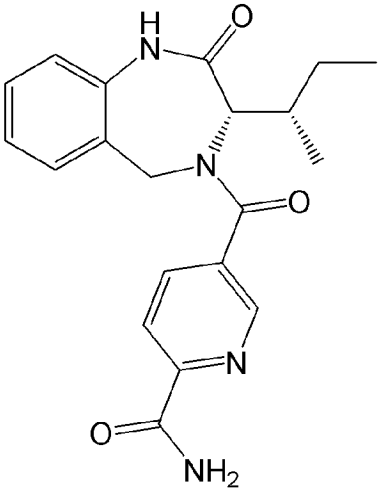
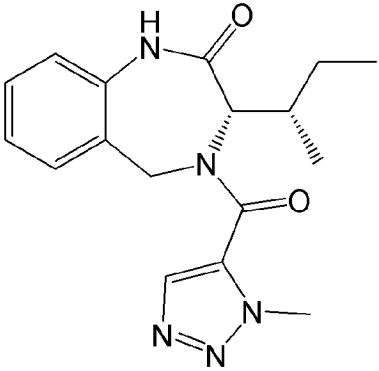
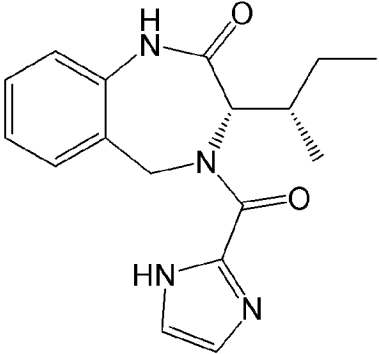
141		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((S)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
142		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
143		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
144		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

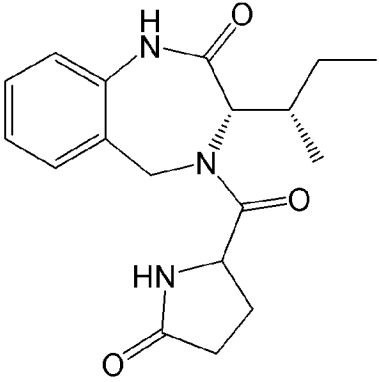
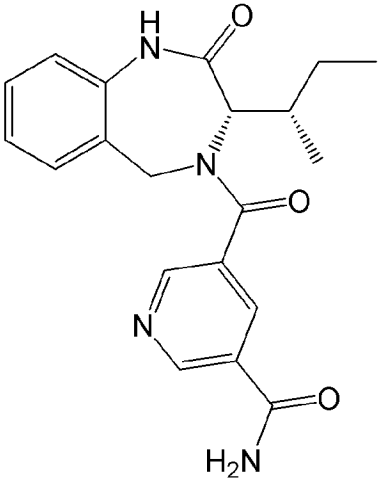
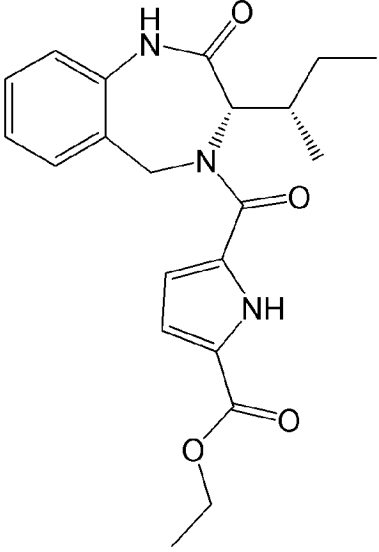
145		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонитрил
146		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамид
147		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2,2-диметил-3-оксопропанамид
148		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

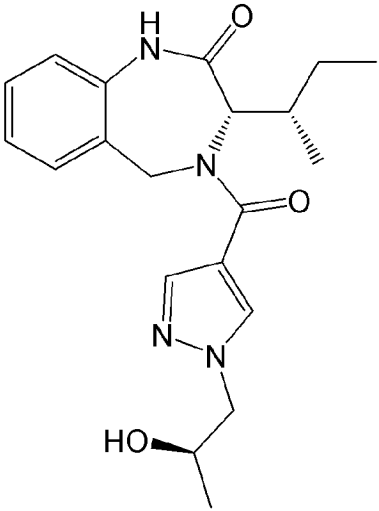
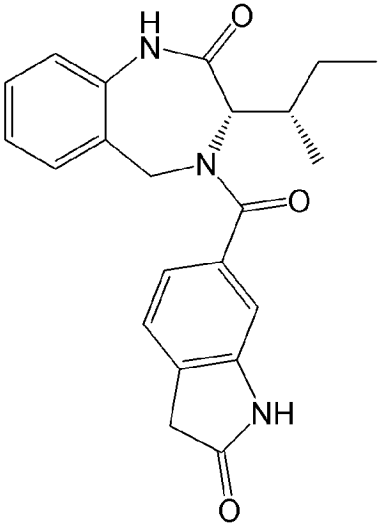
149		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
150		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
151		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

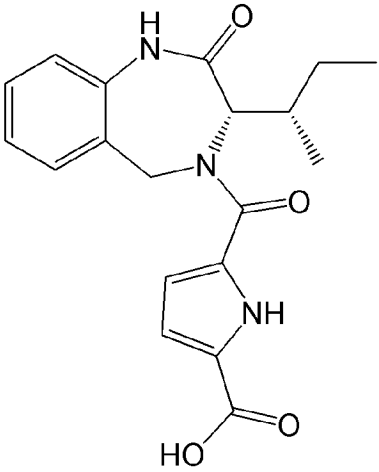
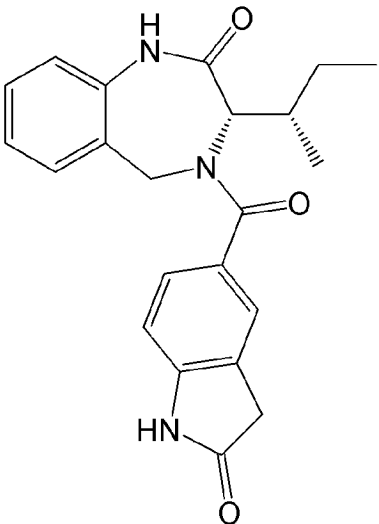
152		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
153		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
154		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

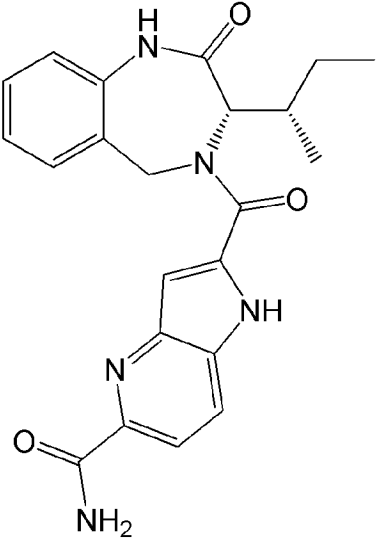
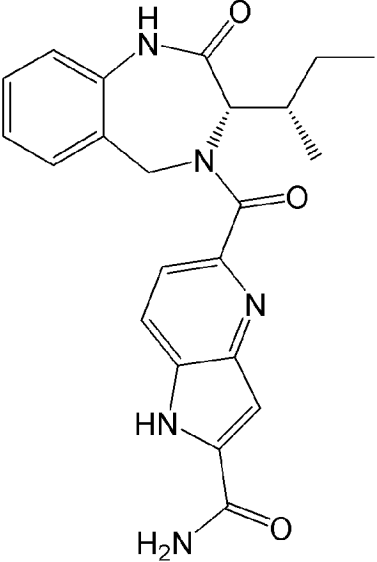
155		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
156		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
157		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

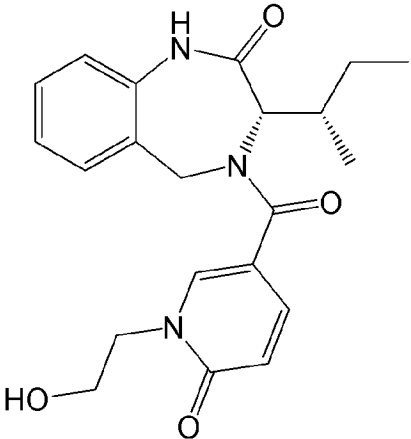
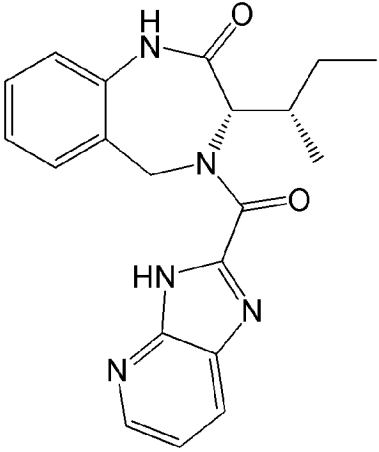
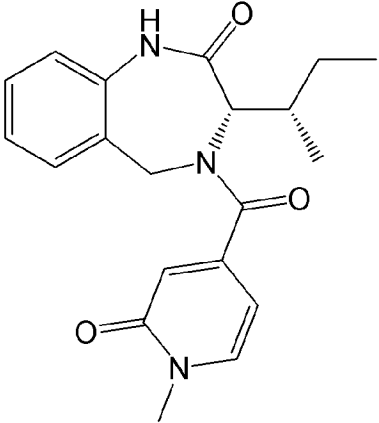
158		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиколинамид
159		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он
160		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1H-имидазол-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он

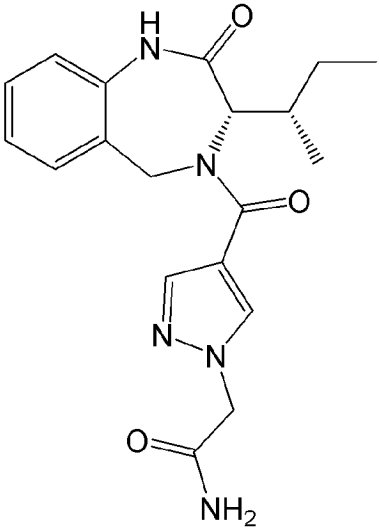
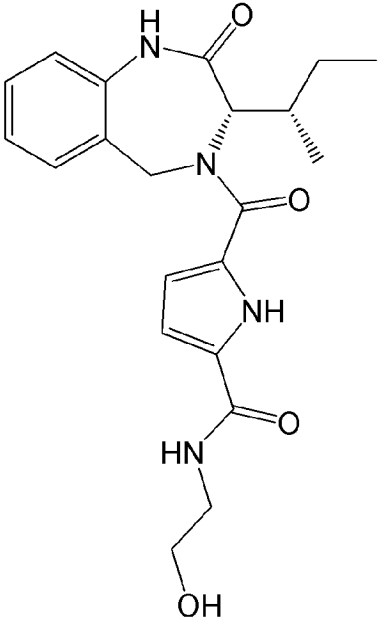
161		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5-оксопирролидин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
162		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)никотинамид
163		этил-5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиррол-2-карбоксилат

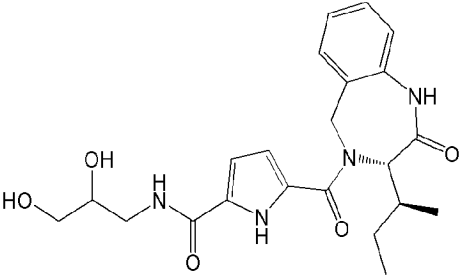
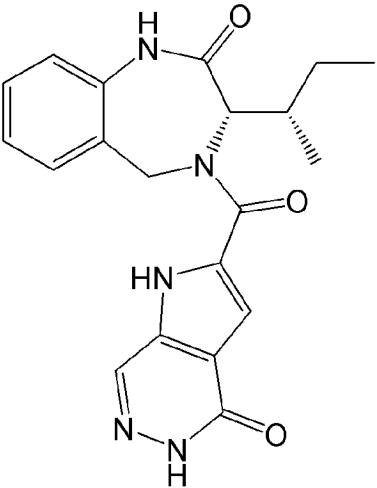
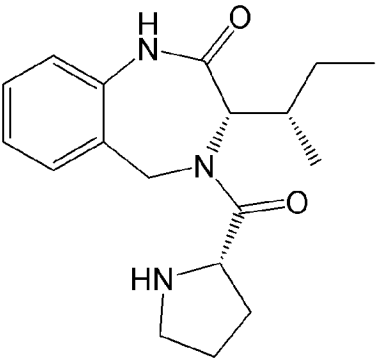
164		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-((R)-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
165		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-оксоиндолин-6-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

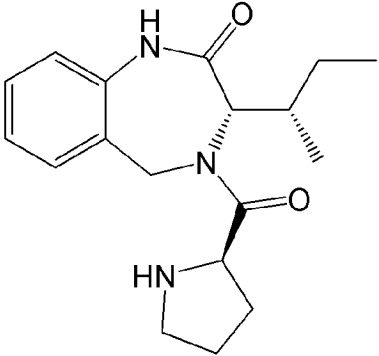
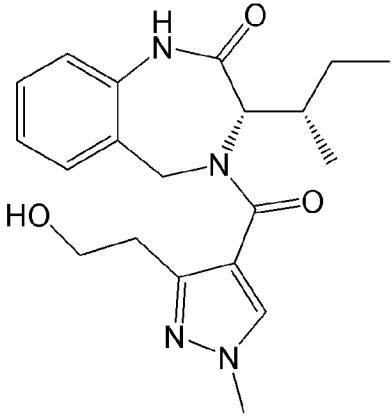
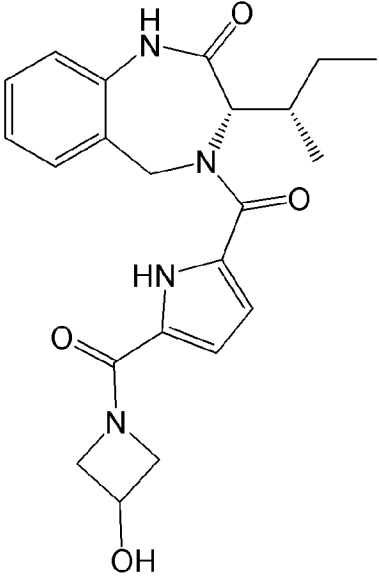
166		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота
167		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-оксоиндолин-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он

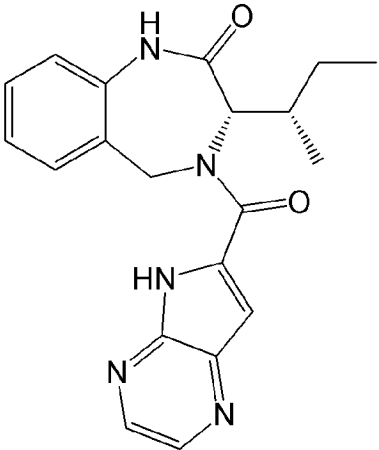
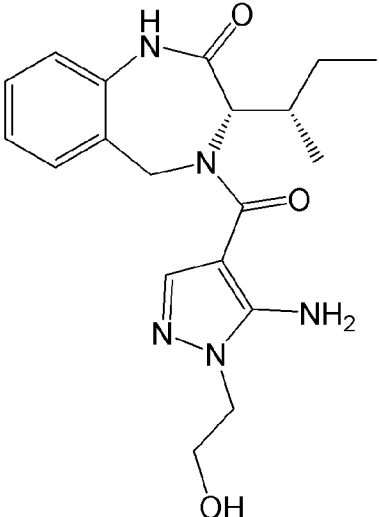
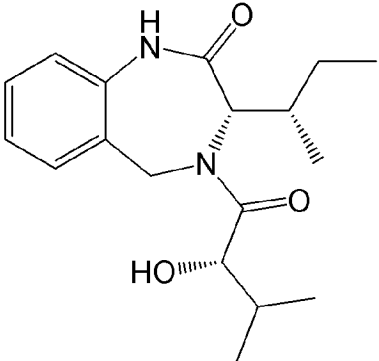
168		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-5-карбоксамид
169		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-карбоксамид

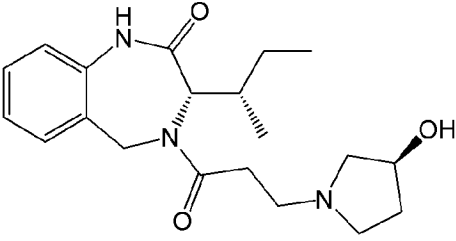
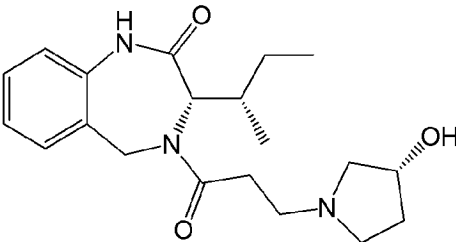
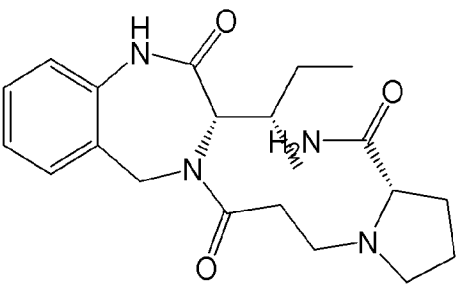
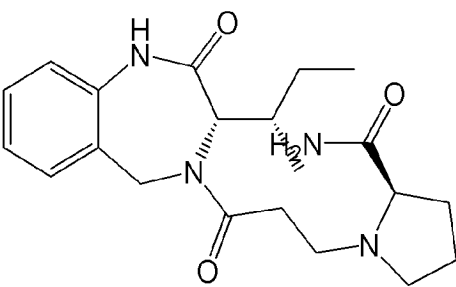
170		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
171		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3Н-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
172		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

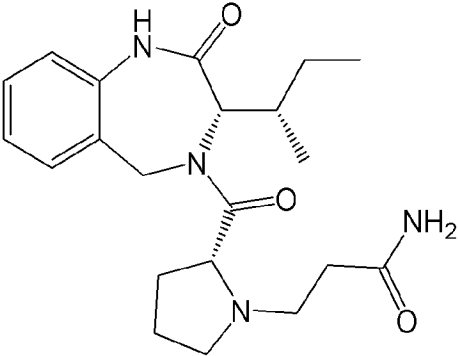
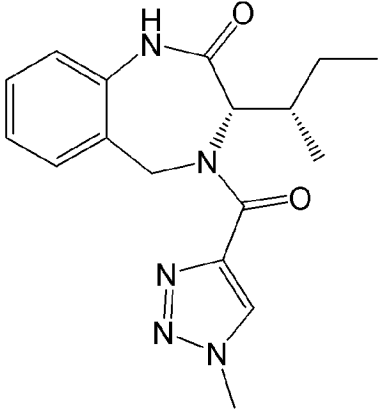
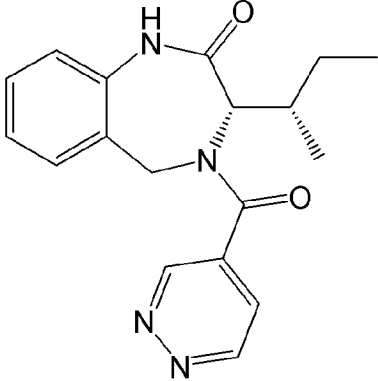
173		2-(4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид
174		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-1H-пиррол-2-карбоксамид

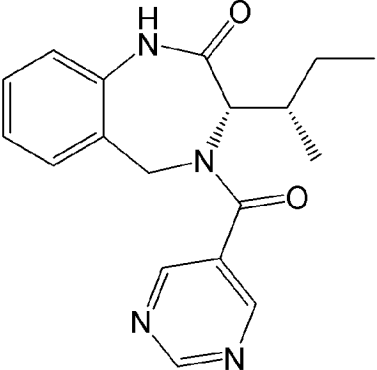
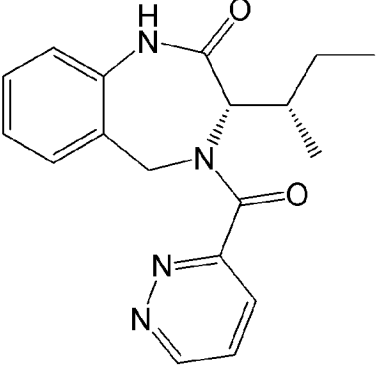
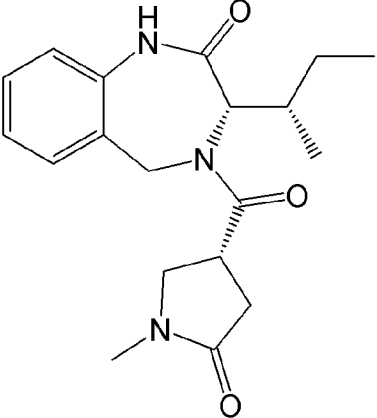
175		5-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
176		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он
177		(S)-4-(L-пролил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он

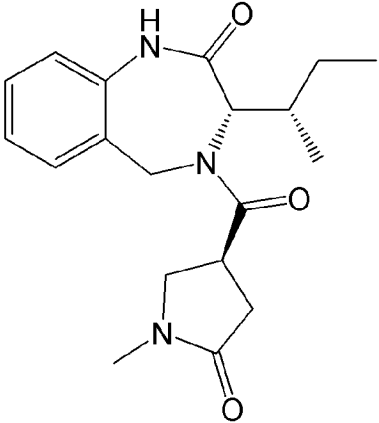
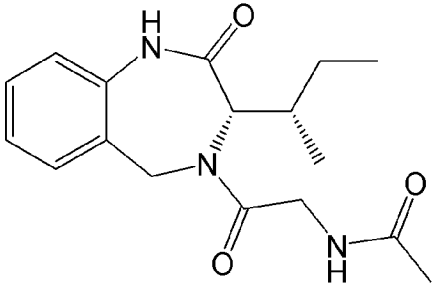
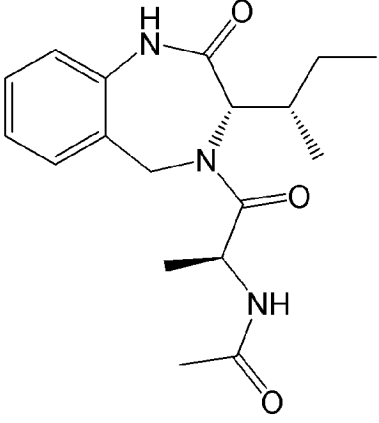
178		(S)-4-(D-пролил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
179		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
180		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1H-пиррол-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

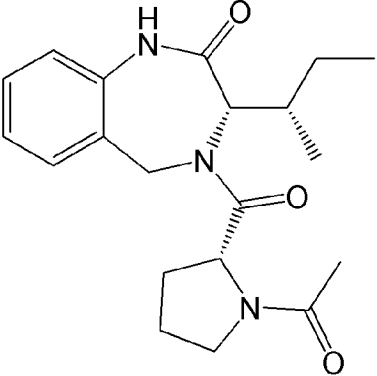
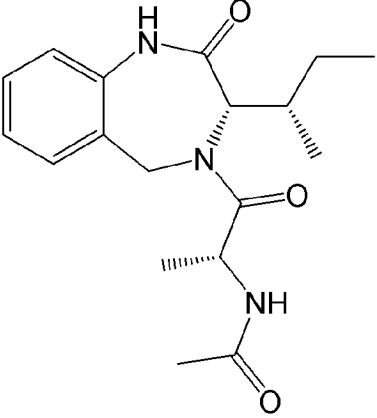
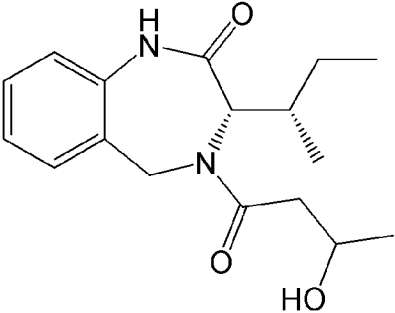
181		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
182		(S)-4-(5-амино-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
183		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-2-гидрокси-3-метилбутаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

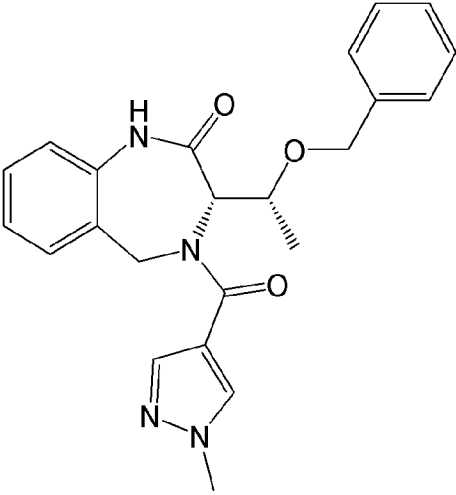
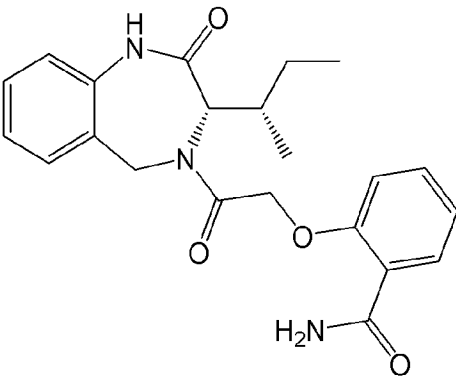
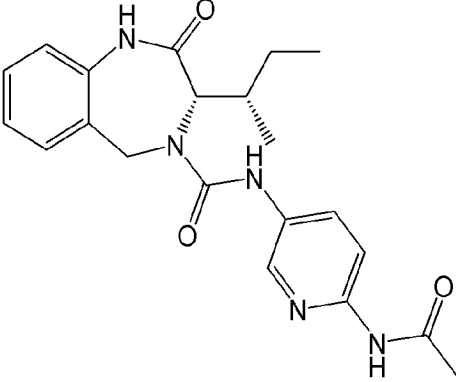
184		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
185		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
186		(S)-1-(3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-карбоксамид
187		(R)-1-(3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-карбоксамид

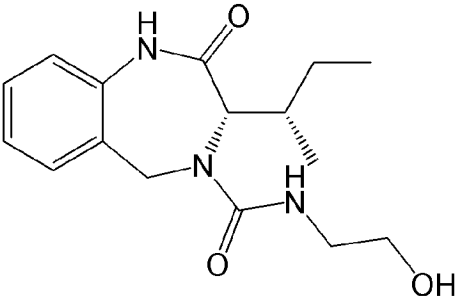
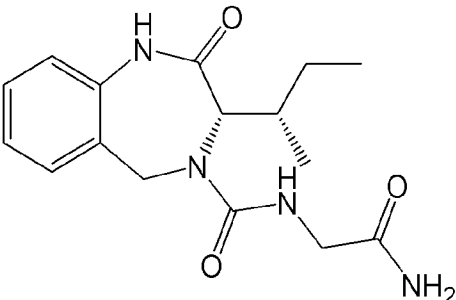
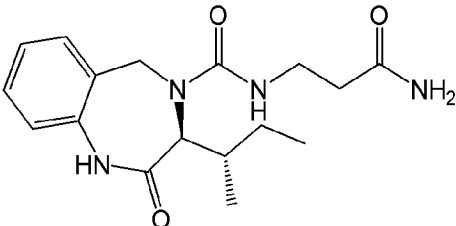
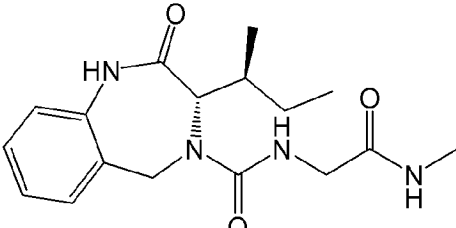
188		3-((R)-2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-1-ил)пропанамид
189		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он
190		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиридазин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он

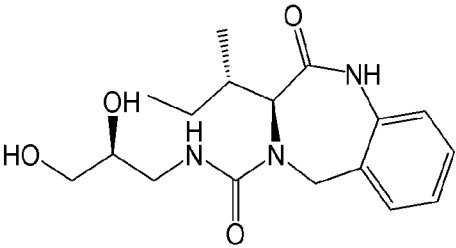
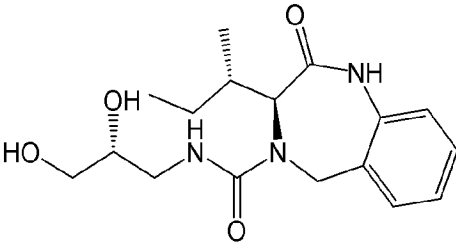
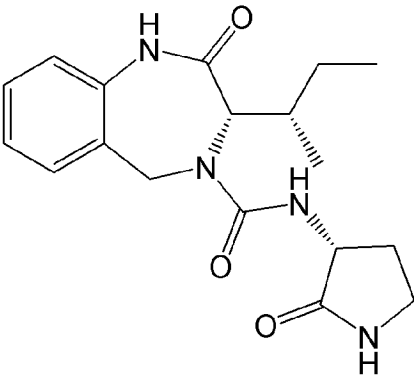
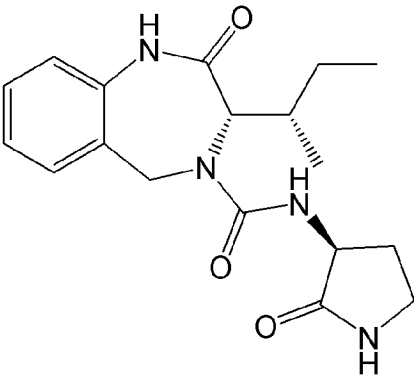
191		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
192		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиридазин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
193		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((R)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

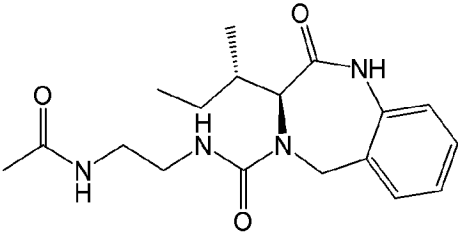
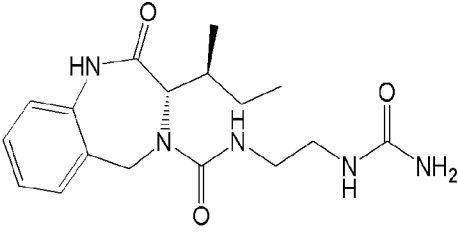
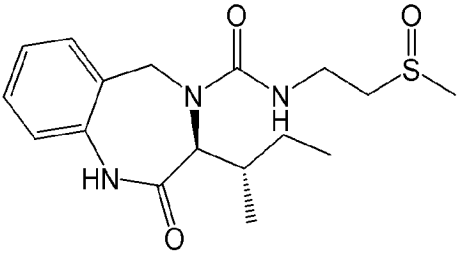
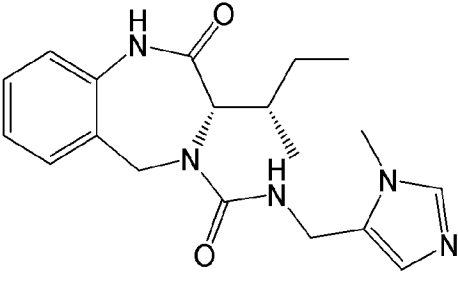
194		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
195		N-(2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)-2-оксоэтил)ацетамид
196		N-((S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)ацетамид

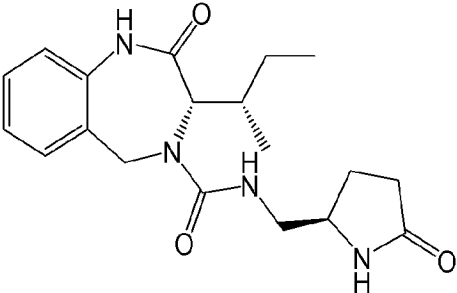
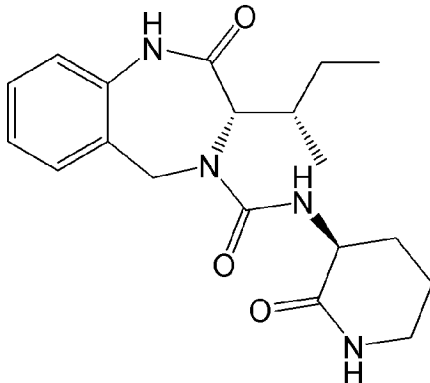
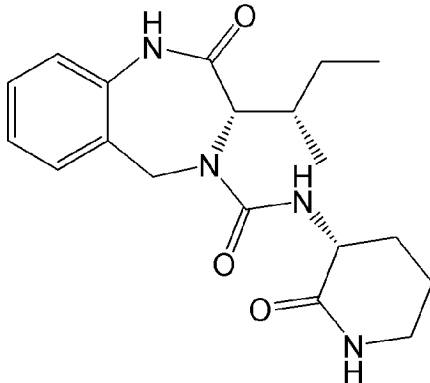
197		(S)-4-(ацетил-D-пролил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
198		N-((R)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)ацетамид
199		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксибутаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

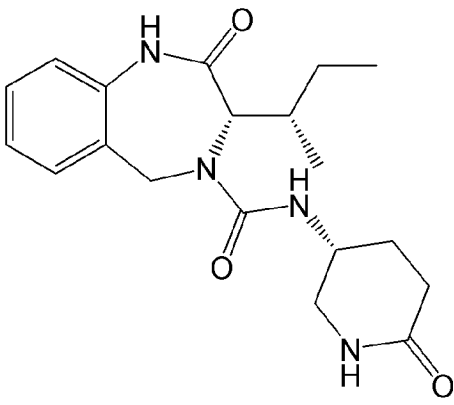
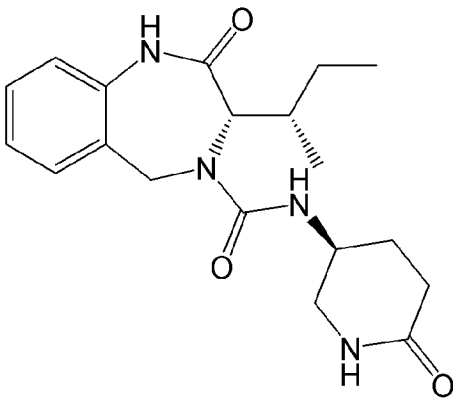
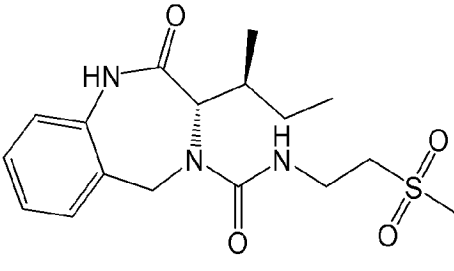
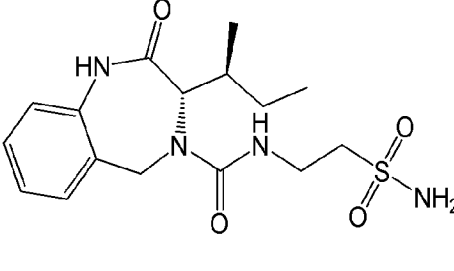
200		(S)-3-((R)-1-(бензилокси)этил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
201		2-(2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтокси)бензамид
202		(S)-N-(6-ацетамидопиридин-3-ил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

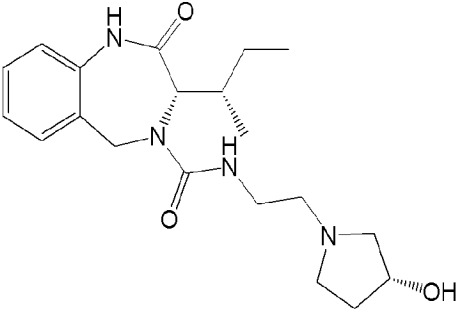
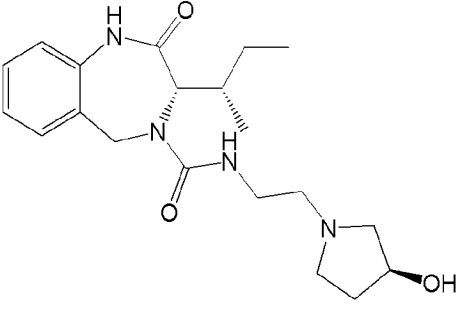
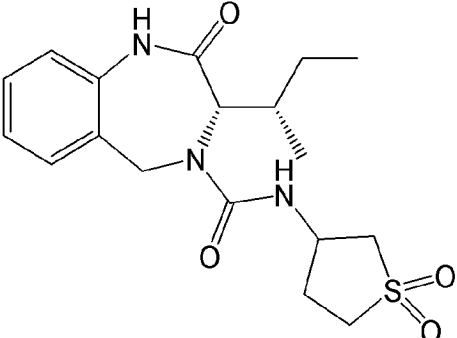
203		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
204		(S)-N-(2-амино-2-оксоэтил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
205		(S)-N-(3-амино-3-оксопропил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
206		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

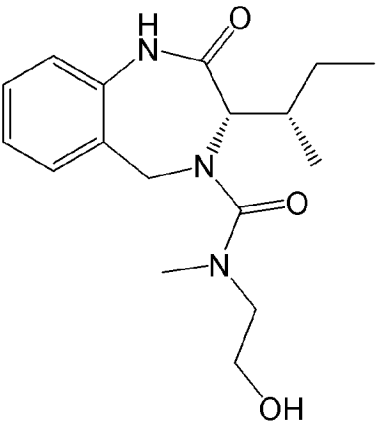
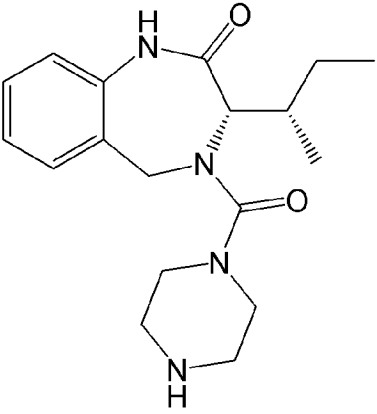
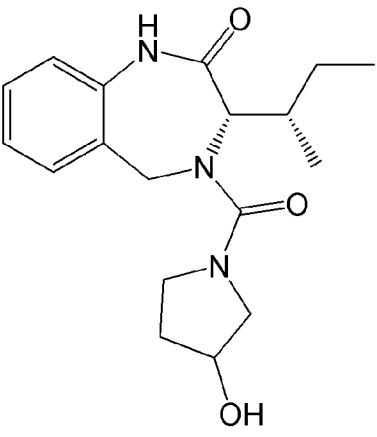
207		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
208		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
209		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-((R)-2-оксопирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
210		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

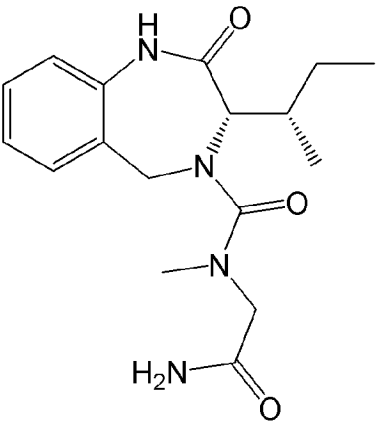
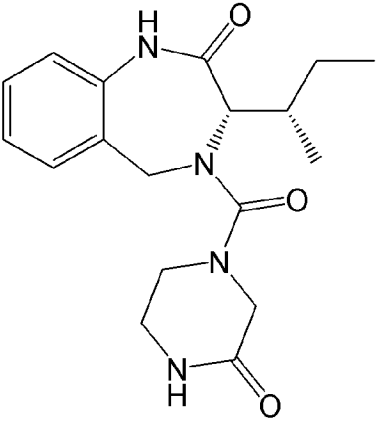
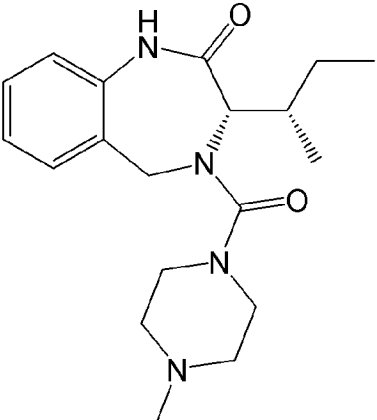
211		(S)-N-(2-ацетидаминоэтил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
212		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(2-уреидоэтил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
213		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-(метилсульфинил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
214		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

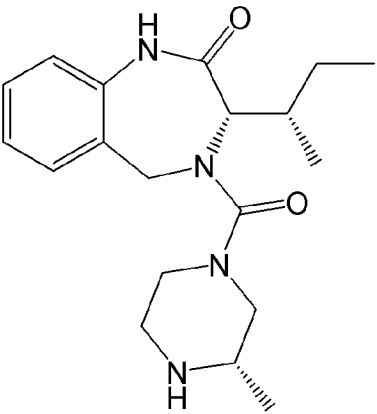
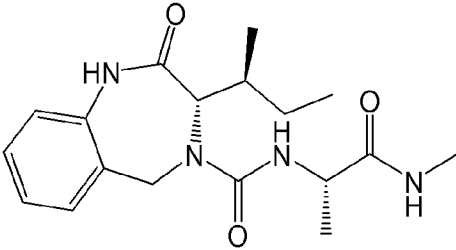
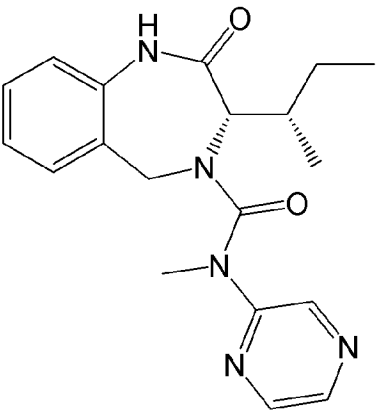
215		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(((R)-5-оксопирролидин-2- ил)метил)-1,2,3,5-тетрагидро- 4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
216		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
217		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((R)-2-оксопиперидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

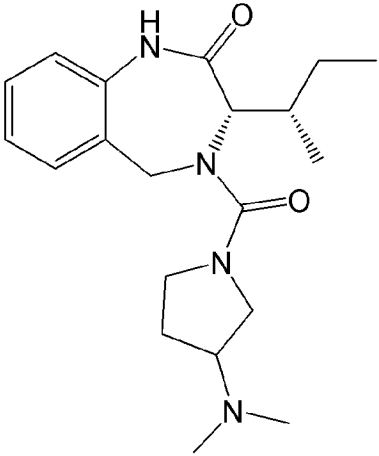
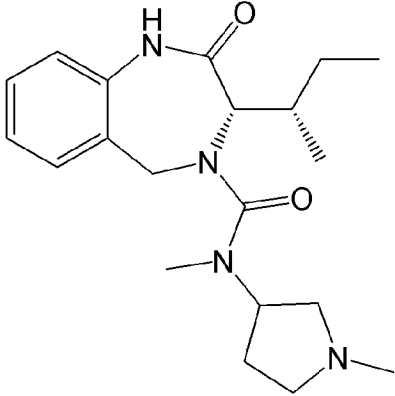
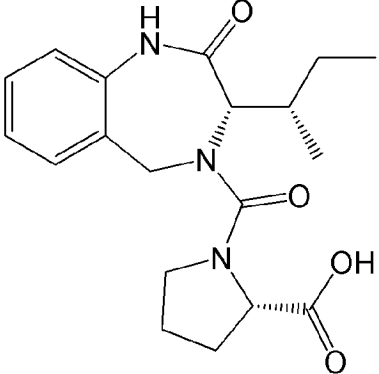
218		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((R)-6-оксопиперидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
219		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((S)-6-оксопиперидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
220		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2- (метилсульфонил)этил)-2- оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
221		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(2-сульфамоилэтил)-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

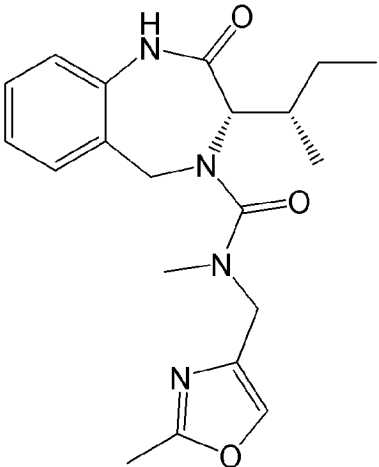
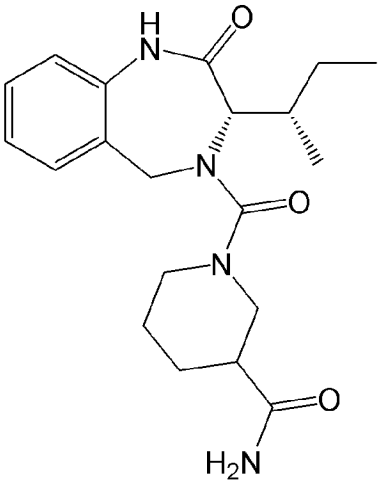
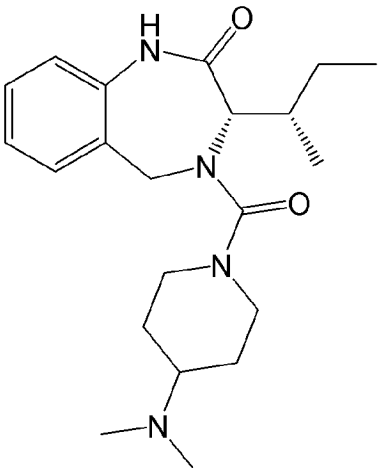
222		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
223		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
224		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

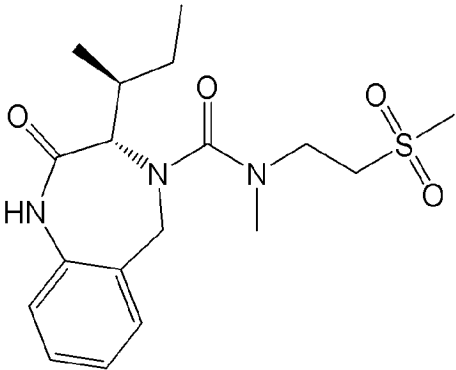
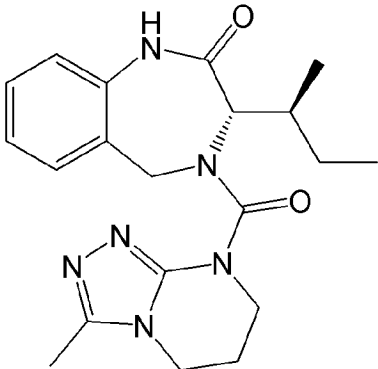
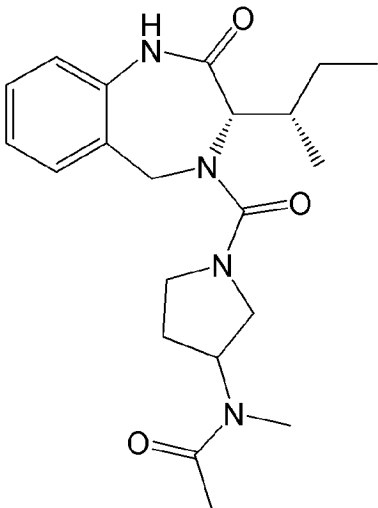
225		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
226		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(пиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
227		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

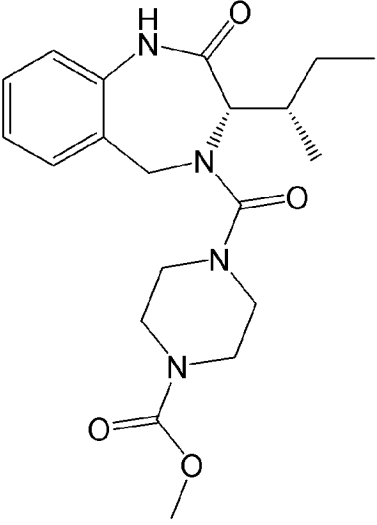
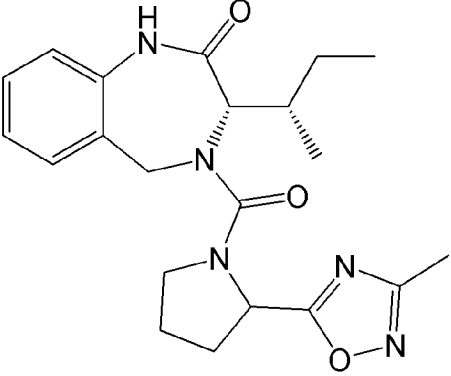
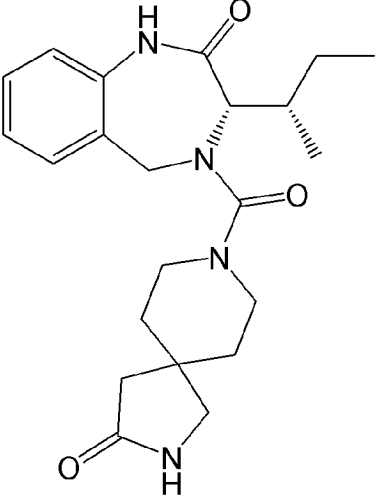
228		(S)-N-(2-амино-2-оксоэтил)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
229		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-оксопиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
230		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

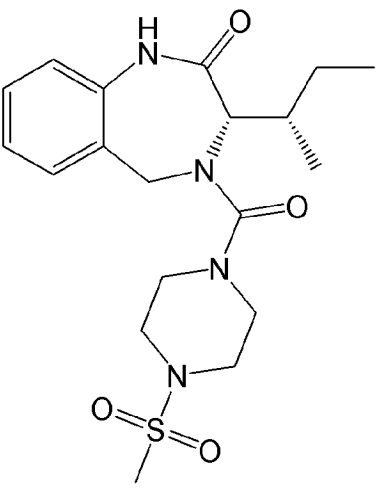
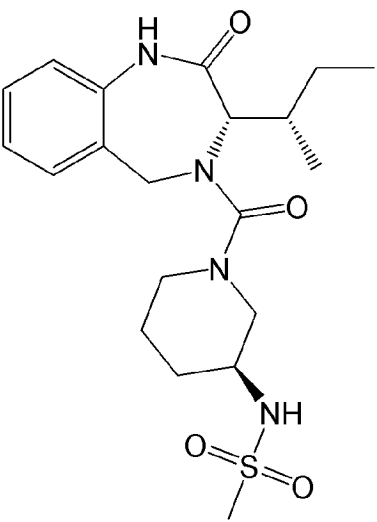
231		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
232		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((S)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
233		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-N-(пиперазин-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

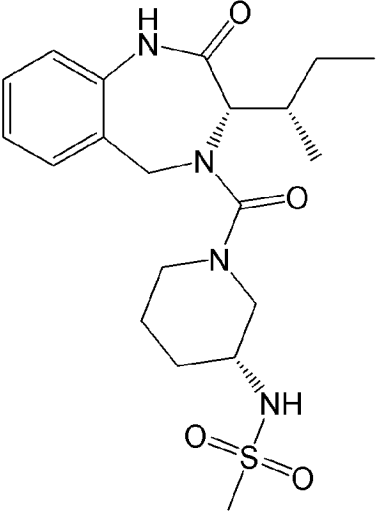
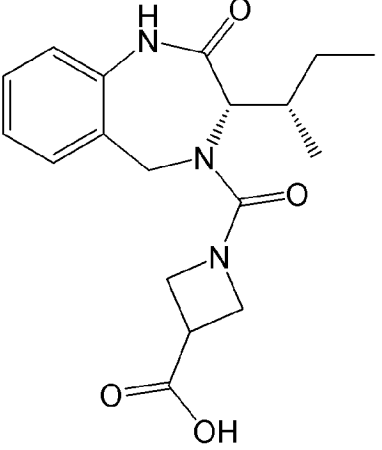
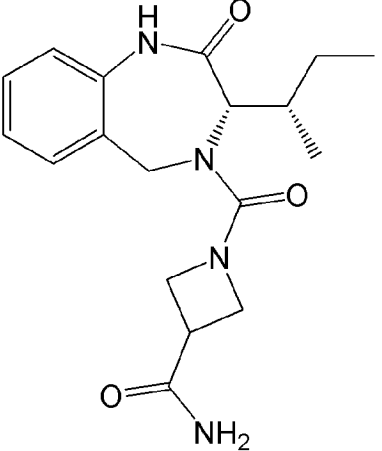
234		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
235		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
236		((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбонил)-L-пролин

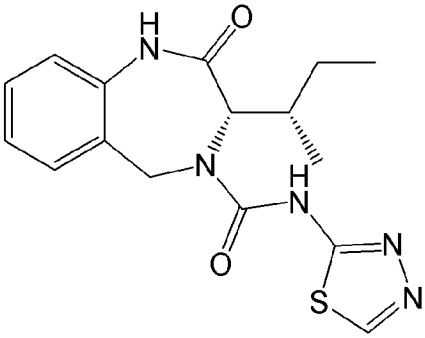
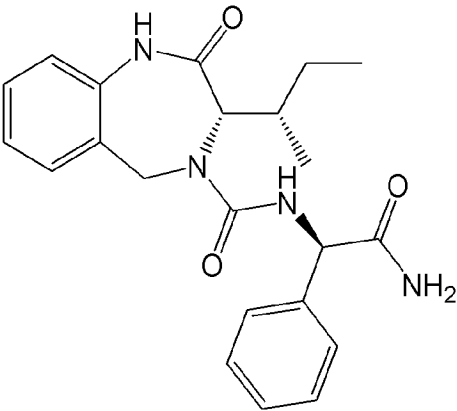
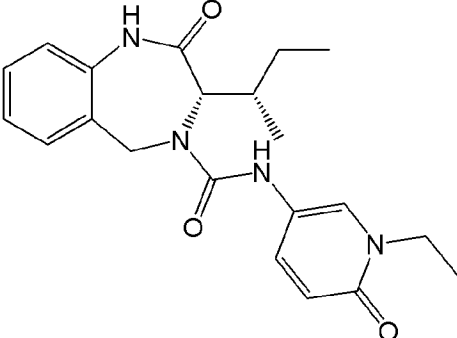
237		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-N-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
238		1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид
239		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

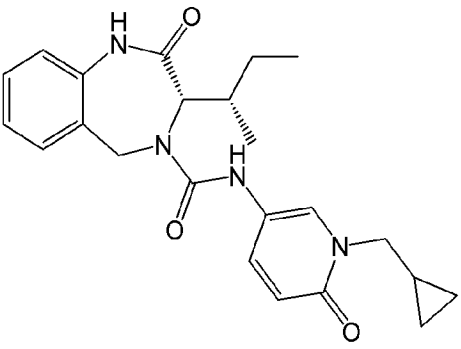
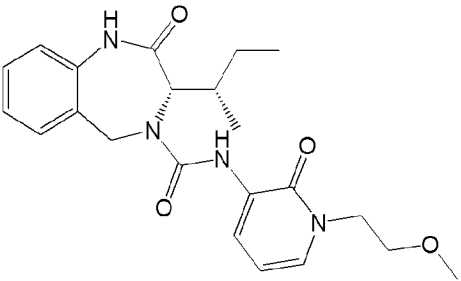
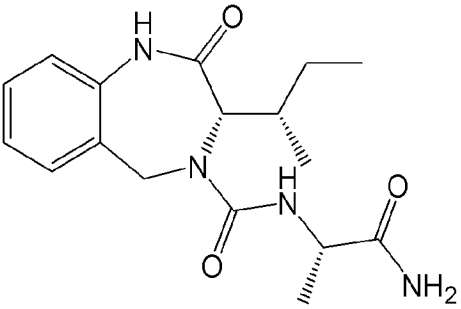
240		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
241		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-8-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
242		N-(1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамид

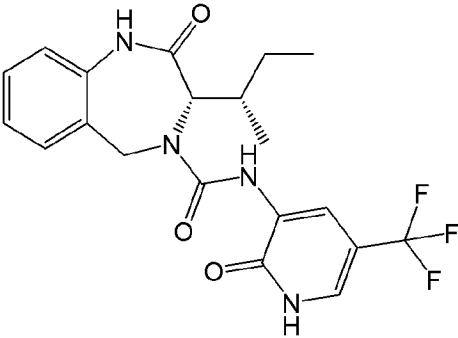
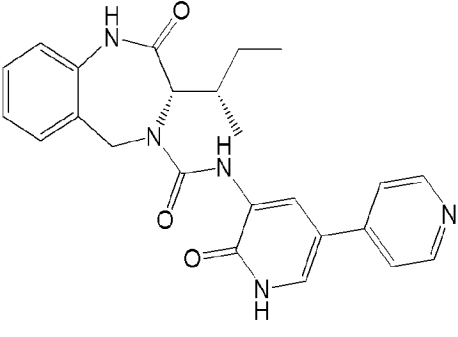
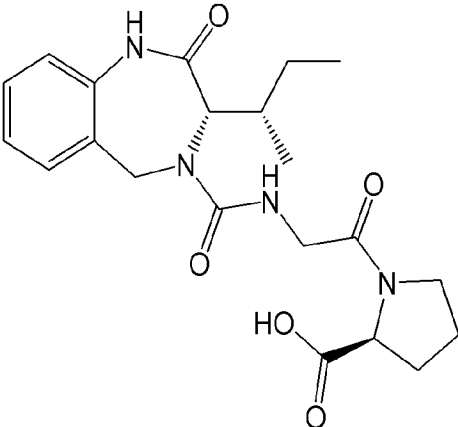
243		метил-4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат
244		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
245		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

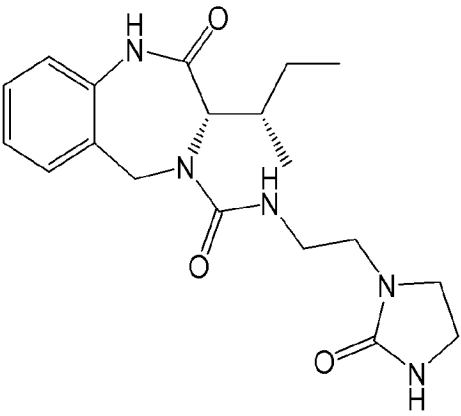
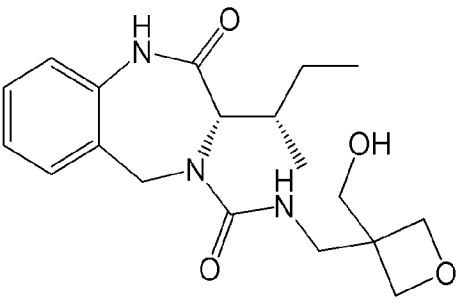
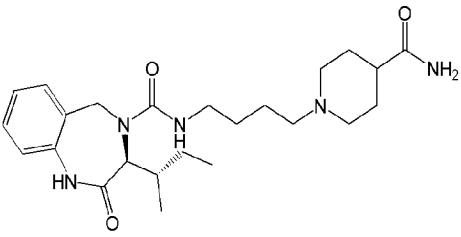
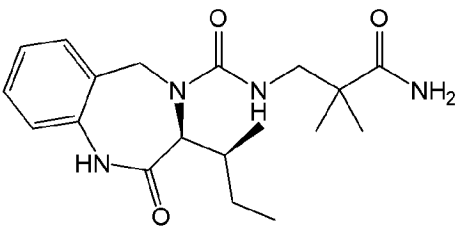
246		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
247		N-((S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

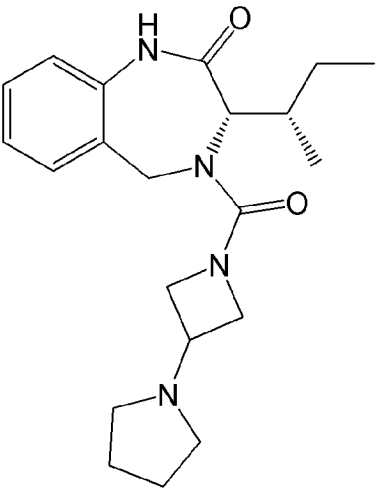
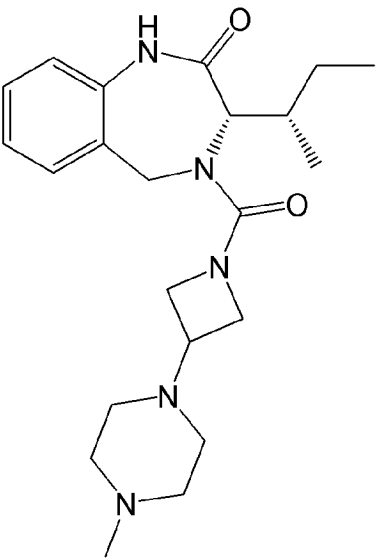
248		N-((R)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид
249		1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-карбоновая кислота
250		1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамид

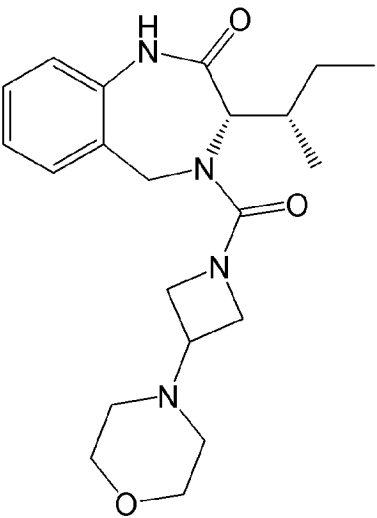
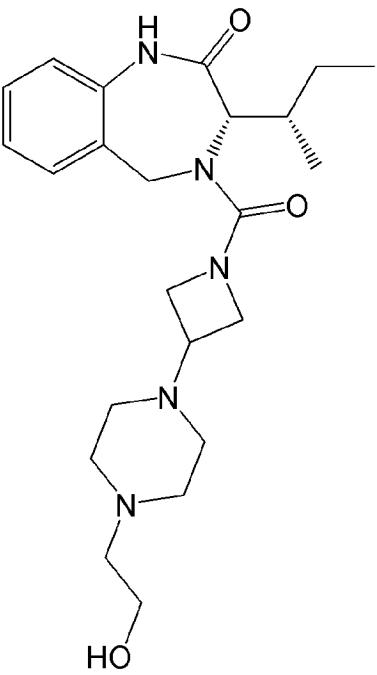
251		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
252		(S)-N-((R)-2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
253		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

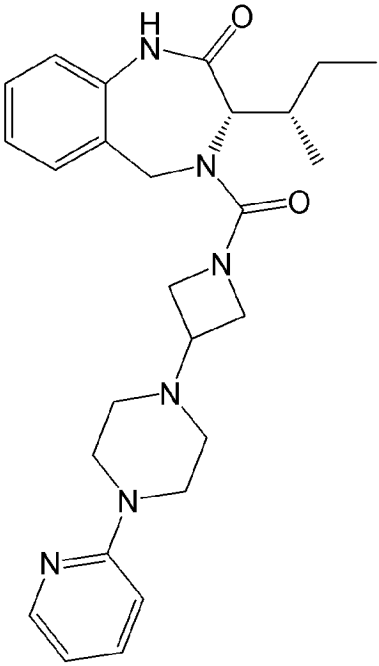
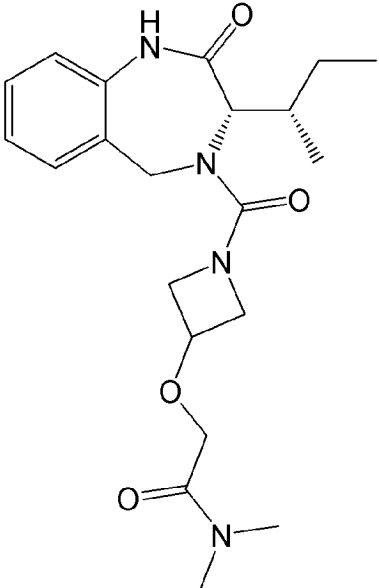
254		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
255		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
256		(S)-N-((S)-1-амино-1-оксопропан-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

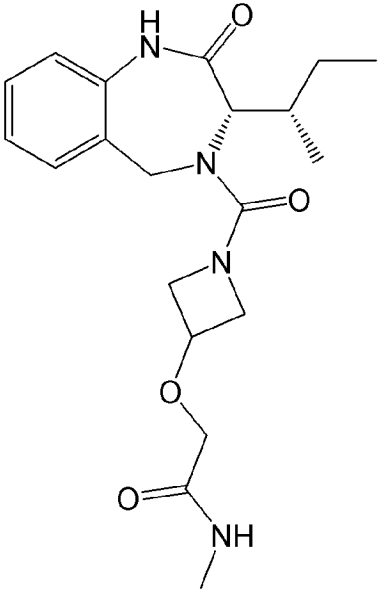
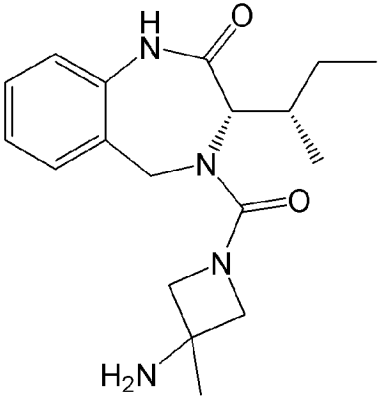
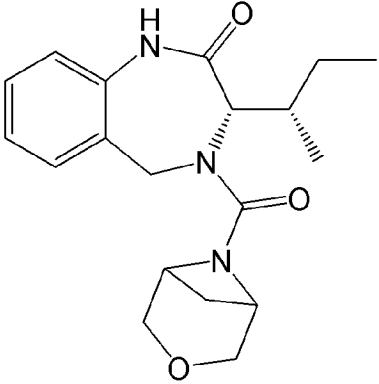
257		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(2-оксо-5-(трифторметил)- 1,2-дигидропиридин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
258		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'- бипиридин]-5-ил)-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
259		((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- 2,3,4,5-тетрагидро-1Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбонил)глицил-L-пролин

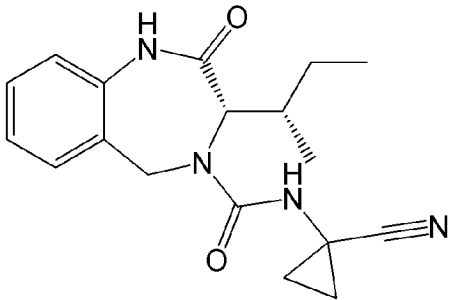
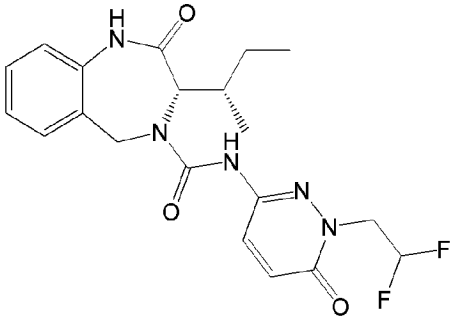
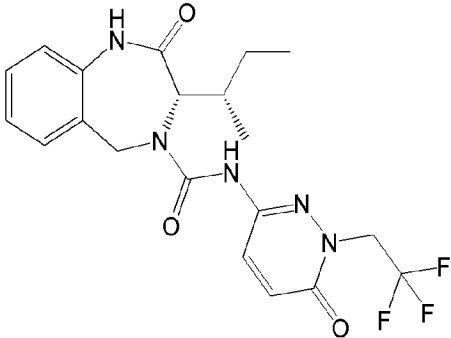
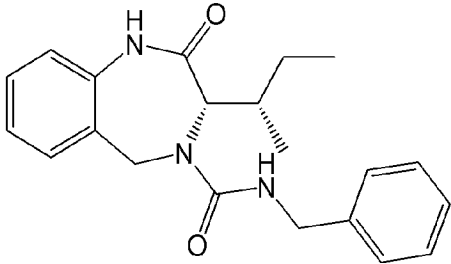
260		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
261		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
262		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(4-(4-карбамоилпиперидин-1-ил)бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
263		(S)-N-(3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

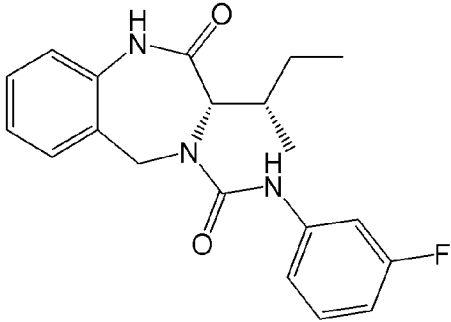
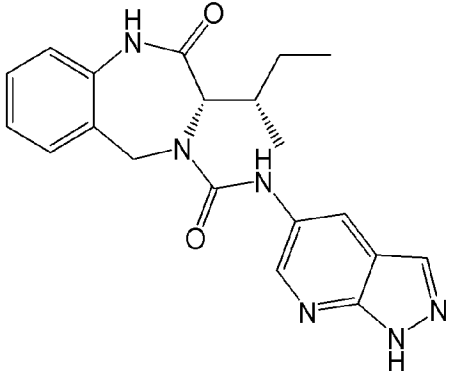
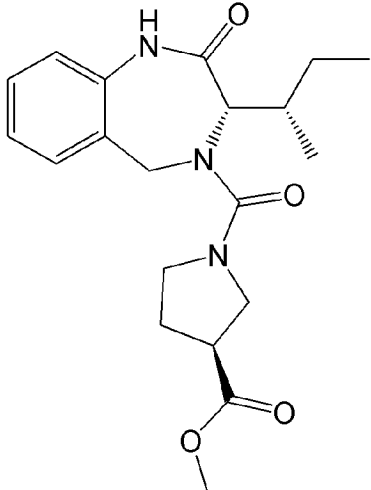
264		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
265		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

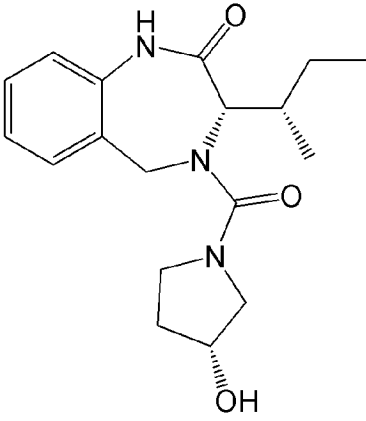
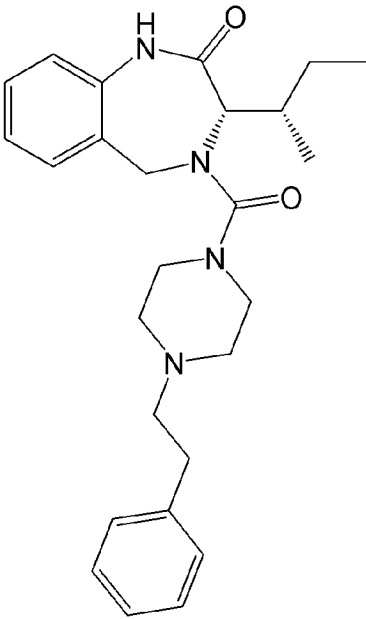
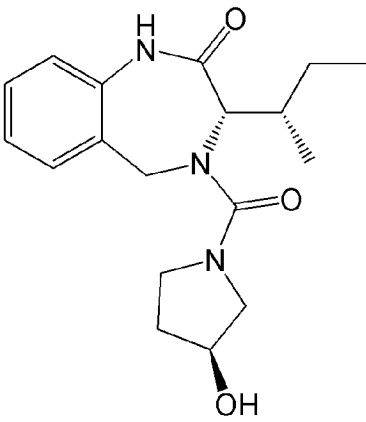
266		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-морфолиноазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
267		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

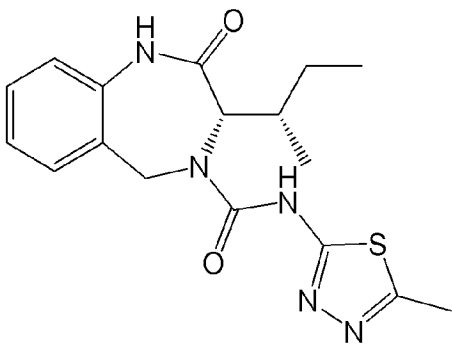
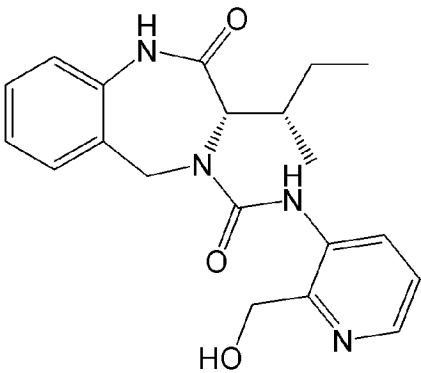
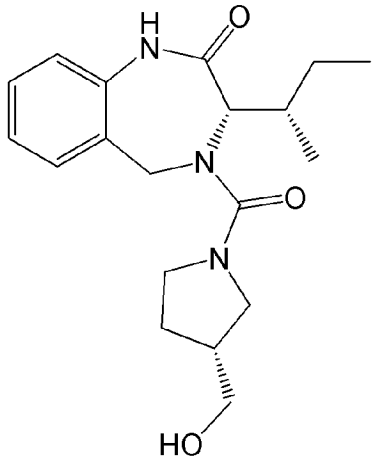
268		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
269		2-((1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-N,N-диметилацетамид

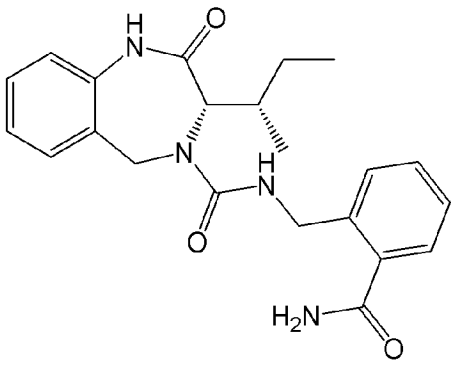
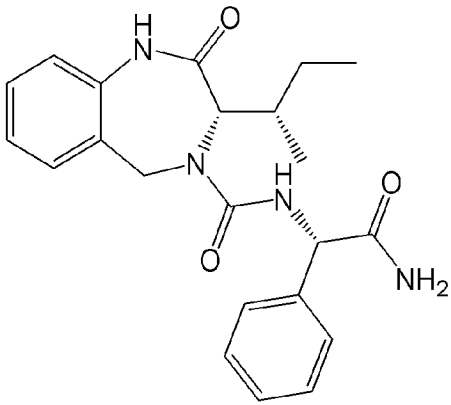
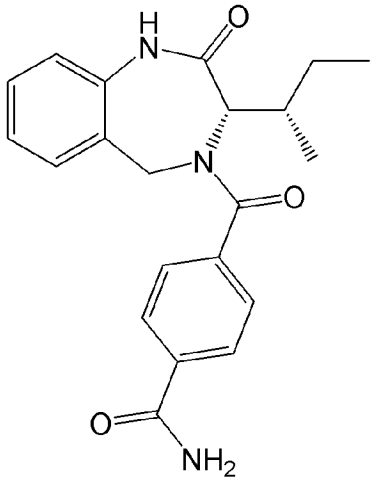
270		2-((1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-N-метилацетамид
271		(S)-4-(3-амино-3-метилазетидин-1-карбонил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
272		(3S)-4-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбонил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

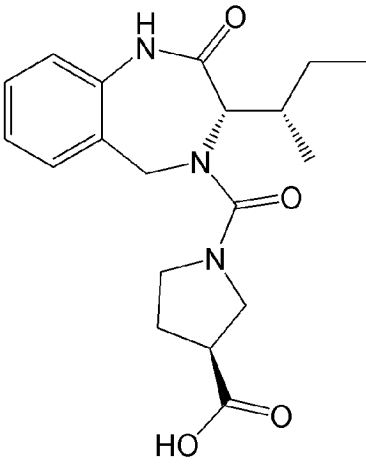
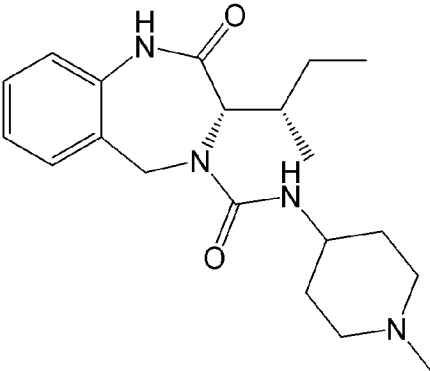
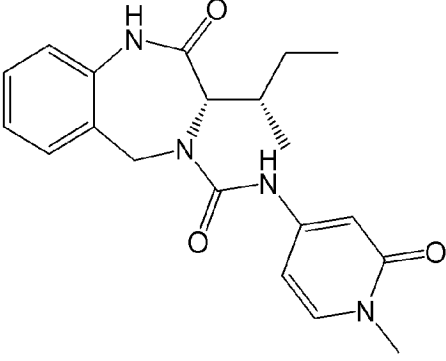
273		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1- цианоциклопропил)-2-оксо- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
274		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1- (2,2-дифторэтил)-6-оксо-1,6- дигидропиридазин-3-ил)-2- оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
275		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-(6-оксо-1-(2,2,2- трифторэтил)-1,6- дигидропиридазин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
276		(S)-N-бензил-3-((S)-втор- бутил)-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

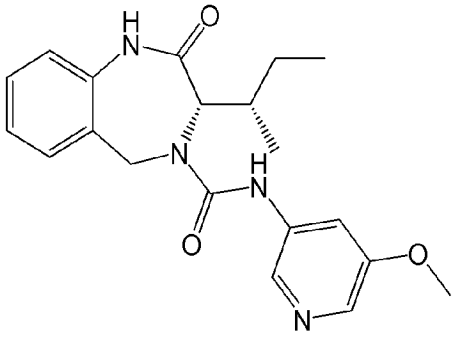
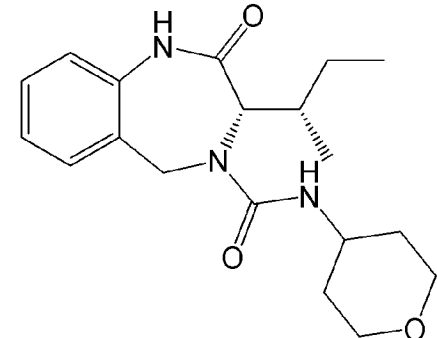
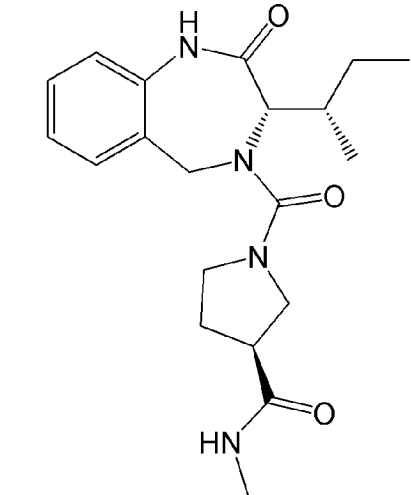
277		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
278		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
279		метил(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоксилат

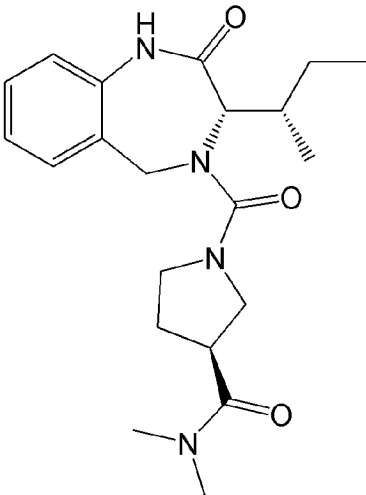
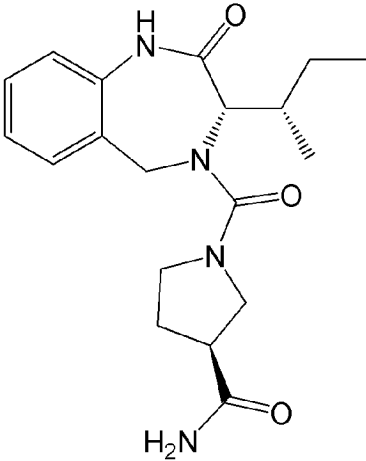
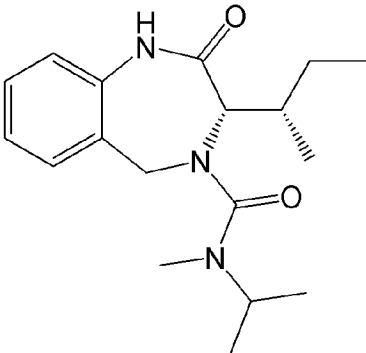
280		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
281		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-фенэтилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
282		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

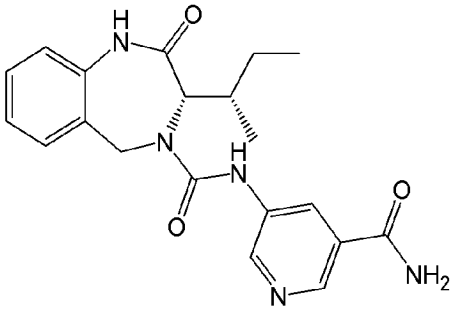
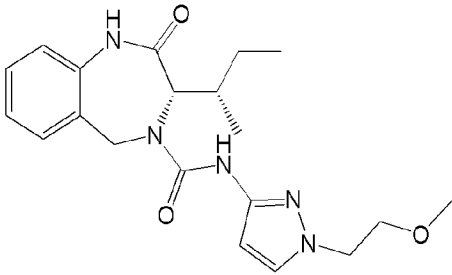
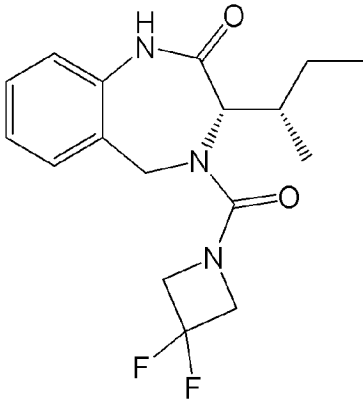
283		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
284		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
285		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

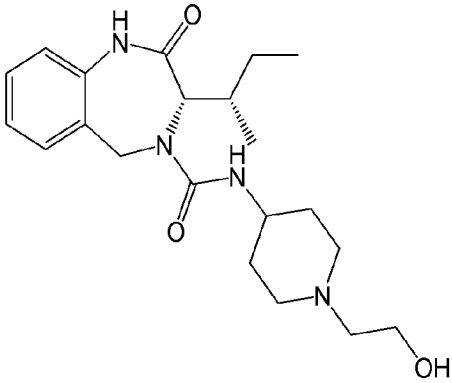
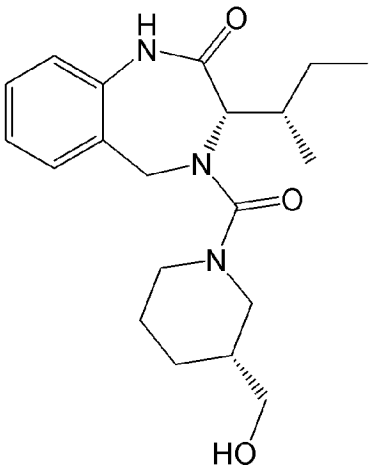
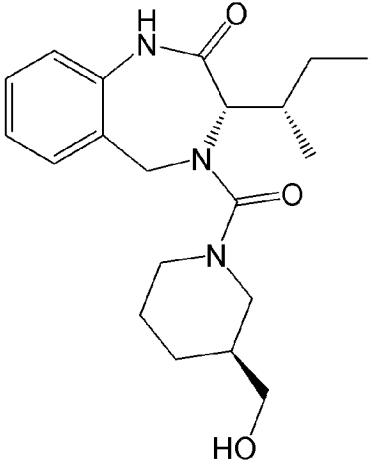
286		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(2-карбамоилбензил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
287		(S)-N-((S)-2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
288		4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)бензамид

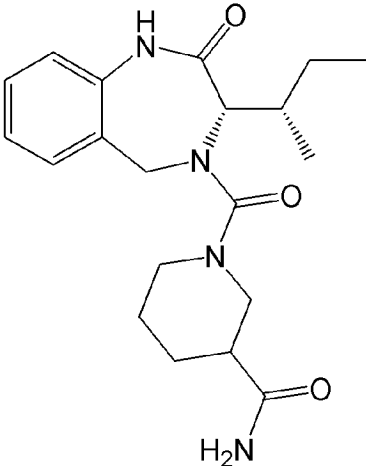
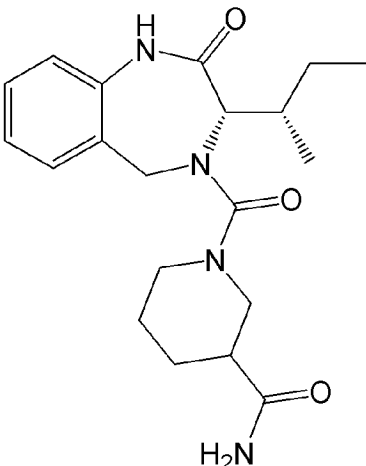
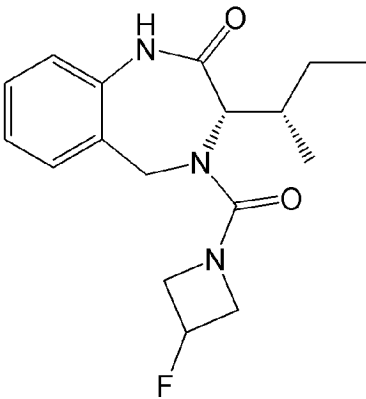
289		(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота
290		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
291		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

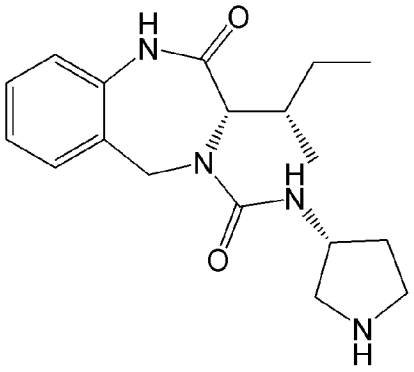
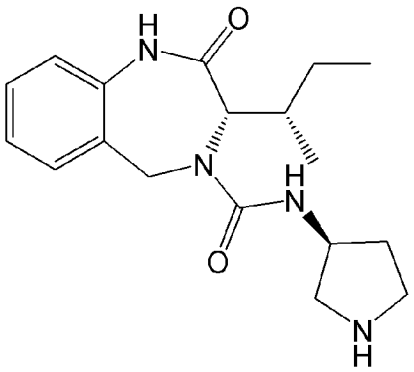
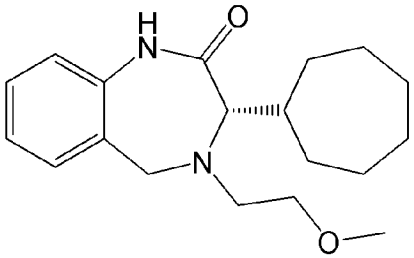
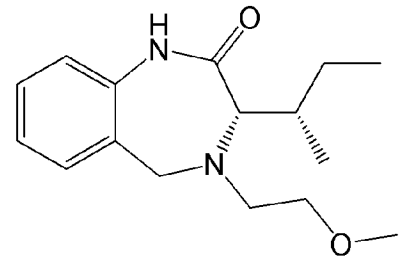
292		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
293		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
294		(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид

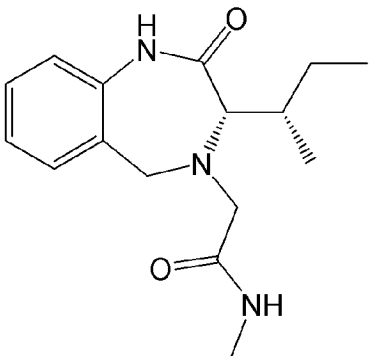
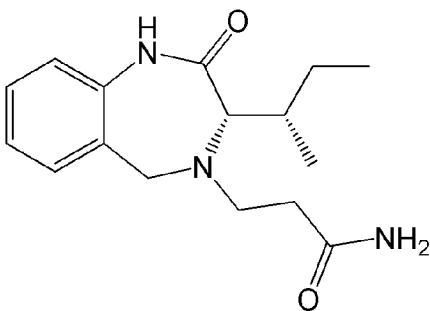
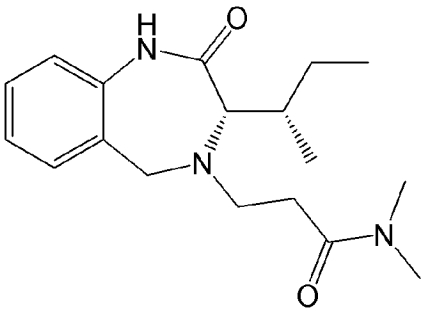
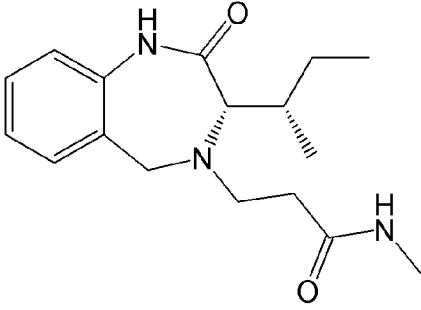
295		(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид
296		(S)-1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоксамид
297		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-изопропил-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

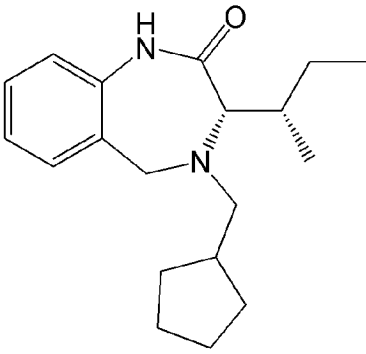
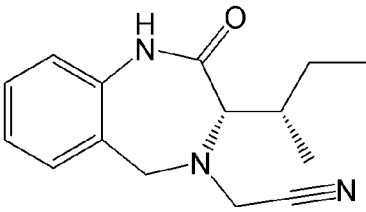
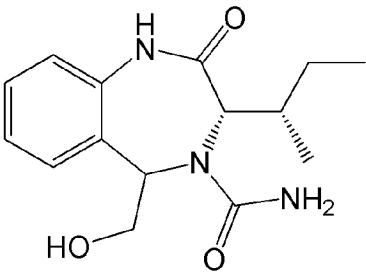
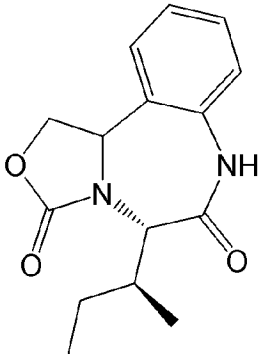
298		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
299		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
300		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он

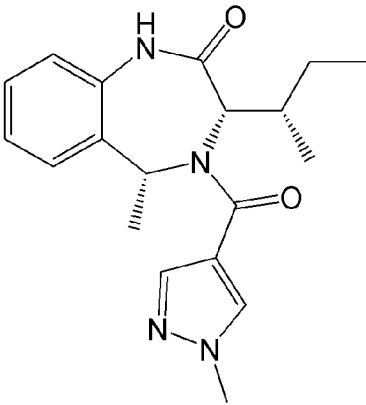
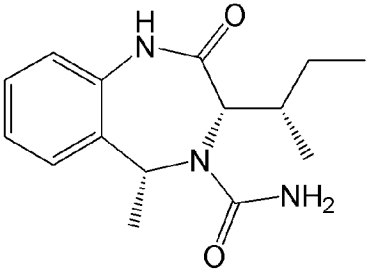
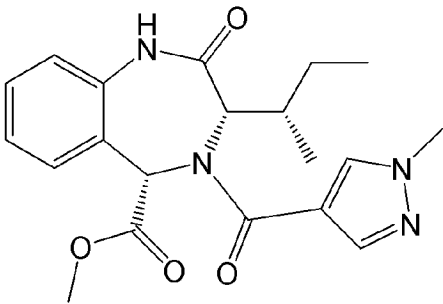
301		(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
302		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
303		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-((S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

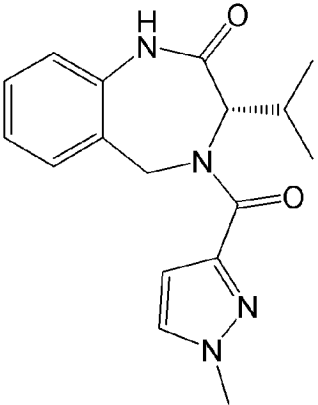
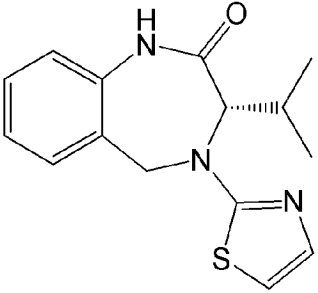
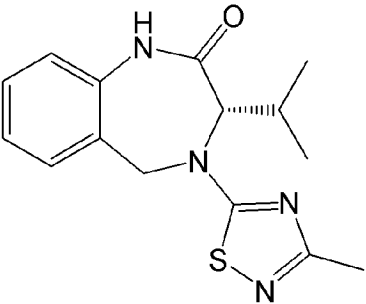
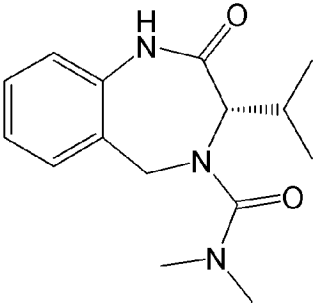
304		1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид
305		1-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид
306		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-фторазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он

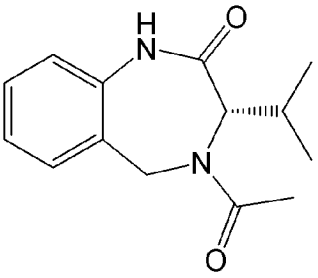
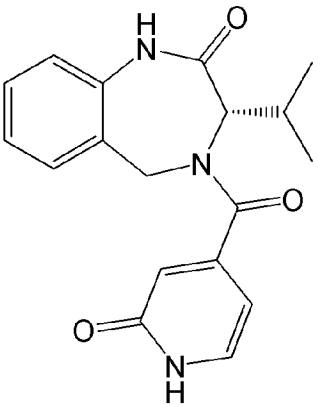
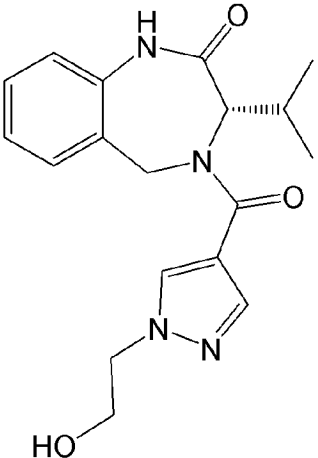
307		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((R)-пирролидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
308		(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо- N-((S)-пирролидин-3-ил)- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
309		(S)-3-циклогептил-4-(2- метоксиэтил)-1,3,4,5- тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
310		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2- метоксиэтил)-1,3,4,5- тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

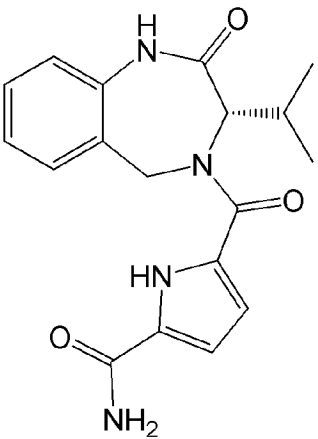
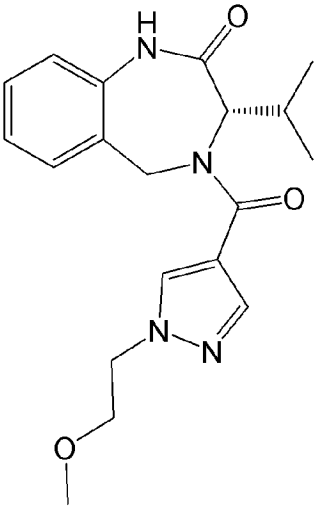
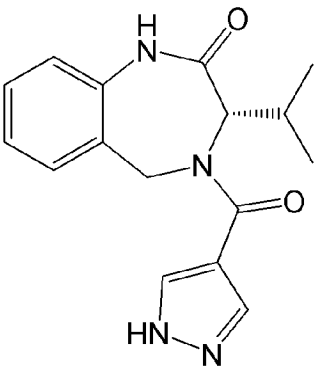
311		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-N-метилацетамид
312		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)пропанамида
313		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-N,N-диметилпропанамида
314		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-N-метилпропанамида

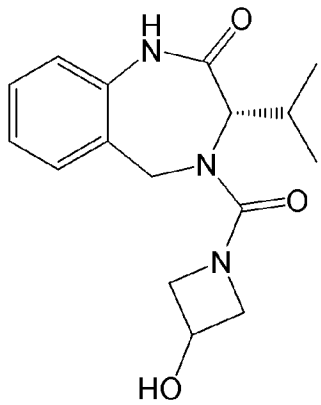
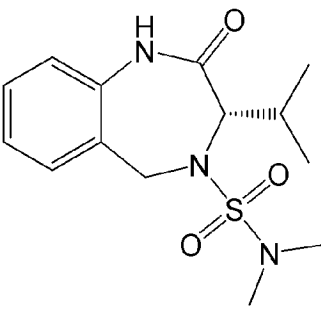
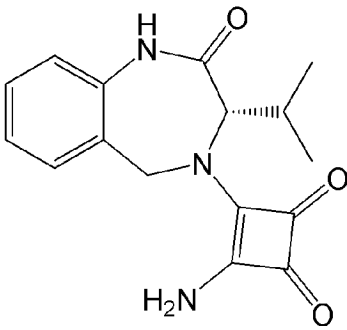
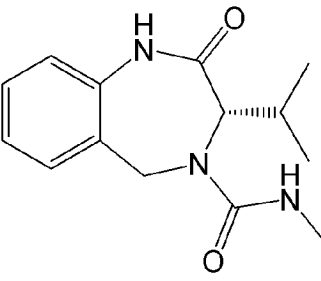
315		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(циклопентилметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он
316		2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)ацетонитрил
317		(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
318		(5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1H,3H-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5H)-дион

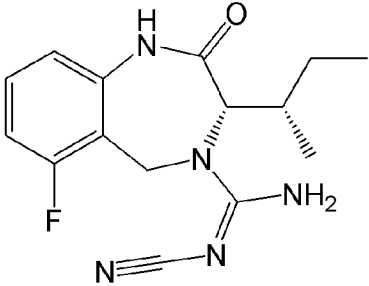
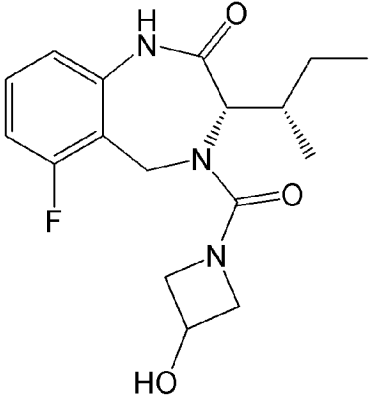
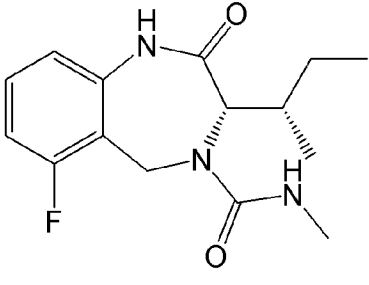
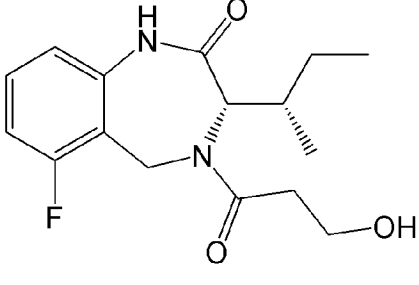
319		(3S,5R)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
320		(3S,5R)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксамид
321		метил(3S,5S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]diazепин-5-карбоксилат

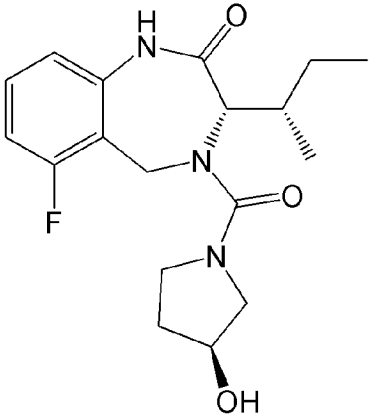
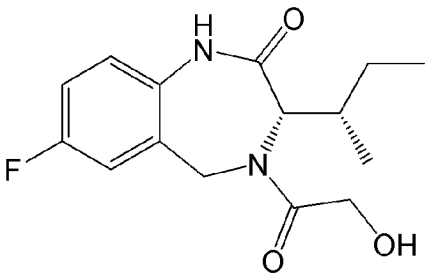
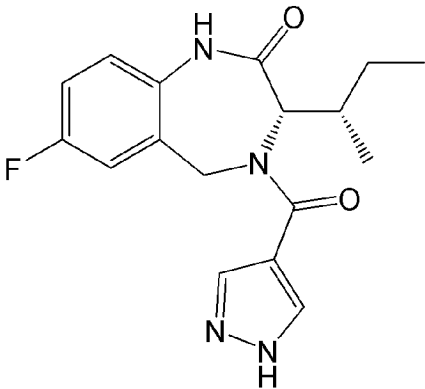
322		(S)-3-изопропил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
323		(S)-3-изопропил-4-(тиазол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
324		(S)-3-изопропил-4-(3-метил-1,2,4-тиадiazол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
325		(S)-3-изопропил-N,N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

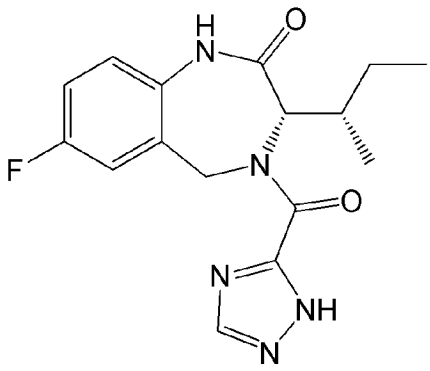
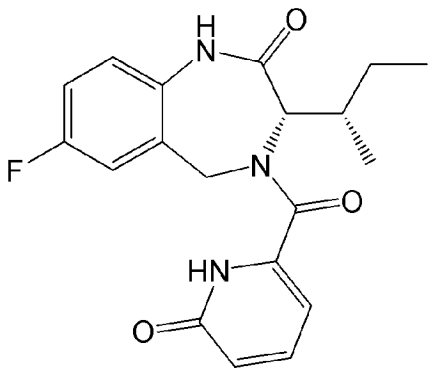
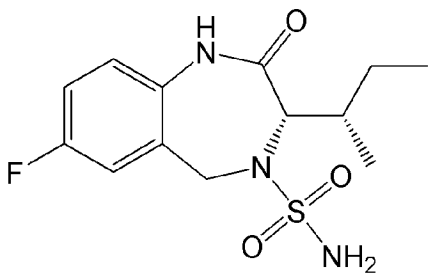
326		(S)-4-ацетил-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
327		(S)-3-изопропил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
328		(S)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

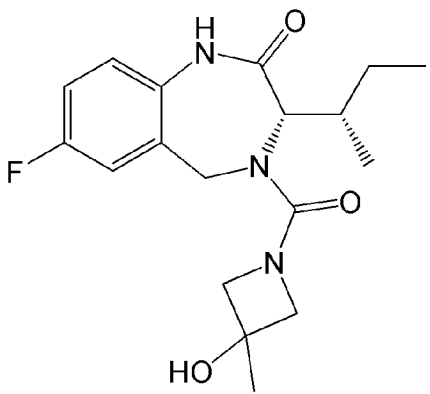
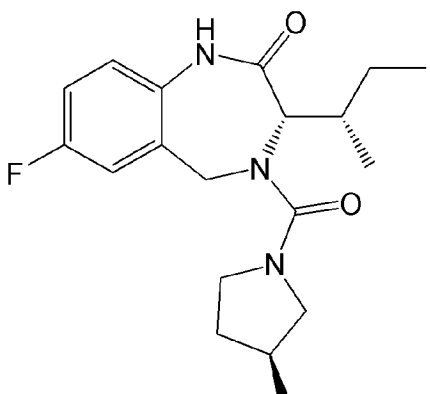
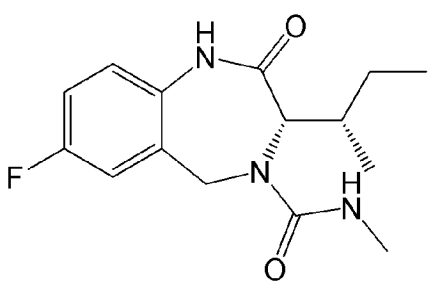
329		(S)-5-(3-изопропил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиррол-2-карбоксамид
330		(S)-3-изопропил-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
331		(S)-3-изопропил-4-(1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

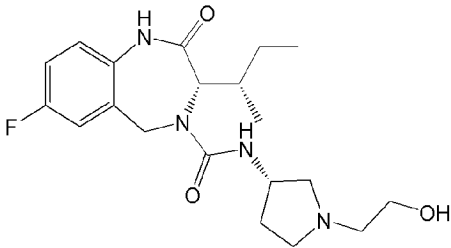
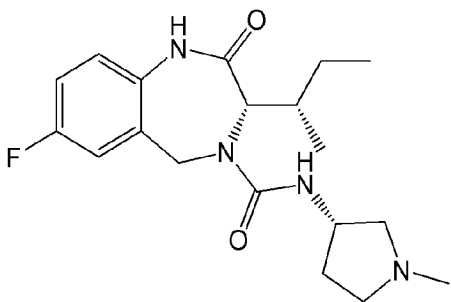
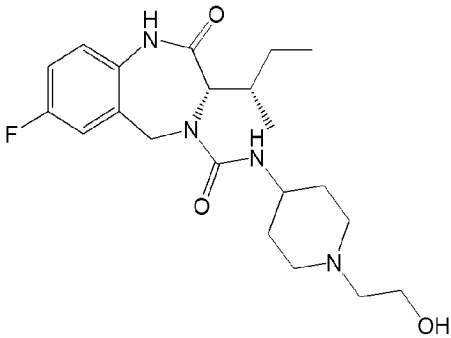
332		(S)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
333		(S)-3-изопропил-N,N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-сульфонамид
334		(S)-3-амино-4-(3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион
335		(S)-3-изопропил-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

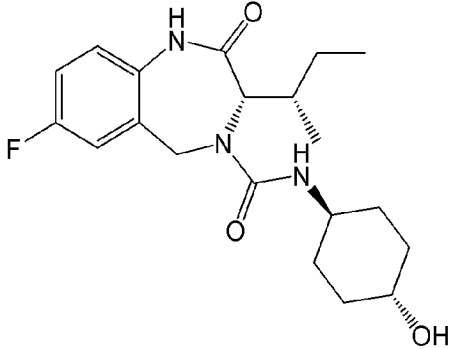
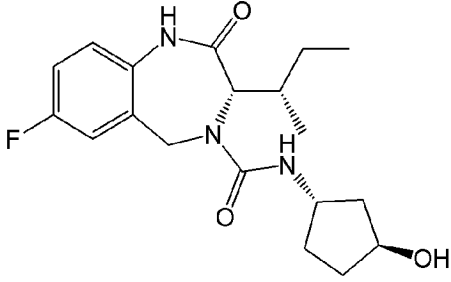
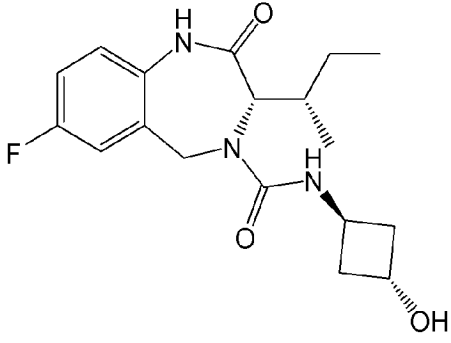
336		(S,Z)-3-((S)-втор-бутил)-N'- циано-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксимидамид
337		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор- 4-(3-гидроксиазетидин-1- карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро- 2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
338		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор- N-метил-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]diazепин-4- карбоксамид
339		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор- 4-(3-гидроксипропаноил)- 1,3,4,5-тетрагидро-2Н- бензо[е][1,4]diazепин-2-он

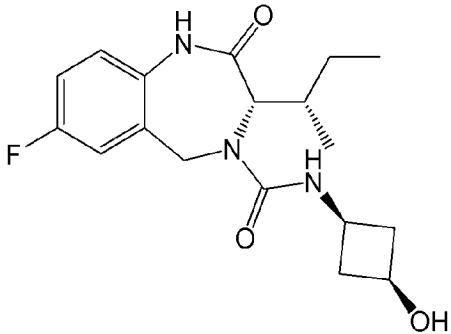
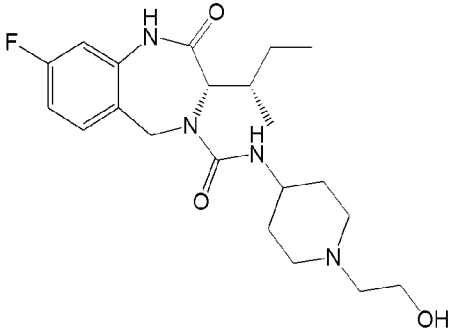
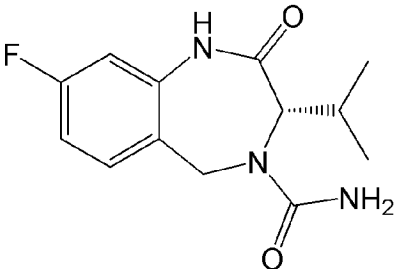
340		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
341		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
342		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он

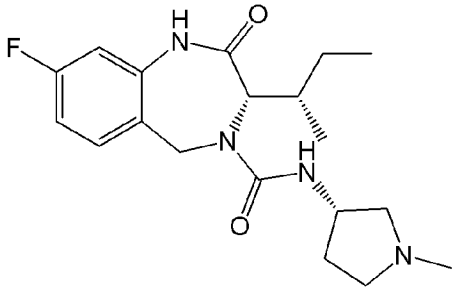
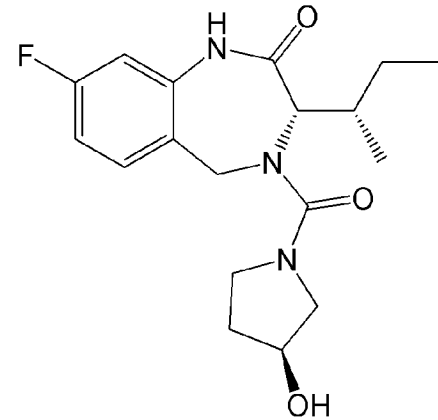
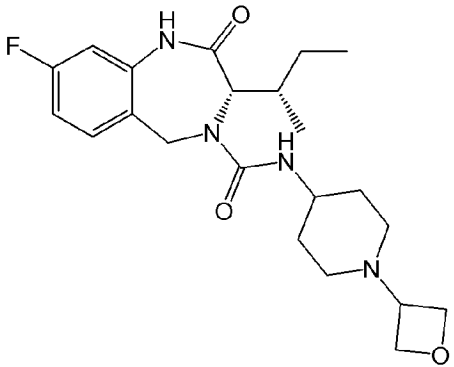
343		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
344		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он
345		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]diazепин-4-сульфонамид

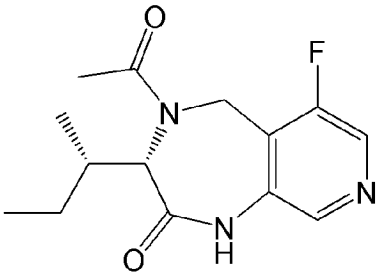
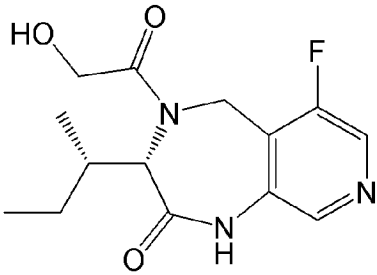
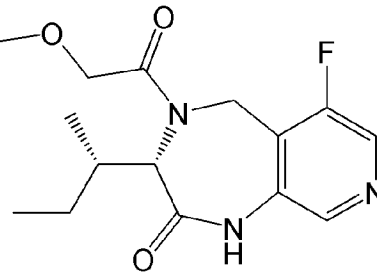
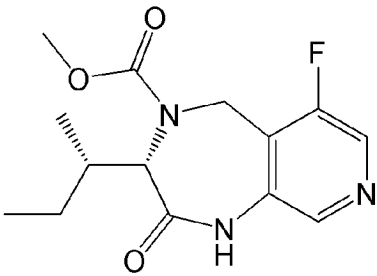
346		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
347		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
348		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

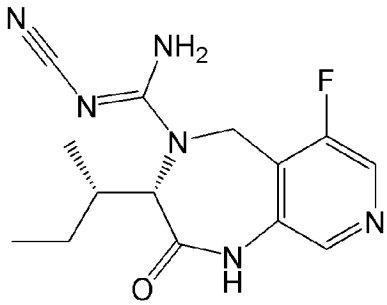
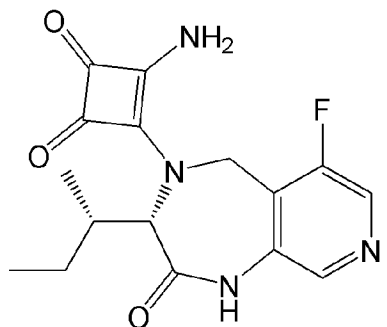
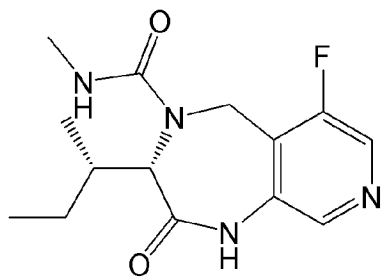
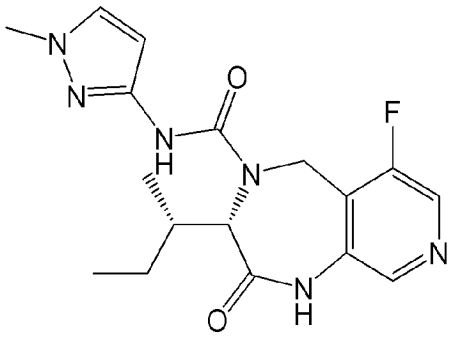
349		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((S)-1-(2- гидроксиэтил)пирролидин-3- ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро- 4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
350		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((S)-1-метилпирролидин-3- ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро- 4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
351		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-(1-(2- гидроксиэтил)пиперидин-4- ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро- 4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

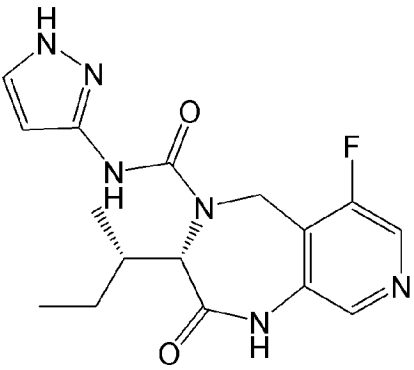
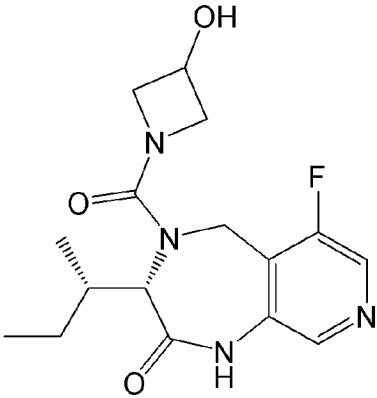
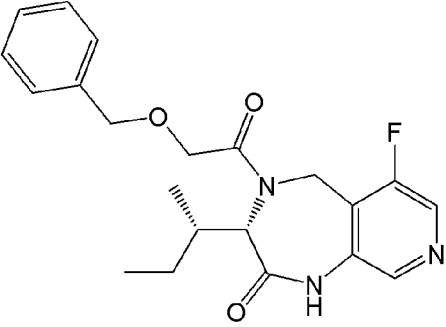
352		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((1r,4S)-4- гидроксицилогексил)-2-оксо- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
353		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((1S,3S)-3- гидроксициклопентил)-2-оксо- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
354		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((1r,3S)-3- гидроксициклобутил)-2-оксо- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

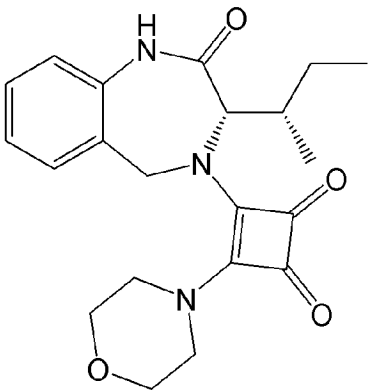
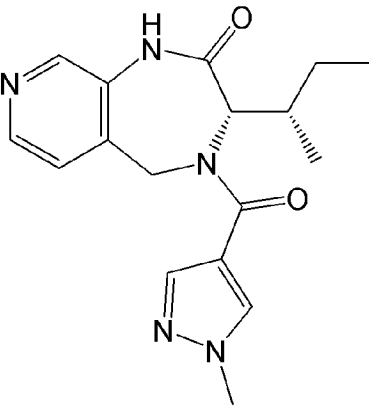
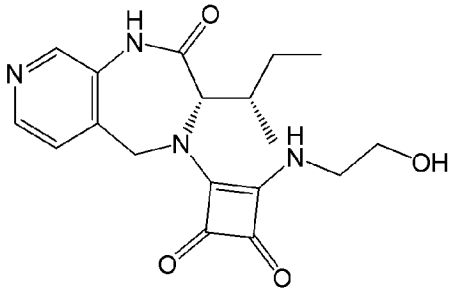
355		(S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор- N-((1s,3R)-3- гидроксициклобутил)-2-оксо- 1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
356		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор- N-(1-(2- гидроксиэтил)пиперидин-4- ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро- 4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид
357		(S)-8-фтор-3-изопропил-2- оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н- бензо[е][1,4]дiazепин-4- карбоксамид

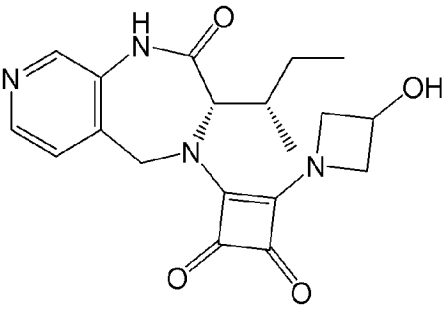
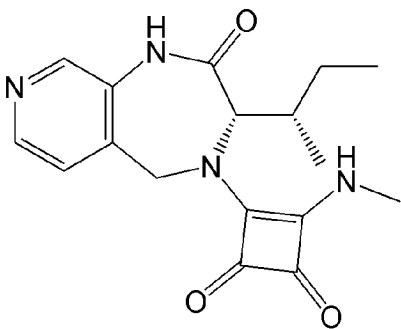
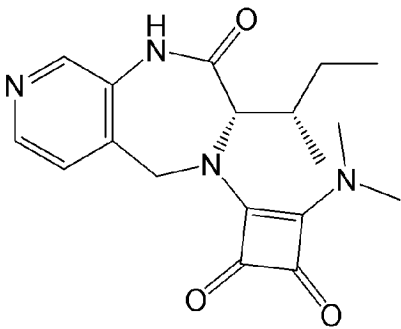
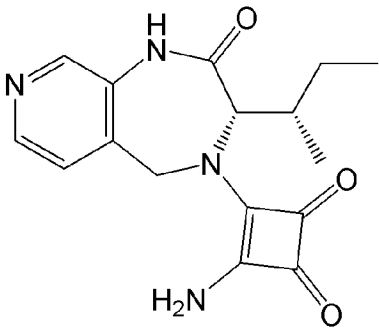
358		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
359		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-4-((S)-3-гидрокси-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он
360		(S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

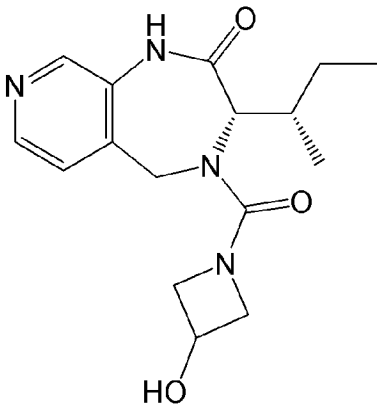
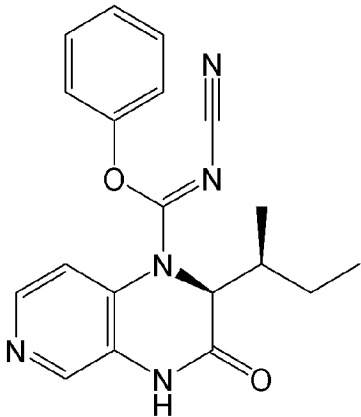
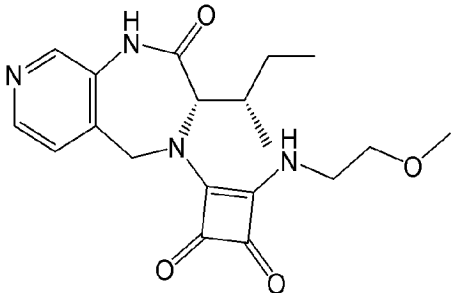
361		(S)-4-ацетил-3-((S)-втор- бутил)-6-фтор-1,3,4,5- тетрагидро-2H-пиридо[3,4- е][1,4]дiazепин-2-он
362		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор- 4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5- тетрагидро-2H-пиридо[3,4- е][1,4]дiazепин-2-он
363		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор- 4-(2-метоксиацетил)-1,3,4,5- тетрагидро-2H-пиридо[3,4- е][1,4]дiazепин-2-он
364		метил(S)-3-((S)-втор-бутил)-6- фтор-2-оксо-1,2,3,5- тетрагидро-4H-пиридо[3,4- е][1,4]дiazепин-4-карбоксилат

365		(S,E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксимид
366		3-амино-4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион
367		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
368		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид

369		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-N-(1H-пиразол-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид
370		(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он
371		(S)-4-(2-(бензилокси)ацетил)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он

372		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-морфолиноциклобут-3-ен-1,2-дион
373		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он
374		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион

375		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион
376		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(метиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
377		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(диметиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
378		3-амино-4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион

379		(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он
380		фенил(S,Z)-2-((S)-втор-бутил)-N-циано-3-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2H)-карбимидат
381		3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-метоксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион

[0133] В некоторых вариантах любое из описанных в данном документе соединений, такое как соединение формулы (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D) или любая его вариация, или соединение таблицы 2 может быть дейтерировано (например, атом водорода заменен атомом дейтерия). В некоторых из этих вариаций соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области.

[0134] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропанамида;

3-(втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-(втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)ацетамида;

3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

7-(втор-бутил)-6-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-8-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,2-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

5-(втор-бутил)-3-гидрокси-5Н-бензо[f]имидазо[1,5-d][1,4]дiazепин-6(7Н)-она;

4-ацетил-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-глицил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

метил-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксилата;

3-(втор-бутил)-N'-циано-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

метил(амино(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)метилен)карбамата;

3-(втор-бутил)-4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она;

4-(5-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она;

3-(втор-бутил)-4-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-сульфонамида;

4-ацетил-3-циклогексил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-циклогексил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоацетамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(тиазол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(втор-бутил)-7,11b-дигидро-1Н,3Н-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5Н)-диона;

3-(втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4,5-дикарбоксамид;

3-изопропил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-8-фтор-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-8-фтор-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-9-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидрокси-1Н-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-амино-4-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(5-амино-4-метоксипиримидин-2-ил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1,3,5-триазин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-5,5-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

N'-циано-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-6-хлор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

6-бром-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-6-циклопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

4-ацетил-3-(втор-бутил)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(1Н-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N'-циано-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-хлор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-7-циклопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-8-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-8-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-9-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-9-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]diazепин-4-карбоксимидамида;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбонил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(2-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N'-циано-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбоксимидамида;

3-изопропил-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-((4-фторфенил)сульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-сульфонамида;

4-ацетил-3-циклогептил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-циклогексил-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]diazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(пиридин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]diazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-2-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(1H-имидазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1H-пиразол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(пиразин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиразин-2-карбоксамида;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтан-1-сульфонамида;

3-(втор-бутил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N'-(метилсульфонил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

N-(амино(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)метил)ацетамида;

3-(втор-бутил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(3-амино-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(5-амино-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-((2-метоксиэтил)сульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-сульфонамида;

3-циклобутил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-циклобутил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-циклопентил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-циклогексил-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(3-циклогексил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)бензамида;

4-(4-(1Н-пиразол-1-ил)бензоил)-3-циклогексил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-циклогексил-4-(3-метоксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-циклогексил-4-(фуран-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-оксо-3-(пентан-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-4-(метиламино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-4-(диметиламино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-

4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонитрила;

3-(втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-2,2-диметил-3-оксопропанамида;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-1,2,4-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиколинамида;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1Н-имидазол-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(5-оксопирролидин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)никотинамида;

этил-5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата;

3-(втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксипропил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-оксоиндолин-6-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты;

3-(втор-бутил)-4-(2-оксоиндолин-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксамида;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-(4-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамида;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида;

5-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(пролил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(D-пролил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(5-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1Н-пиррол-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(5-амино-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

- 3-(втор-бутил)-4-(2-гидрокси-3-метилбутаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 1-(3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-карбоксамида;
- 1-(3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-карбоксамида;
- 3-(2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-1-ил)пропанамида;
- 3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(пиридазин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(пиримидин-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(пиридазин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(1-метил-5-оксопирролидин-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- Н-(2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтил)ацетамида;
- Н-(1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)ацетамида;
- 4-(ацетил-D-пролил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- Н-(1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-1-оксопропан-2-ил)ацетамида;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(1-(бензилокси)этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 2-(2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтокси)бензамида;
- Н-(6-ацетамидопиридин-3-ил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

N-(2-амино-2-оксоэтил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

N-(3-амино-3-оксопропил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

N-(2-ацетамидоэтил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-уреидоэтил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-(метилсульфинил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-оксопиперидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(6-оксопиперидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-сульфамоилэтил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(пиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

N-(2-амино-2-оксоэтил)-3-(втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-оксопиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-метилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-метил-2-оксо-N-(пиразин-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-пролина;

3-(втор-бутил)-N-метил-N-((2-метилоксазол-4-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-метил-N-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-8-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

N-(1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамида;

метил-4-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата;

3-(втор-бутил)-4-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

N-(1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида;

N-(1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

N-(2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

N-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-оксо-5-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(6-оксо-1,6-дигидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)глицил-пролина;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N-(4-(4-карбамоилпиперидин-1-ил)бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

- N-(3-амино-2,2-диметил-3-оксопропил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-морфолиноазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 2-((1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-N, N-диметилацетамида;
- 2-((1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-N-метилацетамида;
- 4-(3-амино-3-метилазетидин-1-карбонил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 4-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбонил)-3-(втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-N-(1-цианоциклопропил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- 3-(втор-бутил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- 3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(6-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- N-бензил-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- 3-(втор-бутил)-N-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- 3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;
- метил-1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоксилата;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(4-фенэтилпиперазин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;
- 3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(2-карбамоилбензил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

N-(2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

4-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)бензамид;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

3-(втор-бутил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пирролидин-3-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-изопропил-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамид;

3-(втор-бутил)-4-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамида;

1-(3-(втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)пиперидин-3-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-4-(3-фторазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-2-оксо-N-(пирролидин-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-циклогептил-4-(2-метоксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-4-(2-метоксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-N-метилацетамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)пропанамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-N-метилпропанамида;

3-(втор-бутил)-4-(циклопентилметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

2-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)ацетонитрила;

3-(втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

5-(втор-бутил)-7,11b-дигидро-1Н,3Н-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5Н)-диола;

3-(втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

метил-3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[1,4]дiazепин-5-карбоксилата;

3-изопропил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-4-(тиазол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-

бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

4-ацетил-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-4-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

5-(3-изопропил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбонил)-1H-пиррол-2-карбоксамида;

3-изопропил-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-4-(1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-изопропил-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-сульфонамида;

3-амино-4-(3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-изопропил-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-N'-циано-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(3-гидроксипропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-5-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-сульфонамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(4-гидроксициклогексил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(3-гидроксициклопентил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(3-гидроксициклобутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-7-фтор-N-(3-гидроксициклобутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-8-фтор-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

8-фтор-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-8-фтор-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-8-фтор-4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-8-фтор-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

4-ацетил-3-(втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(2-метоксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

метил-3-(втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксилата;

3-(втор-бутил)-N'-циано-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида;

3-амино-4-(3-(втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-6-фтор-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-N-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-N-(1Н-пиразол-3-ил)-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида;

3-(втор-бутил)-6-фтор-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

4-(2-(бензилокси)ацетил)-3-(втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[1,4]дiazепин-4-ил)-4-морфолиноциклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-гидроксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(метиламино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(диметиламино)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-амино-4-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона;

3-(втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она;

фенил-2-(втор-бутил)-N-циано-3-оксо-3,4-дигидропиридо[3,4-b]пиразин-1(2Н)-карбимида; и

3-(3-(втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-ил)-4-((2-метоксиэтил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диона,

или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, где: Также в данном документе предложены, где применимо, любые и все стереоизомеры соединений, изображенных в данном документе, включая геометрические изомеры (например, цис/транс-изомеры или E/Z-изомеры), энантиомеры, диастереомеры или их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси.

[0135] Любая формула, приведенная в данном документе, такая как формула (I),

(II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), предназначены для обозначения соединений, имеющих структуру, изображенную структурной формулой, а также определенные варианты или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в данном описании, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в данном документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм, и их смесей в любом соотношении. Когда соединение Таблицы 2 изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предоставлена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Например, когда соединение из Таблицы 2 имеет стереоцентр, который имеет стереохимическую конфигурацию «S», в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, причем данный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R». Аналогичным образом, когда соединение из Таблицы 2 имеет стереоцентр, который находится в «R»-конфигурации, в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в «S» стереохимической конфигурации. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «S» и «R». Кроме того, если соединение из Таблицы 2 имеет два или более стереоцентра, также предложены любые энантиомеры или диастереомеры соединения. Например, если соединение из Таблицы 2 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 2 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 2 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Аналогично, если соединение из Таблицы 2 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «S»,

соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е., *цис* и *транс* изомеры), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и кристаллических форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

[0136] Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в данном документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в данном документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в данном документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду или субъекту.

[0137] Соединения, изображенные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в данном документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несолевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли соединений, предложенных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

[0138] В одной вариации соединения данного изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму или субъекту. В другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в существенно чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другой вариации предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанной в данном документе.

[0139] Любая вариация или вариант осуществления X^1 , X^2 , R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^h , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^s , R^t , R^u , R^v и R^w , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любыми другими вариациями или вариантами осуществления X^1 , X^2 , R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^h , R^i , R^j , R^k , R^m , R^n , R^p , R^q , R^s , R^t , R^u , R^v и R^w , точно так же, как если бы каждая комбинация была описана индивидуально и специально.

[0140] Другие варианты осуществления будут очевидны для специалистов в данной области техники из следующего подробного описания.

[0141] В контексте данного документа, когда любая переменная встречается в

химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

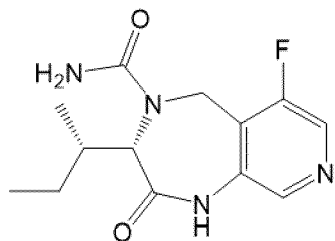
[0142] Формула (I) включает в себя все ее подформулы. Например, формула (I) включает соединения (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или их стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных.

[0143] Названия соединений 1-381, представленные в настоящем документе, как проиллюстрировано в таблице 2 и примерах 1-57, предоставлены программным обеспечением ChemInnovation Chem 4d версии 7.5.0.0. Названия промежуточных соединений 1.1-10.0, как проиллюстрировано в примерах A-J, предоставлены ChemBioDraw Professional 15.0. Специалисту в данной области должно быть понятно, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных систем номенклатуры и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

[0144] Также в данном документе предложена аморфная форма соединения 10.

Кристаллические формы

[0145] В одном аспекте в данном документе предложены кристаллические формы соединения 10, соединения, имеющего структуру, проиллюстрированную ниже,



Соединение 10.

[0146] Кристаллические формы могут обладать такими свойствами, как биодоступность и стабильность при определенных условиях, которые подходят для медицинского или фармацевтического применения.

[0147] Кристаллическая форма соединения 10 может обеспечивать преимущества биодоступности и стабильности и может подходить для применения в качестве активного агента в фармацевтической композиции. Изменения в кристаллической структуре фармацевтического лекарственного вещества могут влиять на скорость растворения (что может влиять на биодоступность и *т.д.*), технологичность (*например*, простоту обращения, простоту очистки, способность постоянно готовить дозы известной концентрации и *т.д.*) и стабильность (*например*, термическая стабильность, срок годности (включая устойчивость к разложению) и *т.д.*) фармацевтического лекарственного препарата. Такие вариации могут повлиять на способы приготовления или составления

фармацевтических композиций в различных дозировках или формах доставки, таких как твердые лекарственные формы для перорального применения, включая таблетки и капсулы. По сравнению с другими формами, такими как некристаллические или аморфные формы, кристаллические формы могут обеспечивать желаемую или подходящую гигроскопичность, контроль размера частиц, скорость растворения, растворимость, чистоту, физическую и химическую стабильность, технологичность, выход, воспроизводимость и/или контроль процесса. Таким образом, кристаллические формы соединения 10 могут обеспечивать преимущества улучшения производственного процесса активного агента или стабильности или возможности хранения формы лекарственного препарата активного агента или наличия подходящей биодоступности и/или стабильности в качестве активного агента.

[0148] Было обнаружено, что использование определенных условий, таких как использование разных растворителей и/или температур, приводит к получению различных кристаллических форм соединения 10, включая кристаллические формы I и II, описанные в данном документе, которые могут проявлять одну или более благоприятных характеристик, описанных в данном документе. Способы получения кристаллических форм, описанные в данном документе, и характеристика данных кристаллических форм более подробно описаны ниже.

Форма I

[0149] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма I соединения 10.

[0150] В некоторых вариантах осуществления форма I имеет рентгенограмму пРСА, по существу как проиллюстрировано на ФИГ. 1А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для формы I при использовании пРСА, проиллюстрированы в таблице 3.

Таблица 3: пики пРСА формы I

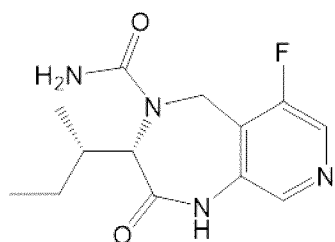
Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	Интенсивность (%)	Угол ($^{\circ}$ 2 θ)	Интенсивность (%)
8,256	100	24,356	36,7
11,836	3,6	24,754	33,2
12,486	5,4	25,3	7,2
13,075	7,8	26,234	2,7
14,105	4,4	26,571	14,1
14,377	7,2	26,966	2,6
15,712	4,9	27,295	6,7
16,47	28	27,663	2,3
16,958	8,6	28,068	2,8
17,199	7	28,359	1,5
18,045	8,2	29,063	6,5

18,389	2,1	29,583	1,6
18,921	12,7	29,975	1,8
20,286	1,6	30,535	9,3
20,675	2,4	31,036	5,4
20,992	5,7	31,331	2,4
22,126	6,8	31,669	17,5
22,672	1,4	32,703	4,2
23,653	8,2		

[0151] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I имеет структуру пРСА, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков с углами 2-тета с наибольшей интенсивностью в рентгенограмме пРСА, по существу, как проиллюстрировано на ФИГ. 1А или как указано в таблице 3. Следует понимать, что относительные интенсивности могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе подготовки образца, монтажа, а также прибора и аналитической процедуры и настроек, используемых для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и отнесение пиков могут варьироваться в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления отнесения пиков, перечисленные в данном документе, в том числе для кристаллической формы I, могут варьироваться в пределах около $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[0152] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма I имеет структуру пРСА, состоящую из пиков с углами 2-тета, равными $8,26 \pm 0,2$, $11,84 \pm 0,2$, $12,49 \pm 0,2$, $13,08 \pm 0,2$, $14,11 \pm 0,2$, $14,38 \pm 0,2$, $15,71 \pm 0,2$, $16,47 \pm 0,2$, $16,96 \pm 0,2$, $17,20 \pm 0,2$, $18,05 \pm 0,2$, $18,39 \pm 0,2$, $18,92 \pm 0,2$, $20,29 \pm 0,2$, $20,68 \pm 0,2$, $20,99 \pm 0,2$, $22,13 \pm 0,2$, $22,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$, $24,36 \pm 0,2$, $24,75 \pm 0,2$, $25,30 \pm 0,2$, $26,23 \pm 0,2$, $26,57 \pm 0,2$, $26,97 \pm 0,2$, $27,30 \pm 0,2$, $27,66 \pm 0,2$, $28,07 \pm 0,2$, $28,36 \pm 0,2$, $29,06 \pm 0,2$, $29,58 \pm 0,2$, $29,98 \pm 0,2$, $30,54 \pm 0,2$, $31,04 \pm 0,2$, $31,33 \pm 0,2$, $31,67 \pm 0,2$ и $32,70 \pm 0,2$ градусов.

[0153] В некоторых вариантах осуществления предложена кристаллическая форма соединения 10:



Соединение 10

характеризуемая наличием рентгенограммы пРСА, состоящей из пиков с углами 2-тета, равными $8,26 \pm 0,2$, $16,47 \pm 0,2$, $24,36 \pm 0,2$ и $24,75 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах

осуществления рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием дополнительных пиков с углами 2-тета, равными $18,92 \pm 0,2$, $26,57 \pm 0,2$ и $31,67 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах осуществления рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием двух или более дополнительных пиков с углами 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $11,84 \pm 0,2$, $12,49 \pm 0,2$, $13,08 \pm 0,2$, $14,11 \pm 0,2$, $14,38 \pm 0,2$, $15,71 \pm 0,2$, $16,96 \pm 0,2$, $17,20 \pm 0,2$, $18,05 \pm 0,2$, $18,39 \pm 0,2$, $20,29 \pm 0,2$, $20,68 \pm 0,2$, $20,99 \pm 0,2$, $22,13 \pm 0,2$, $22,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$, $25,30 \pm 0,2$, $26,23 \pm 0,2$, $26,97 \pm 0,2$, $27,30 \pm 0,2$, $27,66 \pm 0,2$, $28,07 \pm 0,2$, $28,36 \pm 0,2$, $29,06 \pm 0,2$, $29,58 \pm 0,2$, $29,98 \pm 0,2$, $30,54 \pm 0,2$, $31,04 \pm 0,2$, $31,33 \pm 0,2$ и $32,70 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой характерную кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, зарегистрированную при скорости нагревания 10°C в минуту, которая показывает максимум эндотермического теплового потока при температуре от 238°C до 250°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, на которой положения пиков по существу соответствуют положениям пиков на рентгенограмме, проиллюстрированной на ФИГ. 1А. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую проиллюстрированной на ФИГ. 1В. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой график ТГА, по существу такой, как проиллюстрировано на ФИГ. 1В. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется практически отсутствием потери массы, связанной с потерей растворителя перед разложением при 245°C , как определено с помощью ТГА.

Форма II

[0154] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложена кристаллическая форма II соединения 10.

[0155] В некоторых вариантах осуществления форма II имеет рентгенограмму пРСА, по существу как проиллюстрировано на ФИГ. 2А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для формы II при использовании пРСА, проиллюстрированы в таблице 4.

Таблица 4: Пики пРСА формы II

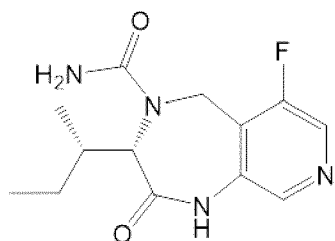
Угол ($^\circ 2\theta$)	Интенсивность (%)	Угол ($^\circ 2\theta$)	Интенсивность (%)
8,178	2,7	25,379	36,5
10,16	100	25,733	2,7
12,04	10,4	25,921	2,3
13,864	56,5	26,513	30,7
16,596	40,9	26,915	26,1
17,418	1,8	28,378	2,3
18,413	20,4	28,85	15,9

19,542	38,8	29,333	14,4
20,032	14,2	30,08	4,2
20,437	8,8	30,327	7,9
20,702	30,2	30,733	6,5
21,717	3	31,632	5,2
22,56	22,5	32,036	4,1
24,246	12,4	32,432	6,9
24,793	3,4		

[0156] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II имеет структуру пРСА, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков с углами 2-тета с наибольшей интенсивностью в рентгенограмме пРСА, по существу, как проиллюстрировано на ФИГ. 2А или как указано в таблице 4. Следует понимать, что относительные интенсивности могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе подготовки образца, монтажа, а также прибора и аналитической процедуры и настроек, используемых для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и отнесение пиков могут варьироваться в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления отнесения пиков, перечисленные в данном документе, в том числе для кристаллической формы I, могут варьироваться в пределах около $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[0157] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма II имеет структуру пРСА, состоящую из пиков с углами 2-тета, равными $8,18 \pm 0,2$, $10,16 \pm 0,2$, $12,04 \pm 0,2$, $13,86 \pm 0,2$, $16,60 \pm 0,2$, $17,42 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $19,54 \pm 0,2$, $20,03 \pm 0,2$, $20,44 \pm 0,2$, $20,70 \pm 0,2$, $21,72 \pm 0,2$, $22,56 \pm 0,2$, $24,25 \pm 0,2$, $24,79 \pm 0,2$, $25,38 \pm 0,2$, $25,73 \pm 0,2$, $25,92 \pm 0,2$, $26,51 \pm 0,2$, $26,92 \pm 0,2$, $28,38 \pm 0,2$, $28,85 \pm 0,2$, $29,33 \pm 0,2$, $30,08 \pm 0,2$, $30,33 \pm 0,2$, $30,73 \pm 0,2$, $31,63 \pm 0,2$, $32,04 \pm 0,2$ и $32,43 \pm 0,2$ градусов.

[0158] В некоторых вариантах осуществления предложена кристаллическая форма соединения 10:



Соединение 10

характеризуемая наличием рентгенограммы пРСА, состоящей из пиков с углами 2-тета, равными $10,16 \pm 0,2$, $13,86 \pm 0,2$, $16,60 \pm 0,2$ и $19,54 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах осуществления рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется

наличием дополнительных пиков с углами 2-тета, равными $20,70 \pm 0,2$, $25,38 \pm 0,2$, $26,51 \pm 0,2$ и $26,92 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах осуществления рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием двух или более дополнительных пиков с углами 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $8,18 \pm 0,2$, $12,04 \pm 0,2$, $17,42 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $20,03 \pm 0,2$, $20,44 \pm 0,2$, $21,72 \pm 0,2$, $22,56 \pm 0,2$, $24,25 \pm 0,2$, $24,79 \pm 0,2$, $25,73 \pm 0,2$, $25,92 \pm 0,2$, $28,38 \pm 0,2$, $28,85 \pm 0,2$, $29,33 \pm 0,2$, $30,08 \pm 0,2$, $30,33 \pm 0,2$, $30,73 \pm 0,2$, $31,63 \pm 0,2$, $32,04 \pm 0,2$ и $32,43 \pm 0,2$ градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, зарегистрированную при скорости нагревания 10°C в минуту, которая не иллюстрирует термических явлений до термического разложения при 180°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, зарегистрированную при скорости нагревания 10°C в минуту, которая не иллюстрирует термических явлений до термического разложения при 220°C . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, на которой положения пиков по существу соответствуют положениям пиков на рентгенограмме, проиллюстрированной на ФИГ. 2А. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую проиллюстрированной на ФИГ. 2В. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой график ТГА, по существу такой, как проиллюстрировано на ФИГ. 2В. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма характеризуется практически отсутствием потери массы, связанной с потерей растворителя от 25°C до 150°C перед разложением при 245°C , как определено с помощью ТГА.

Композиции

[0159] Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов, носителей, эксципиентов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент или адъювант и по меньшей мере один химический компонент, как описано в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0160] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтически

приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или соединение таблицы 2, или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в данном документе. Композиции, описанные в данном документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты.

[0161] Также в данном документе предложены композиции, содержащие кристаллические формы соединения 10, описанные в данном документе, такие как форма I соединения 10, форма II соединения 10 или их смесь. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму I. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит форму II. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0162] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая форму I соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит кристаллической формы II соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит аморфной или некристаллической формы соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит солей соединения 10.

[0163] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I соединения 10, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе от общей композиции находится в форме I. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I соединения 10, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе соединения 10 находится в форме I.

[0164] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция,

содержащая форму II соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит кристаллической формы I соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит аморфной или некристаллической формы соединения 10. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит солей соединения 10.

[0165] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму II соединения 10, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99%, или по меньшей мере около 99,9% по массе от общей композиции находится в форме II. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму II соединения 10, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе соединения 10 находится в форме II.

[0166] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая форму I и форму II соединения 10. В некоторых вариантах осуществления форма I и форма II присутствуют в количестве массовой доли от 99 до 1, от 90 до 10, от 80 до 20, от 70 до 30, от 60 до 40, от 50 до 50, от 40 до 60, от 30 до 70, от 20 до 80, от 10 до 90 или от 1 до 99. В некоторых вариантах осуществления массовая доля формы I к форме II составляет от 90 до 10 и от 99 до 1. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I и форму II, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе от общей композиции находится в форме I. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I и форму II, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около

0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе соединения 10 находится в форме I. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I и форму II, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе от общей композиции находится в форме II. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей форму I и форму II, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,3%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 0,8%, по меньшей мере около 1,0%, по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,9% по массе соединения 10 находится в форме II.

[0167] В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая одну или более кристаллических форм, описанных в данном документе (*например*, формы I, II или их смесь), и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая по существу чистую кристаллическую форму I соединения 10 и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая по существу чистую кристаллическую форму II соединения 10 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

[0168] Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области. Любая из описанных в данном документе композиций может содержать одно или более соединений или конъюгатов, которые являются по существу чистыми.

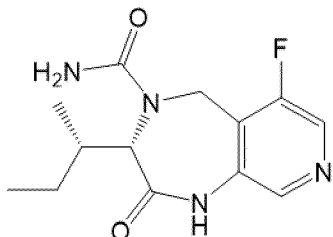
[0169] Также предложены упакованные фармацевтические композиции,

содержащие фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в данном документе.

Способы получения

Форма I

[0170] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения кристаллической формы I соединения 10:



Соединение 10;

причем способ включает:

(а) введение в реакцию (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-с][1,4]дiazепин-2-она с цианатом калия в присутствии первой кислоты с образованием соединения 10; и

(b) выделение кристаллической формы соединения 10.

В некоторых вариантах осуществления стадия выделения кристаллической формы соединения 10 включает:

(b-1) растворение соединения 10 в уксусной кислоте с образованием гомогенного раствора;

(b-2) добавление гомогенного раствора к воде с образованием гетерогенного раствора; (b-3) фильтрование гетерогенного раствора с получением твердого вещества; и

(b-4) сушка твердого вещества при пониженном давлении с получением кристаллической формы I соединения 10.

[0171] В некоторых вариантах осуществления стадию (а) проводят в присутствии метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах осуществления первая кислота представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината с первым основанием с образованием (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-с][1,4]дiazепин-2-она. В некоторых вариантах осуществления первое основание представляет собой бис(триметилсилил)амид натрия. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию 3-амино-5-фторизоникотинальдегида или его соли с метил-L-изолейцином в присутствии восстанавливающим агентом с образованием метил-((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления 3-амино-5-фторизоникотинальдегид или его соль представляет собой 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления

способ дополнительно включает введение в реакцию *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата со второй кислотой с образованием 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорида или его соли. В некоторых вариантах осуществления вторая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию *трет*-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамата с диметилформамидом в присутствии второго основания с образованием *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата. В некоторых вариантах осуществления второе основание представляет собой N-бутиллитий. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение в реакцию 5-фторпиридин-3-амин с ди-*трет*-бутилкарбонатом в присутствии катализатора с образованием *трет*-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамата. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой диметиламинопиридин. Понятно, что форма I также может быть получена с использованием подходящего способа, как описано в Примере 59 ниже.

Форма II

[0172] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения кристаллической формы II соединения 10, включающий: (1) образование смеси кристаллической формы I соединения 10 и растворителя; (2) удаление растворителя с образованием аморфной формы соединения 10 и (3) нагревание аморфной формы соединения 10 до первой повышенной температуры с образованием кристаллической формы II соединения 10. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит смесь тетрагидрофурана и воды. В некоторых вариантах осуществления смесь тетрагидрофурана имеет соотношение объем:объем от 10:3 до 5:3. В некоторых вариантах осуществления смесь тетрагидрофурана имеет соотношение объем:объем 7:3. В некоторых вариантах осуществления стадия (1) включает нагревание смеси до второй повышенной температуры, такой как около 80 °C, около 75 °C, около 70 °C, около 65 °C, около 60 °C, около 55 °C, около 50 °C, около 45 °C, около 40 °C или около 35 °C. В некоторых вариантах осуществления стадия (1) содержит нагревание смеси до температуры от 40 до 60 °C. В некоторых вариантах осуществления стадия (1) содержит нагревание смеси до около 50 °C. В некоторых вариантах осуществления смесь стадии (1) перемешивают перед проведением стадии (2). В некоторых вариантах осуществления смесь стадии (1) перемешивают в течение от 10 минут до 6 часов. В некоторых вариантах осуществления смесь стадии (1) перемешивают около 10 минут, около 20 минут, около 30 минут, около 40 минут, около 50 минут, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов или около 6 часов. В некоторых вариантах осуществления смесь стадии (1) перемешивают в течение около 10 минут. В некоторых вариантах осуществления стадия (1) включает нагревание аморфной формы соединения 10 до около 120 °C. В некоторых вариантах осуществления стадия (1) включает нагревание аморфной формы соединения 10 от 100 до 140 °C.

Способы применения

[0173] Соединения, кристаллические формы и композиции, подробно описанные в данном документе, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы, предложенной в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, могут применяться в способах введения и лечения, предложенных в данном документе.

[0174] Кроме того, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Кроме того, данное изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики и лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также их фрагментов и изоформ, у субъекта, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Кроме того, данное изобретение относится к агенту для профилактики или лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляция тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозина, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T и их фрагментов и изоформ, включая соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7),

(I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0175] Кроме того, данное изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также их фрагментов и изоформ, у субъекта, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Кроме того, данное изобретение относится к средству для лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T и их фрагментов и изоформ, включая соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0176] Кроме того, данное изобретение относится к применению соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или

(I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, для изготовления фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетных мышц через один или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0177] Кроме того, данное изобретение относится к применению соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных, для изготовления фармацевтической композиции лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетных мышц через один или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0178] В одном аспекте в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или их фармацевтической композиции, для профилактики или лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения

представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0179] В одном аспекте в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных веществ или их фармацевтической композиции, для лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также их фрагментов и изоформ. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0180] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных веществ или их фармацевтическая композиция, для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также их фрагментов и изоформ. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0181] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленных веществ или их фармацевтическая композиция, для применения в лечении заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0182] В одном аспекте в данном документе предложен способ для профилактики или лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Кроме того, «субъект» представляет собой человека или отличное от человека животное, нуждающееся в профилактике или лечении, и в одном варианте осуществления человек, нуждающийся в профилактике или лечении.

[0183] В одном аспекте в данном документе предложен способ для лечения заболевания или состояния, отвечающего на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера у субъекта, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т, а также их фрагментов и изоформ, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления соединения

находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Кроме того, «субъект» представляет собой человека или отличное от человека животное, нуждающееся в профилактике или лечении, и в одном варианте осуществления человек, нуждающийся в профилактике или лечении.

[0184] В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных веществ или их фармацевтической композиции, для применения в медикаментозной терапии. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. Такая медикаментозная терапия может быть связана с заболеванием или состоянием, реагирующим на модуляцию сократительной способности скелетного саркомера, например, модуляцию тропонинового комплекса быстрого саркомера скелетной мышцы посредством одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также их фрагментов и изоформ.

[0185] В одном аспекте соединения формулы (I), такое как соединения формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, модулирует сократительную способность скелетного саркомера. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II. В частности, соединения модулируют тропониновый комплекс быстрого саркомера скелетных мышц через один или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов C, тропонинов I и тропонинов T, а также фрагментов и его изоформ. В данном контексте «модулировать» означает либо увеличение, либо уменьшение активности. В некоторых случаях соединения формулы (I),

такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, потенцирует (т. е. повышает активность) одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т и их фрагментов и их изоформ. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0186] В другом аспекте в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, ингибирует (т. е. понижает активность) одного или более быстрых скелетных миозинов, актинов, тропомиозинов, тропонинов С, тропонинов I и тропонинов Т и их фрагментов и их изоформ. В данном контексте «активация быстрых волокон скелетных мышц, таких как миофибриллы», означает усиление ответа быстрых волокон скелетных мышц (таких как миофибриллы) на стимуляцию/ Ca^{2+} . В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0187] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ профилактики или лечения слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромы кахексии, связанные с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболевания и расстройства центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечные миопатии, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима,

атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и дряхлости вследствие старения; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункции мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как стрессовое недержание мочи (SUI) и смешанного недержания мочи (MUI), а также недержания кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любую комбинацию вышеперечисленного у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленных, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0188] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдрома кахексии, связанные с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболевания и расстройства центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечные заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечные миопатии, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений,

связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и дряхлости вследствие старения; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункции мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как стрессовое недержание мочи (SUI) и смешанного недержания мочи (MUI), а также недержания кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любую комбинацию вышеперечисленного у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленных, или эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0189] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояний истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8),

(I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0190] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояний истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0191] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (SMA), миастении и мышечных миопатий, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или

фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0192] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (SMA), миастении и мышечных миопатий, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиция, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0193] В некоторых аспектах в данном документе в данном документе предложен способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, мышечной истощение, вызванное сердечной недостаточностью, раком или хроническим заболеванием почек/диализом, мышечной дисфункцией после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункцией у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой

соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0194] В некоторых аспектах в данном документе в данном документе предложен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, мышечной истощение, вызванное сердечной недостаточностью, раком или хроническим заболеванием почек/диализом, мышечной дисфункцией после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункцией у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиция, содержащей соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер или таутомер, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0195] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для изготовления фармацевтической композиции для профилактики или лечения: слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромов кахексии, связанных с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь

почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечные заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечных миопатий, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечностно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и старческой слабости; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункций мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как недержание мочи при напряжении (SUI) и смешанное недержание мочи (MUI), а также недержание кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любое сочетание вышеперечисленного, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0196] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для изготовления фармацевтической композиции для лечения: слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромов кахексии, связанных с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечные заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь

Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечных миопатий, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и старческой слабости; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункций мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как недержание мочи при напряжении (SUI) и смешанное недержание мочи (MUI), а также недержание кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любое сочетание вышеперечисленного, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0197] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояния истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления

соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0198] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояния истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0199] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0200] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такого как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового

амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0201] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц, вызванной сердечной недостаточностью, рака или хронического заболевания почек/диализа, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0202] В некоторых аспектах в данном документе предложено применение соединения формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, для производства фармацевтической композиции для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц, вызванной сердечной недостаточностью, рака или хронического заболевания почек/диализа, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В

некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0203] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или их фармацевтической композиции для профилактики или лечения: слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромов кахексии, связанных с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечных миопатий, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и старческой слабости; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункций мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как недержание мочи при напряжении (SUI) и смешанное недержание мочи (MUI), а также недержание кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любое сочетание вышеперечисленного, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0204] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение

формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или их фармацевтической композиции для применения в лечении: слабости, связанной со старостью (называемой саркопенией); синдромов кахексии, связанных с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болезнь почек и хроническая болезнь почек/диализ; заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС); нервно-мышечных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия (СМА) и тяжелая миастения, периферические невропатии, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Паркинсона, инсульт, повреждение спинного мозга и нарушения двигательных единиц; мышечных миопатий, в том числе миопатии туловища, мышечные дистрофии (конечно-поясная, фацио-лопаточно-плечевая, окулофарингеальная), стероидные миопатии и митохондриальные миопатии; нарушений, связанных с реабилитацией: восстановления после хирургического вмешательства (например, послеоперационной мышечной слабости), длительного постельного режима, атрофии иммобилизации/бездействия, восстановления после перелома шейки бедра, нейромиопатии в отделении интенсивной терапии, посттравматической реабилитации, реабилитации после инсульта; заболевания периферических сосудов (PVD) или заболевания периферических артерий (PAD) (например, хромоты), метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения и старческой слабости; восстановления после анестезии или купирования нервно-мышечной блокады; обструктивного апноэ сна; синдрома хронической усталости; метаболического синдрома, метаболических/ишемических нарушений или хромоты; ожирения; дисфункций мышц тазового дна и уретры/анального сфинктера (например, недержания мочи, такого как недержание мочи при напряжении (SUI) и смешанное недержание мочи (MUI), а также недержание кала); мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI); мышечной слабости, вызванной вентилятором; или спиноцеребральных атаксий или демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз, постполиомиелитный синдром или любое сочетание вышеперечисленного, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0205] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из

вышеперечисленных, или его фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояния истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0206] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или его фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной вентилятором, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояния истощения мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и утомляемости, а также слабости у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0207] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или их фармацевтической композиции для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или

кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0208] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомера, или таутомера, фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или их фармацевтической композиции для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0209] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц, вызванной сердечной недостаточностью, рака или хронического заболевания почек/диализа, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

[0210] В некоторых аспектах в данном документе предложено соединение формулы (I), такое как соединение формулы (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C), или (I-D), или его стереоизомер, или таутомер, фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного

из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц, вызванной сердечной недостаточностью, рака или хронического заболевания почек/диализа, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и постинсультной мышечной дисфункции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I и/или кристаллической формы II. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы I. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение 10 в форме кристаллической формы II.

Дозы

[0211] Соединения, кристаллические формы и композиции, раскрытые и/или описанные в данном документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например в дозе, достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в данном документе, обычно дневная доза составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела; В некоторых случаях от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивается выделение от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон доз может составлять от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 7 до 100,0 мг в день. Количество вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный пример диапазона доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, и иллюстративный пример дозировки для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, каждый в зависимости от фармакокинетики соединения.

[0212] Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза может вводиться, но не ограничивается этим, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различным интервалом. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

[0213] Введение соединений и композиций, кристаллических форм и раскрытых и/или описанных в данном документе, может осуществляться любым приемлемым

способом введения терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, кристаллическую форму или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытое и/или описанное в данном документе соединение, кристаллическую форму или композицию вводят перорально.

[0214] Фармацевтически приемлемые композиции включают твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например, таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекцию вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или импульсное введение с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

[0215] Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими носителями или эксципиентами (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизаторы, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

[0216] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции будут принимать форму пилюли или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в данном документе соединениями один или несколько разбавителей (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающее вещество (например, стеарат магния) и/или связующее (например, крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают порошок, магистратуру, раствор или суспензию

(например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

[0217] Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т. д. соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол или подобное), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция будет составлять от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, в растворе.

[0218] Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсуффляции, одного или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления изобретения менее 10 микрон.

[0219] Кроме того, фармацевтические композиции могут включать соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе.

Наборы

[0220] Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных здесь соединений, кристаллических форм или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для предотвращения, лечения или подавления состояния, описанного в данном документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения.

[0221] В одном аспекте в данном документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе, и инструкции по

применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении сердечных заболеваний у индивидуума или субъекта, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

Комбинации

[0222] Соединения, кристаллические формы и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, можно вводить отдельно или в сочетании с другими видами терапии и/или терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний.

Общие синтетические методы

[0223] Соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные примеры схем синтеза их общих методов получения ниже и конкретные примеры, которые следуют. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, предложенных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были проведены по схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от ситуации желаемым заместителем. Кроме того, специалисту в данной области известно, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (например, амино, карбокси или групп боковой цепи) от условий реакции, и что такие группы удаляются в стандартных условиях при необходимости. Также следует понимать, что любую из стадий, проиллюстрированных на любой из следующих общих схем, можно использовать в любой комбинации и в любом порядке, которые являются химически осуществимыми для получения желаемого промежуточного соединения или раскрытого соединения. Если не указано иное, переменные определены выше в отношении формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D).

[0224] Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемат и соответствующее хиральное соединение. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной

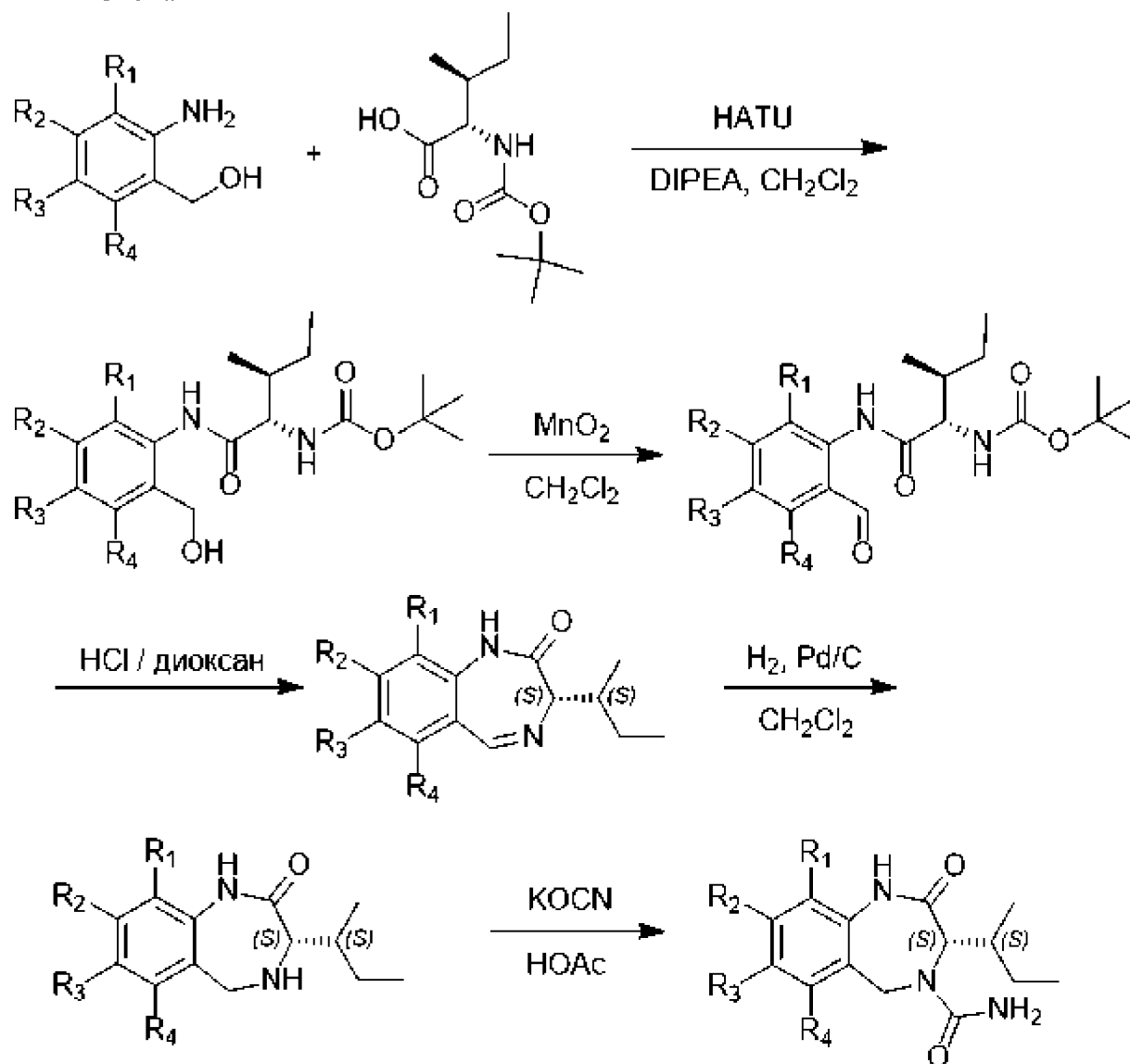
жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

[0225] Хроматография, перекристаллизация и другие стандартные процедуры разделения также могут быть использованы с промежуточными соединениями или конечными продуктами, если необходимо получить конкретный изомер соединения или очистить продукт реакции иным образом.

[0226] Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Переменные группы в представленных в данном документе схемах определяются как для формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-B5), (I-B6), (I-B7), (I-B8), (I-C) или (I-D), или любых их вариациях. Другие соединения, описанные в данном документе, могут быть получены аналогичными способами.

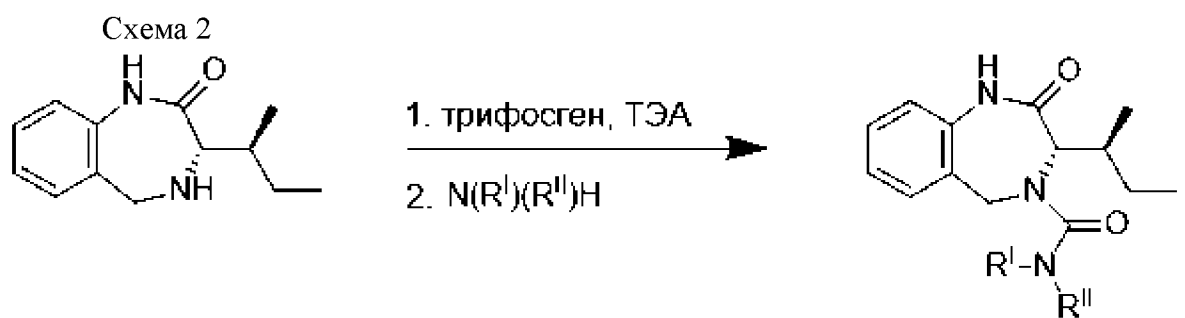
[0227] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1:

Схема 1



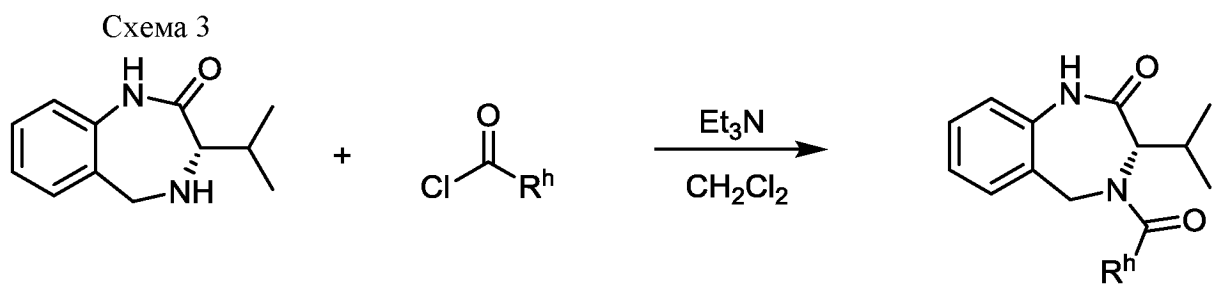
где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано в данном документе для соединения формулы (I) или любого ее варианта.

[0228] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 2:



где каждый R^I и R^{II} независимо представляет собой H или R^q , где R^q является таким, как определено в данном документе для соединения формулы (I) или любого его варианта.

[0229] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3:



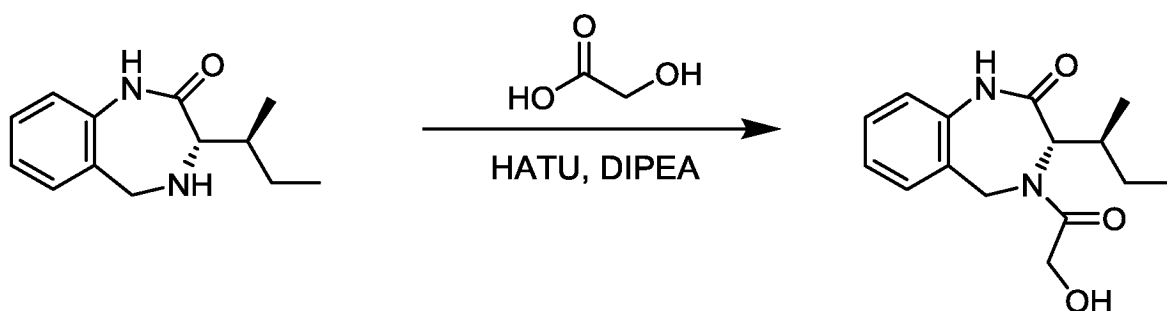
где R^h является таким, как определено в данном документе для соединения формулы (I) или любого его варианта.

[0230] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 4:



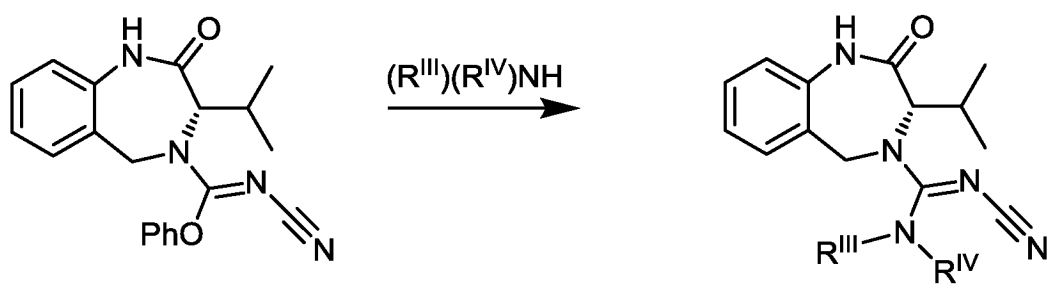
[0231] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 5:

Схема 5



[0232] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 6:

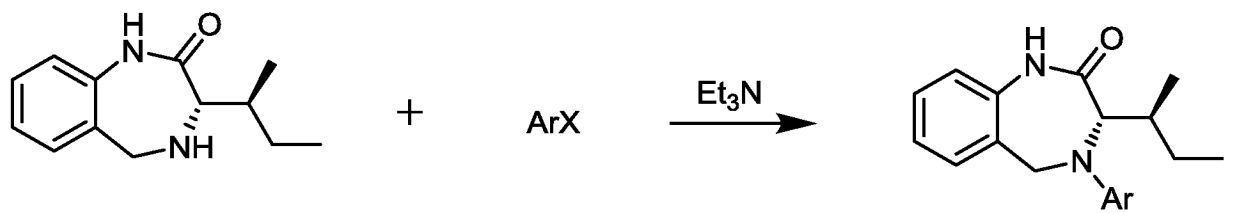
Схема 6



где каждый R^{III} и R^{IV} независимо представляет собой H или R^{s} , где R^{s} является таким, как определено в данном документе для соединения формулы (I) или любого его варианта.

[0233] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 7:

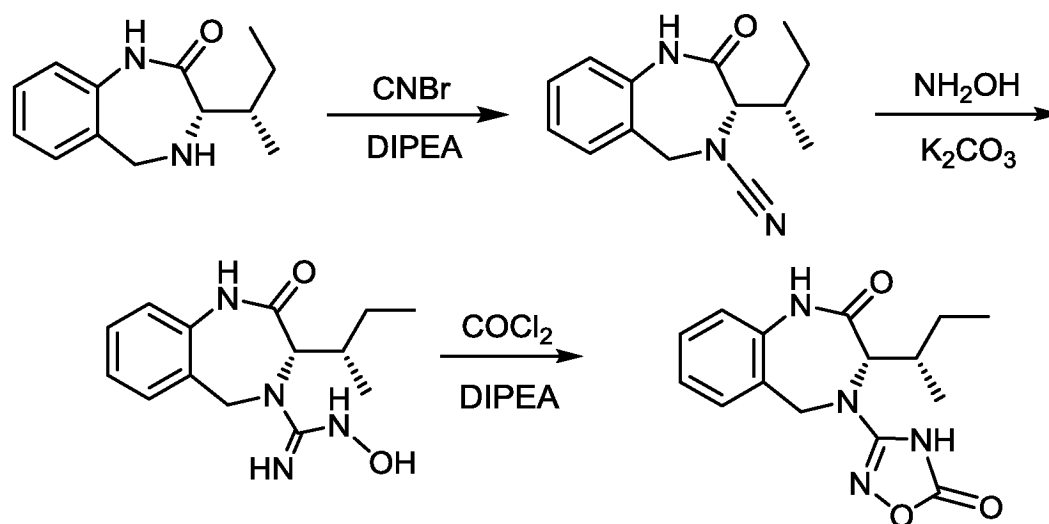
Схема 7



где X представляет собой уходящую группу, а Ar представляет собой C_{6-20} арил.

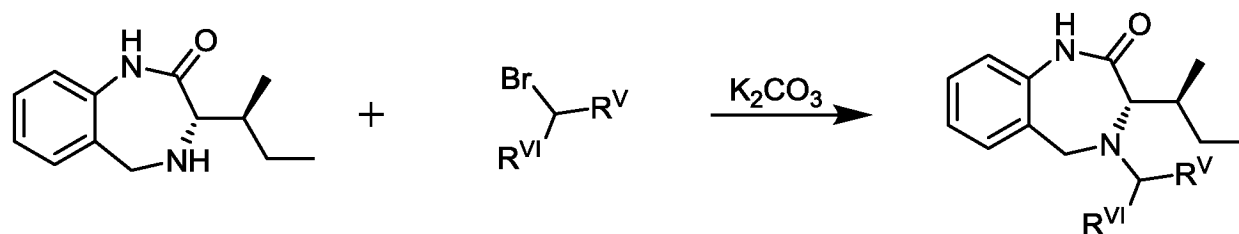
[0234] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 8:

Схема



[0235] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 9:

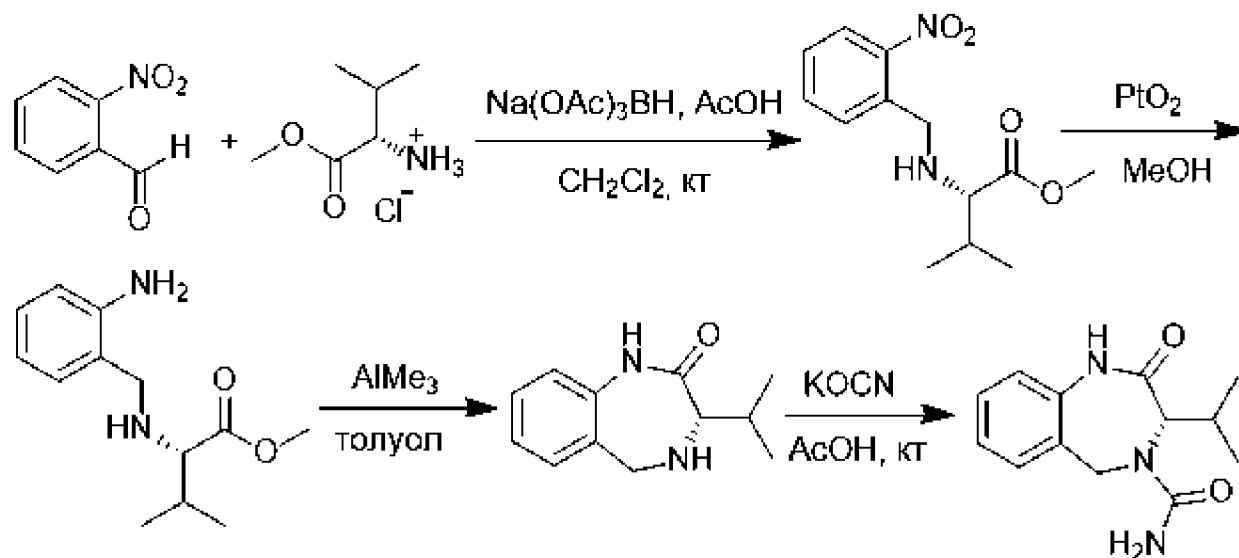
Схема 9



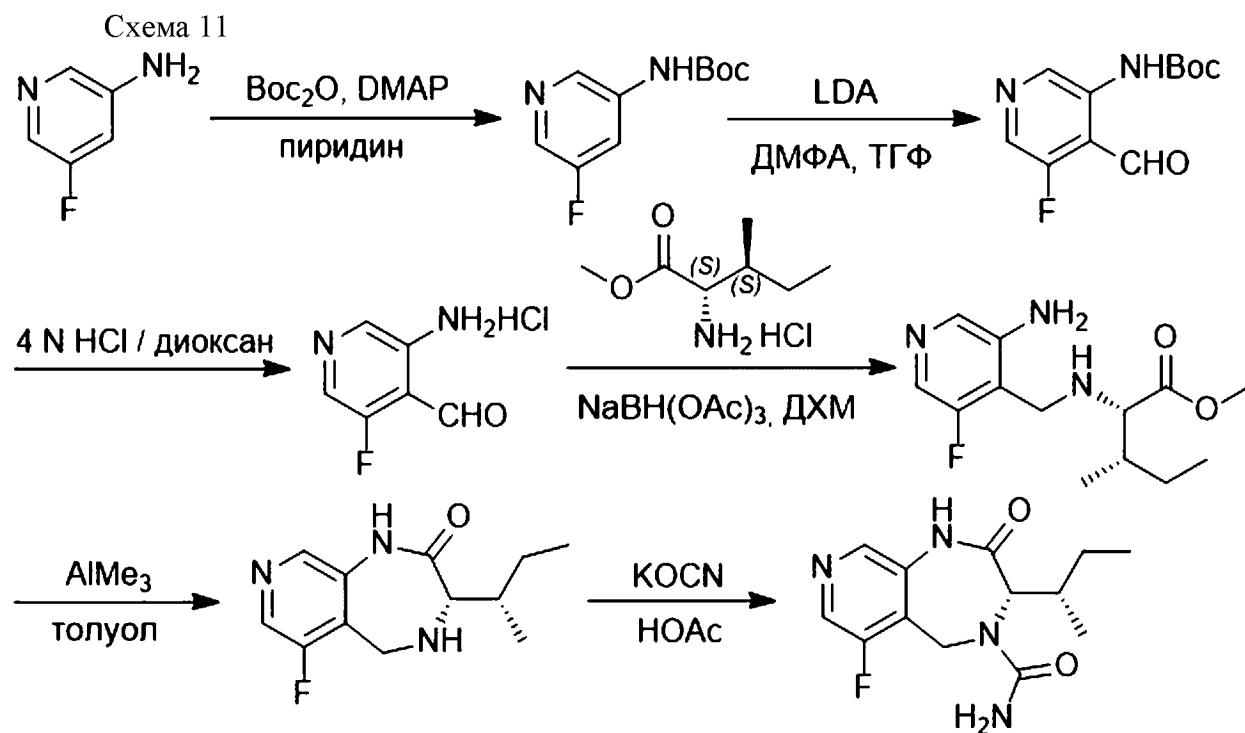
где каждый R^V и R^{VI} независимо представляет собой H, C_{1-12} алкил, или R^m , где R^m является таким, как определено в данном документе для соединения формулы (I) или любого его варианта.

[0236] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 10:

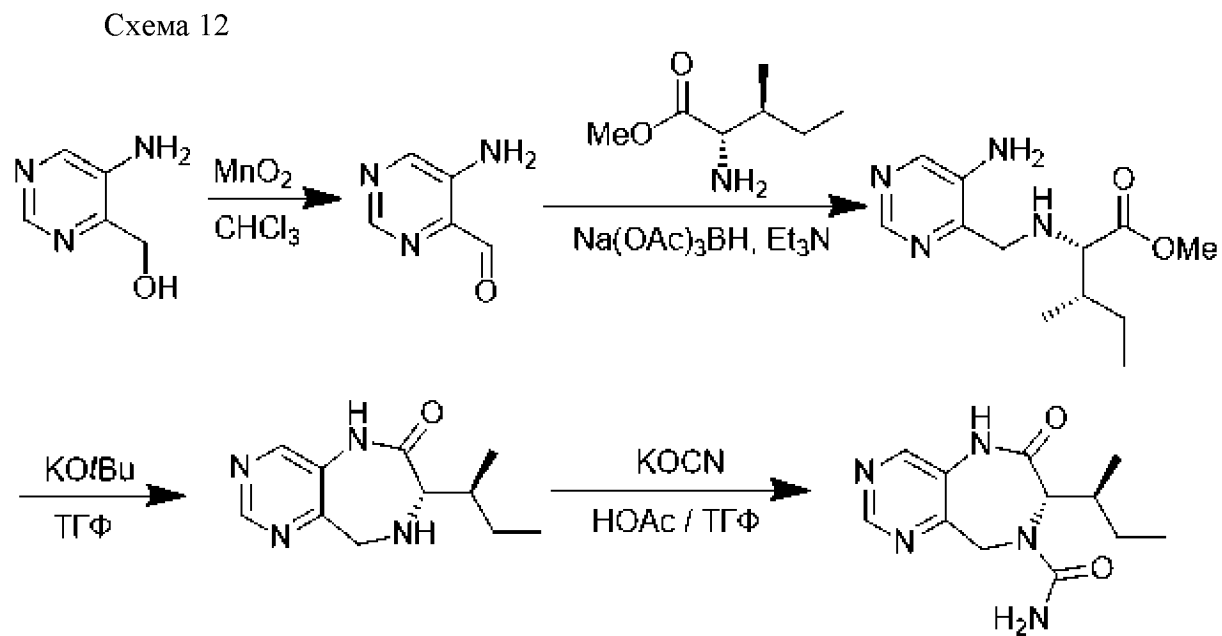
Схема 10



[0237] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 11:

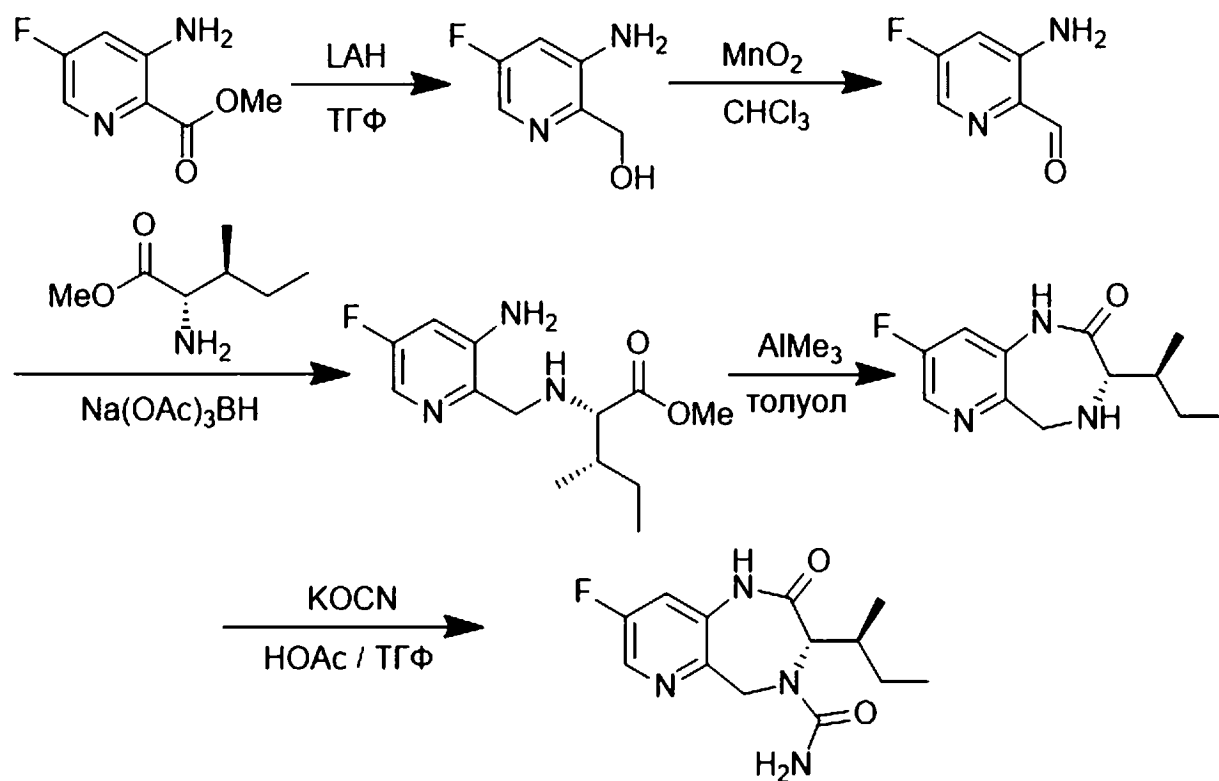


[0238] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 12:



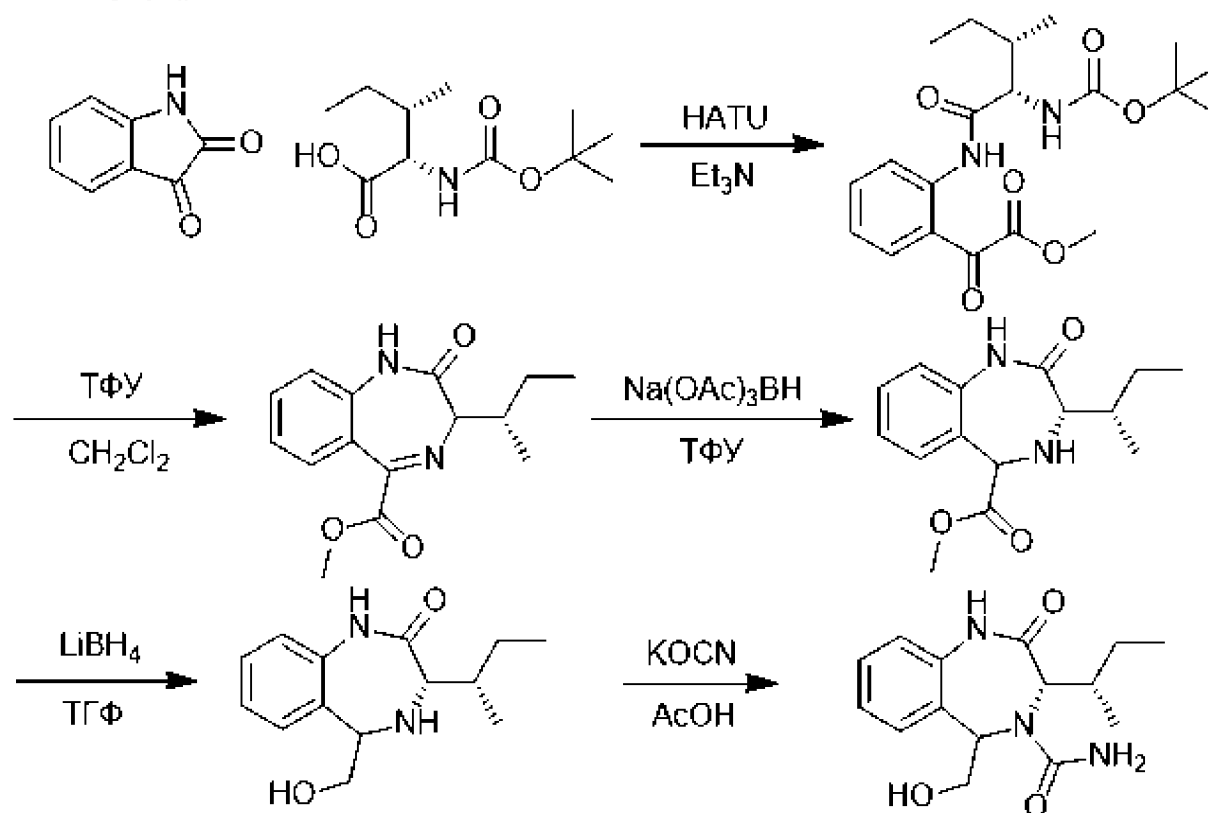
[0239] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 13:

Схема 13



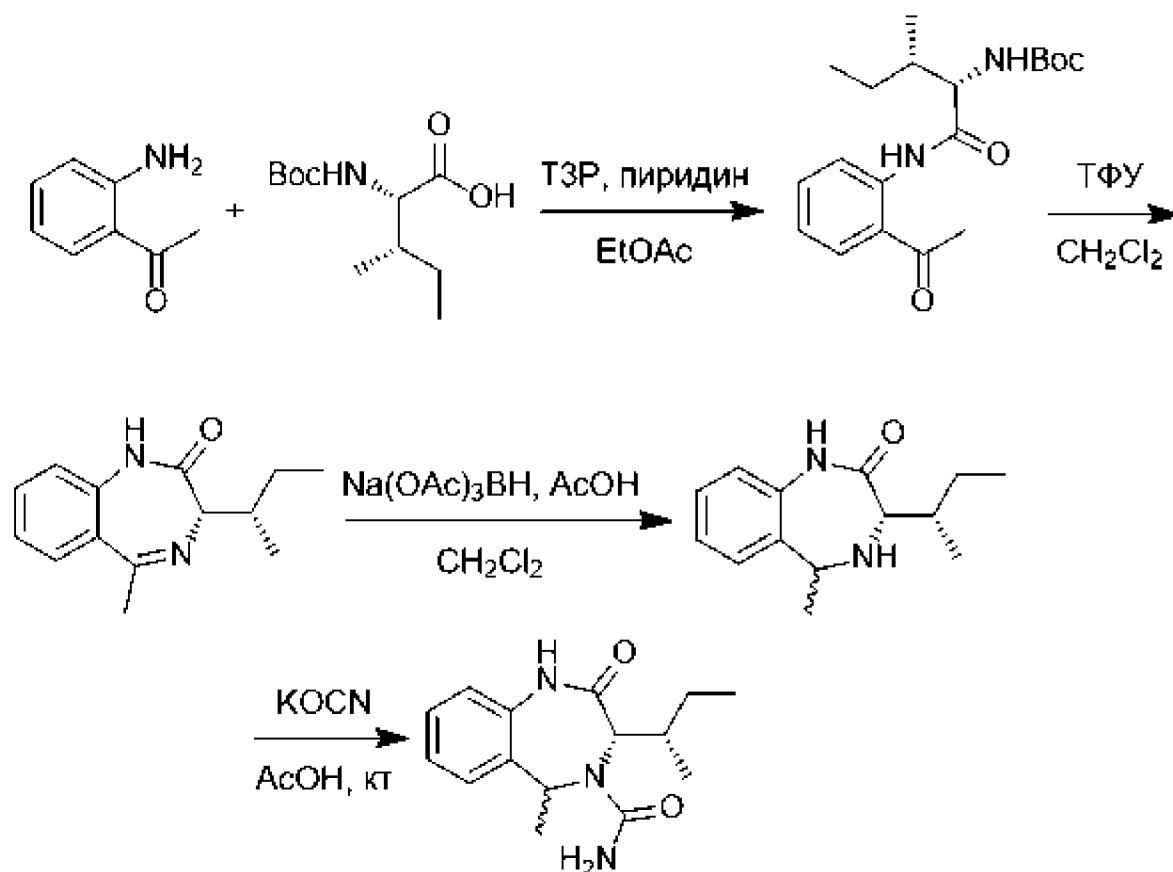
[0240] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 14:

Схема 14

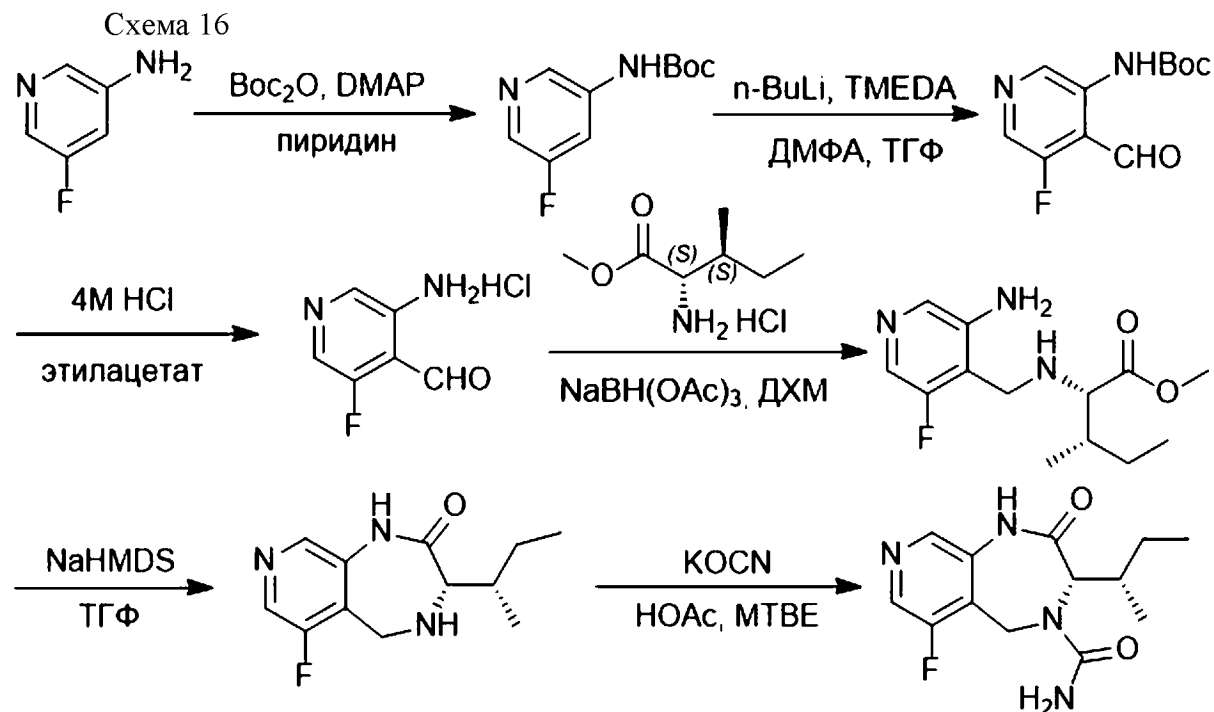


[0241] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 15:

Схема 15



[0242] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии со схемой 16:



[0243] В данном документе также предложены промежуточные соединения или их соли для получения соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения представляют собой промежуточные соединения,

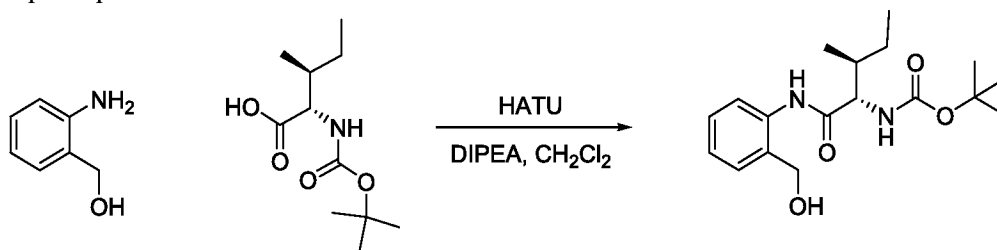
проиллюстрированные на Схемах 1-16. В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения представляют собой промежуточные соединения, проиллюстрированные в разделе «Примеры» ниже.

ПРИМЕРЫ

[0244] Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в данном документе соединений, композиций, применений и способов. В некоторых примерах соединения и промежуточные соединения получают с использованием общих способов, описанных выше.

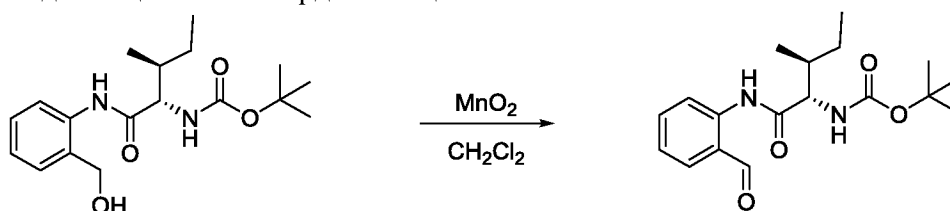
[0245] В примерах используются следующие сокращения: НАТУ (1-бис(диамино)метилена-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат), DIPEA (N, N-диизопропилэтиламин), НРМС (масс-спектрометрия низкого разрешения), Ас (ацетил), Et (этил), Me (метил), *t*Bu (трет-бутил), ХИАД (химическая ионизация при атмосферном давлении), ТГФ (тетрагидрофуран), МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир), DMAP (4-диметиламинопиридин), TMEDA (N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин), ДМФА (диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), ТФУ (трифторуксусная кислота), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ДХМ (дихлорметан), DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен), DavePhos (2-дициклогексилфосфино-2'-(N, N-диметиламино)бифенил), Вос (трет-бутоксикарбонил), ЛДА (диизопропиламид лития), *n*-BuLi (н-бутиллитий), NaHMDS (бис(триметилсилил)амид натрия), TEA (триэтиламин), ИЭР (ионизация электрораспылением), TBSCl (трет-бутилдиметилсилилхлорид), TBAF (фторид тетра-*n*-бутиламмония), ТЗР (ангидрид пропанфосфоновой кислоты), ЛАГ (литийалюминийгидрид), периодиан Десса-Мартина (3-оксо-1,3-дигидро-1 λ^5 ,2-бензодоксол-1,1,1-триацетат), pPCA, (порошковый рентгеноструктурный анализ), ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), ТГА (термогравиметрический анализ), ДВС (динамическая сорбция паров), ГВС (гравиметрическая сорбция паров), FaSSiF (состояние имитации кишечной жидкости натошак) и KF (титрование по Карлу Фишеру).

Пример 1: Синтез соединения 5

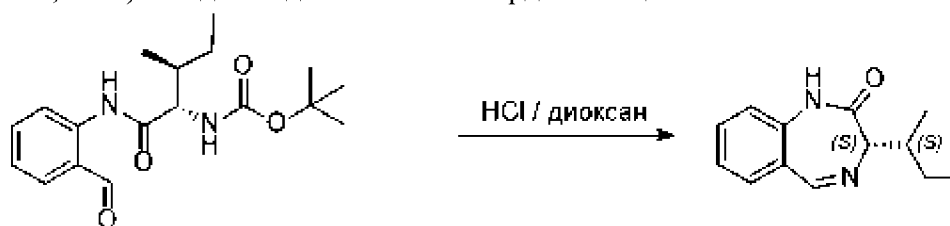


[0246] Стадия 1: ***трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат**. К охлажденной льдом смеси (*трет*-бутоксикарбонил)-L-изолейцина (50 г, 216 ммоль) и (2-аминофенил)метанола (40 г, 325 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) добавляли НАТУ (86 г, 226 ммоль) и DIPEA (56 мл, 327 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 23 ч, а затем гасили водой (275 мл). Органический слой отделяли и добавляли к 20% масс. лимонной кислоте (275 мл) с последующим перемешиванием при КТ в течение 10 мин. Осадок

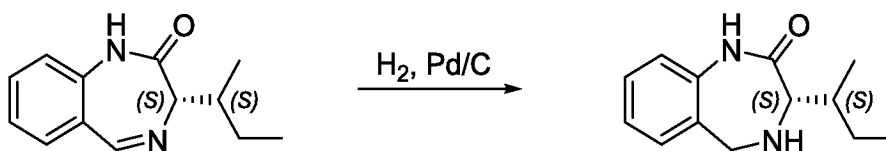
собирали, промывали CH_2Cl_2 (110 мл), а слои встряхивали и разделяли. К органической фазу добавляли 20% масс. лимонную кислоту (275 мл), а смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Осадок собирали, промывали CH_2Cl_2 (55 мл), и слои встряхивали и разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (280 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-30% EtOAc /толуол) с получением продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, затем перекристаллизовывали из этилацетата/гексана с получением *трет*-бутил-((2S,3S)-1-((2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (62,7 г, 186 ммоль, 86%) в виде бесцветного твердого вещества.



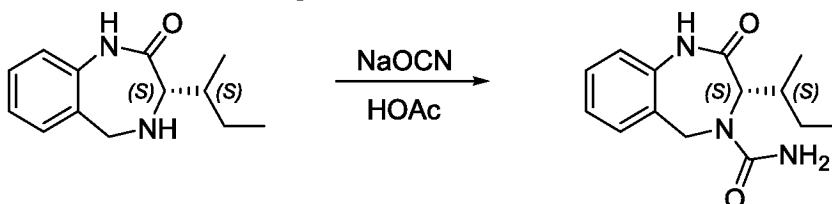
[0247] Стадия 2: *трет*-бутил-((2S,3S)-1-((2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат. В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли *трет*-бутил-((2S,3S)-1-((2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (62,7 г, 186 ммоль) и CH_2Cl_2 (500 мл). Колбу помещали на водяную баню с последующим добавлением MnO_2 (286 г, 2,8 моль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 дней. Смесь затем фильтровали через целит, а фильтр-прессную лепешку дважды промывали CH_2Cl_2 (800 мл). Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-((2S,3S)-1-((2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (54,7 г, 164 ммоль, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.



[0248] Стадия 3: (S)-3-((S)-*втор*-бутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он. В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли *трет*-бутил-((2S,3S)-1-((2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (54,6 г, 163 ммоль) и EtOAc (270 мл). Колбу помещали на водяную баню с последующим добавлением 4 М HCl в EtOAc (200 мл, 800 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, и последующий осадок собирали и промывали EtOAc . Твердое вещество смешивали с CH_2Cl_2 и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали трижды CHCl_3 , а объединенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-3-((S)-*втор*-бутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]diazепин-2-она (27,6 г, 127 ммоль, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.



[0249] **Стадия 4: (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он.** К раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (27,5 г, 127 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли Pd/C-этилендиаминовый комплекс (около 5% масс. Pd, 4 г, 1,5 ммоль), а смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 30 ч. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOH и упаривали в вакууме. Остаток затем смешивали с EtOH (150 мл), комплексом Pd/C-этилендиамин (Pd около, 5%, 4 г, 1,5 ммоль), а смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 7,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOH и упаривали в вакууме. Остаток растирали с гексаном и собирали осадок с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (27 г, 124 ммоль, 97%) в виде бесцветного твердого вещества.



[0250] **Стадия 5: (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 5).** В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (2,0 г, 9,2 ммоль), AcOH (4,72 мл, 82,5 ммоль) и EtOH (36 мл). Смесь нагревали до 40°C с последующим добавлением цианата натрия (20 мл 0,46 М водного раствора, 9,3 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение 1,5 ч, добавляли дополнительную порцию цианата натрия (6 мл и 4 мл 0,46 М водного раствора, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и перекристаллизовывали с 30 мл воды с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 5, 2,28 г, 8,72 ммоль, 95%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС, m/z) 262,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,92 (с, 1 H), 7,29 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,21-7,27 (м, 1 H), 7,01-7,08 (м, 2 H), 6,13 (с, 2 H), 4,60 (д, J=9,7 Гц, 1 H), 4,38-4,50 (м, 2 H), 1,27-1,46 (м, 2 H), 0,90-1,03 (м, 1 H), 0,78 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 0,69 (т, J=7,3 Гц, 3 H).

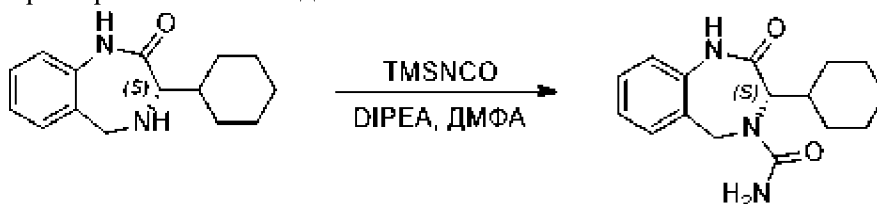
[0251] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 5:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	¹ H ЯМР

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	¹ H ЯМР
8	298,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 6,80 (ддд, J=10,4, 8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (дт, J=10,1, 2,2 Гц, 1H), 4,72-4,55 (м, 3H), 1,57 (ддп, J=15,0, 7,4, 3,7, 3,1 Гц, 2H), 1,13 (ддк, J=13,7, 9,0, 7,1 Гц, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H).
44	280,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,80 (с, 1 H), 7,27-7,14 (м, 3H), 6,21 (с, 2H), 4,59 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,35 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,38-1,29 (м, 1H), 1,00-0,83 (м, 2H), 0,71 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,64-0,59 (м, 3H)
65	280,2	¹ H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,0 (уш. с, 1 H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,20 (с, 2H), 4,60 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,07-0,95 (м, 1H), 0,82 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H)
67	340,0	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,08 (с, 1H), 7,38 (дд, J=1,1, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 4,68 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,50 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,27-1,09 (м, 1H), 1,06-0,88 (м, 1H), 0,76 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,70 (т, J=7,4 Гц, 3H)
68	302,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,91 (с, 1H), 7,17 (дд, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 5,01 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,49-4,36 (м, 1H), 4,28 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,42-1,33 (м, 1H), 0,97-0,83 (м, 4H), 0,70-0,64 (м, 4 H), 0,60 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,44-0,51 (1H, м)
73	296,3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,89 (уш. с, 1H), 7,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,5, 8,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,63 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,35 (д, J=15,9 Гц, 1H), 1,66-1,58 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 1H), 1,08-0,99 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,77 (т, J=7,4 Гц, 3H)

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	¹ H ЯМР
74	302,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,79 (с, 1H), 7,02 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 4,56 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,43 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,88-1,83 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,93-0,89 (м, 2H), 0,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,70 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,66-0,61 (м, 1H), 0,60-0,56 (м, 1H)
75	280,3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,00 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 2H), 6,15 (с, 2H), 4,63 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,47 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=15,4 Гц, 1H), 1,52-1,44 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 1H), 1,04-0,95 (м, 1H), 0,83 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,73 (т, J=7,4 Гц, 3H)
81	277,1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,14 (д, J=13,9 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,85 (с, 1H), 1,63 (дтд, J=15,1, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 1,20 (ддт, J=14,2, 8,8, 7,2 Гц, 1H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).
121	260,1	H/A
123	274,4	H/A
129	276,4	H/A

Пример 2: Синтез соединения 29



[0252] **(S)-3-циклогексил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 29).** К смеси (S)-3-циклогексил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (50 мг) и DIPEA (0,1 мл) в ДМФА (1 мл) добавляли изоцианато(триметил)силан (0,033 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи, полученную смесь охлаждали ледяной баней с последующим добавлением изоцианато(триметил)силана (0,050 мл) и DIPEA (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали

EtOAc. Органический слой промывали H_2O , сушили над $MgSO_4$, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($CHCl_3/MeOH$) с получением твердого вещества, которое перемешивали в этилацетате (1 мл) в течение 1 ч с последующей фильтрацией и сушкой в вакууме с получением (S)-3-циклогексил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 29, 21 мг) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 288,2 (M+H). 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,91 (с, 1 H), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,24 (td, $J=1,5$ Гц, 7,7 Гц, 1 H), 7,07-7,01 (м, 2 H), 6,10 (с, 2 H), 4,62 (д, $J=9,0$ Гц, 1 H), 4,50-4,34 (м, 2 H), 1,68-1,48 (м, 5 H), 1,39-1,26 (м, 1 H), 1,11-0,86 (м, 5 H).

Пример 3: Синтез соединения 32



[0253] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 32). К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (300 мг) и DIPEA (1,2 мл) в ТГФ (6 мл) добавляли трифосген (140 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением азетидин-3-ола гидрохлорида (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали и распределяли в 10% водном растворе лимонной кислоты и $CHCl_3$. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($CHCl_3/MeOH$) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 32, 379 мг) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 318,2 (M+H). 1H ЯМР (399 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,89 (с, 1H), 7,20-7,32 (м, 2H), 7,01-7,09 (м, 2H), 5,58 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,46-4,52 (м, 1H), 4,31-4,44 (м, 3H), 4,13-4,19 (м, 1H), 4,03-4,10 (м, 1H), 3,63-3,75 (м, 2H), 1,33-1,49 (м, 2H), 0,91-1,06 (м, 1H), 0,80 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,72 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

[0254] Следующие соединения получали способами, аналогичными способом, описанным для соединения 32 и родственных соединений:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	1H ЯМР
58	290,2	1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,83 (с, 1 H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,08-6,97 (м, 2H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,14 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,78 (с, 6H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H), 1,08-0,96 (м, 1H), 0,81 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,76 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

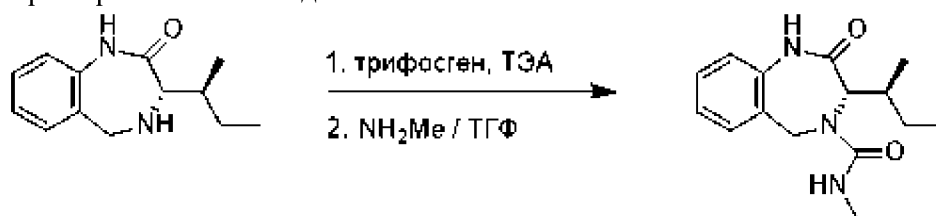
№ соединения	НРМС m/z [M+H]	¹ H ЯМР
59	332,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,91 (уш. с, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 4,48 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,37 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 2H), 4,07 (дд, J=6,4, 8,9 Гц, 1H), 3,81 (дд, J=3,7, 9,1, Гц, 1H), 3,72 (дд, J=3,7, 9,1, Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 1,47-1,34 (м, 2H), 1,01-0,92 (м, 1 H), 0,79 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,71 (т, J=7,4 Гц, 3H)
66	352,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,06 (с, 1H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 5,61 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,66 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,45 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,17-3,99 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 2H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,01 (дт, J=15,1, 7,9 Гц, 1H), 0,83 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,76 (т, J=7,4 Гц, 3H).
72	336,2	¹ H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,89 (уш. с, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 2H), 5,58 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,42-4,29 (м, 3H), 4,16 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,05 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 1,54-1,34 (м, 2H), 1,04-0,92 (м, 1H), 0,81 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,74 (т, J=7,4 Гц, 3H)
76	336,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,00 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 2H), 5,58 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 3H), 4,16 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,08-4,00 (м, 1 H) 3,72 (дд, J=8,6, 4,8 Гц, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 1H), 1,07-0,95 (м, 1H), 0,83 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H)

№ соединения	HPMC m/z [M+H]	¹ H ЯМР	
77	294,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (с, 1 H) 7,37-7,30 (м, 1 H), 6,90-6,86 (м, 2 H), 6,61-6,53 (1 H, м), 4,62 (уш. д, J=9,8 Гц, 1 H), 4,47-4,36 (м, 2 H), 2,56 (д, J=4,3 Гц, 3 H), 1,45-1,35 (м, 2 H), 1,01-0,93 (м, 1 H), 0,81 (д, J=6,7 Гц, 3 H), 0,76-0,67 (м, 3 H)	
78	294,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,89-9,78 (м, 1 H), 7,30-7,12 (м, 3 H), 6,68-6,57 (м, 1 H), 4,65-4,51 (м, 2 H), 4,40-4,27 (м, 1 H), 2,67-2,56 (м, 3 H), 1,32 (м, 1 H), 1,22-1,12 (м, 1 H), 0,92-0,81 (м, 1 H), 0,75-0,66 (м, 3 H), 0,63-0,58 (м, 3 H)	
79	336,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,75 (уш. с, 1H), 7,27-7,13 (3H, м), 5,60 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,50-4,34 (м, 4H), 4,23-4,15 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,77 (дд, J=4,9, 8,7 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=5,2, 8,7 Гц, 1H), 1,36-1,22 (м, 1H), 1,11-1,00 (м, 1H), 0,95-0,83 (м, 1H), 0,72 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,63 (т, J=7,3 Гц, 3H)	
№ соединения	HPMC m/z [M+H]	№ соединения	HPMC m/z [M+H]
93	369,0	266	387,3
94	369,0	267	430,4
96	371,4	268	463,4
97	344,5	269	403,4
98	331,4	270	389,3
99	339,3	271	331,0
100	341,4	272	344,0
101	328,3	273	327,0
102	332,4	274	420,0
103	345,1	275	438,4
133	347,3	276	352,1
134	346,4	277	356,4
135	348,4	278	379,4
136	348,4	279	374,4

№ соединения	HPMC m/z		¹ H ЯМР	
	[M+H]			
137	348,4		279	435,4
138	331,4		280	332,4
139	373,4		281	435,4
140	348,4		282	332,3
141	375,5		283	360,3
142	345,3		284	369,4
143	345,2		285	346,4
144	345,4		286	395,3
220	368,2		287	395,3
221	369,2		288	366,2
222	375,3		289	360,2
223	375,3		290	359,3
224	380,3		291	369,2
225	320,0		292	369,2
226	331,0		293	346,4
227	332,0		294	373,4
228	333,0		295	387,4
229	345,0		296	359,4
230	345,3		297	318,4
231	345,3		298	382,4
232	347,0		299	386,3
233	354,0		300	338,3
234	359,3		301	389,3
235	359,3		302	360,2
236	360,0		303	360,3
237	371,0		304	373,4
238	373,0		305	373,4
239	373,4		306	320,4
240	382,3		307	331,4
241	383,3		308	331,4
242	387,3		325	276,1
243	389,3		332	304,1

№ соединения	HPMC m/z [M+H]	¹ H ЯМР	
244	398,3	335	262,1
245	399,3	337	336,2
246	409,3	338	294,2
247	423,3	340	350,4
248	423,3	346	350,5
249	346,2	347	350,4
250	345,2	348	294,4
251	346,0	349	393,4
252	395,3	350	363,5
253	383,3	351	407,3
254	409,4	352	378,3
255	413,3	354	350,4
256	333,0	355	350,2
257	423,0	356	407,5
258	432,3	357	266,4
259	417,3	358	363,3
260	374,3	359	350,4
261	362,0	363	364,4
262	444,4	369	347,2
263	361,3	370	337,1
264	371,4	379	319,1
265	400,4		

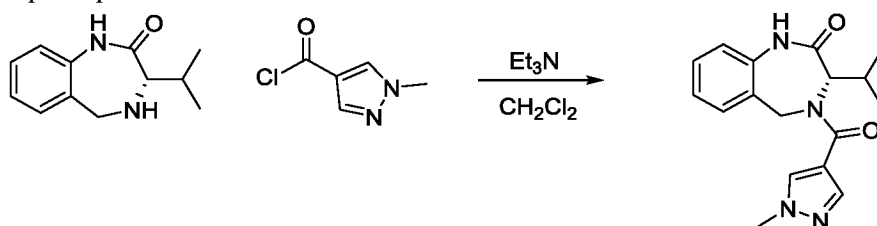
Пример 4: Синтез соединения 31



[0255] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоxамид (Соединение 31).** К охлажденной льдом смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (200 мг, 916 мкмоль) и DIPEA (470 мкл, 2,75 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли трифосген (110 мг, 370 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли метиламин (2 М в ТГФ, 1,3 мл, 2,6 ммоль), а реакционную смесь

нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой, слои отделяли, и органический слой концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-80% EtOAc/гексан) с получением твердого вещества, которое растирали с диизопропиловым эфиром, а осадок собирали с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 31, 161 мг, 584 мкмоль, 64%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 276,2 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (с, 1H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,02-7,07 (м, 2H), 6,52-6,58 (м, 1H), 4,59 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,38-4,48 (м, 2H), 2,58 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,32-1,43 (м, 1H), 1,17-1,32 (м, 1H), 0,86-1,00 (м, 1H), 0,76 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,67 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 5: Синтез соединения 41

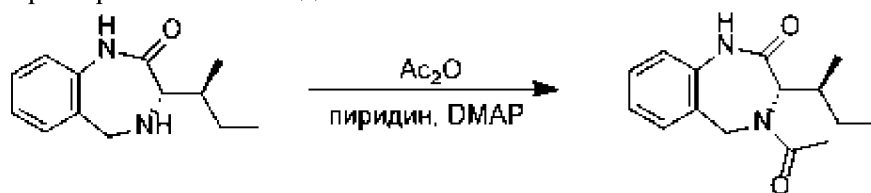


[0256] (S)-3-изопропил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 41). 1-метил-1H-пиразол-4-карбонилхлорид (62 мг, 0,431 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (80 мг, 0,392 ммоль) и триэтиламина (106 мл, 0,783 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при КТ. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали, полученный остаток суспендировали в MeOH (общий объем 1,8 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм с последующей очисткой с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0->30% MeCN/ H_2O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (S)-3-изопропил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества (Соединение 41, 55 мг, 45%). НРМС (ХИАД) m/z 313,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,22 (дт, $J=7,3$, 13,2 Гц, 2H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,51 (с, 1H), 0,81 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,73 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[0257] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 41:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
373	328,1
371	386,1
363	310,1

Пример 6: Синтез соединения 15

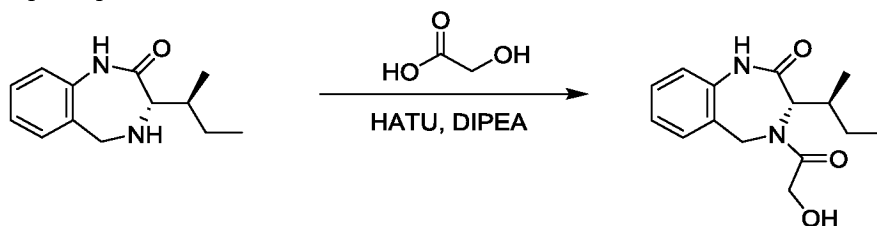


[0258] **(S)-4-ацетил-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 15).** К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (200 мг, 916 мкмоль), DMAP (12 мг, 98 мкмоль) и пиридина (2 мл) добавляли As_2O (170 мкл, 1,8 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-60% EtOAc/гексан) с получением (S)-4-ацетил-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 15, 93 мг, 357 мкмоль, 39%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 261,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,06 (с, 1 H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 0,75 H), 7,32-7,26 (м, 1 H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 0,25 H), 7,12-7,03 (м, 2 H), 4,88 (д, J=10,1 Гц, 0,75 H), 4,81 (д, J=15,9 Гц, 0,25 H), 4,66-4,55 (м, 1,5 H), 4,49-4,37 (м, 0,25 H), 4,15 (д, J=10,1 Гц, 0,25 H), 2,14 (с, 2,25 H), 2,07 (с, 0,75 H), 1,49-1,37 (м, 0,5 H), 1,37-1,24 (м, 1,5 H), 1,09-0,97 (м, 0,25 H), 0,96-0,86 (м, 0,75 H), 0,84 (д, J=6,6 Гц, 0,75 H), 0,78 (д, J=6,6 Гц, 2,25 H), 0,73 (т, J=7,3 Гц, 0,75 H), 0,65 (т, J=7,3 Гц, 2,25 H)

[0259] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 15:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	1H ЯМР
28	287,2	1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,05 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 2 H), 4,89 (уш. д, J=9,8 Гц, 0,8 H), 4,75 (уш. д, J=15,2 Гц, 0,2H), 4,63-4,54 (м, 1,6H), 4,42 (уш. д, J=15,6 Гц, 0,2 H), 4,19 (уш. д, J=10,1 Гц, 0,2 H), 2,13 (с, 2,3 H), 2,06 (с, 0,7 H), 1,68-1,37 (5 H, м), 1,31-1,19 (м, 1 H, м) 0,77-1,12 (5 H, м)
69	279,2	1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,06 (с, 1H), 7,33 (дд, J=9,2, 2,9 Гц, 0,75H), 7,22-7,06 (м, 2,25H), 4,89-4,80 (м, 1H), 4,66-4,56 (м, 1,5H), 4,17-4,15 (м, 0,25H), 4,05-4,01 (м, 0,25H), 2,14 (с, 2,25H), 2,07 (с, 0,75H), 1,55-1,23 (м, 2H), 0,84-0,93 (м, 1H), 0,78-0,75 (м, 3H), 0,68-0,65 (м, 3H)
91	301,3	H/A
326	247,2	H/A
361	280,1	H/A

Пример 7: Синтез соединения 18



[0260] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он.** К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (300 мг) и гидроксиуксусной кислоты (157 мг) в ДМФА (6 мл) добавляли НАТУ (784 мг) и DIPEA (710 мкл). Смесь перемешивали в течение 3 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония, соевым раствором, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидроксиацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 18, 152 мг) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС), m/z 277,2 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,04-7,13 (м, 2H), 4,83 (уш. д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,40-4,57 (м, 3H), 4,04-4,20 (м, 1H), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,15-1,22 (м, 1H), 0,81-0,93 (м, 1H), 0,77 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,63 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

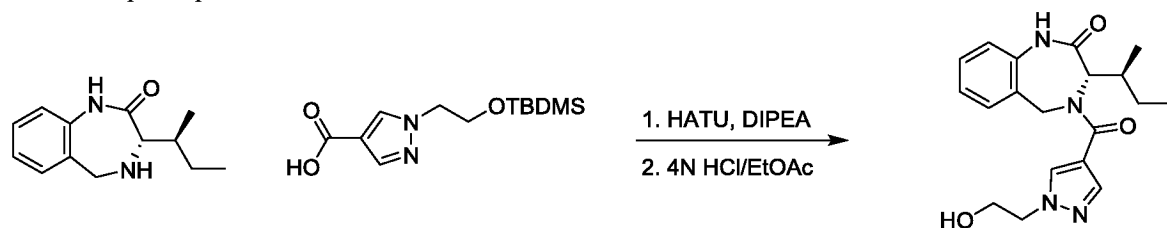
[0261] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 18:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	^1H ЯМР
42	295,3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,21-10,16 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 4,92-4,82 (м, 1H), 4,70 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,56-4,34 (м, 2H), 4,18-4,05 (м, 2H), 1,68-1,25 (м, 2H), 0,97-0,66 (м, 7H).
43	309,4	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19-10,15 (м, 1H), 7,47-7,31 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,67-4,18 (м, 3H), 3,65-3,58 (м, 2H), 2,83-2,36 (м, 2H), 1,58-1,28 (м, 2H), 0,97-0,66 (м, 7H).
45	313,2	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,26 (уш. с, 1H), 10,11 (уш. с, 1H), 8,38-7,71 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 5,26-4,38 (м, 3H), 1,42-1,22 (м, 2H), 0,95 (уш. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 0,79 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,65 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).
46	327,4	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (уш. с, 1H), 8,17 (уш. с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 5,05-4,68 (м, 3H), 3,89-3,85 (м, 3H), 1,42-1,25 (м, 2H), 0,99-0,89 (м, 1H), 0,79 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,65 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).
47	340,3	^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,22-10,11 (м, 1H), 7,67-7,53 (м, 1H), 7,38-7,24 (м, 1H), 7,15-7,01 (м, 3H), 6,69-6,43 (м, 2H), 4,95-4,74 (м, 1H), 4,68-4,50 (м, 2H), 4,41-4,01 (м, 1H), 1,56-

		1,21 (м, 2H), 1,08-0,88 (м, 1H), 0,81 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,67 (т, J=7,2 Гц, 3H).		
48	340,2	¹ H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,81 (уш. с, 1H), 10,22-10,11 (м, 1H), 7,48 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 3H), 6,23-6,13 (м, 1H), 6,10-6,01 (м, 1H), 4,96-4,77 (м, 1H), 4,70-4,48 (м, 2H), 1,48-1,29 (м, 2H), 1,12-0,93 (м, 1H), 0,88-0,77 (м, 3H), 0,75-0,62 (м, 3H)		
49	291,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,05 (с, 1H), 7,41-7,22 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 2H), 4,94-4,18 (м, 4H), 3,68-3,59 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 1H), 1,50-1,22 (м, 2H), 1,06-0,86 (м, 1H), 0,86-0,76 (м, 3H), 0,76-0,61 (м, 3H)		
50	329,2	H/A		
70	331,4	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,31-13,25 (м, 1H), 10,05 (уш. с, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,25- 7,02 (м, 3H), 6,60 (уш. с, 1H), 5,71 (уш. д, J=8,7 Гц, 0,35H), 5,22-4,83 (м, 2,2H), 4,55 (уш. д, J=15,9 Гц, 0,45H), 1,63- 1,42 (м, 2H), 1,09-0,98 (м, 1H), 0,87-0,65 (м, 6H)		
№ соединения		HPMC m/z [M+H]	№ соединения	HPMC m/z [M+H]
83		363,3	170	384,2
84		327,3	171	364,2
85		355,2	172	354,2
86		291,2	173	370,2
92		303,4	174	399,2
95		329,2	175	429,2
104		313,2	176	380,2
105		313,3	177	316,2
106		317,2	178	316,2
107		317,2	179	371,2
108		325,2	180	411,2
109		368,2	181	364,2
110		340,1	182	372,2
111		339,1	183	319,3
122		325,1	184	360,3
124		317,3	185	360,3

125	392,3	186	387,2
126	414,5	190	325,1
127	330,4	191	325,0
128	339,0	192	325,0
147	332,1	193	344,1
148	344,0	194	344,1
149	319,1	195	318,1
150	363,3	196	332,2
151	363,3	197	358,1
152	314,3	198	332,2
153	314,4	199	305,1
154	354,4	200	405,1
155	340,3	322	313,1
156	354,3	327	326,0
157	328,2	328	343,1
158	367,3	329	341,1
159	328,4	330	357,1
160	313,1	331	299,1
161	330,2	339	309,4
162	367,2	341	295,3
163	384,2	342	331,3
164	371,2	343	332,4
165	378,2	344	358,4
166	356,2	360	419,4
167	378,2	362	296,1
168	406,2	367	295,1
169	406,2	368	361,1

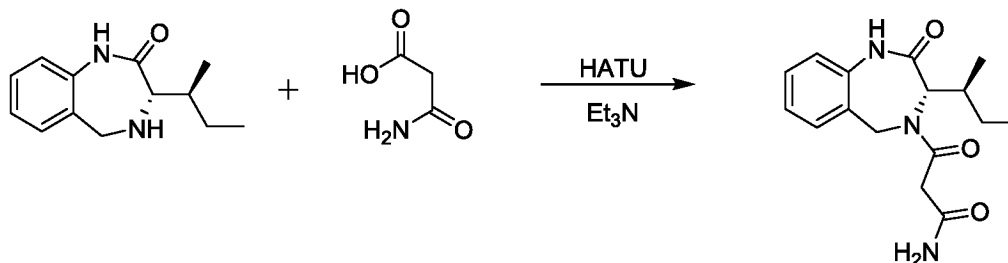
Пример 8: Синтез соединения 16



[0262] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 16). К смеси (S)-3-((S)-

втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (160 мг) и 1-(2-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (210 мг) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (310 мг) и DIPEA (320 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали 50% соевым раствором, соевым раствором, а затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($CHCl_3/EtOAc$) с получением 265 мг (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-4-(1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она. Метанол (1,5 мл) затем добавляли к (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-4-(1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-ону с последующим добавлением HCl/EtOAc (4 М, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминофункционализированном силикагеле ($CHCl_3/MeOH$) с получением (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 16, 107 мг) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС), m/z 357,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,10 (1H, уш. с), 8,16 (1H, уш. с), 7,79 (1H, s), 7,23-7,35 (2H, м), 7,04-7,12 (2H, м), 4,69-4,99 (4H, м), 4,17 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 3,71-3,79 (2H, м), 1,21-1,48 (2H, м), 0,88-1,04 (1H, м), 0,79 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 0,65 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

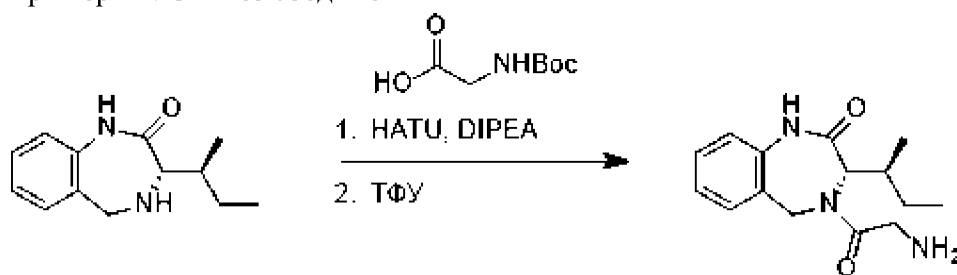
Пример 9: Синтез соединения 1



[0263] **3-((S)-3-((S)-*втор-бутил*)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропанамид (Соединение 1).** К суспензии (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (1,02 г, 4,67 ммоль), полуамида малоновой кислоты (578 мг, 5,61 ммоль), HATU (2,13 г, 5,61 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли триэтиламин (1,95 мл, 14,0 ммоль), а затем перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали H_2O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/ H_2O , буфер 0,1% муравьиной кислоты) и повторно очищали силикагелем (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 3-((S)-3-((S)-*втор-бутил*)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-3-оксопропанамид (717 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 304,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, 343 К, $DMCO-d_6$) δ 9,87 (с, 1H), 7,40-7,25 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,89 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=14,6$

Гц, 1H), 1,45-1,26 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 1H), 0,88-0,76 (м, 3H), 0,73-0,63 (м, 3H).

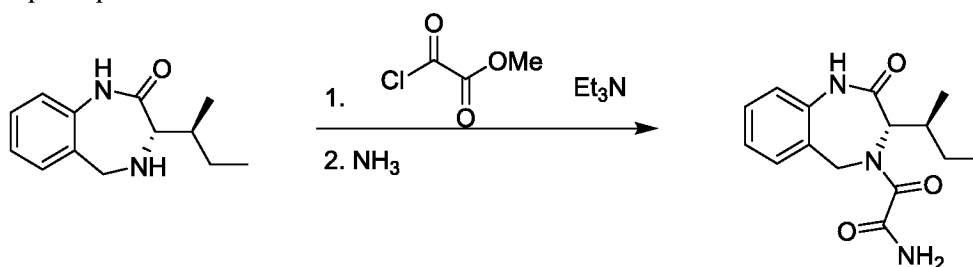
Пример 10: Синтез соединения 17



[0264] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-глицил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 17).** К раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (200 мг, 0,916 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (314 мкл, 1,83 ммоль), N-Вос-глицина (193 мг, 1,10 ммоль) и HATU (453 мг, 1,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали, используя хроматографией на силикагеле (от 0 до 5% MeOH/CHCl₃) с получением *трет*-бутил(2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтил)карбамата в виде масла.

К раствору *трет*-бутил(2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоэтил)карбамата в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (1 мл). После перемешивания в течение ночи полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью аминофункционализированного силикагеля (от 0 до 10% MeOH/CHCl₃) и хроматографией на силикагеле (от 0 до 20% MeOH/CHCl₃) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-глицил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 17, 253 мг, 0,920 ммоль, выход 100%) в виде бледно-желтой пены. НРМС (ЭС), m/z 276,2 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,1 (уш. с, 1H), 7,41-7,21 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 4,88 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,52 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,73 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,51-3,20 (м, 2H), 3,37 (д, J=17,1 Гц, 1H), 1,58-1,20 (м, 2H), 1,08-0,60 (м, 7H).

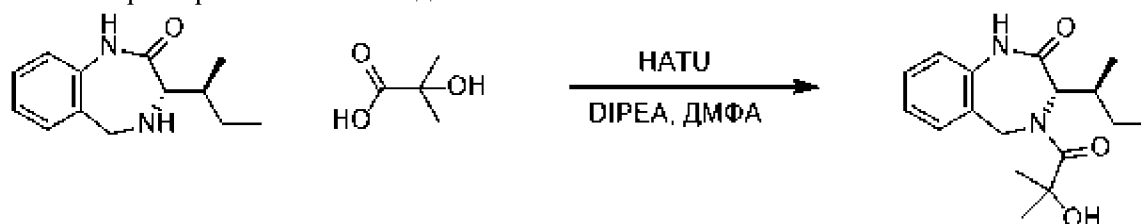
Пример 11: Синтез соединения 33



[0265] **2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоацетамид (Соединение 33).** К раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (60 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли метил-2-хлор-2-оксоацетат (25 мкл, 0,28 ммоль), а смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. MeOH (2 мл)

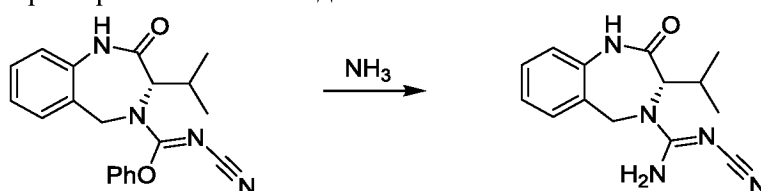
добавляли для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали и добавляли ДХМ (1 мл) и аммиак (7 М в MeOH, 0,39 мл, 2,75 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)-2-оксоацетамида (Соединение 33, 37 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 290,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,47-7,29 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,79-4,64 (м, 2H), 1,60-1,37 (м, 1H), 1,28-1,06 (м, 1H), 1,03-0,93 (м, 1H), 0,89-0,81 (м, 3H), 0,78-0,65 (м, 3H).

Пример 12: Синтез соединения 51



[0266] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]diazепин-2-он (Соединение 51). К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]diazепин-2-она (300 мг) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (310 мг) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (1,15 г) и DIPEA (710 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 дня с последующим разбавлением водой и экстракцией EtOAc. Органический слой промывали H₂O, солевым раствором, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/EtOAc) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]diazепин-2-она (Соединение 51, 78 мг) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 305,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (уш. с, 1H), 7,26 (уш. д, J=7,06 Гц, 2 H), 7,06 (уш. д, J=7,94 Гц, 2 H), 5,70-5,20 (м, 2H), 5,02-4,66 (м, 2H), 1,48-1,09 (м, 8H), 0,98-0,56 (уш. с, 7H).

Пример 13: Синтез соединения 64



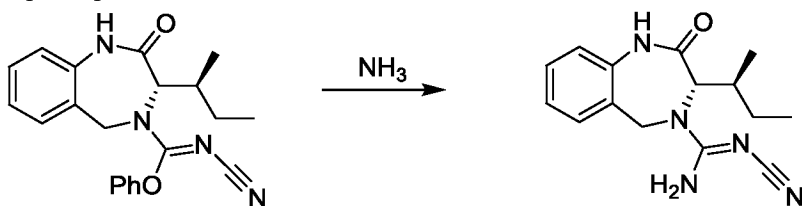
[0267] (S, E)-N'-циано-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]diazепин-4-карбоксимидаид (Соединение 66). Смесь фенил(S, Z)-N'-циано-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]diazепин-4-карбимидаата (77 мг, 0,22 ммоль), аммиака (7 М в MeOH, 0,32 мл, 2,2 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S, E)-N'-циано-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-

бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида в виде белого твердого вещества (Соединение 66, 19 мг, 32%). НРМС (ХИАД) m/z 272,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41-7,35 (м, 2H), 7,19 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 0,91 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

[0268] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 66:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]	^1H ЯМР
71	304,4	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,10 (уш. с, 1H), 7,38 (уш. с, 2H), 7,24 (дд, $J=2,7$, 9,0 Гц, 1H), 7,15 (дт, $J=2,9$, 8,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=5,2$, 8,9 Гц, 1H), 4,77-4,70 (м, 1H), 4,60-4,51 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,41-1,34 (м, 1H), 1,07-0,98 (м, 1H), 0,84 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,73 (т, $J=7,4$ Гц, 3H)
82	287,1	^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,34 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,24 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 5,13 (д, $J=17,8$ Гц, 1H), 4,90-4,70 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,61 (дтд, $J=15,0$, 7,5, 3,1 Гц, 1H), 1,22 (ддт, $J=14,0$, 8,5, 7,1 Гц, 1H), 1,03 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).
336	304,4	H/A
365	305,1	H/A
380	350,1	H/A

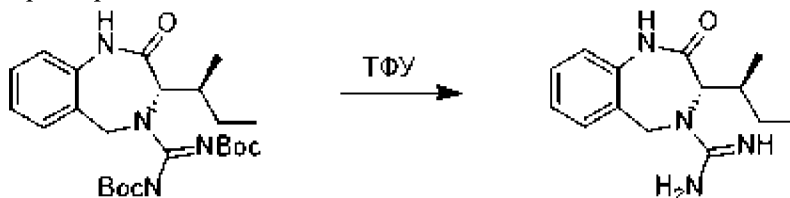
Пример 14: Синтез соединения 2



[0269] (S, E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида (Соединение 2). Смесь фенил(S, Z)-3-((S)-втор-бутил)-N-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбимидата (62 мг, 0,17 ммоль), аммиака (7 М в MeOH, 0,24 мл, 1,7 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S, E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-

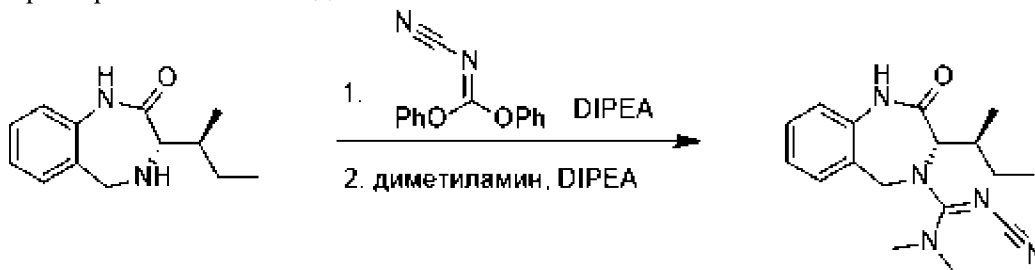
карбоксимидамида (Соединение 2, 19 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 286,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,42-7,35 (м, 2H), 7,20 (дд, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J=10,4$ Гц 1H), 4,73-4,60 (м, 2H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,37-1,24 (м, 1H), 1,14-1,01 (м, 1H), 0,86 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,74 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 15: Синтез соединения 19



[0270] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимидаид (Соединение 19).** Раствор *трет*-бутил((Z)-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)-12-азанкарбоксилата (35 мг, 0,076 ммоль) и ТФУ (0,12 мл, 1,52 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Неочищенное вещество фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-50% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимидаид в виде белого твердого вещества (Соединение 19, 14 мг, 71%). НРМС (ХИАД) m/z 261,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,41 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=7,7$, 7,7 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 4,64-4,52 (м, 2H), 4,40 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 1,52-1,33 (м, 2H), 1,14-0,98 (м, 1H), 0,86 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,70 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 16: Синтез соединения 21



[0271] **(S, E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимидаид (Соединение 21).** К суспензии дифенилцианокarbонимида (40 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (37 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (88 мкл, 0,50 ммоль), перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (2-60% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением фенил(S, Z)-3-((S)-втор-бутил)-N-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбимидаидата.

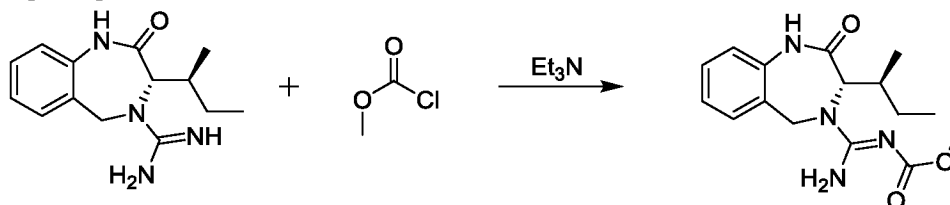
[0272] **Фенил(S, Z)-3-((S)-втор-бутил)-N-циано-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбимидаид (указанный выше) и диметиламин (2 М в ТГФ, 0,42 мл, 0,84 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 2 дней. Реакционную смесь**

фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-35% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S, E)-3-((S)-втор-бутил)-N'-циано-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида в виде белого твердого вещества (Соединение 21, 1 мг, 2%). НРМС (ХИАД) m/z 314,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73-4,56 (м, 2H), 4,35 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,11 (с, 6H), 1,72-1,59 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[0273] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 21:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
87	300,1

Пример 17: Синтез соединения 22

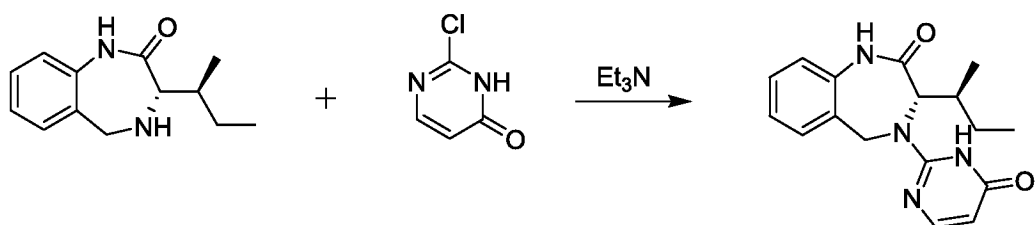


[0274] Метил((E)-амино((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)карбамат (Соединение 22). К раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида (75 мг, 0,79 ммоль) и триэтиламина (0,12 мл, 0,86 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 0°C добавляли метилхлорформиат (8,9 мкл, 0,12 ммоль) с последующим перемешиванием при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали, а затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением метил((E)-амино((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)метил)карбамата в виде белого твердого вещества (Соединение 22, 25 мг, 27%). НРМС (ХИАД) m/z 319,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,46-7,30 (м, 2H), 7,18 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,25-5,05 (м, 1H), 4,78-4,58 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,56-1,32 (м, 2H), 1,15-1,04 (м, 1H), 0,89 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H).

[0275] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 22:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
112	339,0
113	303,1

Пример 18: Синтез соединения 3

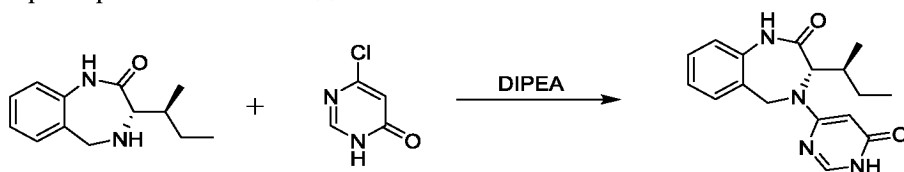


[0276] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 3).** Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (80 мг, 0,37 ммоль), 2-хлорпиримидин-4(3H)-она (72 мг, 0,55 ммоль) и триэтиламина (0,26 мл, 1,83 ммоль) в EtOH (1 мл) перемешивали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) и очисткой колоночной хроматографией на силикагеле (0-8% MeOH/ДХМ) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 3, 5 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 313,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,91-7,72 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,91 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,27 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,85-4,73 (м, 2H), 1,55-1,40 (м, 2H), 1,17-1,05 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,74 (т, J=7,4 Гц, 3H).

[0277] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 3:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
88	299,1
114	297,1
115	327,1
116	357,1

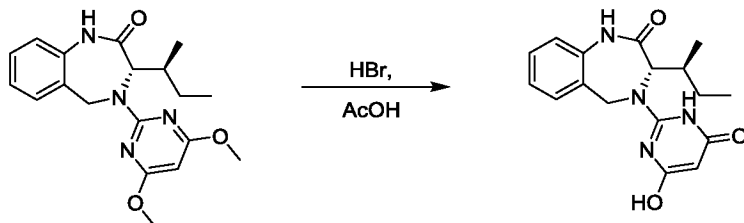
Пример 19: Синтез соединения 54



[0278] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 54).** Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (70 мг, 0,32 ммоль), 6-хлорпиримидин-4(5H)-она (84 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) в EtOH (2 мл) перемешивали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 9 ч. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) и силикагелем (0-10% MeOH/ДХМ) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-

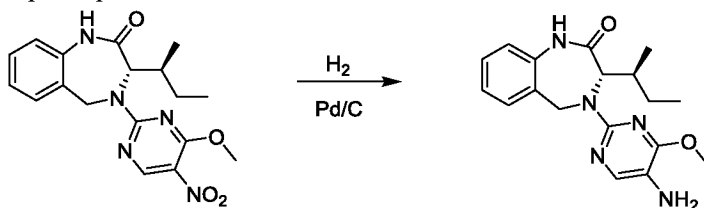
бензо[е][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества (Соединение 54, 21 мг, 21%). НРМС (ХИАД) m/z 313,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d и метанол- d_4) δ 7,82 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,12 (дд, $J=7,5$, 7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,35 (д, $J=31,3$ Гц, 1H), 4,63-4,48 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 2H), 1,26-1,00 (м, 1H), 0,94-0,66 (м, 6H).

Пример 20: Синтез соединения 23



[0279] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он (Соединение 23).** Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (65 мг, 0,18 ммоль) и HBr (33% в AcOH, 2 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2 мл x 2), разбавляли EtOAc (15 мл), промывали соевым раствором (5 мл) и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (Соединение 23, 8 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 329,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 9,10 (д, $J=21,0$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 5,45-5,20 (м, 1H), 5,12 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 1H), 1,80-1,50 (м, 2H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,95-0,72 (м, 6H).

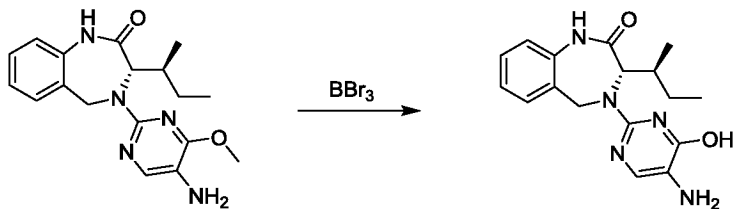
Пример 21: Синтез соединения 60



[0280] **(S)-4-(5-амино-4-метоксипиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-он (Соединение 61).** Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-метокси-5-нитропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (85 мг, 0,23 ммоль) и Pd/C (10%, 20 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали в атмосфере водорода (60 фунтов на кв. дюйм) при КТ в течение 2 ч. Неочищенную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты). Очищенный элюент подщелачивали насыщенным NaHCO₃ (10 мл), разбавляли EtOAc (20 мл), а органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-(5-амино-4-метоксипиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (Соединение 61, 52 мг, 67%) в виде бесцветного масла. НРМС

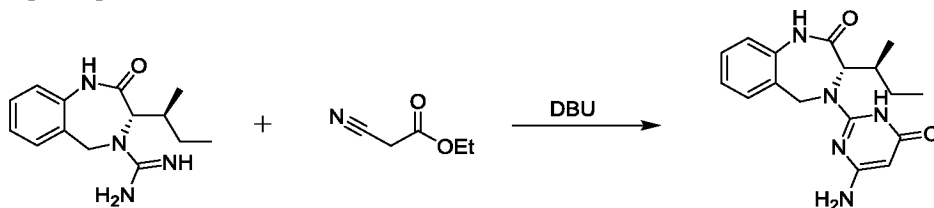
(ХИАД) m/z 342,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 5,25-5,13 (м, 1H), 4,85-4,72 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,5,2-1,38 (м, 1H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,97-0,90 (м, 3H), 0,80-0,67 (м, 3H).

Пример 22: Синтез соединения 24



[0281] **(S)-4-(5-амино-4-гидроксипиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 24).** К смеси (S)-4-(5-амино-4-метоксипиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (45 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C добавляли BBr_3 (1 М в ДХМ, 0,40 мл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при КТ в течение ночи. Неочищенную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, буфер 0,1% муравьиной кислоты). Очищенный элюент подщелачивали насыщенным NaHCO_3 (10 мл), разбавляли EtOAc (20 мл), органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-4-(5-амино-4-гидроксипиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 24, 8 мг, 19%) в виде бесцветного масла. НРМС (ХИАД) m/z 328,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,33-7,17 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 4,97 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,64-4,49 (м, 2H), 1,54-1,35 (м, 1H), 1,32-1,20 (м, 1H), 1,05-0,93 (м, 1H), 0,84-0,72 (м, 3H), 0,66-0,58 (м, 3H).

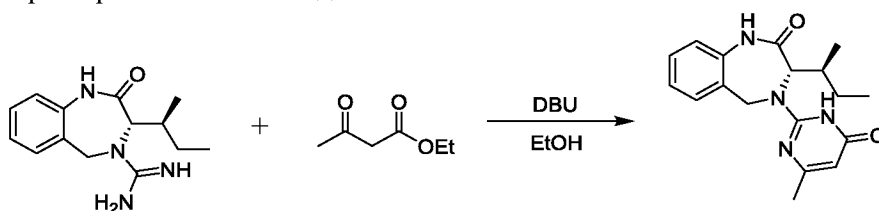
Пример 23: Синтез соединения 52



[0282] **(S)-4-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 52).** Смесь соли (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбосимидамида и муравьиной кислоты (40 мг, 0,13 ммоль), этил-2-цианоацетата (21 мкл, 0,20 ммоль) и DBU (78 мкл, 0,52 ммоль) в EtOH (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-4-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества (Соединение 52, 2 мг, 5%). НРМС (ХИАД) m/z 328,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,48 (с, 1H), 7,35-7,26

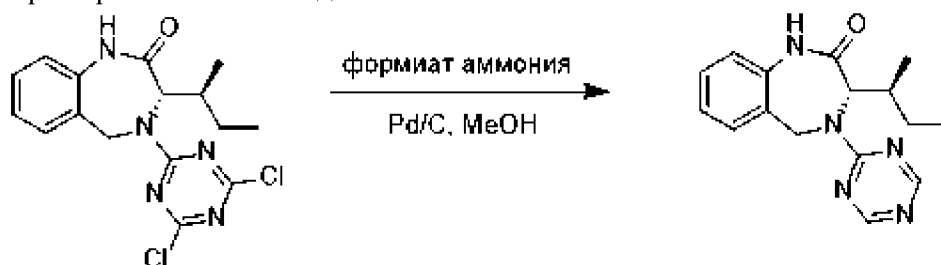
(м, 2H), 7,12 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,32-4,97 (м, 1H), 4,84-4,62 (м, 2H), 1,76-1,40 (м, 2H), 1,27-1,04 (м, 1H), 0,96-0,65 (м, 6H).

Пример 24: Синтез соединения 53



[0283] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 53).** Смесь соли муравьиной кислоты и (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксимида (40 мг, 0,13 ммоль), этил-3-оксобутаноата (25 мкл, 0,20 ммоль) и DBU (78 мкл, 0,52 ммоль) в EtOH (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником 5 ч, затем при 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 53, 4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 327,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38-7,27 (м, 2H), 7,14 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,72 (м, 1H), 5,40-5,20 (м, 1H), 4,90-4,75 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,55-1,43 (м, 2H), 1,15-1,05 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H).

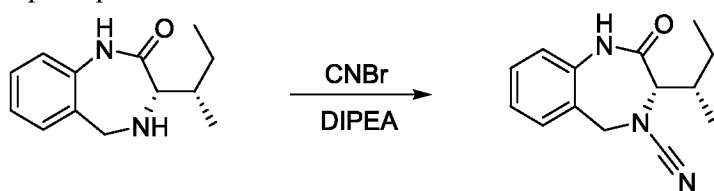
Пример 25: Синтез соединения 61



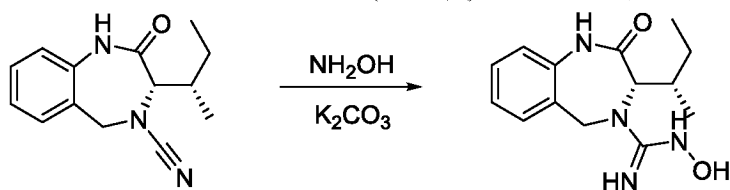
[0284] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,3,5-триазин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 62).** К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (79 мг, 0,22 ммоль) и формиата аммония (136 мг, 2,16 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (10%, 10 мг). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем фильтровали через целит и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,3,5-триазин-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 62, 10 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 298,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,69-8,57 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,43 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,11 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,82 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,15-1,02 (м, 1H),

0,93 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,73 (т, J=7,4 Гц, 3H).

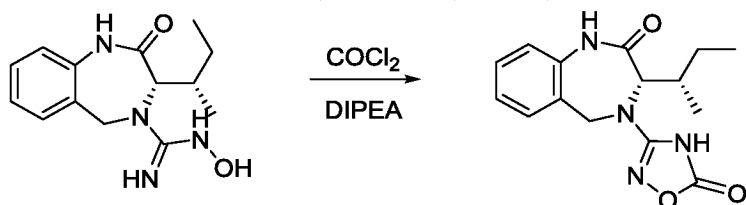
Пример 26: Синтез соединения 25



[0285] Стадия 1: (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбонитрил (Соединение 148). К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]diazепин-2-она (284 мг, 1,3 ммоль), DIPEA (0,68 мл, 3,9 ммоль) и ДХМ (5 мл) добавляли 5М бромциана (0,39 мл, 2,0 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным NaHCO₃, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с последующей фильтрацией с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбонитрила (Соединение 148, 0,32 г, 92%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ХИАД) m/z 244,1 (M+H).



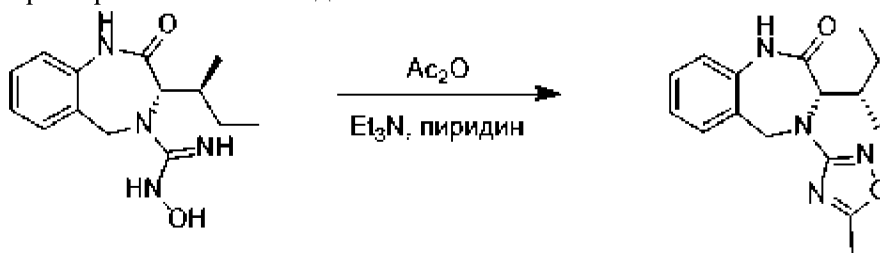
[0286] Стадия 2: (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксимидаид (Соединение 149). Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбонитрила (96 мг, 0,40 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (26 мг, 0,79 ммоль), K₂CO₃ (110 мг, 0,789 ммоль) и этанола (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 14 ч, фильтровали, растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты в течение 40 мин) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксимидаида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 149, 109 мг, 73%). НРМС (ХИАД) m/z 277,1 (M+H).



[0287] Стадия 3: 3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он (Соединение 25). К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]diazепин-4-карбоксимидаида (30 мг, 0,11 ммоль), DIPEA (42 мг, 0,33 ммоль) и ТГФ (1 мл) по каплям

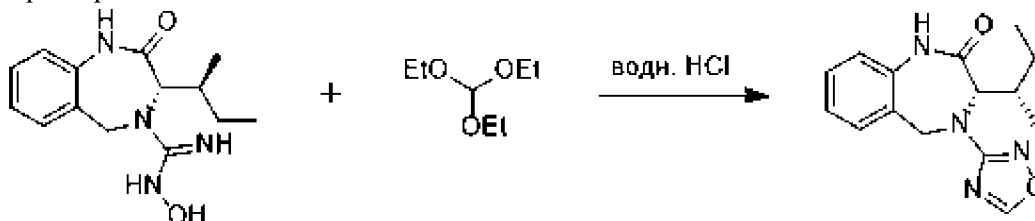
добавляли фосген (15% в толуоле, 86 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (10-100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением 3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 25, 16 мг, 49%). НРМС (ХИАД) m/z 303,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 9,26 (с, 1Н), 7,53-7,30 (м, 2Н), 7,23-7,15 (м, 2Н), 4,75-4,48 (м, 2Н), 4,15 (д, J=10,3 Гц, 1Н), 1,63 (м, 1Н), 1,45 (м, 1Н), 1,14 (м, 1Н), 0,87 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,77 (т, J=7,4 Гц, 3Н). НРМС (ХИАД) m/z 303,1 (М+Н).

Пример 27: Синтез соединения 55



[0288] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 55). Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида (20 мг, 0,072 ммоль), уксусного ангидрида (8 мкл, 0,087 ммоль), триэтиламина (30 мкл, 0,22 ммоль) и пиридина (0,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 63 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 55, 3 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 301,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,41-7,34 (м, 2Н), 7,20 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,64 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 4,58-4,45 (м, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 1,60-1,49 (м, 1Н), 1,34-1,20 (м, 1Н), 1,12-1,00 (м, 1Н), 0,85 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,73 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

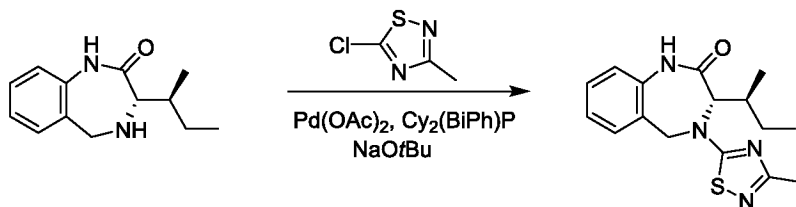
Пример 28: Синтез соединения 56



[0289] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 56). Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-N-гидрокси-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксимидамида (50 мг, 0,18 ммоль), HCl (36% в H₂O, 2,5 мкл) и триэтоксиметана (0,5 мл, 3,0 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с последующей очисткой обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1%

муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 56, 32 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 287,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,80 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,09 (дд, $J=8,0, 2,5$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,62-4,51 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 1H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,13-1,02 (м, 1H), 0,86 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), 0,73 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 29: Синтез соединения 34

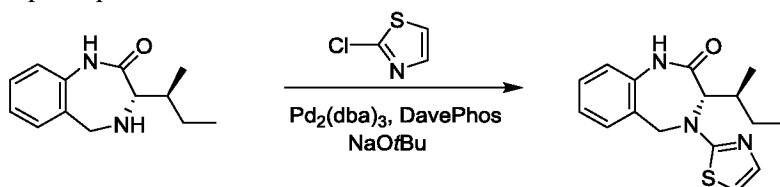


[0290] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 34). К смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (100 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мг), (2-бифенил)дициклогексилфосфина (32 мг) и NaOt-Bu (88 мг) в диоксане (3 мл) добавляли 5-хлор-3-метил-1,2,4-тиадиазол (123 мг). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали CHCl_3 . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме, и очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле (смесь гексанов/ EtOAc) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 34, 22 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 317,3 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,02 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 6,90-6,86 (м, 2H), 6,61-6,53 (м, 1H), 4,62 (уш. д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 2,56 (д, $J=4,3$ Гц, 3H), 1,35-1,45 (м, 2H), 0,93-1,01 (м, 1H), 0,81 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,67-0,76 (3H, м).

[0291] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу для последней стадии, описанной для соединения 34:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
324	303,3

Пример 30: Синтез соединения 35



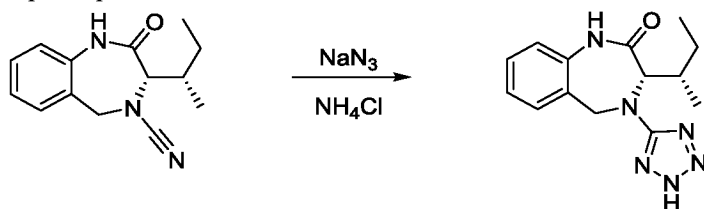
[0292] (3S)-3-[(2S)-бутан-2-ил]-4-(1,3-тиазол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1,4-бензодiazепин-2-он (Соединение 35). К смеси (3S)-3-[(2S)-бутан-2-ил]-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1,4-бензодiazепин-2-она (100 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42 мг), DavePhos (36 мг) и NaOt-Bu (88 мг) в толуоле (1,5 мл) добавляли 2-хлор-1,3-тиазол (110 мг). Реакционную

смесь нагревали до 130°C в атмосфере аргона в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CHCl_3 . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (смесь гексанов/ EtOAc) с получением (3S)-3-[(2S)-бутан-2-ил]-4-(1,3-тиазол-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-она (Соединение 35, 124 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 302,3 ($M+H$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,16-10,06 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=3,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=3,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,68-4,48 (м, 3H), 1,51-1,34 (м, 2H), 1,19-0,99 (м, 1H), 0,84-0,66 (м, 6H).

[0293] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу для последней стадии, описанной для соединения 35:

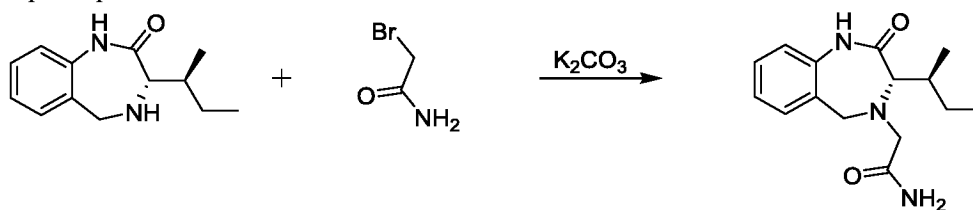
№ соединения	НРМС m/z [$M+H$]
323	288,3

Пример 31: Синтез соединения 4



[0294] (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 4). Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбонитрила (442 мг, 1,8 ммоль), NaN_3 (709 мг, 10,9 ммоль), NH_4Cl (486 мг, 9,1 ммоль) и ДМФА (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли 1М HCl (4 мл) и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2H-тетразол-5-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 4, 385 мг, 72%). НРМС (ХИАД) m/z 287,1 ($M+H$). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,33 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 7,41 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,43 (ддд, $J=13,6, 7,5, 3,3$ Гц, 1H), 1,30 (с, 1H), 1,03 (дп, $J=20,7, 7,5$ Гц, 1H), 0,80 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,68 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 32: Синтез соединения 6



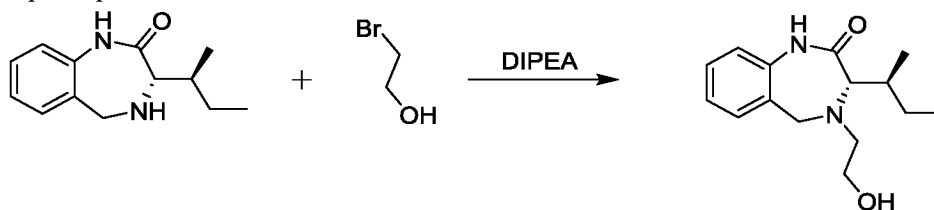
[0295] 2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-

бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)ацетамид (Соединение 6). Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (30 мг, 0,14 ммоль), 2-бромацетамида (19 мг, 0,14 ммоль) и K_2CO_3 (38 мг, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (Соединение 6, 7 мг, 18%). НРМС (ХИАД) m/z 276,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,37-7,31 (м, 2H), 7,18 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J=12,7 Гц, 1H), 3,48 (д, J=16,2 Гц, 1H), 3,23-3,05 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,14-1,02 (м, 1H), 0,85-0,80 (м, 6H).

[0296] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу для последней стадии, с использованием соответствующего электрофила, как описано для соединения 6, или с использованием восстановительного аминирования:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
309	317,3
310	277,2
311	290,1
312	290,1
313	318,2
314	304,1
315	301,2
316	258,1

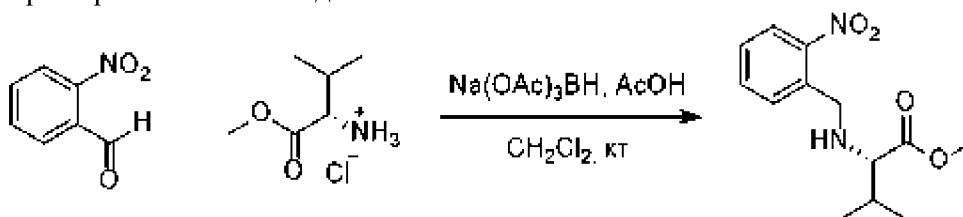
Пример 33: Синтез соединения 62



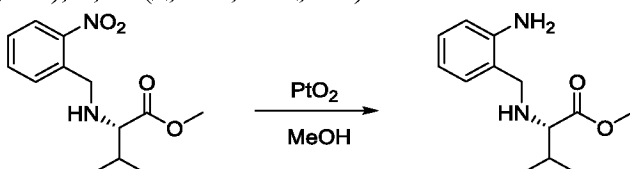
[0297] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 63).** Смесь (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (30 мг, 0,14 ммоль), 2-бромэтанола (52 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (76 мкл, 0,41 ммоль) в ACN (1 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(2-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 63, 3 мг, 8%) в виде соли муравьиной кислоты и белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 263,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,17 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,02 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,88 (д, J=13,7 Гц,

1H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,24 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 1H), 1,79-1,67 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,15-1,03 (м, 1H), 0,91-0,76 (м, 6H).

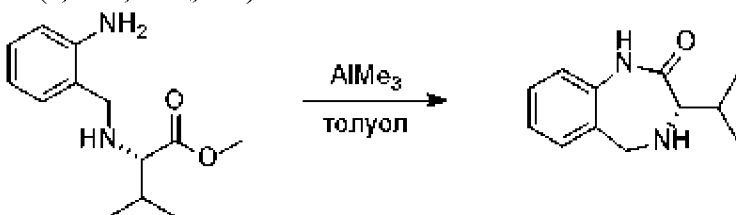
Пример 34: Синтез соединения 7



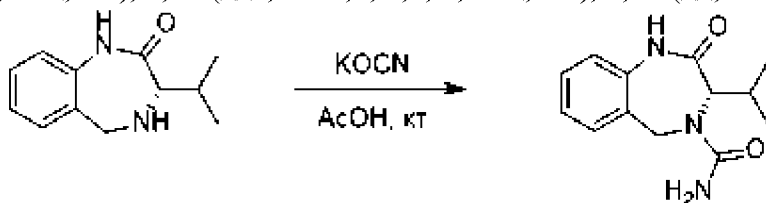
[0298] **Стадия 1: метил(2-нитробензил)-L-валинат.** АсОН (9,1 мл, 158,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-нитробензальдегида (20 г, 132,3 ммоль) и гидрохлорида метилового эфира валина (26,6 г, 158,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при КТ. Через 1 ч реакционную смесь помещали на водяную баню перед тем, как порциями добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (56,1 г, 264,7 ммоль) в течение 20 мин. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (400 мл), и интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×300 мл), а объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0- >20% EtOAc/смесь гексанов с 1% NEt_3) с получением метил(2-нитробензил)-L-валинат в виде желтого масла (22,34 г, 64%). НРМС (ХИАД) m/z 267,1 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,92 (дд, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,58 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,37 (м, 1H), 4,18-3,88 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,01 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,59 (с, 1H), 0,95 (д, J=6,8 Гц, 6H).



[0299] **Стадия 2: метил(2-аминобензил)-L-валинат.** Метил(2-нитробензил)-L-валинат (21,4 г, 80,4 ммоль) и PtO_2 (730 мг, 3,2 ммоль) суспендировали в MeOH (100 мл) перед тем, как перемешивали в атмосфере H_2 (80 фунтов на кв. дюйм) при КТ. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита, а растворитель удаляли на роторном испарителе с получением метил(2-аминобензил)-L-валината (18,5 г, 97%) в виде красно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ХИАД) m/z 237,1 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,66 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,81 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,00 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,92 (дк, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 6H).

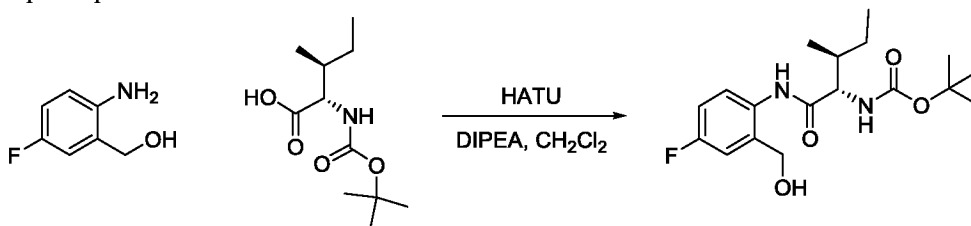


[0300] **Стадия 3: (S)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он.** Триметиалюминий (43,6 мл, 87,1 ммоль, 2М в гептане) медленно добавляли в течение 10 мин к перемешиваемому раствору метил(2-аминобензил)-L-валината (10,3 г, 43,6 ммоль) в толуоле (85 мл) при 0 °С. Через 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С, гасили медленным добавлением изопропанола (8 мл) с последующим добавлением MeOH (8 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (250 мл) и EtOAc (250 мл), реакционную смесь фильтровали, а водный слой отделяли. Органический слой промывали соевым раствором (2×150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворитель удаляли упариванием на ротаторном испарителе с получением (S)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества (6,9 г, 77%). НРМС (ХИАД) m/z 205,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,38-7,29 (м, 2H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,89 (к, J=13,3 Гц, 2H), 2,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,12 (ддт, J=13,4, 8,6, 6,8 Гц, 1H), 0,92 (дд, J=16,2, 6,7 Гц, 6H).



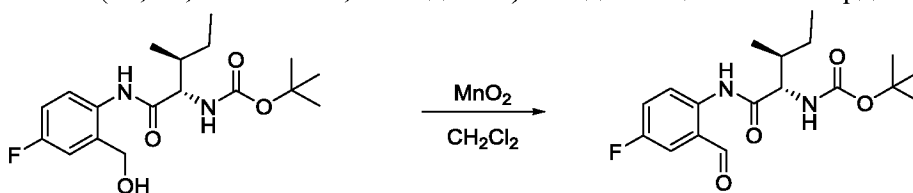
[0301] **Стадия 4: (S)-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 7).** KOCN (160 мг, 1,96 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-3-изопропил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (80 мг, 0,392 ммоль) в AcOH (2 мл) при КТ. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали, суспендировали в MeOH (общий объем 1,8 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм, а затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0->30% MeCN/H₂O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (S)-3-изопропил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (Соединение 7, 67 мг, 69%). НРМС (ХИАД) m/z 248,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,43-7,27 (м, 2H), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,59 (к, J=14,4, 12,4 Гц, 2H), 1,58 (тт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 0,89 (дд, J=16,2, 6,6 Гц, 6H).

Пример 35: Синтез соединения 9

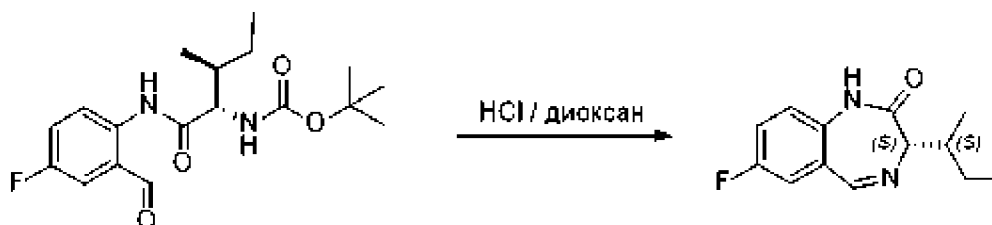


[0302] **Стадия 1: трет-бутил((2S,3S)-1-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат.** К охлажденной

льдом смеси (*трет*-бутоксикарбонил)-L-изолейцина (48,0 г, 208 ммоль) и 4-фтор-2-гидроксиметиланилина (57,1 г, 405 ммоль) в CH_2Cl_2 (500 мл) добавляли НАТУ (83,0 г, 218 ммоль) и DIPEA (54,0 мл, 315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, а затем концентрировали. К остатку добавляли воду, а смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, а затем объединяли с 20% лимонной кислотой (500 мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин и отделяли органический слой. Эту стадию промывки повторяли один раз 20% раствором лимонной кислоты, а затем насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой затем промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, а смешивали с силикагелем (200 г). Данную смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли MeOH (50 мл) и насыщенный раствор хлорид аммония (500 мл), а смесь перемешивали в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили при пониженном давлении. Затем данное твердое вещество перекристаллизовывали, используя этилацетат и смесь гексанов с получением *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (62,2 г, 175 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного твердого вещества.

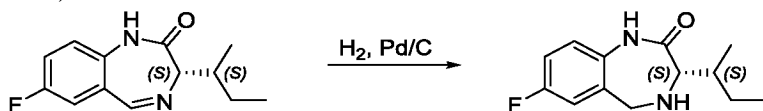


[0303] Стадия 2: *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((4-фтор-2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат. В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((4-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (62,2 г, 175 ммоль) и CH_2Cl_2 (900 мл) с последующим добавлением MnO_2 (198 г, 2,28 моль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней, а полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат затем концентрировали с получением *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((4-фтор-2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (53,5 г, 152 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества.

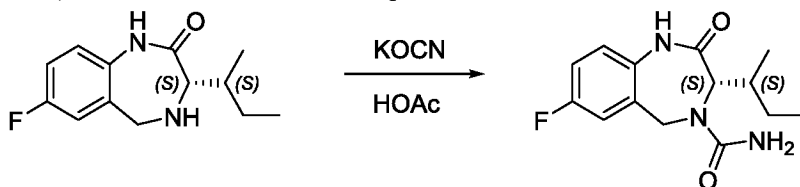


[0304] Стадия 3: (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-7-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он. В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((2-формилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (53,5 г, 152 ммоль), EtOAc (220 мл) и 4 М HCl в EtOAc (190 мл, 760 ммоль). После перемешивания

при КТ в течение ночи, полученный осадок собирали фильтрацией и промывали EtOAc. Твердое вещество затем суспендировали в EtOAc, нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в гексане, фильтровали, промывали гексаном и сушили при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (20,2 г, 86,2 ммоль, выход 57%) в виде бесцветного твердого вещества. Фильтрат, хранившийся в предыдущей стадии, нейтрализовали 1М NaOH, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% MeOH/CHCl₃) с получением дополнительной порции (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (5,89 г, 25,1 ммоль, выход 17%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Общий выход для данной реакции составил 26,1 г (выход 74%).



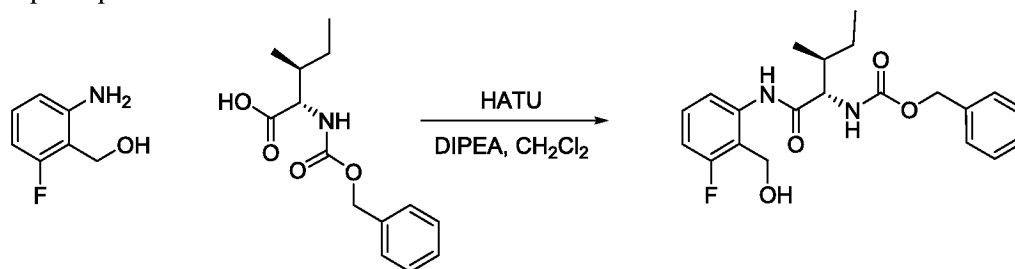
[0305] Стадия 4: (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он. К раствору (3S)-3-[(2S)-бутан-2-ил]-7-фтор-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодiazепин-2-она (26,1 г, 111 ммоль) в MeOH (320 мл) добавляли Pd/C-этилендиаминовый комплекс (около 4% масс. Pd, 1,93 г, 725 мкмоль) в атмосфере аргона, которую затем заменяли атмосферой водорода. После перемешивания при КТ в течение ночи, полученную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/гексан), а полученное твердое вещество суспендировали в гексане, фильтровали, промывали гексаном и сушили при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (18,3 г, 77,4 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного твердого вещества.



[0306] Стадия 5: (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 9). В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (17,3 г, 73,2 ммоль), AcOH (8,4 мл, 150 ммоль) и MeOH (175 мл). Смесь охлаждали ледяной баней и добавляли цианат калия (7,15 г, 110 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 дней, полученную смесь охлаждали ледяной баней, нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и концентрировали при

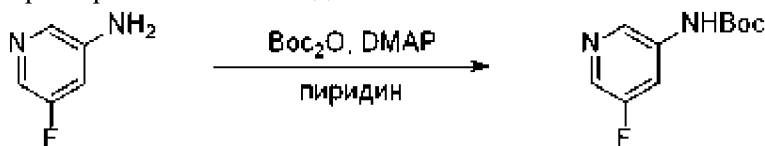
пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде, собирали фильтрацией, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-7-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксиамида (Соединение 9, 19,9 г, 71,2 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 280,4 (М+Н). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,93 (1H, с), 7,19 (1H, дд, $J=9,1, 2,6$ Гц), 7,12-7,06 (2H, м), 6,15 (2H, с), 4,60 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 4,48 (1H, д, $J=15,4$ Гц), 4,40 (1H, д, $J=15,5$ Гц), 1,48-1,38 (2H, м), 1,04-0,93 (1H, м), 0,81 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 0,73 (3H, т, $J=7,3$ Гц).

Пример 36



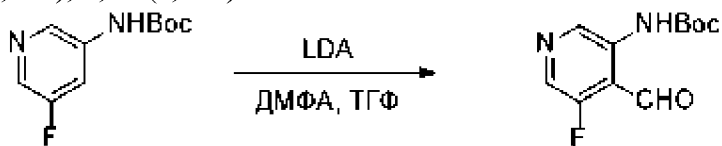
[0307] **Бензил((2S,3S)-1-((3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат.** К смеси ((бензилокси)карбонил)-L-изолейцина (500 мг) и (2-амино-6-фторфенил)метанола (500 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли HATU (800 мг) и DIPEA (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали 1М водную HCl и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением бензил((2S,3S)-1-((3-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (355 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

Пример 37: Синтез соединения 10

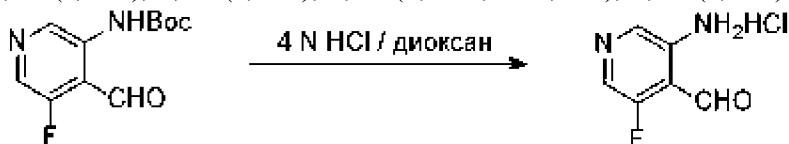


[0308] **Стадия 1: трет-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамат.** В круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, добавляли раствор 5-фторпиридин-3-амина (300,0 г, 1,0 экв.) и DMAP (32,6 г, 0,1 экв.) в пиридине (1200 мл). Реакционную смесь охлаждали ледяной баней с последующим добавлением Boc_2O (700,0 г, 1,2 экв.) порциями для поддержания температуры реакции от 0 до 15 °С. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 30 °С. Реакционную смесь затем концентрировали, а остаток растворяли в 1500 мл MeOH. Воду добавляли к смеси, а полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Неочищенное твердое вещество растворяли в минимальном количестве дихлорметана, а затем хроматографировали на силикагеле (20% этилацетат/петролейный эфир с получением 500 г (88%) трет-бутил-N-(5-фторпиридин-3-ил)-карбамата в виде

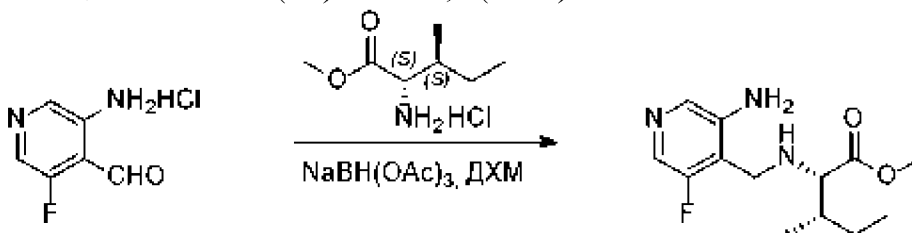
белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 212,9 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,18 (дд, $J=16,4, 2,1$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 1,55 (с, 9H).



[0309] **Стадия 2: *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамат.** В круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, добавляли раствор *трет*-бутил N-(5-фторпиридин-3-ил)-карбамата (500,0 г, 1,0 экв.) в ТГФ (5 л). Реакционную смесь охлаждали баней с сухим льдом/ацетоном с последующим добавлением по каплям 2 М ЛДА в ТГФ (3,5 л, 3,0 экв.) при поддержании температуры реакции ниже -70°C . Реакционную смесь нагревали до -30°C в течение 45 мин, а затем охлаждали до -70°C . ДМФА (860,0 г, 5,0 экв.) добавляли к раствору в течение 10 мин для поддержания температуры реакции ниже -50°C , затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением 4 л насыщенного раствора хлорида аммония, а полученный раствор трижды экстрагировали этилацетатом (1,5 л). Органический слой объединяли, концентрировали, сушили над сульфатом натрия, и хроматографировали через силикагель (20% этилацетат/петролейный эфир) с получением 300 г (53%) *трет*-бутил-N-(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 241,0 (M+H). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,17 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,47 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

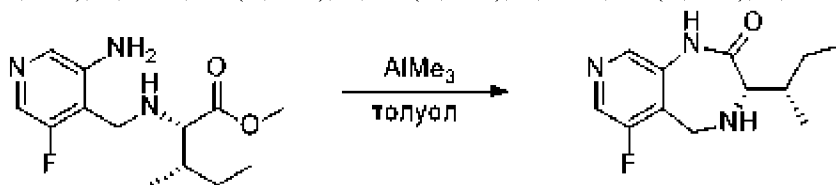


[0310] **Стадия 3: 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид.** В круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, добавляли раствор *трет*-бутил-N-(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (300,0 г, 1,0 экв.) в HCl (2М в диоксане, 2 л). Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Твердое вещество, образовавшееся в реакции, отфильтровывали, дважды промывали 500 мл эфира, затем сушили в вакууме с получением 280 г 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 141,2 (M+H).

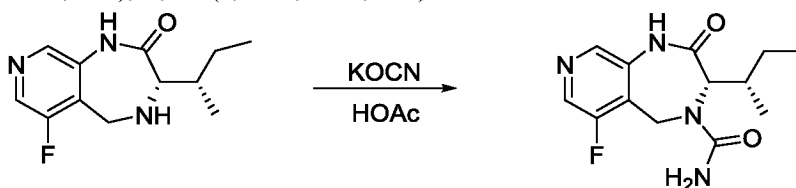


[0311] **Стадия 4: метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцинат.**

В круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, добавляли 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид (280,0 г, 1,0 экв.), метил-L-изолейцината гидрохлорид (260,0 г, 1,1 экв.) и дихлорметан (3 л). Смесь охлаждали ледяной баней с последующим добавлением TEA (396,0 г, 3,0 экв.) и AcOH (785,0 г, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (970,0 г, 3,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь затем медленно гасили, охлаждая реакционную смесь на бане со льдом до менее чем 5 °С, а затем медленно добавляя 2 л насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали трижды дихлорметаном (2 л), а органические слои объединяли, концентрировали и хроматографировали через силикагель (25% этилацетат/петролейный эфир) с получением 240 г (70% за две стадии) метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 270,2 (M+H). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,72 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,76-3,53 (м, 5H), 2,94 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,65-1,48 (м, 1H), 1,33 (м, 1H), 1,13-0,89 (м, 1H), 0,83-0,62 (м, 6H).



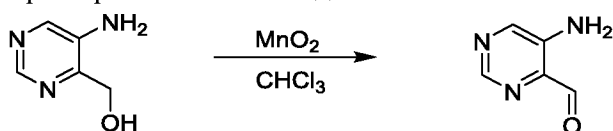
[0312] Стадия 5: (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он. В круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, добавляли раствор метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината (240,0 г, 1,0 экв.) в толуоле (1 л) с последующим добавлением 2 М триметилалюминия в толуоле (1,0 л, 2,0 экв.) по каплям при 0 °С. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением метанола (3 л) при 0 °С. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали метанолом трижды. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали перекристаллизацией из эфира с получением 140 г (66%) (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 238,0 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,14 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 2,93 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,20-1,04 (м, 1H), 0,92 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,84 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).



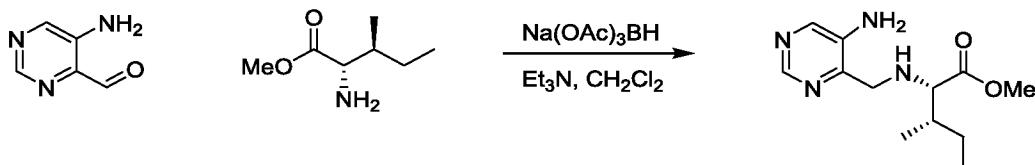
[0313] Стадия 6: (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 10). В круглодонную колбу

объемом 1 л добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-e][1,4]дiazепин-2-он (140,0 г, 1,0 экв.) в AcOH (400 мл). Смесь охлаждали до 0 °C и добавляли цианат калия (95,0 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ, а затем концентрировали. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), охлаждали на бане со льдом, а pH раствора медленно доводили до 7-8 с помощью 2M гидрокарбоната натрия при 0 °C. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой трижды и сушили в вакууме с получением 120 г (72%) (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 10) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 281,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,29 (с, 2H), 5,03 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,0 (с, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,22-1,01 (м, 1H), 1,01-0,78 (м, 6H).

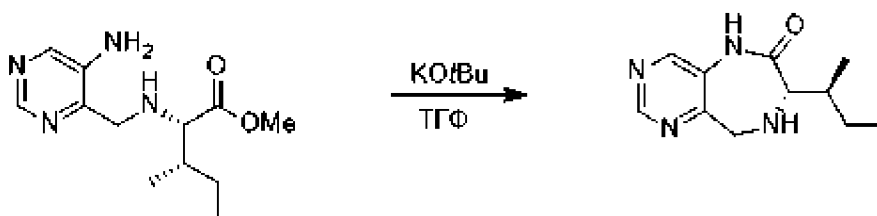
Пример 38: Синтез соединения 11



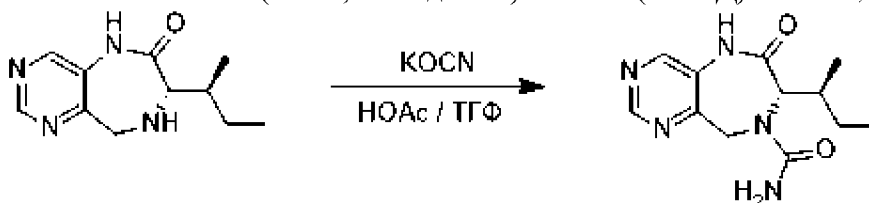
[0314] **Стадия 1: 5-аминопиримидин-4-карбальдегид.** К раствору (5-аминопиримидин-4-ил)метанола (0,35 г, 2,8 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) добавляли диоксид марганца (0,97 г, 11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит и промывали CH_2Cl_2 (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением 5-аминопиримидин-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое непосредственно использовали на следующей стадии (0,32 г, выход 93%). НРМС (ХИАД) m/z 124,1 (M+H).



[0315] **Стадия 2: Метил((5-аминопиримидин-4-ил)метил)-L-изолейцинат.** К раствору метилового эфира L-изолейцина (0,51 г, 2,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,49 мл, 2,8 ммоль) с последующим добавлением 5-аминопиримидин-4-карбальдегида (0,23 г, 1,9 ммоль), а смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,80 г, 3,8 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °C, разбавляли насыщенным NaHCO_3 (10 мл), а затем перемешивали при КТ в течение 1 ч. Слои отделяли, а водную фазу экстрагировали дополнительной порцией ДХМ (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали, используя хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc/гексан) с получением метил((5-аминопиримидин-4-ил)метил)-L-изолейцината в виде желтоватого масла (0,36 г, выход 76%). НРМС (ХИАД) m/z 253,2 (M+H).

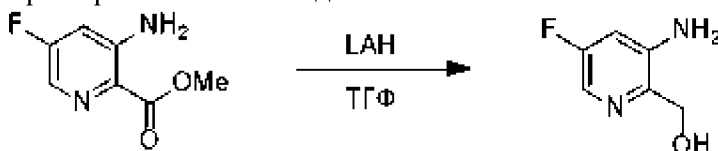


[0316] **Стадия 3: (S)-7-((S)-втор-бутил)-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-6-он.** К раствору метил((5-аминопиримидин-4-ил)метил)-L-изолейцината (202 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (90 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. 1 ч. Растворитель удаляли, а остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением (S)-7-((S)-втор-бутил)-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-6-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (80 мг, выход 45%). НРМС (ХИАД) *m/z* 221,2 (M+H).



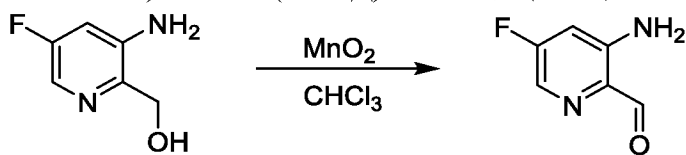
[0317] **Стадия 4: (S)-7-((S)-втор-бутил)-6-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-8-карбоксамида (Соединение 11).** В 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли (S)-7-((S)-втор-бутил)-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-6-он (26 мг, 0,12 ммоль) и HOAc (1 мл) с последующим добавлением цианата калия (29 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением (S)-7-((S)-втор-бутил)-6-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиримидо[5,4-е][1,4]дiazепин-8-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 11, 25 мг, выход 79%). НРМС (ХИАД) *m/z* 264,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 5,27-5,10 (м, 1H), 4,67-4,35 (м, 2H), 2,06-1,91 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,29-1,18 (м, 1H), 1,05 (д, J=4,0 Гц, 3H), 0,97 (т, J=8,0 Гц, 3H).

Пример 39: Синтез соединения 13

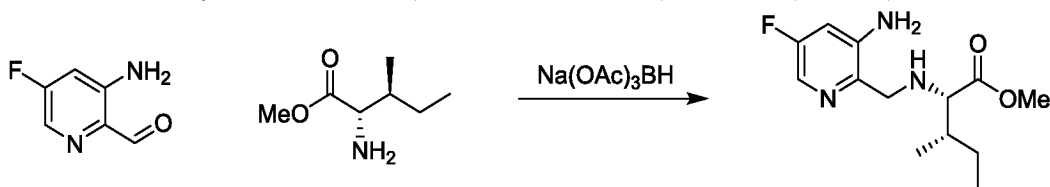


[0318] **Стадия 1: (3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метанола.** К раствору метил 3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метанола (0,51 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли литийалюминийгидрид (2,3 М в гексане, 1,56 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением H₂O (0,11 мл), NaOH (3N, 0,11 мл) и H₂O (0,33 мл) последовательно. Смесь затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали через целит, и промывали ТГФ (20 мл). Фильтрат концентрировали с

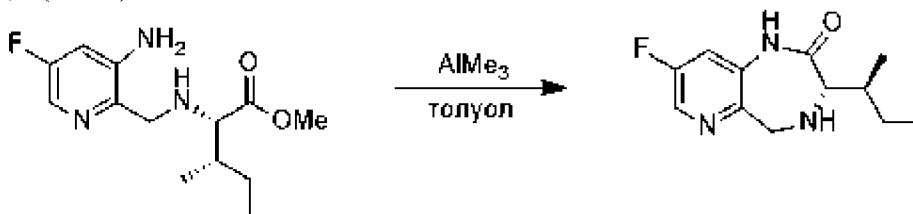
получением (3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (0,4 г, выход 94%). НРМС (ХИАД) m/z 143,1 (M+H).



[0319] **Стадия 2: 3-амино-5-фторпиридинальдегид.** К раствору (3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метанола (0,40 г, 2,8 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) добавляли диоксид марганца (1,22 г, 14,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до КТ, а затем фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением 3-амино-5-фторпиридинальдегида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое непосредственно использовали на следующей стадии (0,33 г, выход 84%). НРМС (ХИАД) m/z 141,1 (M+H).

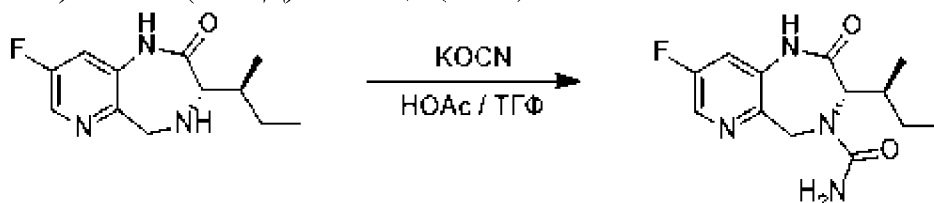


[0320] **Стадия 3: метил((3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метил)-L-изолейцинат.** К раствору 3-амино-5-фторпиридинальдегида (0,32 г, 2,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при КТ добавляли метил-L-изолейцинат (0,54 г, 2,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,98 г, 4,6 ммоль) порциями. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Слои отделяли, а водную фазу экстрагировали дополнительной порцией дихлорметана (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (50% EtOAc /гексан) с получением метил((3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метил)-L-изолейцината в виде желтоватого масла (0,12 г, выход 19%). НРМС (ХИАД) m/z 270,2 (M+H).



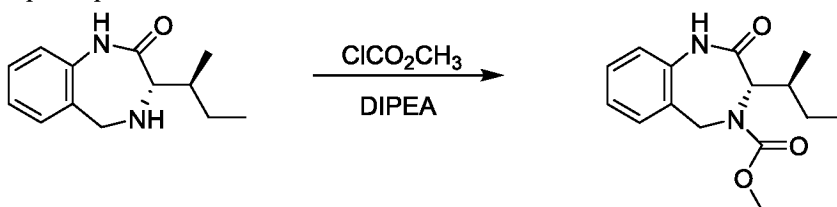
[0321] **Стадия 4: (S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,2-e][1,4]дiazепин-2-он.** К раствору метил((3-амино-5-фторпиридин-2-ил)метил)-L-изолейцината (0,12 г, 0,45 ммоль) в толуоле (10 мл) при КТ по каплям добавляли триметилалюминий (2,0 М в гексан, 0,68 мл, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч, охлаждали до 0°C , и последовательно обрабатывали MeOH (0,5 мл), насыщенным NaHCO_3 (5 мл) и EtOAc (10 мл). Полученную смесь нагревали до

КТ и перемешивали в течение 1 ч. Слои отделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,2-e][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества (85 мг, выход 80%). НРМС (ХИАД) m/z 238,1 (M+H).



[0322] Стадия 5: (S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,2-e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 13). В 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,2-e][1,4]дiazепин-2-он (36 мг, 0,15 ммоль) и HOAc (1 мл) с последующим добавлением цианата калия (61 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (20-100% MeCN/ H_2O , буфер 0,1% муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-8-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,2-e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 13, 16 мг, выход 38%). НРМС (ХИАД) m/z 281,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=4$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=16$ Гц, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,26-1,15 (м, 1H), 1,01 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 0,92 (т, $J=8,0$ Гц, 3H).

Пример 40: Синтез соединения 20



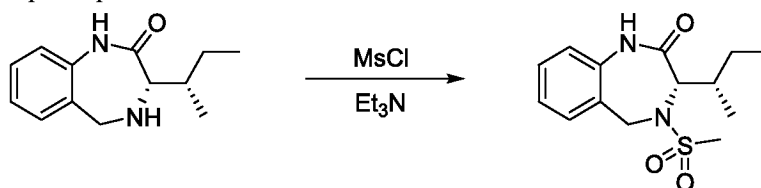
[0323] Метил(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксилат (Соединение 20). К охлажденному льдом раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (200 мг, 0,916 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли DIPEA (320 мкл, 1,87 ммоль) и метилхлорформиат (78 мкл, 1,11 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали, а затем очищали, используя хроматографией на силикагеле (от 0 до 3% MeOH/ CHCl_3) с получением метил(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксилата (Соединение 20, 250 мг, 0,90 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 277,1 (M+H). ^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,10 (уш. с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,60-4,29 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,63 (с, 1H), 1,41-1,20 (м, 2H), 1,02-0,89 (м, 1H), 0,77 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,68 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

[0324] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу,

описанному для соединения 20:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
364	296,1

Пример 41: Синтез соединения 26

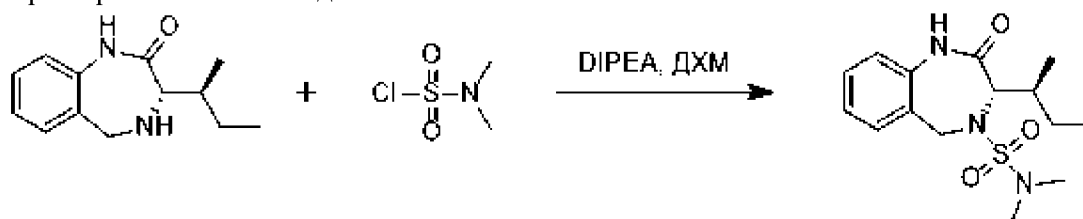


[0325] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 26).** MsCl (30 мкл, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (77 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламина (0,12 мл, 0,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) при КТ. Через 2 ч реакцию смесь гасили MeOH (0,5 мл), концентрировали, остаток суспендировали в MeOH (1,8 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр (0,4 мкм), а затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% MeCN/H₂O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(метилсульфонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она в виде белого пушистого твердого вещества (Соединение 26, 47 мг, 45%). НРМС (ХИАД) m/z 297,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,43 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,61 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,40 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,96 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,68 (дк, J=14,0, 7,7 Гц, 1H), 0,89 (ддт, J=30,1, 16,3, 8,0 Гц, 2H), 0,77 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,69 (д, J=7,2 Гц, 3H).

[0326] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 26:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
89	377,0
119	341,1

Пример 42: Синтез соединения 27



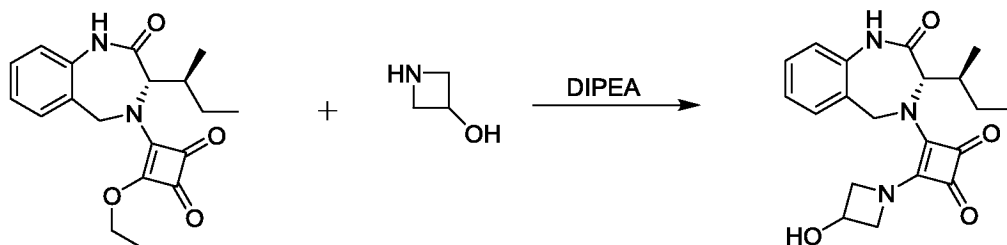
[0327] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-сульфонамид (Соединение 27).** К перемешиваемой смеси (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (35 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (84 мкл, 0,48 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли диметилсульфамоилхлорид (25 мг, 0,18 ммоль), а смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали с последующей очисткой с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (10-

100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-N, N-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-сульфонамида в виде белого твердого вещества (Соединение 27, 6 мг, 11%). НРМС (ХИАД) m/z 326,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,41-7,35 (м, 2H), 7,22 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,56-4,42 (м, 2H), 4,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,90 (с, 6H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,09-0,93 (м, 2H), 0,79 (д, J=5,3 Гц, 3H), 0,72 (т, J=6,7 Гц, 3H).

[0328] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 27:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
90	299,1
120	312,1
333	312,0
345	316,3

Пример 43: Синтез соединения 30



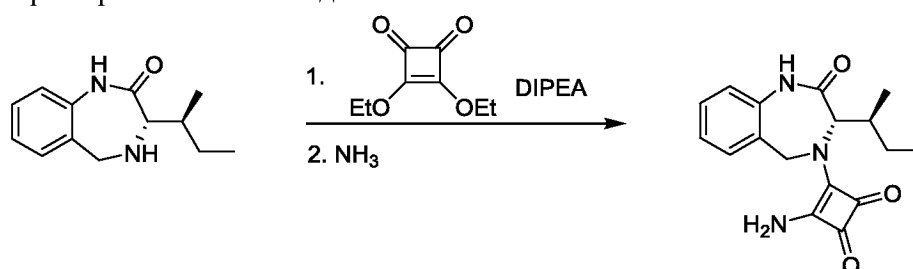
[0329] **3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион (Соединение 30).** Смесь 3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)-4-этоксциклобут-3-ен-1,2-диона (70 мг, 0,20 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,69 ммоль) и HCl соли 3-гидроксиазетидина (67 мг, 0,61 ммоль) в EtOH (1 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением 3-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-ил)-4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона (Соединение 30, 35 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 370,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,47-7,41 (м, 2H), 7,25 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,86-4,73 (м, 5H), 4,60 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,33 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1H), 1,55-1,44 (м, 1H), 1,25-0,94 (м, 2H), 0,82 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,69 (т, J=7,3 Гц, 3H).

[0330] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 30:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
130	328,1
131	342,1
132	358,1

372	384,1
374	359,1
375	371,1
376	329,1
377	343,1
381	373,0

Пример 44: Синтез соединения 57

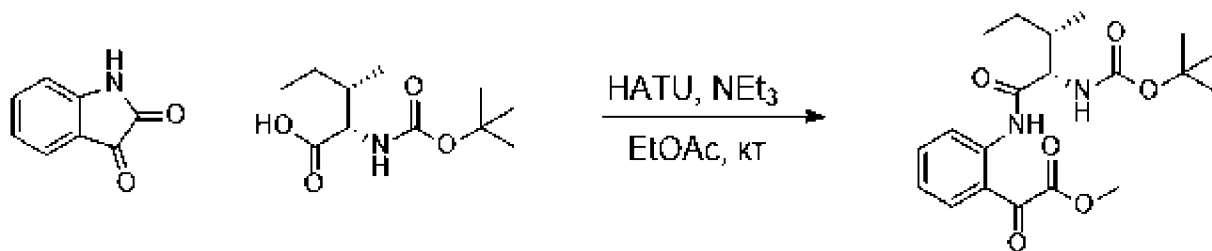


[0331] **3-амино-4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-дион (Соединение 57).** К раствору 3,4-диэтоксикиклобут-3-ен-1,2-диона (47 мг, 0,28 ммоль) в EtOH (1 мл) при КТ добавляли раствор (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (60 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) в EtOH (1 мл) по каплям с последующим перемешиванием при КТ в течение ночи. Раствор аммиака (7 М в MeOH, 0,39 мл, 2,75 ммоль) затем добавляли к реакционной смеси при КТ, затем перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию концентрировали, а затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (5-70% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением 3-амино-4-((S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-ил)циклобут-3-ен-1,2-диона (Соединение 58, 68 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 314,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,35 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,15-4,70 (м, 3H), 1,47-1,35 (м, 1H), 1,34-1,15 (м, 1H), 1,05-0,90 (м, 1H), 0,76 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,67 (т, J=7,4 Гц, 3H).

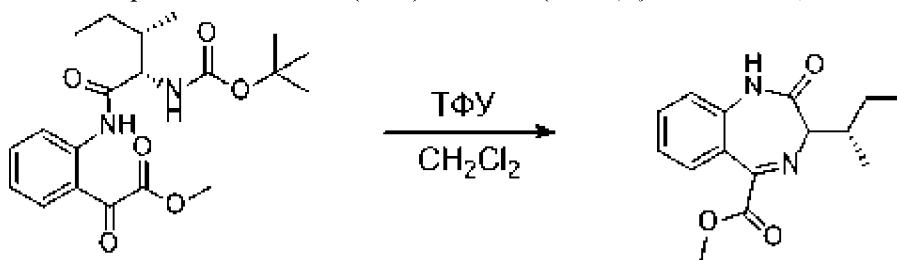
[0332] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 57:

№ соединения	НРМС m/z [M+H]
334	300,1
366	333,1
378	315,1

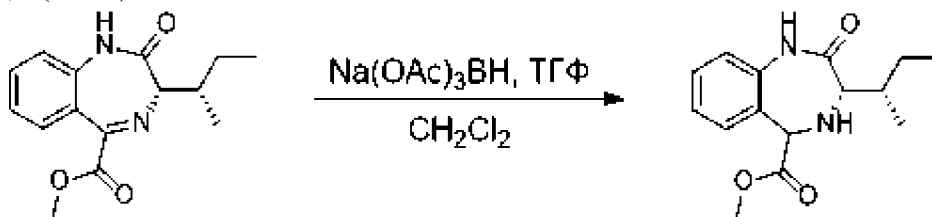
Пример 45



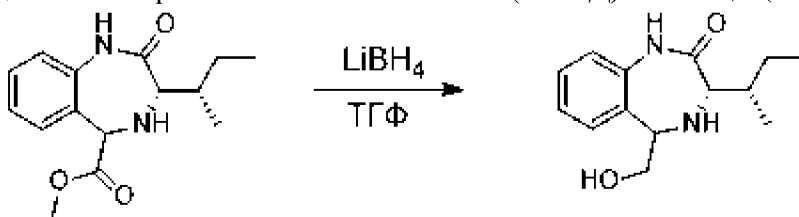
[0333] **Стадия 1: метил-2-(2-((2S,3S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпентанамидо)фенил)-2-оксоацетат.** HATU (25,8 г, 67,97 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору изатина (5 г, 33,98 ммоль), изолейцина (15,72 г, 67,97 ммоль) и NEt₃ (13,8 мл, 102 ммоль) в EtOAc (50 мл) при КТ. Через 14 ч MeOH (5 мл) добавляли, а реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем выливали в EtOAc (500 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×250 мл) и хлорида аммония (2×250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворитель удаляли на роторном испарителе. Неочищенный материал суспендировали в EtOAc/смесь гексанов (1:1), фильтровали через слой силикагеля, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением метил-2-(2-((2S,3S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпентанамидо)фенил)-2-оксоацетата в виде красно-коричневого твердого вещества (13 г). НРМС (ХИАД) m/z 293,1 (M+H-Вос).



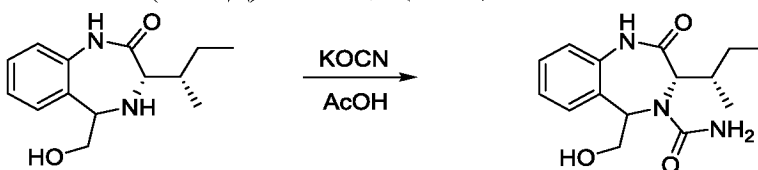
[0334] **Стадия 2: метил-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксилат.** ТФУ (100 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(2-((2S,3S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпентанамидо)фенил)-2-оксоацетата (13 г, 33,13 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (250 мл) при КТ. Через 1 ч растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе. Неочищенное масло суспендировали в насыщенном растворе гидрокарбоната натрия (500 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×500 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением метил-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[е][1,4]diazепин-5-карбоксилата в виде бледно-красного масла (10 г). НРМС (ХИАД) m/z 275,0 (M+H).



[0335] **Стадия 3: метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5-карбоксилат.** Na(OAc)₃BH (13,91 г, 65,62 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5-карбоксилата (9,0 г, 32,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) при КТ. ТФУ (3,8 мл, 49,2 ммоль) добавляли по каплям, а реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь медленно выливали в перемешиваемый раствор насыщенного гидрокарбоната натрия (600 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5-карбоксилата (5,5 г) в виде масла с красным оттенком. НРМС (ХИАД) m/z 277,1 (M+H).



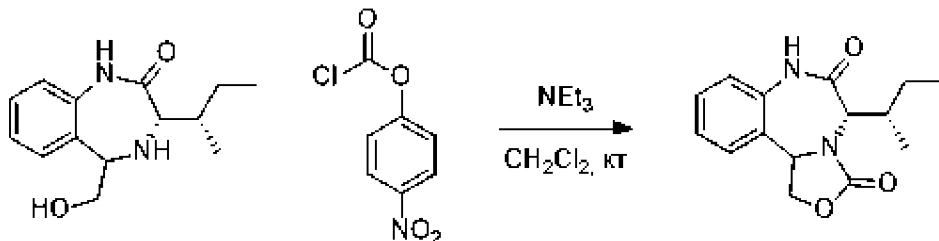
[0336] **Стадия 4: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он.** LiBH₄ (5,4 мл, 10,86 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5-карбоксилата (1 г, 3,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь гасили 1М HCl (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем выливали в насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (0,9 г) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ХИАД) m/z 249,1 (M+H).



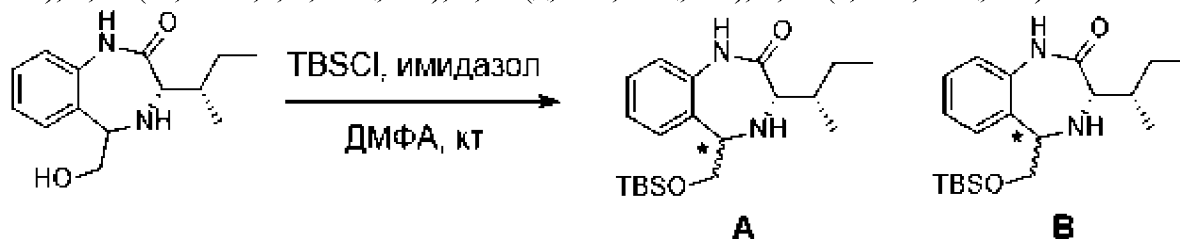
[0337] **Стадия 5: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксамид.** Цианат калия (245 мг, 3,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (150 мг, 0,604 ммоль) в AcOH (5 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли до 3 мл общего объема с помощью MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-40% MeCN/H₂O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-

бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид, выделенного в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 6%). НРМС (ХИАД) m/z 292,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,35-7,22 (м, 2H), 7,11 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,70 (дд, $J=10,8$, 7,7 Гц, 1H), 1,32-0,74 (м, 5H), 0,66 (д, $J=5,9$ Гц, 3H), 0,47 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 46: Синтез соединения 318



[0338] **(5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1H,3H-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5H)-дион (Соединение 318).** Нитрофенилхлорформат (81 мг, 0,403 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (100 мг, 0,403 ммоль) и триэтиламина (81 мг, 0,805 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли до 1,8 мл с помощью MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-40% MeCN/ H_2O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1H,3H-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5H)-диона в виде белого твердого вещества и смеси диастереомеров (Соединение 318, 42 мг, 38%, 2,3:1 соотношение диастереомеров (d.r.)). НРМС (ХИАД) m/z 275,1 (M+H). ^1H NMR (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,34 (ддд, $J=8,4$, 6,5, 2,5 Гц, 0,7H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,08 (тд, $J=8,0$, 1,4 Гц, 0,4H), 7,06-7,02 (м, 0,7H), 6,96 (дд, $J=8,2$, 1,2 Гц, 0,3H), 5,27-5,20 (м, 0,3H), 5,14 (дд, $J=10,3$, 8,2 Гц, 0,7H), 4,61 (д, $J=3,0$ Гц, 2H), 4,16 (д, $J=11,4$ Гц, 0,3H), 3,94 (д, $J=11,1$ Гц, 0,7H), 1,88-1,73 (м, 0,4H), 1,56 (дкд, $J=15,0$, 7,4, 2,7 Гц, 0,4H), 1,32 (ддг, $J=15,2$, 7,7, 3,4 Гц, 0,7H), 1,24-0,99 (м, 2H), 0,88 (тт, $J=15,6$, 7,4 Гц, 2H), 0,73 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,60 (т, $J=7,4$ Гц, 2H).



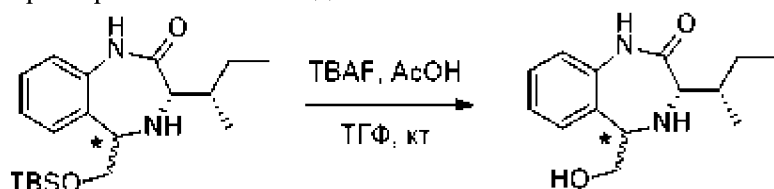
[0339] **(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Диастереомеры А и В).** TBSCl (0,71 г, 4,71 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1H,3H-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5H)-диона (0,9 г, 3,62 ммоль) и имидазола (0,642 г, 9,42 ммоль) в ДМФА (25 мл) при КТ. Через 12 ч реакционную смесь выливали в EtOAc (500 мл), а затем промывали насыщенным раствором хлорида аммония (250 мл) и соевым раствором (2×250 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, и очищали хроматографией на силикагеле (0-40%

EtOAc/смесь гексанов масс./ 1% NEt₃) с получением двух диастереомеров (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-она, диастереомера А (0,4 г, выход 30%) и диастереомера В (0,5 г, выход 38%) в виде белых твердых веществ. Диастереомер А элюируется первым в нормально-фазовой хроматографии при указанных условиях с последующим элюированием диастереомера В.

[0340] *Диастереомер А*: НРМС (ХИАД) m/z 363,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08 (с, 1Н), 7,31-7,13 (м, 2Н), 7,09 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 6,93 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 4,20 (дд, $J=7,2$, 5,0 Гц, 1Н), 3,92-3,80 (м, 2Н), 3,35 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н), 2,29 (с, 1Н), 1,73 (м, 2Н), 1,24-1,09 (м, 1Н), 0,96 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н), 0,86 (с, 12Н), 0,00 (д, $J=3,4$ Гц, 6Н).

[0341] *Диастереомер В*: НРМС (ХИАД) m/z 363,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,65 (с, 1Н), 7,25-7,17 (м, 2Н), 7,09 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 4,03-3,89 (м, 3Н), 3,00 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 2,30 (с, 1Н), 1,96-1,78 (м, 1Н), 1,56 (м, 1Н), 1,15-0,97 (м, 1Н), 0,84-0,78 (м, 15Н), 0,00 (д, $J=3,3$ Гц, 6Н).

Пример 47: Синтез соединения 37

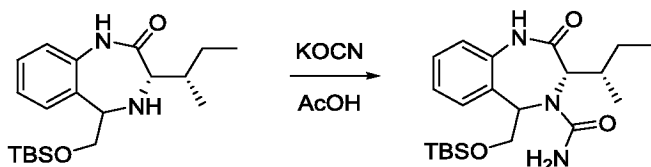


[0342] **(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-он (Диастереомер А)**. ТВАФ (1М в ТГФ, 0,61 мл, 0,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-она (Диастереомер А, 177 мг, 0,488 ммоль) и AcOH (58 мкл, 0,97 ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ. Через 1 ч добавляли CaCO₃ (244 мг, 2,4 ммоль) и MeOH (3 мл), а реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли Dowex 50WX8 (1 г), а реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и концентрировали с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (121 мг). НРМС (ХИАД) m/z 249,1 (М+Н).

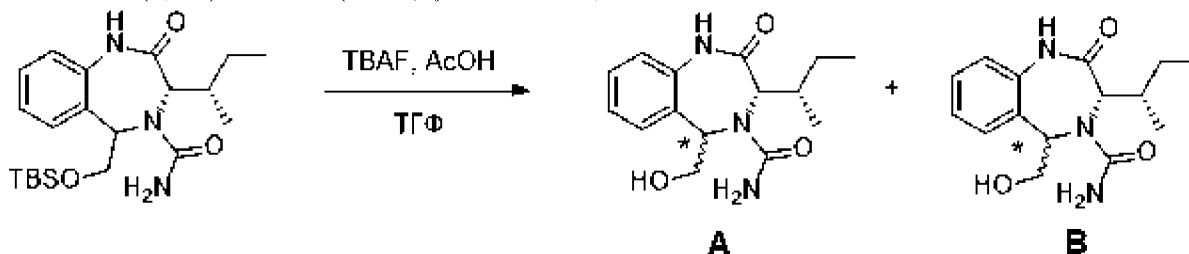


[0343] **(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-он (Диастереомер В)**. ТВАФ (1 М в ТГФ, 0,60 мл, 0,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4] diaзепин-2-она

(Диастереомер В, 174 мг, 0,480 ммоль) и AcOH (58 мкл, 0,97 ммоль) в ТГФ (5 мл) при КТ. Через 1 ч добавляли CaCO₃ (244 мг, 2,4 ммоль) и MeOH (3 мл), а реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли Dowex 50WX8 (1 г), а реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и концентрировали с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (119 мг). НРМС (ХИАД) m/z 249,1 (M+H).



[0344] (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4] diaзепин-4-карбоксами́д. KOCN (3,24 г, 40,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4] diaзепин-2-она (2,9 г, 8,00 ммоль) в AcOH (50 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали, а полученное масло суспендировали в CH₂Cl₂ (100 мл) и интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Суспензию фильтровали и концентрировали с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4] diaзепин-4-карбоксамида в виде воскообразного твердого вещества с желтым оттенком (3,7 г). НРМС (ХИАД) m/z 406,1 (M+H).

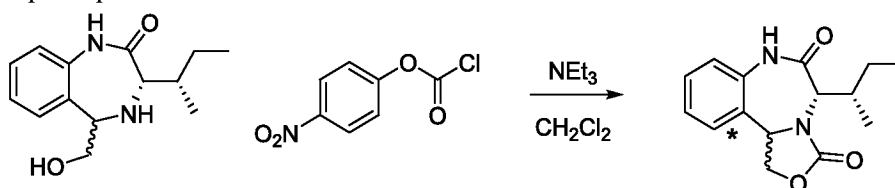


[0345] (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4] diaзепин-4-карбоксами́д (Диастереомер А, Соединение 37). TBAF (5,2 мл, 5,24 ммоль, 1 М в ТГФ) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4] diaзепин-4-карбоксамида (1,7 г, 4,191 ммоль) и AcOH (380 мл, 6,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) при КТ. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли MeOH (20 мл) и добавляли CaCO₃ (2,10 г, 20,96 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли Dowex 50WX8 (10 г), а реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси диастереомеров. (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4] diaзепин-4-карбоксами́д (150 мг) разделяли обращенно-фазной ВЭЖХ (0-

50% MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислотой) с получением диастереомера А (Соединение 37, 15 мг, 80% чистота) и диастереомера В (75 мг, 80% чистота, 2:1 соотношение диастереомеров (d.r.)) в виде белых твердых веществ.

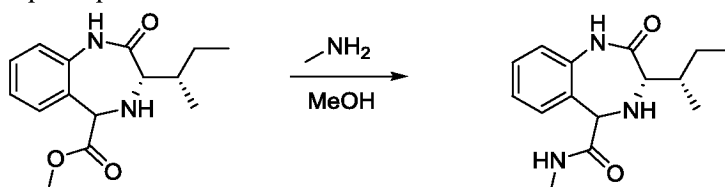
[0346] Диастереомер А элюируется первым из нормально-фазовой хроматографии с использованием указанных условий. *Диастереомер А*: НРМС (ХИАД) m/z 292,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,54 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,04 (тд, J=7,6, 1,3 Гц, 1Н), 6,90 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1Н), 5,09 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 4,32 (д, J=10,1 Гц, 1Н), 4,08 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1Н), 1,97-1,83 (м, 1Н), 1,67-1,53 (м, 2Н), 1,30-1,14 (м, 1Н), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

Пример 48: Синтез соединения 36



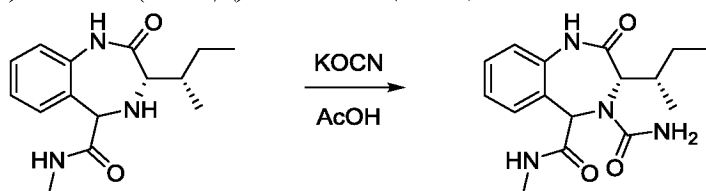
[0347] **(5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1Н,3Н-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5Н)-дион (Диастереомер А, Соединение 36).** *n*-Нитрофенилхлорформат (108 мг, 0,536 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с][1,4]дiazепин-2-она (Диастереомер А, 121 мг, 0,487 ммоль) и NEt₃ (132 мл, 0,975 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при КТ. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в 3 мл MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-50% MeCN/H₂O с помощью 0,1% муравьиной кислотой) с получением (5S)-5-((S)-втор-бутил)-7,11b-дигидро-1Н,3Н-бензо[f]оксазоло[3,4-d][1,4]дiazепин-3,6(5Н)-диона (Соединение 36, 32 мг) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 275,0 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,34 (td, J=8,2, 7,3, 2,4 Гц, 1Н), 7,25-7,16 (м, 2Н), 7,04 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,14 (дд, J=10,1, 8,3 Гц, 1Н), 4,67-4,56 (м, 2Н), 3,94 (д, J=11,1 Гц, 1Н), 1,36-1,21 (м, 1Н), 1,15-0,98 (м, 1Н), 0,88 (тт, J=16,0, 8,2 Гц, 1Н), 0,73 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 0,60 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

Пример 49: Синтез соединения 40



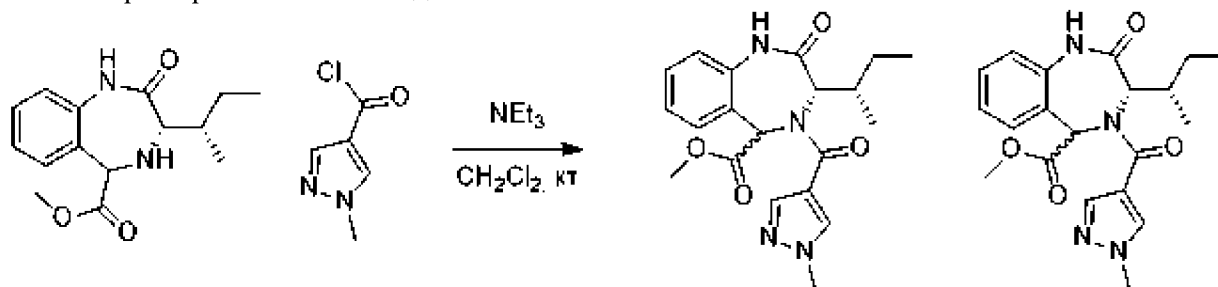
[0348] **Стадия 1: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с][1,4]дiazепин-5-карбоксамид.** Метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с][1,4]дiazепин-5-карбоксилат (200 мг, 0,724 ммоль) суспендировали в метиламине (2 мл, 70% в MeOH) и нагревали до 80°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин. Растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-

бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксамид в виде белого масла с металлическим оттенком (210 мг). НРМС (ХИАД) m/z 276,0 (M+H).



[0349] Стадия 2: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-N⁵-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4,5-дикарбоксамид (Соединение 40). KOCN (221 мг, 2,72 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-N-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксамид (150 мг, 0,545 ммоль) в AcOH (5 мл) при КТ. Через 2 ч растворитель концентрировали, разбавляли до 3 мл с помощью MeOH, и фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм. Неочищенный материал затем очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-40% MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислотой) и подвергли лиофильной сушке с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-N⁵-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4,5-дикарбоксамид (Соединение 40, 24 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 319,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,48-7,23 (м, 2H), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=13,4, 7,9 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,94 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,31 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 0,90-0,81 (м, 1H), 0,65 (д, J=5,6 Гц, 3H), 0,59 (д, J=6,3 Гц, 1H), 0,50 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 50: Синтез соединения 321

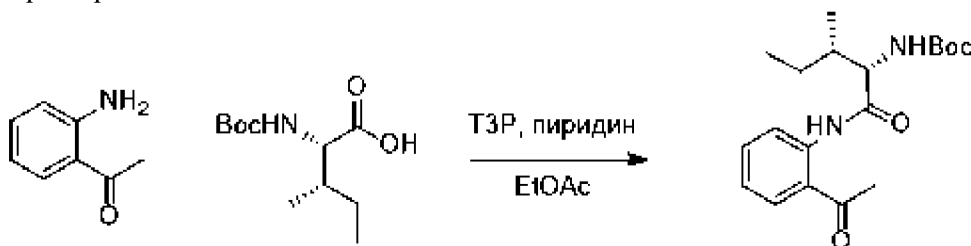


[0350] метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксилат (Диастереомеры В, Соединение 321), 1-метил-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид (131 мг, 0,905 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксилата (100 мг, 0,362 ммоль) и NEt₃ (110 мг, 1,09 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь гасили изопропиламином, (0,5 мл), концентрировали, разбавляли до 1,8 мл с помощью MeOH, и фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм. Разделение метил(3S)-3-((S)-втор-бутил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-5-карбоксилата обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-40% MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислотой) давала диастереомер А (10 мг, выход 7%) и диастереомер В (27 мг, выход 19%) в виде белых твердых веществ. Диастереомер А элюируется первым из нормально-фазовой хроматографии при указанных условиях с последующим элюированием диастереомера В.

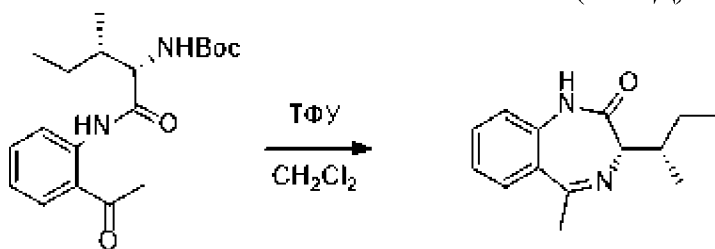
Диастереомер А: НРМС (ХИАД) m/z 385,1 (М+Н). ^1H NMR (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,97 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,35 (тд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,64 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 3,52 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 1,30-1,15 (м, 1H), 0,97 (дд, $J=13,7$, 6,7 Гц, 1H), 0,68 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 0,57 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,47 (дт, $J=24,2$, 7,3 Гц, 3H).

[0351] Диастереомер В (Соединение 321): НРМС (ХИАД) m/z 385,1 (М+Н). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,34 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,52 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,79 (т, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,15-0,95 (м, 1H), 0,78 (0,81-0,73, 1H), 0,60-0,43 (м, 6H).

Пример 51: Синтез соединения 39

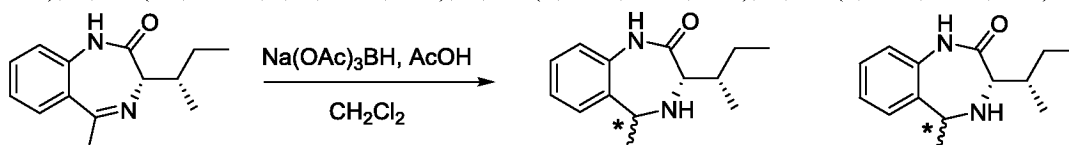


[0352] Стадия 1: *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((2-ацетилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат. Ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) (50% раствор в EtOAc 75 г, 117,92 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин к перемешиваемому раствору 1-(2-аминофенил)этан-1-она (7,97 г, 59,0 ммоль), изолейцина (15 г, 64,9 ммоль) и пиридина (19 мл, 235,8 ммоль) в EtOAc (150 мл) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли до около 500 мл с помощью EtOAc, промывали насыщенным раствором хлорида аммония (3×250 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (250 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((2-ацетилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (3 г) в виде белого масла с металлическим оттенком. НРМС (ХИАД) m/z 249,1 (М+Н-Вос).

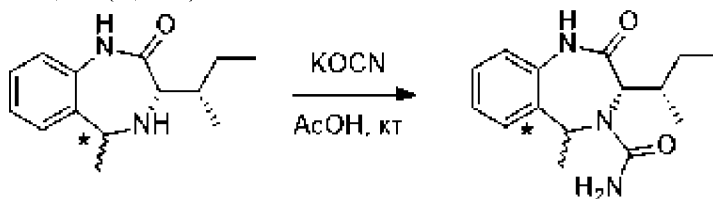


[0353] Стадия 2: (S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он. ТФУ (50 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил((2*S*,3*S*)-1-((2-ацетилфенил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата в CH_2Cl_2 (50 мл) при КТ. Через 1 ч растворитель концентрировали, остаток суспендировали в насыщенном растворе гидрокарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный материал суспендировали в толуоле (50 мл) и

нагревали до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1,5 ч, с добавлением дополнительных аликвот толуола, чтобы поддерживать общий объем между 30-50 мл. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, а растворитель удаляли упариванием на роторном испарителе с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (1,6 г) в виде красно-коричневого гигроскопичного твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 231,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,91 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,23 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,72 (дк, $J=14,6$, 7,3 Гц, 1H), 0,98 (дп, $J=14,9$, 7,3 Гц, 1H), 0,87 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,79 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).



[0354] **Стадия 3: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Диастереомер А и Диастереомер В).** Na(OAc) $_3$ BH (768 мг, 3,62 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (417 мг, 1,81 ммоль) и AcOH (0,11 мл, 1,81 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при КТ. После перемешивания в течение 16 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/смесь гексанов с 1% NEt_3) с получением двух диастереомеров (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (диастереомера А (118 мг, выход 28%) и диастереомера В (200 мг, выход 48%)) в виде белых твердых веществ. Диастереомер А элюируется первым в нормально-фазовой хроматографии при указанных условиях с последующим элюированием диастереомера В. *Диастереомер А:* НРМС (ХИАД) m/z 233,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,28 (тд, $J=8,1$, 2,7 Гц, 2H), 7,15 (к, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,23 (дк, $J=13,0$, 6,8 Гц, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 1,76-1,55 (м, 1H), 1,47 (д, $J=6,8$ Гц, 4H), 1,20-0,96 (м, 1H), 0,95-0,75 (м, 6H). *Диастереомер В:* НРМС (ХИАД) m/z 233,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,12 (к, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,03-1,85 (м, 1H), 1,70-1,42 (м, 4H), 1,04 (ддт, $J=27,1$, 13,6, 7,0 Гц, 1H), 0,97-0,84 (м, 6H).



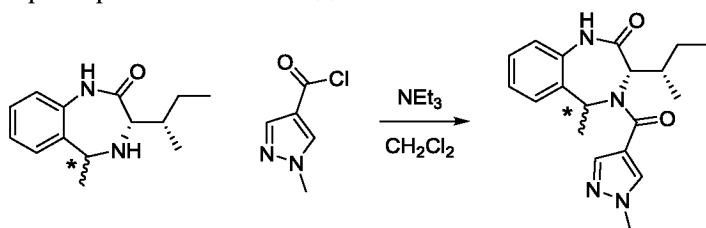
[0355] **Стадия 4: (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 39).** KOCN (87 мг, 1,076 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-

тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Диастереомер А, 50 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) в АсОН (2 мл) при КТ. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в МеОН (1,8 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% МеСN/Н₂O с 0,1% муравьиной кислотой) с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4Н-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 39, 27 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) *m/z* 276,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,28 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,03 (к, J=8,3 Гц, 1Н), 6,94-6,84 (м, 1Н), 5,20-5,10 (м, 1Н), 4,53 (дд, J=10,1 Гц, 34,1 Гц, 1Н), 1,82-1,37 (м, 5Н), 1,06-0,95 (м, 1Н), 0,86 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 0,75 (т, J=6,1 Гц, 4Н), 0,69 (т, J=7,4 Гц, 1Н).

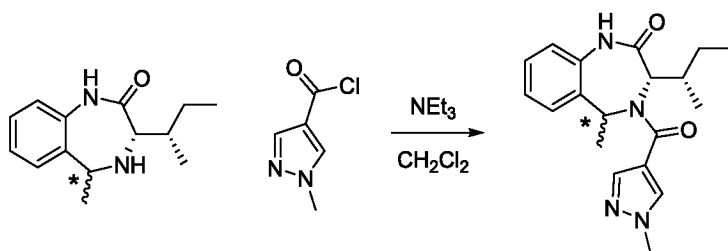
[0356] Следующие соединения получали способами, аналогичными способу, описанному для соединения 39:

№ соединения	НРМС <i>m/z</i> [М+Н]
319	341,1
320	276,1

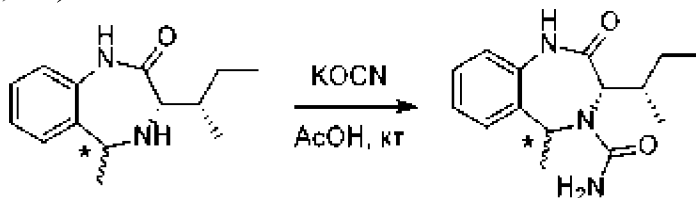
Пример 52: Синтез соединения 38



[0357] (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он (Диастереомер А, соединение 38), 1-метил-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид (47 мг, 0,323 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Диастереомер А, 50 мг, 0,215 ммоль) и NEt₃ (89 мкл, 0,646 ммоль) в СH₂Сl₂ (2 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь гасили метиламином (0,5 мл, 40% в МеОН) и концентрировали. Неочищенный остаток суспендировали в МеОН (1,8 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% МеСN/Н₂O масс./ 0,1% муравьиной кислотой) с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (Соединение 38, 38 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) *m/z* 341,1 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,95 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=19,0, 8,0 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,08 (к, J=7,6 Гц, 1Н), 6,94 (т, J=7,0 Гц, 1Н), 5,62 (дк, J=19,8, 6,5 Гц, 1Н), 4,59 (дд, J=24,3, 10,2 Гц, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 1,72 (д, J=4,8 Гц, 4Н), 1,65-1,51 (м, 1Н), 1,33-1,18 (м, 1Н), 1,03-0,90 (м, 1Н), 0,85 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 0,68 (т, J=6,3 Гц, 3Н), 0,61 (т, J=7,5 Гц, 1Н).

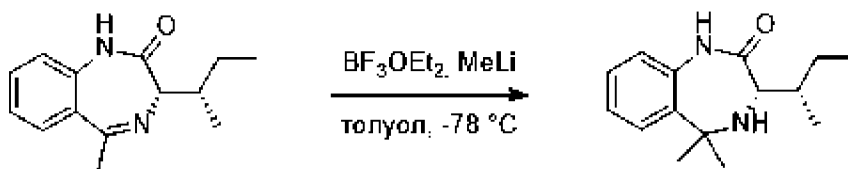


[0358] **(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (Диастереомер В),** 1-метил-1H-пиразол-4-карбонилхлорид (47 мг, 0,323 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Диастереомер А, 50 мг, 0,215 ммоль) и NEt₃ (89 мкл, 0,646 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при КТ. Через 2 ч реакционную смесь гасили метиламином (0,5 мл, 40% в MeOH) и концентрировали. Неочищенный остаток суспендировали в MeOH (1,8 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислотой) с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (21 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 341,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,90 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,28 (дт, J=13,7, 7,4 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-6,91 (м, 1H), 5,52 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,67-4,51 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,58-1,43 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,07 (дт, J=21,2, 13,4 Гц, 2H), 0,82-0,70 (м, 1H), 0,59-0,32 (м, 6H).

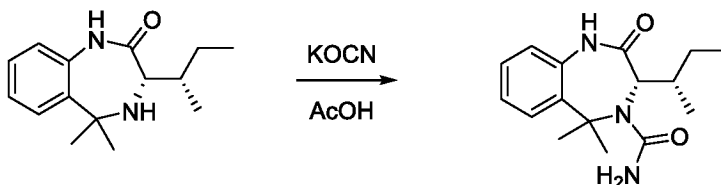


[0359] **(3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксаид (Диастереомер В).** KOCN (87 мг, 1,076 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (Диастереомер А, 50 мг, 0,215 ммоль, 1 экв.) в AcOH (2 мл) при КТ. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в MeOH (1,8 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% MeCN/H₂O с 0,1% муравьиной кислотой) с получением (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4-карбоксаида (30 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 276,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,27 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (т, J=6,3 Гц, 1H), 5,18-4,86 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,23 (д, J=9,9 Гц, 1H), 1,06-0,72 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 4H), 0,50 (т, J=7,1 Гц, 2H).

Пример 53: Синтез соединения 63

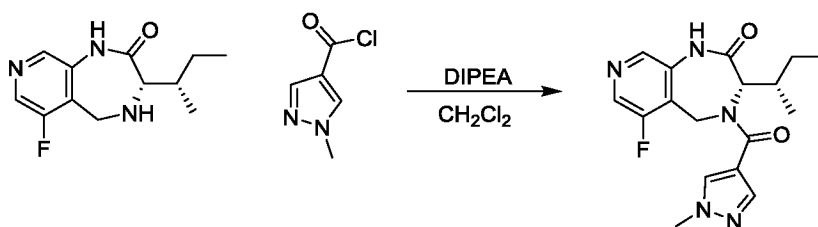


[0360] **Стадия 1: (S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5-диметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-он.** BF_3 (2,2 мл, 18,1 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-5-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (1,39 г, 6,04 ммоль) в ТГФ (12 мл) при -78°C . Через 1 ч MeLi (1,6 М в смеси гексанов, 11,3 мл, 18,1 ммоль) добавляли по каплям в течение около 10 мин, а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc/смесь гексанов с 1% NEt_3) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5-диметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (530 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 247,1 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,62 (с, 1H), 7,35 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,08-1,88 (м, 1H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,21-1,09 (м, 1H), 1,03 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).



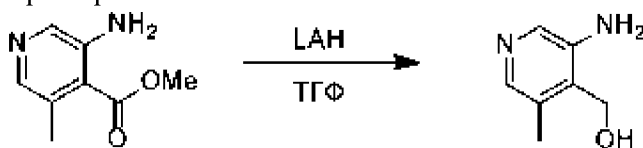
[0361] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 63).** Цианат калия (203 мг) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5-диметил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (123 мг) в AcOH (2 мл) при КТ. Через 14 ч реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в MeOH (1,8 мл) с последующей фильтрацией через шприцевой фильтр 0,4 мкм и очисткой с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-70% MeCN/ H_2O) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-5,5-диметил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 63, 49 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 290,1 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,25-1,90 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,76-1,55 (м, 1H), 1,10-0,93 (м, 1H), 0,88 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,76 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Пример 54: Синтез соединения 80



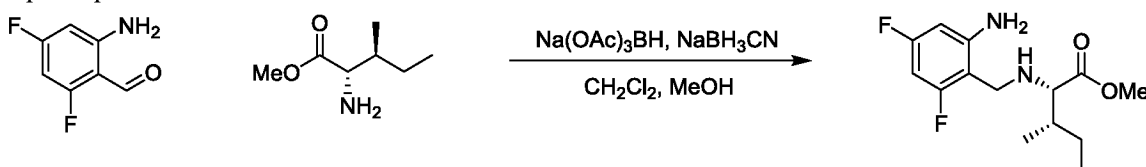
[0362] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он (Соединение 80).** К раствору (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она (24 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (0,30 ммоль, 41 мкл). Смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор 1-метил-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид (17 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1 мл). Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (20-100% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) в течение 40 мин с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-карбонил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (Соединение 80, 7,0 мг, выход 20%). НРМС (ХИАД) m/z 346,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,75-5,25 (м, 1H), 4,75-4,40 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,18-2,00 (м, 1H), 1,69-1,50 (м, 1H), 1,26-1,10 (м, 1H), 1,03 (д, J=4,0 Гц, 3H), 0,91 (т, J=8,0 Гц, 3H).

Пример 55



[0363] **(3-Амино-5-метилпиридин-4-ил)метанол.** К раствору метил-3-амино-5-метилизоникотината (1,0 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли литийалюминийгидрид (2,3 М в гексане, 3,1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением H₂O (0,22 мл), NaOH (3 N, 0,22 мл) и H₂O (0,66 мл) последовательно. Смесь затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали через целит, и промывали ТГФ (40 мл). Фильтрат концентрировали с получением (3-амино-5-метилпиридин-4-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (0,80 г, выход 96%). НРМС (ХИАД) m/z 139,1 (M+H).

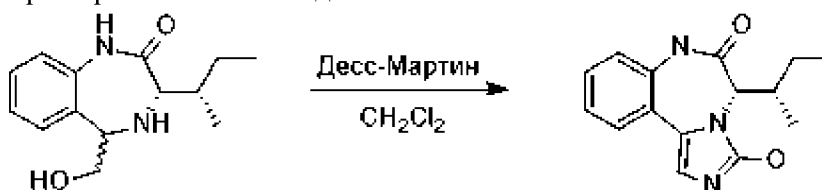
Пример 56



[0364] **метил(2-амино-4,6-дифторбензил)-L-изолейцинат.** К раствору 2-амино-4,6-дифторбензальдегида (0,55 г, 3,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при КТ добавляли метиловый эфир L-изолейцина (0,95 г, 5,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч с

последующим добавлением $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,48 г, 7,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли метанол и $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (0,44 г, 7,0 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл), нагревали до КТ, и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительной порцией CH_2Cl_2 (10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc /гексан) с получением метил(2-амино-4,6-дифторбензил)-L-изолейцината в виде желтоватого масла (0,50 г, выход 50%). НРМС (ХИАД) m/z 287,2 (M+H).

Пример 57: Синтез соединения 14

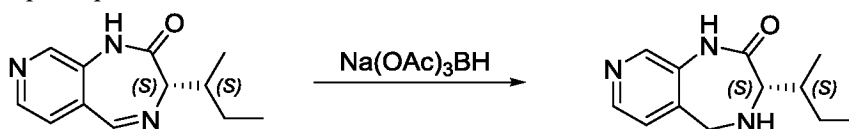


[0365]

(S)-5-((S)-втор-бутил)-3-гидрокси-5H-бензо[f]имидазо[1,5-

d][1,4]дiazепин-6(7H)-он. Периодинан Десса-Мартина (146 мг, 0,343 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (3S)-3-((S)-втор-бутил)-5-(гидроксиметил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (80 мг, 0,275 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при КТ. Через 6 ч растворитель удаляли упариванием на ротационном испарителе, разбавляли MeOH (1,5 мл), фильтровали через шприцевой фильтр 0,4 мкм, а (S)-5-((S)-втор-бутил)-3-гидрокси-5H-бензо[f]имидазо[1,5-d][1,4]дiazепин-6(7H)-он выделяли с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0-30% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ масс./ 0,1% муравьиной кислотой) в виде белого твердого вещества (Соединение 14, 15 мг, выход 21%). НРМС (ХИАД) m/z 272,1 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41 (дд, $J=7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,23 (тд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,53 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 1,68-1,49 (м, 1H), 1,18-1,02 (м, 1H), 0,91 (дд, $J=14,6, 7,1$ Гц, 1H), 0,85 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,62 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

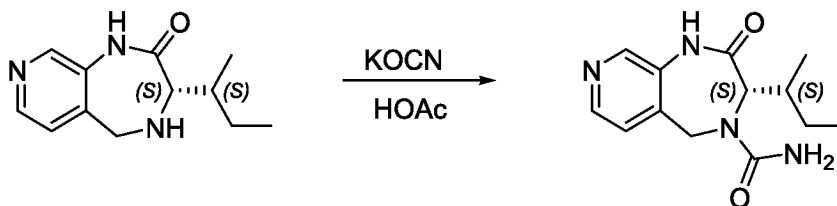
Пример 58: Синтез соединения 12



[0366] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-e][1,4]дiazепин-**

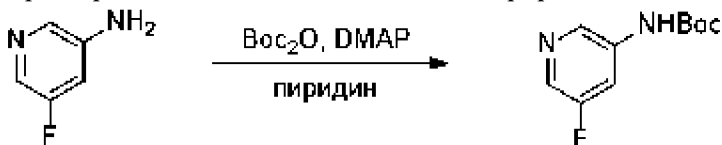
2-он. В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли трет-бутил((2S,3S)-1-((4-формилпиридин-3-ил)амино)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (2,0 г, 8,5 ммоль), уксусную кислоту (50 мл) и дихлорметан (500 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,4 г, 25,5 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (400 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли, а водный слой дважды

экстрагировали дихлорметаном (500 мл). Органический слой объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-она, который непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

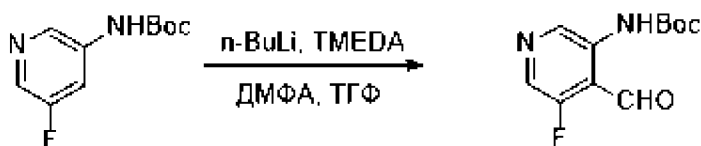


[0367] **(S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамид (Соединение 12).** В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (S)-3-((S)-втор-бутил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он (1,0 г, 4,6 ммоль) и AcOH (50 мл). Затем добавляли цианат калия (1,1 г, 13,7 ммоль), а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, разбавляли метанол (14 мл), фильтровали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (0-20% MeCN/H₂O, буфер 0,1% муравьиной кислоты) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 12, 0,74 г, 2,8 ммоль, 62%) в виде бесцветного твердого вещества. НРМС (ЭС, m/z) 263,0 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,86 (д, J=17,5 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 1,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,10 (дп, J=15,0, 7,5 Гц, 1H), 0,94-0,86 (м, 3H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H).

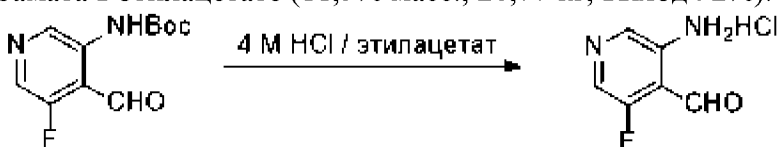
Пример 59: Синтез соединения 10 и формы I



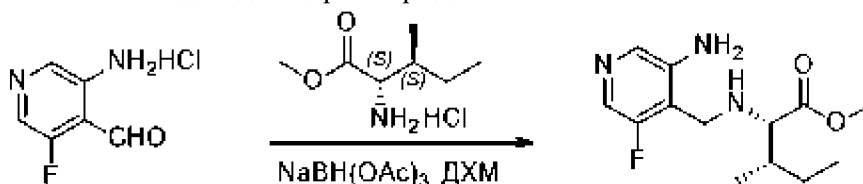
[0368] **Стадия 1: трет-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамат.** Пиридин (22,0 кг, 22,4 л), 5-фторпиридин-3-амин (8,0 кг, 1,0 экв.) и DMAP (872,0 г, 0,1 экв.) загружали в реактор при 20 ± 5 °С и перемешивали в течение 30 мин. Ди-трет-бутилкарбонат (17,1 кг, 1,1 экв.) загружали в реактор, а смесь перемешивали в течение 13 ч. Реакционную смесь переносили в реактор с водой (128,0 кг, 128,0 л) при 0-5 °С и перемешивали в течение 30 мин. Гетерогенную смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали H₂O (8,0 кг, 8,0 л). Неочищенное твердое вещество переносили обратно в реактор, добавляли гептан (16,4 кг, 24,0 л), а смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь затем фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали гептаном (5,5 кг, 8,0 л). Всю эту процедуру повторяли дважды с получением трет-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамата (25,8 кг, 85%).



[0369] **Стадия 2: *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамат.** В реактор добавляли тетрагидрофуран (229,0 кг, 257,6 л), *трет*-бутил(5-фторпиридин-3-ил)карбамат (25,8 кг, 1,0 экв.) и N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (35,3 кг, 2,5 экв.) и доводили температуру до -55 ± 5 °C. Медленно добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 83,0 кг, 2,5 экв.) при -55 ± 10 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. ДМФА (44,5 кг, 5,0 экв.) медленно добавляли при -55 ± 10 °C, а реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до 0-10°C и перемешивали в течение 1 ч. Данный раствор добавляли к раствору фосфорной кислоты (4 М, 387 кг) в отдельном реакторе и перемешивали, поддерживая температуру между 0-10 °C. Реакционную смесь нагревали до 20 ± 5 °C, перемешивали в течение 30 мин, затем перемешивание прекращали, а смесь оставляли на 30 мин. Фазы разделяли, а органическую фазу промывали 20% водным раствором хлорида натрия (309,0 кг). Органическую фазу фильтровали через фильтр с активированным углем, а затем концентрировали при абсолютном разложении до около 1/3 исходного объема при температуре ниже 45 °C. Раствор подвергли азеотропной сушке с тремя заменами растворителей на этилацетат (3×348 кг, 3×394 л). Объединенные этилацетатные фазы частично концентрировали при пониженном давлении с получением 232,7 кг *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата в этилацетате (11,5% масс., 26,77 кг, выход 92%).

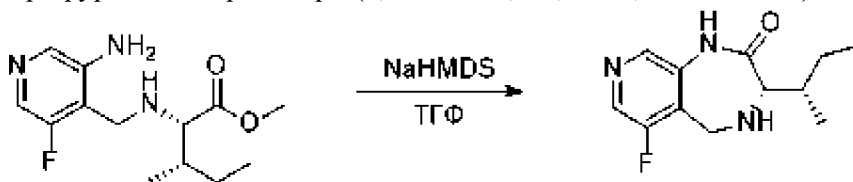


[0370] **Стадия 3: *амино*-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид.** Этилацетатный раствор *трет*-бутил(5-фтор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (168,0 кг, 11,5% масс., 19,0 кг, 1,0 экв.) и 4 М хлористого водорода в этилацетат (56,0 кг) перемешивали при 20 ± 5 °C в течение по меньшей мере 3 ч. Когда реакционную смесь считали завершенной, содержимое реактора концентрировали под вакуумом при температуре рубашки менее чем 35 °C с получением 18,58 кг (99%) 3-амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорида.

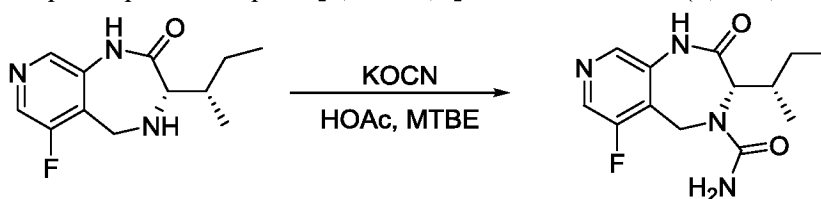


[0371] **Стадия 4: метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината.** Дихлорметан (241,37 кг, 321,02 л), метилL-изолейцин (17,17 кг, 1,2 экв.) и ацетат натрия (19,40 кг, 3,0 экв.) перемешивали при 25 ± 5 °C в течение 30 мин. 3-Амино-5-фторизоникотинальдегида гидрохлорид (18,38 кг, 1,0 экв.) добавляли при 25 ± 5 °C, а

реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дихлорметан (50,00 кг, 37,59 л) с последующим добавлением уксусной кислоты (1,40 кг, 0,30 экв.) и триацетоксиборгидрида натрия (41,88 кг, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $25 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ и добавляли 85% фосфорную кислоту (69,88 кг, 38,10 л) и воду (69,80 кг, 69,80 л). Смесь перемешивали в течение 30 мин при $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном (185,67 кг, 246,90 л). Объединенные органические фазы промывали водой (139,69 кг, 139,60 л), 10% водным раствором гидрокарбоната натрия (153,15 кг) и 10% водным раствором хлорида натрия (154,15 кг). Органическую фазу концентрировали до около 50% первоначального объема при пониженном давлении при 40°C . Раствор подвергли азеотропной сушке, используя тетрагидрофуран, и частично концентрировали с получением 186,80 кг метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината в виде тетрагидрофуранового раствора (8,8% масс., 16,44 кг, выход 77%).



[0372] Стадия 5: (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-e][1,4]дiazепин-2-он. В реактор добавляли тетрагидрофуран (40,0 кг, 45,0 л) и тетрагидрофурановый раствор метил((3-амино-5-фторпиридин-4-ил)метил)-L-изолейцината (170,95 кг, 1,00 экв.) и температуру довели до $15 \pm 5^\circ\text{C}$. Бис(трисилил)амид натрия (37,65 кг, 1,5 экв.) медленно добавляли в реактор, а реакционную смесь нагревали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 12 ч. Раствор фосфорной кислоты (4 М, 36,0 кг) добавляли при $15 \pm 5^\circ\text{C}$. Температуру довели до $20 \pm 5^\circ\text{C}$, а реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционный раствор фильтровали, твердый остаток промывали тетрагидрофураном (26,70 кг, 30,0 л). Фильтрат затем промывали 20% масс. водным раствором хлорида натрия (56,09 кг), а затем экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (55,55 кг, 75,1 л). Органические фазы объединяли, промывали 20% масс. водным раствором хлорида натрия (56,30 кг), а слои отделяли. Органическую фазу концентрировали до 1,0 объема при пониженном давлении при 40°C . Изопропиловый эфир (32,63 кг, 45,0 л) добавляли в реактор при $25 \pm 5^\circ\text{C}$, а смесь перемешивали в течение 12 ч. Продукт выделяли центрифугированием и промывали изопропиловым эфиром (21,7 кг, 29,4 л) с получением (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-e][1,4]дiazепин-2-она (9,5 кг, выход 72%).



[0373] Стадия 6: (S)-3-((S)-втор-бутил)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-

пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 10). В реактор объемом 100 л добавляли уксусную кислоту (14,7 кг, 14,0 л) и метил-*трет*-бутиловый эфир (15,54 кг, 21,0 л). Смесь охлаждали до 10 ± 5 °C, и (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-2-он (7,00 кг, 1,0 экв.) добавляли при 10 ± 5 °C. Цианат калия (4,79 кг, 2,0 экв.) добавляли несколькими порциями при 10 ± 5 °C, а смесь перемешивали в течение 12 ч при 20 ± 5 °C. Как только реакцию считали завершенной ВЭЖХ, смесь разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (46,52 кг, 63,0 л) и перемешивали в течение 1 ч при 20 ± 5 °C. Продукт из гетерогенной смеси выделяли центрифугированием, а фильтр-пресный продукт промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (10,36 кг, 14,0 л). Фильтр-прессную лепешку затем перемешивали с водой (175,00 кг, 175,00 л) в течение 1 ч. Продукт выделяли центрифугированием, а затем промывали водой (7,00 кг, 7,00 л) с последующим переносом твердого вещества из центрифуги. В реактор добавляли уксусную кислоту (23,52 кг, 22,4 л), а осадок продукта и смесь перемешивали в течение 1 ч при 20 ± 5 °C с получением гомогенного раствора. В очищенный реактор добавляли воду (175,00 кг, 175,00 л), а затем уксуснокислый раствор продукта. Смесь перемешивали в течение 2 ч с получением гетерогенной смеси. Затем продукт выделяли центрифугированием и промывали водой (7,00 кг, 7,00 л) с последующей сушкой в вакууме с получением формы I (S)-3-((S)-*втор-бутил*)-6-фтор-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[3,4-е][1,4]дiazепин-4-карбоксамида (Соединение 10, 5,7 кг, 69%).

Характеристика и получение кристаллических форм

[0374] Кристаллические формы соединения 10 характеризовали с помощью различных аналитических методик, включая пРСА, ДСК и ТГА с использованием процедур, описанных ниже.

пРСА

[0375] Данные дифрактограмм пРСА собирали с помощью одной из трех методов ниже:

[0376] **Метод 1:** Дифрактограммы пРСА получали на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием Cu K α излучения (40 кВ, 40 мА), автоматизированного столика XYZ, лазерного видеомикроскопа для автоматического позиционирования образцов и двумерного детектора Vântec-500. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Гебеля, соединенного с точечным коллиматором 0,3 мм.

[0377] Расходимость луча, *т.е.* эффективный размер рентгеновского луча на образце, составляла приблизительно 4 мм. Был использован режим непрерывного сканирования θ - θ с расстоянием между образцом и детектором 20 см, что дает эффективный диапазон 2θ , равный $1,5^\circ$ - $32,5^\circ$. Обычно образец подвергали воздействию рентгеновского луча в течение 120 секунд. Для сбора и анализа данных использовали программное обеспечение GADDS для Win7/XP и Diffrac Plus EVA, соответственно.

[0378] Для экспериментов с переменной температурой (VT-пРСА) образцы устанавливали на горячий столик Anton Paar DHS 900 в условиях окружающей среды.

Затем образец нагревали до соответствующей температуры со скоростью 10 °С/мин, а затем выдерживали изотермически в течение 2 минут перед сбором данных. Образцы готовили и анализировали на кремниевой пластине, закрепленной на горячем предметном столике с помощью теплопроводной пасты.

[0379] **Метод 2:** Дифрактограммы пРСА были получены на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и θ -2 θ -гониометра, снабженного монохроматором Ge. Падающий луч проходил через щель с расходимостью 2,0 мм, за которой следовали щель для защиты от рассеяния 0,2 мм и ножевой коллиматор. Дифрагированный пучок проходил через приемную щель диаметром 8,0 мм с щелями Соллера 2,5°, за которой следовал детектор Lynxeye. Для сбора и анализа данных использовали программное обеспечение Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA, соответственно.

[0380] Образцы были обработаны в условиях окружающей среды в виде плоских пластин с использованием порошка в полученном виде. Образец готовили на полированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510) осторожным нажатием на плоскую поверхность или помещали в вырезанную полость. Образец вращался в собственной плоскости.

[0381] Детали стандартного метода сбора данных Pharmorphix представлены ниже:

Угловой диапазон: от 2 до 42° 2 θ

Размер шага: 0,05° 2 θ

Время сбора данных: 0,5 с/стадия (общее время сбора данных: 6,40 мин)

[0382] **Метод 3:** Дифрактограммы пРСА получали на дифрактометре PANalytical Empyrean с использованием Cu K α излучения (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. На падающем пучке использовали щель 0,5°, маску 4 мм и щель Соллера 0,04 рад с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel^{3D}, помещенный на дифрагированный пучок, снабжен приемной щелью и щелями Соллера на 0,04 рад. Для сбора данных использовалось программное обеспечение X'Pert Data Collector с использованием интерфейса оператора X'Pert. Данные анализировали и представляли с использованием Diffrac Plus EVA или HighScore Plus.

[0383] Образцы готовили и анализировали либо в металлическом, либо в 96-луночном планшете Millipore в режиме пропускания. Между металлическими листами на металлическом луночном планшете использовали рентгенопрозрачную пленку, а порошки (приблизительно 1-2 мг) использовали в готовом виде. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа твердых веществ из суспензий путем добавления небольшого количества суспензии непосредственно на планшет перед фильтрацией в легком вакууме.

[0384] В режиме сканирования для металлического планшета использовали ось сканирования гонио, тогда как для планшета Millipore использовали сканирование 2 θ .

[0385] Детали стандартного метода сбора данных скрининга представлены ниже:

Угловой диапазон: от 2,5 до 32,0° 2 θ

Размер шага: 0,0130° 2 θ

Время сбора данных: 12,75 с/стадия (общее время сбора данных 2,07 мин)

ДСК

[0386] Данные ДСК собирали с использованием одного из двух методов, указанных ниже:

[0387] *Метод 1:* Данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Q2000, оборудованном 50-позиционным автодозатором. Обычно 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевой чашке с мелкими отверстиями нагревали со скоростью от 10 °С/мин от 25 °С до 225 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. ДСК с модулированной температурой выполняли с использованием базовой скорости нагрева 2 °С/мин и параметров температурной модуляции $\pm 0,636$ °С (амплитуда) каждые 60 секунд (период). Advantage для серии Q и Thermal Advantage представляло собой программное обеспечение для управления прибором, и данные были проанализированы с помощью Universal Analysis или TRIOS.

[0388] *Метод 2:* Данные ДСК собирали на приборе TA Instruments Discovery ДСК, оборудованном 50-позиционным автодозатором. Обычно 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевой чашке с мелкими отверстиями нагревали со скоростью от 10 °С/мин от 25 °С до 225 °С. Над образцом поддерживали продувку сухим азотом со скоростью 50 мл/мин. Программное обеспечение для управления прибором было TRIOS, и данные были проанализированы с помощью TRIOS или Universal Analysis.

ТГА

[0389] Данные ТГА собирали с использованием одного из двух методов, указанных ниже:

[0390] *Способ 1:* Данные ТГА собирали на приборе TA Instruments Q500 TGA, оборудованном 16-позиционным автодозатором. Типично 2-5 мг каждого образца загружали в предварительно тарированную алюминиевую чашку для ДСК и нагревали со скоростью 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 300 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 60 мл/мин. Advantage для серии Q и Thermal Advantage представляло собой программное обеспечение для управления прибором, и данные были проанализированы с помощью Universal Analysis или TRIOS.

[0391] *Метод 2:* Данные ТГА собирали на приборе TA Instruments Discovery TGA, оборудованном 25-позиционным автодозатором. Типично 2-5 мг каждого образца загружали в предварительно тарированную алюминиевую чашку для ДСК и нагревали со скоростью 10 °С/мин от температуры окружающей среды до 300 °С. Над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 25 мл/мин. Программное обеспечение для управления прибором было TRIOS, и данные были проанализированы с помощью TRIOS или Universal Analysis.

GVS

[0392] Изотермы сорбции получали с использованием анализатора сорбции влаги SMS DVS Intrinsic, контролируемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали на уровне 25 °С с помощью средств управления

прибором. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общей скоростью потока 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли калиброванным зондом Rotronic (динамический диапазон 1,0-100% относительной влажности), расположенным рядом с образцом. Изменение массы (релаксация массы) образца в зависимости от % относительной влажности постоянно контролировали микровесами (точность $\pm 0,005$ мг).

[0393] Обычно 5-30 мг образца помещали в тарированную сетчатую корзину из нержавеющей стали в условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при относительной влажности 40% и температуре 25 °C (обычные комнатные условия). Изотерму сорбции влаги выполняли, как описано ниже (2 сканирования за полный цикл). Стандартную изотерму проводили при 25 °C с интервалами относительной влажности 10% в диапазоне от 0 до 90% относительной влажности. Обычно проводили двойной цикл (4 сканирования). Анализ данных проводили в Microsoft Excel с использованием пакета DVS Analysis Suite.

Параметры метода для внутренних экспериментов SMS DVS

Параметр	Значение
Адсорбция - сканирование 1	40-90
Десорбция, Адсорбция - Сканирование 2	90-0, 0-40
Интервалы (%RH)	10
Число сканов	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0,2
Время сорбции (часы)	6 часов перерыва
Число циклов	2

Образец извлекали после завершения изотермической реакции и повторно проанализировали ПРСА.

Определение воды титрованием по Карлу Фишеру (KF)

[0394] Содержание воды в каждом образце измеряли на Metrohm 874 Oven Sample Processor при 150 °C с использованием 851 Titran Coulometer с использованием реактива для печи Hydranal Coulomat AG и продувки азотом. Взвешенные твердые образцы помещали в герметичный флакон для образцов. На одно титрование использовали приблизительно 10 мг образца, и проводили повторные определения. Если не указано иное, представлено среднее значение этих результатов. Сбор и анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Tiamo.

Термодинамическая растворимость в воде

[0395] Растворимость в воде определяли путем суспендирования достаточного количества соединения в соответствующей среде с получением максимальной конечной

концентрации ≥ 10 мг/мл исходной свободной формы соединения. Суспензию уравнивали при 37°C на шейкере Heidolph, установленном на 750 об./мин, в течение 24 часов. Затем измеряли pH насыщенного раствора, суспензию фильтровали через фильтр С из стекловолокна (задержание частиц 1,2 мкм) и соответствующим образом разбавляли. Количественное определение проводили с помощью ВЭЖХ относительно стандартного раствора с концентрацией приблизительно 0,15 мг/мл в ДМСО. Вводили разные объемы стандартных, разведенных и неразбавленных растворов образцов. Растворимость рассчитывали с использованием площадей пиков, определенных путем интегрирования пика, обнаруженного при том же времени удерживания, что и основной пик в стандартном вводе.

Пример 60: Характеристика кристаллической формы I

[0396] Кристаллическую форму I соединения 10 получали в соответствии с процедурой синтеза примера 59 и анализировали с помощью пРСА, ДСК, ТГА и GVS. На ФИГ. 1А проиллюстрирована рентгенограмма пРСА формы I соединения 10. В таблице 5 приведены пики рентгенограммы пРСА формы I. На ФИГ. 1В проиллюстрированы графики ДСК и ТГА формы I. Как проиллюстрировано на графике ДСК (ФИГ. 1В), до термического разложения образца не наблюдали никаких тепловых характеристик. Как проиллюстрировано на графике ТГА (ФИГ. 1В), перед разложением не наблюдали потери массы. GVS проиллюстрировал, что форма I слегка гигроскопична с увеличением массы на 0,29% при относительной влажности от 0 до 90% (0,04 молярных эквивалента воды). Материал не изменился после анализа GVS, что продемонстрировано пРСА. Статическое хранение в условиях как 25 °C/97% относительной влажности, так и 40 °C/75% относительной влажности в течение одной недели проиллюстрировало, что форма I остается неизменной по пРСА. КF-анализ материала проиллюстрировал содержание воды 0,1%, что соответствует гигроскопичности в условиях окружающей среды, продемонстрированной GVS. Форма I оказалась безводной. Результаты характеристики формы I представлены в таблице 6.

Таблица 5: Пики пРСА формы I

Угол (° 2 θ)	Интенсивность (%)	Угол (° 2 θ)	Интенсивность (%)
8,256	100	24,356	36,7
11,836	3,6	24,754	33,2
12,486	5,4	25,3	7,2
13,075	7,8	26,234	2,7
14,105	4,4	26,571	14,1
14,377	7,2	26,966	2,6
15,712	4,9	27,295	6,7
16,47	28	27,663	2,3
16,958	8,6	28,068	2,8

17,199	7	28,359	1,5
18,045	8,2	29,063	6,5
18,389	2,1	29,583	1,6
18,921	12,7	29,975	1,8
20,286	1,6	30,535	9,3
20,675	2,4	31,036	5,4
20,992	5,7	31,331	2,4
22,126	6,8	31,669	17,5
22,672	1,4	32,703	4,2
23,653	8,2		

Таблица 6: Данные по характеристике кристаллической формы I

TGA	Отсутствие потери массы до около 245 ° C, когда начинается разложение
ДСК	Начало разложения расплава при 238,2 °C
GVS	0,29% изменение массы в диапазоне от 0 до 90% относительной влажности 0,04 молярных эквивалентов воды. Без изменений после анализа пРСА
KF	0,1% воды
Термодинамическая растворимость в FaSSIF (37 °C)	0,46 мг/мл. пРСА твердых остатков: форма I

Пример 61: Получение аморфного соединения 10 и кристаллической формы II и характеристика кристаллической формы II

[0397] Кристаллическую форму I соединения 10 (1 г) отвешивали в круглодонную колбу, добавляли ТГФ/Н₂О 7:3 (об./об., 60 мл) и смесь нагревали при перемешивании (500 об./мин) до 55 °C на Polar Bear. Приблизительно через 10 минут перемешивания образовался прозрачный желтый раствор. Данный прозрачный раствор фильтровали с помощью шприцевого фильтра (0,45 мкм, ПТФЭ) непосредственно в круглодонную колбу, помещенную в баню с ацетоном/сухим льдом, для быстрого замораживания смеси. После того, как образец полностью заморозился, его перенесли в лиофилизатор для лиофилизации в течение ночи. Через 18 часов в лиофилизаторе образец удаляли, затем анализировали с помощью пРСА для подтверждения аморфного образования. Затем аморфный образец помещали в конвекционную печь при температуре 120°C в течение 1 часа для получения кристаллической формы II соединения 10.

[0398] пРСА, ДСК, ТГА и GVS проводили на кристаллической форме II. В Таблице 7 приведены пики рентгенограммы пРСА формы II. На ФИГ. 2В проиллюстрированы графики ДСК и ТГА формы II. Как проиллюстрировано на графике ДСК (ФИГ. 2В), до начала термического разложения не наблюдали термических событий, связанных с плавлением структуры. Как проиллюстрировано на графике ТГА (ФИГ. 2В), между КТ и 150 °С потери массы не наблюдали; вместе ТГА и ¹Н-ЯМР предполагали, что форма II является безводной. Анализ GVS материала иллюстрирует, что он слегка гигроскопичен с изменением массы на 0,23% между 0 и 90% относительной влажности (RH), при этом анализ пРСА проиллюстрировал, что материал не изменился после измерения GVS. ВЭЖХ формы II проиллюстрировала химическую чистоту 99,4%. Статическое хранение формы II в течение 7 дней при 40 °С и относительной влажности 75% не проиллюстрировало изменений по пРСА. Результаты характеристики формы II представлены в таблице 8.

Таблица 7: Пики пРСА формы II

Угол (° 2θ)	Интенсивность (%)	Угол (° 2θ)	Интенсивность (%)
8,178	2,7	25,379	36,5
10,16	100	25,733	2,7
12,04	10,4	25,921	2,3
13,864	56,5	26,513	30,7
16,596	40,9	26,915	26,1
17,418	1,8	28,378	2,3
18,413	20,4	28,85	15,9
19,542	38,8	29,333	14,4
20,032	14,2	30,08	4,2
20,437	8,8	30,327	7,9
20,702	30,2	30,733	6,5
21,717	3	31,632	5,2
22,56	22,5	32,036	4,1
24,246	12,4	32,432	6,9
24,793	3,4		

Таблица 8: Данные о характеристиках кристаллической формы II

ДСК	Не было термических явлений до 220 °С. Наблюдали большую эндотермическую реакцию после термического разложения.
-----	---

TGA		Нет потери массы между КТ-150 °С. Термическое разложение начинается при 220 °С
GVS		Слегка гигроскопичен, иллюстрируя изменение массы на 0,23% между 0-90% относительной влажности, пРСА после GVS: образец для формы 2
пРСА	40 °C/75%RH	7 дней: остается в виде формы II
пРСА	25 °C/97%RH	Форма II+пики малой интенсивности для формы I
пРСА	40 °C/75%RH	7 дней: остается в виде формы II
Термодинамическая растворимость в FaSSIF (37 °C)		0,56 мг/мл. пРСА твердых остатков: переведено в форму I

Биологический пример 1

Анализ примера 1: Подготовка и анализ быстрых скелетных миофибрилл

[0399] Получение быстрых скелетных миофибрилл: скелетные миофибриллы кролика готовили на основе метода Herrmann et al. (Biochem. 32(28):7255-7263(1993). Миофибриллы готовили из поясничной мышцы кролика, приобретенных у Pel-Freez Biologicals (Арканзас) в течение 2 дней после заказа, хранили на льду. Мышечный фарш гомогенизировали в 10 объемах ледяного «стандартного» буфера (50 мМ Трис, pH 7,4, 0,1 М KOAc, 5 мМ KCl, 2 мМ дитиотреитола (ДТТ), 0,2 мМ фенилметилсульфонилфторида (PMSF), 10 мкМ лейпептина, 5 мкМ пепстатина и 0,5 мМ азида натрия), содержащего 5 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и 0,5% Тритона X-100 с использованием гомогенизатора Omni-Macro. Миофибриллы выделяли низкоскоростным центрифугированием (3000 об./мин в течение 10 минут) и промывали 2 раза в буфере, содержащем Тритон X-100, для обеспечения удаления клеточной мембраны. После отмытки тритоном миофибриллы промывали 3 раза в «стандартном» буфере, содержащем 2 мМ ацетата магния. Окончательную промывку проводили в буфере для анализа (12 мМ пиперазин-1,4-бис(2-этансульфоуксусная кислота) (PIPES), pH 6,8, 60 мМ KCl, 1 мМ DTT) и доводили до 10% сахарозы для мгновенного замораживания в жидком азоте и хранении при -80 °С.

[0400] Активация быстрых скелетных миофибрилл: Активаторы быстрых волокон идентифицировали путем измерения ферментативной активности препаратов мышечных миофибрилл с использованием запатентованной системы анализа PUMA (торговая марка) (см., например, патенты США №№ 6 410 254, 6 743 599, 7 202 051 и 7 378 254). Препараты миофибрилл состояли из скелетных мышц кролика (примерно 90% быстрых волокон), которые были механически гомогенизированы и промывали детергентом (Тритон X-100) для удаления клеточных мембран. Данный препарат сохранил все саркомерные компоненты в нативной конформации, а ферментативная активность по-прежнему регулировалась кальцием. Соединения тестировали с использованием суспензии миофибрилл и уровня кальция, достаточного для повышения ферментативной активности миофибрилл до 25% от их максимальной скорости (обозначенной pCa_{25}). Ферментативную активность отслеживали с помощью ферментной системы, связанной с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой. Данный анализ восстанавливает АДФ, продуцируемый миозином, в АТФ путем окисления NADH, вызывая изменение оптической плотности при 340 нм. Буферная система: 12 mM PIPES, 2 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT при pH 6,8 (буфер PM12). Данные представляли как AC1.4, что представляет собой концентрацию, при которой соединение повышало ферментативную активность на 40%. В таблице 9 «пример соединения» относится к соединению, помеченному тем же номером в таблице 2.

Таблица 9

Пример соединения	AC1.4 (мкМ)	Пример соединения	AC1.4 (мкМ)
1	0,91	31	0,21
2	0,08	32	0,13
3	0,09	33	1,14
4	0,21	34	0,09
5	0,08	35	0,07
6	0,89	36	0,09
7	1,80	37	0,26
8	0,37	38	0,10
9	0,28	39	0,17
10	0,71	40	2,57
11	1,30	41	0,96
12	0,84	42	0,33
13	1,03	43	0,81
14	0,15	44	0,26

15	0,27	45	0,08
16	0,14	46	0,13
17	2,83	47	0,14
18	0,31	48	0,06
19	0,13	49	0,55
20	0,25	50	0,17
21	0,18	51	1,23
22	0,07	52	0,03
23	0,16	53	0,10
24	0,08	54	0,09
25	0,12	55	0,21
26	0,78	56	0,08
27	0,23	57	0,03
28	0,28	58	0,13
29	0,22	59	0,17
30	0,08	60	0,07
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
61	0,07	91	0,08
62	2,25	92	0,40
63	0,10	93	0,13
64	0,53	94	0,15
65	0,37	95	0,04
66	3,00	96	0,08
67	2,15	97	0,92
68	4,30	98	0,31
69	0,72	99	0,05
70	0,23	100	0,08
71	0,15	101	0,05
72	0,41	102	0,37
73	0,93	103	1,22

74	2,39	104	0,08
75	0,13	105	0,10
76	0,14	106	0,89
77	0,19	107	0,29
78	0,50	108	0,19
79	0,32	109	0,17
80	0,47	110	1,36
81	3,80	111	4,90
82	0,24	112	0,81
83	0,03	113	0,15
84	0,09	114	0,05
85	0,01	115	0,08
86	1,81	116	0,05
87	0,07	117	0,07
88	1,22	118	0,08
89	0,18	119	2,44
90	0,45	120	0,12
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
121	4,80	151	0,06
122	3,16	152	0,07
123	0,35	153	0,09
124	0,38	154	0,65
125	0,29	155	0,54
126	0,15	156	0,90
127	0,66	157	0,11
128	0,06	158	0,44
129	0,10	159	0,59
130	0,06	160	0,16
131	0,02	161	2,25
132	0,07	162	0,11
133	0,48	163	0,05
134	0,71	164	0,10

135	3,72	165	0,14
136	1,03	166	0,45
137	3,35	167	0,05
138	0,52	168	0,04
139	0,93	169	0,06
140	4,74	170	0,79
141	0,54	171	0,03
142	0,36	172	0,63
143	0,35	173	0,22
144	0,28	174	0,03
145	0,50	175	0,04
146	0,30	176	0,05
147	2,57	177	2,64
148	0,98	178	3,37
149	2,08	179	2,27
150	0,03	180	0,10
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
181	0,04	211	2,92
182	0,07	212	1,27
183	1,34	213	4,04
184	0,55	214	1,72
185	0,92	215	4,65
186	2,18	216	2,64
187	1,39	217	2,45
188	3,46	218	0,88
189	0,10	219	2,10
190	0,54	220	3,01
191	0,19	221	1,80
192	0,19	222	2,02
193	0,72	223	1,43
194	1,52	224	2,85
195	1,84	225	1,67

196	2,09	226	3,91
197	1,76	227	2,29
198	1,66	228	3,76
199	0,94	229	3,74
200	4,22	230	1,31
201	0,05	231	4,86
202	0,17	232	3,47
203	1,75	233	2,16
204	3,66	234	4,64
205	1,58	235	1,45
206	4,98	236	3,43
207	3,62	237	1,86
208	2,70	238	4,49
209	4,17	239	1,65
210	4,25	240	2,87
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
241	1,35	271	0,95
242	4,30	272	2,62
243	1,93	273	3,02
244	2,43	274	0,06
245	3,88	275	0,06
246	1,64	276	0,24
247	2,49	277	0,08
248	3,71	278	0,05
249	4,51	279	1,46
250	0,60	280	1,06
251	0,08	281	0,30
252	0,44	282	0,38
253	0,08	283	0,09
254	0,07	284	0,11
255	0,13	285	0,54
256	1,89	286	0,30

257	0,02	287	0,35
258	0,29	288	0,16
259	2,44	289	3,59
260	1,91	290	0,15
261	3,34	291	0,05
262	0,46	292	0,05
263	2,70	293	0,55
264	0,84	294	2,32
265	0,70	295	3,41
266	2,47	296	1,75
267	0,95	297	1,13
268	1,03	298	0,07
269	0,92	299	0,18
270	0,94	300	0,42
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
301	0,36	331	1,03
302	0,82	332	2,37
303	0,89	333	2,44
304	2,27	334	0,65
305	1,42	335	3,75
306	0,11	336	0,12
307	0,52	337	0,72
308	0,32	338	0,69
309	0,59	339	2,79
310	4,17	340	3,00
311	2,60	341	2,37
312	1,22	342	0,27
313	1,22	343	0,25
314	0,72	344	1,91
315	0,65	345	2,43
316	1,07	346	1,57
317	1,30	347	3,59

318	0,19	348	0,72
319	0,80	349	1,57
320	1,25	350	1,11
321	0,12	351	1,17
322	1,15	352	0,73
323	0,66	353	1,76
324	1,16	354	1,59
325	1,81	355	1,49
326	4,38	356	0,24
327	1,50	357	1,69
328	2,56	358	0,40
329	0,20	359	0,77
330	1,71	360	0,37
Пример соединения	АС1.4 (мкМ)	Пример соединения	АС1.4 (мкМ)
361	1,62	372	0,18
362	1,68	373	0,66
363	2,60	374	0,42
364	3,31	375	0,26
365	0,19	376	0,18
366	0,21	377	0,29
367	1,05	378	0,15
368	0,41	379	0,92
369	0,24	380	1,25
370	0,88	381	0,48
371	0,50		

Анализ примера 2: Подготовка и анализ силы изометрических мышц подошвенного сгибателя голеностопного сустава крысы

[0401] Самок крыс Спрег-Дули помещали под стабильную плоскость анестезии с вдыханием изофлурана (1-5%). Был сделан один разрез в области середины бедра правой ноги, чтобы обнажить седалищный нерв. Чтобы предотвратить совместное сокращение тыльных сгибателей голеностопного сустава, делали дополнительный разрез латеральнее надколенника, чтобы изолировать и перерезать малоберцовый нерв. Затем крыс помещали на установку для анализа мышц *in situ* с поддержанием температуры (Aurora Scientific, модель 806C). Колено иммобилизовали зажимом между двумя заостренными винтами, а стопу прикрепили скотчем к подножке, прикрепленной к датчику силы (Aurora Scientific, Онтарио, Канада). Игольчатые электроды из нержавеющей стали (0,10 мм) закрепляли

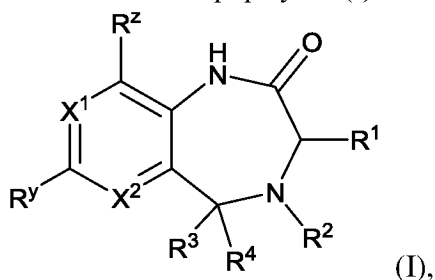
вокруг обнаженного седалищного нерва. Изометрическую силу сокращения подошвенного сгибателя голеностопного сустава оценивали при сгибании голеностопного сустава на 90°. К нерву применяли электрическую стимуляцию частотой 30 Гц (в условиях супрамаксимального напряжения), а результирующую мышечную силу регистрировали с помощью серводвигателя. В качестве исходной силы была установлена сила реакции до введения дозы 30 Гц. Силовой ответ 150 Гц перед дозой был установлен как максимальная изометрическая сила. Соединения были приготовлены в смеси 50% полиэтиленгликоля (ПЭГ): 16% кавитрона: 10% диметилацетамида (ДМА) и вводили путем непрерывной внутривенной инфузии в течение шестидесятиминутного периода. Реакцию мышечной силы на соединение измеряли каждые две минуты в течение периода дозирования. Данные были представлены в виде оценочного значения EC_{50} , которое представляет собой концентрацию, при которой мышечная сила составляет 50% от максимального напряжения до введения дозы. Результаты EC_{50} обобщены в таблице 10 ниже. В таблице 10 «пример соединения» относится к соединению, помеченному тем же номером в таблице 2.

Таблица 10

Пример соединения	PLANTARFLEXOR EC_{50} (мкМ)
1	26,2
2	19,1
6	20,3
7	41,1
8	15,2
9	19,1
10	18,8
12	38,7
32	12,6
49	28,0
64	20,1
65	11,3
82	21,4
144	10,5
357	58,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

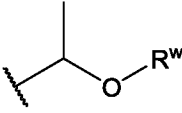


или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где:

каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой N или C- R^x ;

каждый R^x , R^y и R^z независимо представляет собой H, галоген, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или C_{6-20} арил;

R^1 представляет собой C_{3-12} алкил, C_{2-12} алкенил, C_{2-12} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил или

C_{1-12} алкил, , где R^w представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил;

R^2 представляет собой:

a) C(O)- R^h , где R^h представляет собой

(i) необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный -C(O)NH₂, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

(ii) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, оксо, галоген, циано, -C(O)NH₂, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный сульфонил, необязательно замещенный C_{1-12} алкокси, необязательно замещенный C_{6-20} арилокси, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

b) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где

R^m представляет собой OH, галоген, циано, оксо, C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C_{1-12} алкил), -C(O)N(C_{1-12} алкил)₂, -C(O)OH, -C(O)- C_{1-12} алкокси, -C(O)-(3-15 членный гетероцикл), NH₂, -NH(C_{1-12} алкил), -N(C_{1-12} алкил)₂, -NHC(O)- C_{1-12} алкил, -NHC(O)-NH₂, -NH-SO₂- C_{1-12} алкил, -S(O)- C_{1-12} алкил, -S(O)₂- C_{1-12} алкил, -S(O)₂-NH₂, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероцикл, причем

C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, C_{1-12} алкил -C(O)NH(C_{1-12} алкил), C_{1-12} алкил -C(O)N(C_{1-12} алкил)₂, -C(O)OH, -C(O)- C_{1-12} алкокси, 3-15 членный гетероцикл -C(O)-(3-15

членный гетероцикл), NH_2 , C_{1-12} алкил $-\text{NH}(\text{C}_{1-12}\text{алкила})$, C_{1-12} алкил $-\text{N}(\text{C}_{1-12}\text{алкила})_2$, C_{1-12} алкил $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-12}\text{алкила}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{NH}_2$, C_{1-12} алкил $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-12}\text{алкила}$, C_{1-12} алкил $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-12}\text{алкила}$, C_{1-12} алкил $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-12}\text{алкила}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероцикл R^m дополнительно необязательно замещен одним или более OH , галогенами, циано, оксо, C_{1-12} алкилами, C_{1-12} алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-12}\text{алкилами})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-12}\text{алкилами})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, NH_2 , $-\text{NH}(\text{C}_{1-12}\text{алкилами})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-12}\text{алкилами})_2$, C_{3-10} циклоалкилами, C_{6-20} арил, 3-15 членными гетероциклами или 5-20 членными гетероарилами, или

- c) необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкенил, или
- d) необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или
- e) необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл, или
- f) необязательно замещенный амидинил, или
- g) необязательно замещенный сульфонил, или
- h) циано, и

R^3 представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или необязательно замещенный $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ алкокси; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным; и

R^4 отсутствует или представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или необязательно замещенный $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ алкокси.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N .

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой N , а X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^x$.

4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой $\text{C}-\text{R}^x$, а X^2 представляет собой N .

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый X^1 и X^2 независимо представляет собой $\text{C}-\text{R}^x$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^x независимо представляет собой H , галоген или C_{3-10} циклоалкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^x независимо представляет собой H или фтор.

8. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый X^1 и X^2 представляет собой N .

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой $\text{C}(\text{O})-\text{R}^h$, где R^h представляет собой

(i) необязательно замещенный amino, необязательно замещенный C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил,

необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, или

(ii) C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, оксо, галоген, циано, $-C(O)NH_2$, необязательно замещенный amino, необязательно замещенный сульфонил, необязательно замещенный C_{1-12} алкокси, необязательно замещенный C_{6-20} арилокси, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h представляет собой необязательно замещенный amino.

11. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h представляет собой NH_2 .

12. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h представляет собой amino, замещенный одним или более R^q , причем

R^q представляет собой необязательно замещенный C_{1-12} алкил, необязательно замещенный C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-20} арил, необязательно замещенный 3-15 членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил.

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^q представляет собой незамещенный C_{1-12} алкил, незамещенный C_{3-10} циклоалкил, незамещенный C_{6-20} арил, незамещенный 3-15 членный гетероцикл или незамещенный 5-20 членный гетероарил.

14. Соединение по п. 12 или п. 13, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^q представляет собой незамещенный C_{1-12} алкил.

15. Соединение по любому из пп. 12-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^q представляет собой незамещенный метил.

16. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^n , где R^n представляет собой OH, $-SO_2-C_{1-12}$ алкил, $-SO_2-NH_2$, NH_2 , $-NHC(O)-C_{1-12}$ алкил, $-C(O)NH_2$, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси или 3-15 членный гетероцикл, причем C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси или 3-15 членный гетероцикл в R^n является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более OH, $-C(O)NH_2$ или C_{6-20} арил.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^n представляет собой OH, NH_2 или $-C(O)NH_2$.

18. Соединение по п. 16 или п. 17, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^n представляет собой $-C(O)NH_2$.

19. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h

представляет собой C_{1-3} алкокси, $-C(O)NH_2$, 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил, причем 3-15 членный гетероциклил или 5-20 членный гетероарил независимо необязательно замещен одним или более OH , NH_2 или C_{1-12} алкилами, причем C_{1-12} алкил дополнительно необязательно замещен одним или более OH .

20. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более OH , NH_2 , C_{1-12} алкилами или C_{1-12} алкокси.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероарил R^2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более OH , NH_2 , C_{1-12} алкилами или C_{1-12} алкокси.

22. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, причем C_{1-12} алкил является незамещенным или замещенным одним или более R^m , где

R^m представляет собой OH , галоген, циано, оксо, C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$, $-NHC(O)-C_{1-12}алкил$, $-NHC(O)-NH_2$, $-NH-SO_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-C_{1-12}алкил$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил, причем

C_{1-12} алкил, C_{1-12} алкокси, C_{6-20} арилокси, $C_{1-12}алкил -C(O)NH(C_{1-12}алкил)$, $C_{1-12}алкил -C(O)N(C_{1-12}алкил)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_{1-12}алкокси$, 3-15 членный гетероциклил $-C(O)-(3-15 членный гетероциклил)$, NH_2 , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$, $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$, $C_{1-12}алкил -NHC(O)-C_{1-12}алкила$, $-NHC(O)-NH_2$, $C_{1-12}алкил -NH-SO_2-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)-C_{1-12}алкила$, $C_{1-12}алкил -S(O)_2-C_{1-12}алкила$, $-S(O)_2-NH_2$, C_{3-10} циклоалкил или 3-15 членный гетероциклил R^m дополнительно необязательно замещен одним или более OH , галогенами, циано, оксо, C_{1-12} алкилами, C_{1-12} алкокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-12}алкилами)$, $-C(O)N(C_{1-12}алкилами)_2$, $C(O)OH$, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкилами)$, $-N(C_{1-12}алкилами)_2$, C_{3-10} циклоалкилами, C_{6-20} арил, 3-15 членными гетероциклилами или 5-20 членными гетероарилами.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^m представляет собой $-C(O)NH_2$ или OH .

24. Соединение по п. 22 или п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^m представляет собой $-C(O)NH_2$.

25. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный одним или более R^i , где R^i представляет собой оксо, NH_2 , $-NH(C_{1-12}алкил)$, $-N(C_{1-12}алкил)_2$ или 3-15 членный гетероциклил, причем 3-15 членный гетероциклил в R^i , $C_{1-12}алкил -NH(C_{1-12}алкила)$ в R^i или $C_{1-12}алкил -N(C_{1-12}алкила)_2$ в R^i является независимо необязательно замещенным одним или более OH или C_{1-12} алкокси.

26. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 3-15 членный гетероциклил необязательно замещенный одним

или более OH, оксо, NH₂ или C₁₋₁₂алкилами.

27. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой амидинил, необязательно замещенный одним или более R^s, где R^s представляет собой OH, циано, C₁₋₁₂алкил, -C(O)-C₁₋₁₂алкил, -C(O)-C₁₋₁₂алкокси, C₆₋₂₀арилокси или -SO₂-C₁₋₁₂алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой сульфонил, необязательно замещенный одним или более R^u, где R^u представляет собой C₁₋₁₂алкил, NH₂, -NH(C₁₋₁₂алкил), -N(C₁₋₁₂алкил)₂ или C₆₋₂₀арил, причем C₁₋₁₂алкил или C₆₋₂₀арил в R^u является независимо дополнительно необязательно замещенным одним или более галогенами или C₁₋₁₂алкокси.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₃₋₁₂алкил или C₃₋₁₀циклоалкил.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой C₃₋₆алкил или C₃₋₈циклоалкил.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой *втор*-бутил, *изо*пропил или циклогексил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой *втор*-бутил.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R³ и R⁴ независимо представляет собой H.

34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R³ и R⁴ представляет собой H, а другой из R³ и R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₂алкил, необязательно замещенный -C(O)NH₂ или необязательно замещенный -C(O)-C₁₋₁₂алкокси.

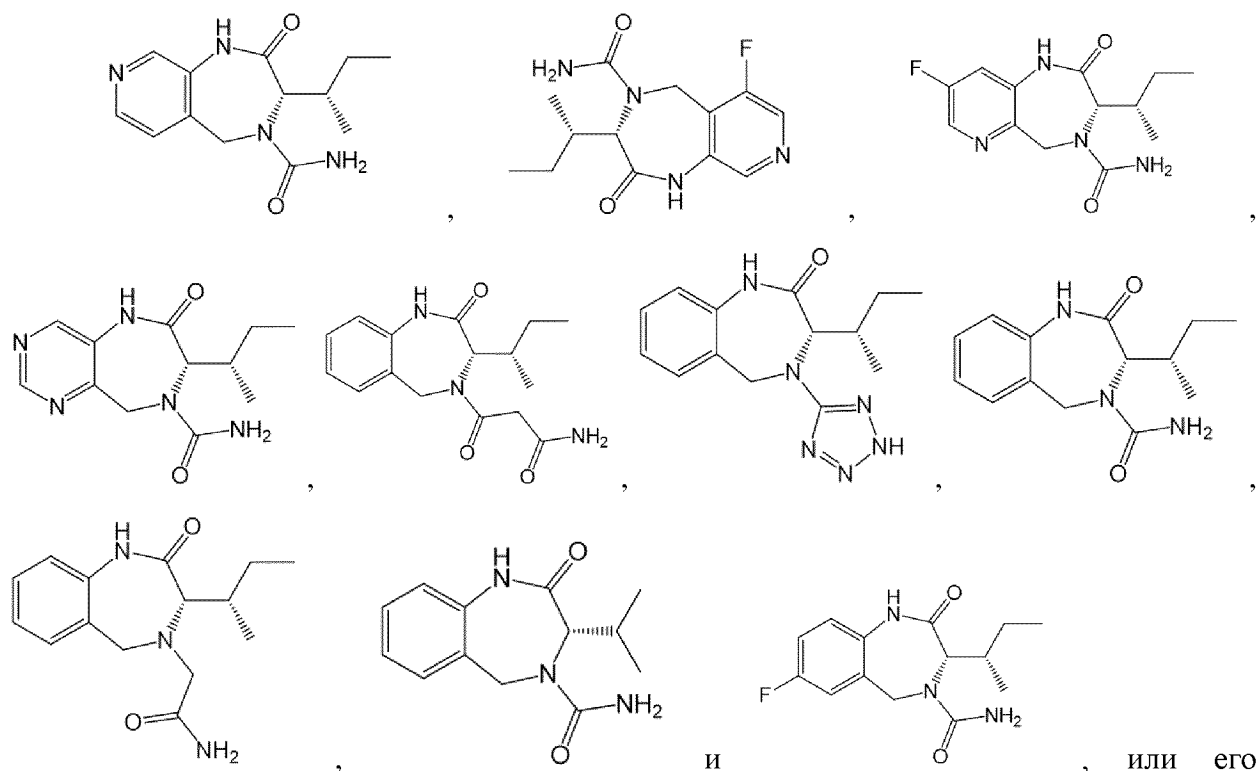
35. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый X¹ и X² представляет собой C-R^x, а R² и R³ взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла или 5- или 6-членного гетероарила, причем 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил независимо содержит два или более кольцевых гетероатома и является независимо необязательно замещенным.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^y и R^z независимо представляет собой H, галоген или C₃₋₁₀циклоалкил.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^y и R^z независимо представляет собой H или фтор.

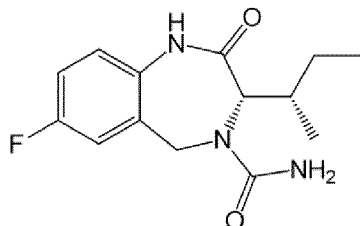
38. Соединение, выбранное из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



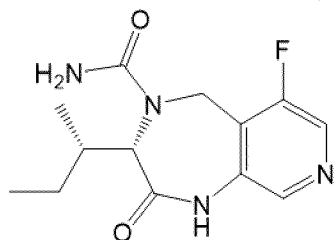
фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение 9:



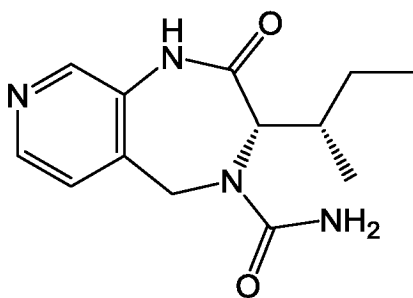
Соединение 9,
или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение 10:



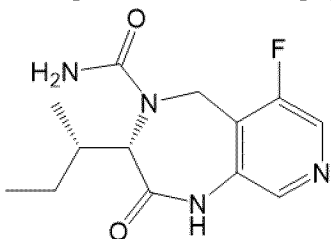
Соединение 10,
или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение 12:



Соединение 12,
или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Кристаллическая форма соединения 10:



Соединение 10

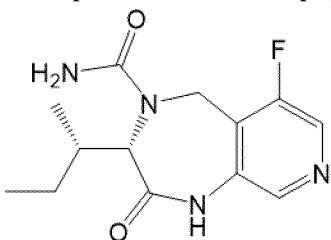
характеризуемая наличием рентгенограммы пРСА, состоящей из пиков с углами 2-тета, равными $8,26 \pm 0,2$, $16,47 \pm 0,2$, $24,36 \pm 0,2$ и $24,75 \pm 0,2$ градусов.

44. Кристаллическая форма по п. 43, отличающаяся тем, что рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием дополнительных пиков с углами 2-тета, равными $18,92 \pm 0,2$, $26,57 \pm 0,2$ и $31,67 \pm 0,2$ градусов.

45. Кристаллическая форма по п. 43 или 44, отличающаяся тем, что рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием двух или более дополнительных пиков с углами 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $11,84 \pm 0,2$, $12,49 \pm 0,2$, $13,08 \pm 0,2$, $14,11 \pm 0,2$, $14,38 \pm 0,2$, $15,71 \pm 0,2$, $16,96 \pm 0,2$, $17,20 \pm 0,2$, $18,05 \pm 0,2$, $18,39 \pm 0,2$, $20,29 \pm 0,2$, $20,68 \pm 0,2$, $20,99 \pm 0,2$, $22,13 \pm 0,2$, $22,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$, $25,30 \pm 0,2$, $26,23 \pm 0,2$, $26,97 \pm 0,2$, $27,30 \pm 0,2$, $27,66 \pm 0,2$, $28,07 \pm 0,2$, $28,36 \pm 0,2$, $29,06 \pm 0,2$, $29,58 \pm 0,2$, $29,98 \pm 0,2$, $30,54 \pm 0,2$, $31,04 \pm 0,2$, $31,33 \pm 0,2$ и $32,70 \pm 0,2$ градусов.

46. Кристаллическая форма по любому из пп. 43-45, отличающаяся тем, что кристаллическая форма представляет собой характерную кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, зарегистрированную при скорости нагревания 10°C в минуту, которая показывает максимум эндотермического теплового потока при температуре от 238°C до 250°C .

47. Кристаллическая форма соединения 10:



Соединение 10

характеризуемая наличием рентгенограммы пРСА, состоящей из пиков с углами 2-тета, равными $10,16 \pm 0,2$, $13,86 \pm 0,2$, $16,60 \pm 0,2$ и $19,54 \pm 0,2$ градусов.

48. Кристаллическая форма по п. 47, отличающаяся тем, что пРСА дополнительно характеризуется наличием дополнительных пиков с углами 2-тета, равными $20,70 \pm 0,2$, $25,38 \pm 0,2$, $26,51 \pm 0,2$ и $26,92 \pm 0,2$ градусов.

49. Кристаллическая форма по п. 47 или 48, отличающаяся тем, что рентгенограмма пРСА дополнительно характеризуется наличием двух или более дополнительных пиков с углами 2-тета, выбранных из группы, состоящей из $8,18 \pm 0,2$, $12,04 \pm 0,2$, $17,42 \pm 0,2$, $18,41 \pm 0,2$, $20,03 \pm 0,2$, $20,44 \pm 0,2$, $21,72 \pm 0,2$, $22,56 \pm 0,2$, $24,25 \pm 0,2$, $24,79 \pm 0,2$, $25,73 \pm 0,2$, $25,92 \pm 0,2$, $28,38 \pm 0,2$, $28,85 \pm 0,2$, $29,33 \pm 0,2$, $30,08 \pm 0,2$, $30,33 \pm 0,2$, $30,73 \pm 0,2$, $31,63 \pm 0,2$, $32,04 \pm 0,2$ и $32,43 \pm 0,2$ градусов.

50. Кристаллическая форма по любому из пп. 43-46, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму, характеризующуюся рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, на которой положения пиков по существу соответствуют положениям пиков на рентгенограмме, проиллюстрированной на ФИГ. 1А.

51. Кристаллическая форма по любому из пп. 47-49, отличающаяся тем, что представляет собой кристаллическую форму, характеризующуюся рентгенограммой порошковой рентгеновской дифракции, на которой положения пиков по существу соответствуют положениям пиков на рентгенограмме, проиллюстрированной на ФИГ. 2А.

52. Кристаллическая форма по любому из пп. 43-46 или 50, отличающаяся тем, что кристаллическая форма представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу соответствующую проиллюстрированной на ФИГ. 1В.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемую соль, или кристаллическую форму по любому из пп. 43-52, и фармацевтический носитель.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция составлена для перорального, подъязычного, подкожного, парентерального, внутривенного, интраназального, местного, чрескожного, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутрилегочного, вагинального, ректального или внутриглазного введения.

55. Способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной ИВЛ, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, заболеваний атрофии мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и усталости, а также слабости у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53.

56. Способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из

группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (SMA), миастении и мышечных миопатий, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53.

57. Способ профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц вызванные сердечной недостаточностью, раком или хроническим заболеванием почек/диализом, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и мышечной дисфункцией после инсульта, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 53.

58. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53, для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной ИВЛ, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояний атрофии мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и усталости, а также слабости у субъекта.

59. Применение соединения по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53 для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта.

60. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53, для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц вызванные сердечной недостаточностью, раком или хроническим заболеванием почек/диализом, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и мышечной дисфункцией после инсульта, у субъекта.

61. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53, для применения для профилактики или лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, дефицита, связанного с реабилитацией, метаболического синдрома, ожирения, мышечной слабости, вызванной

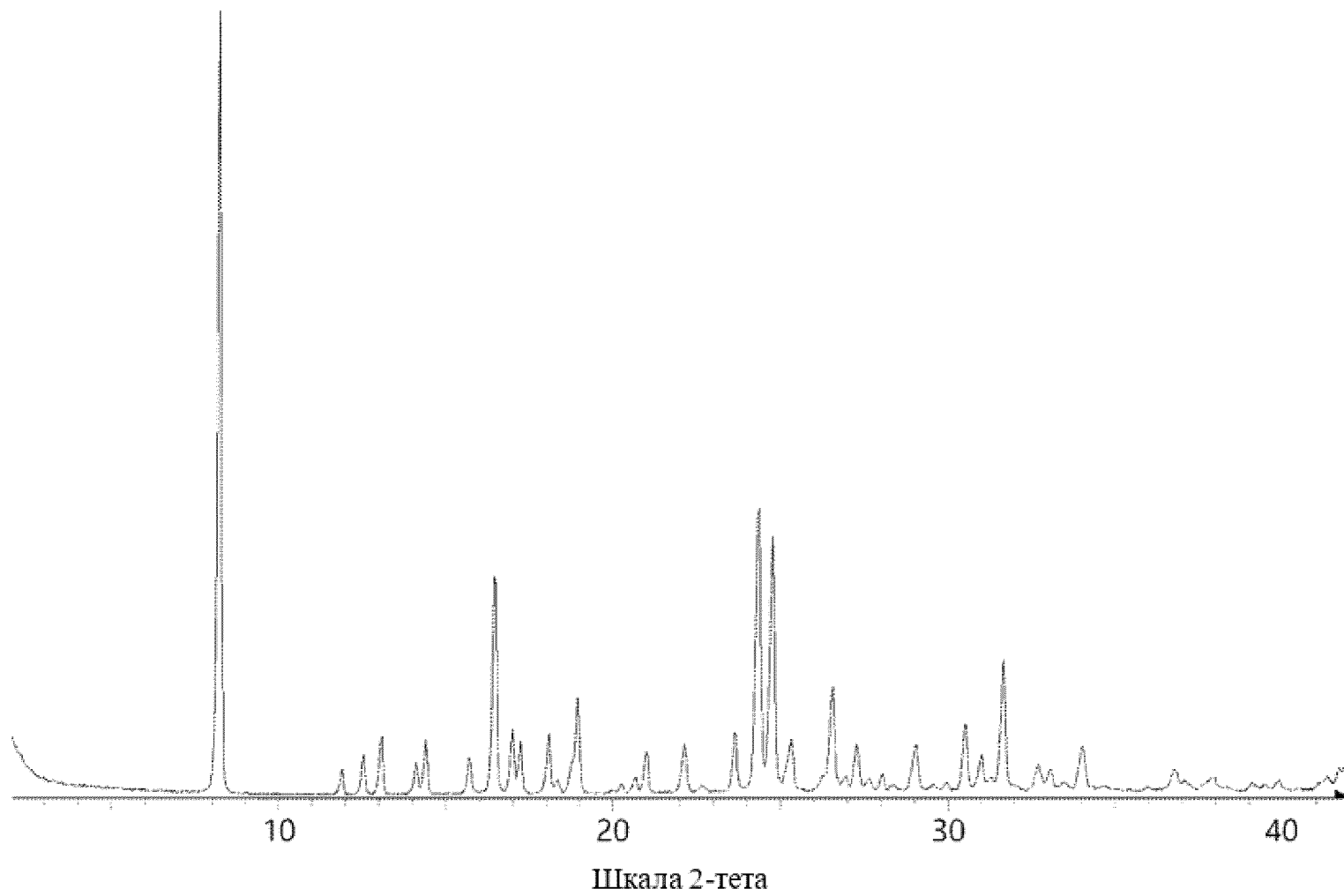
ИВЛ, синдрома хронической усталости, нервно-мышечных расстройств, состояний атрофии мышц, мышечных миопатий, мышечной атрофии и усталости, а также слабости у субъекта.

62. Соединение по любому из пп. 1-42, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53 для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), миастении и мышечных миопатий у субъекта.

63. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 53, для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из стрессового недержания мочи (SUI), смешанного недержания мочи (MUI), недержания кала, слабости, саркопении, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома кахексии, атрофии мышц вызванные сердечной недостаточностью, раком или хроническим заболеванием почек/диализом, мышечной дисфункции после травмы спинного мозга (SCI) и мышечной дисфункцией после инсульта, у субъекта.

По доверенности

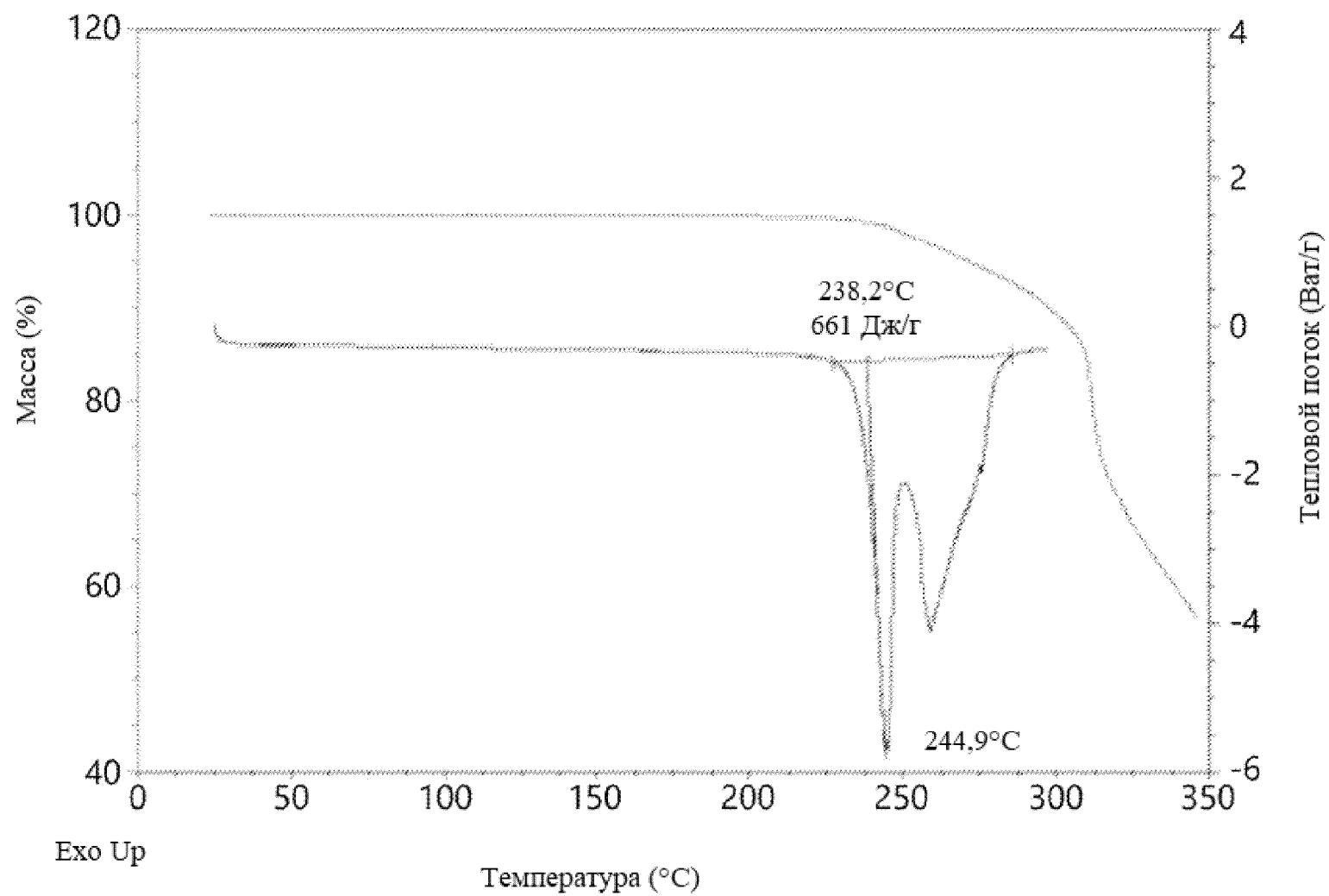
ФИГ. 1А



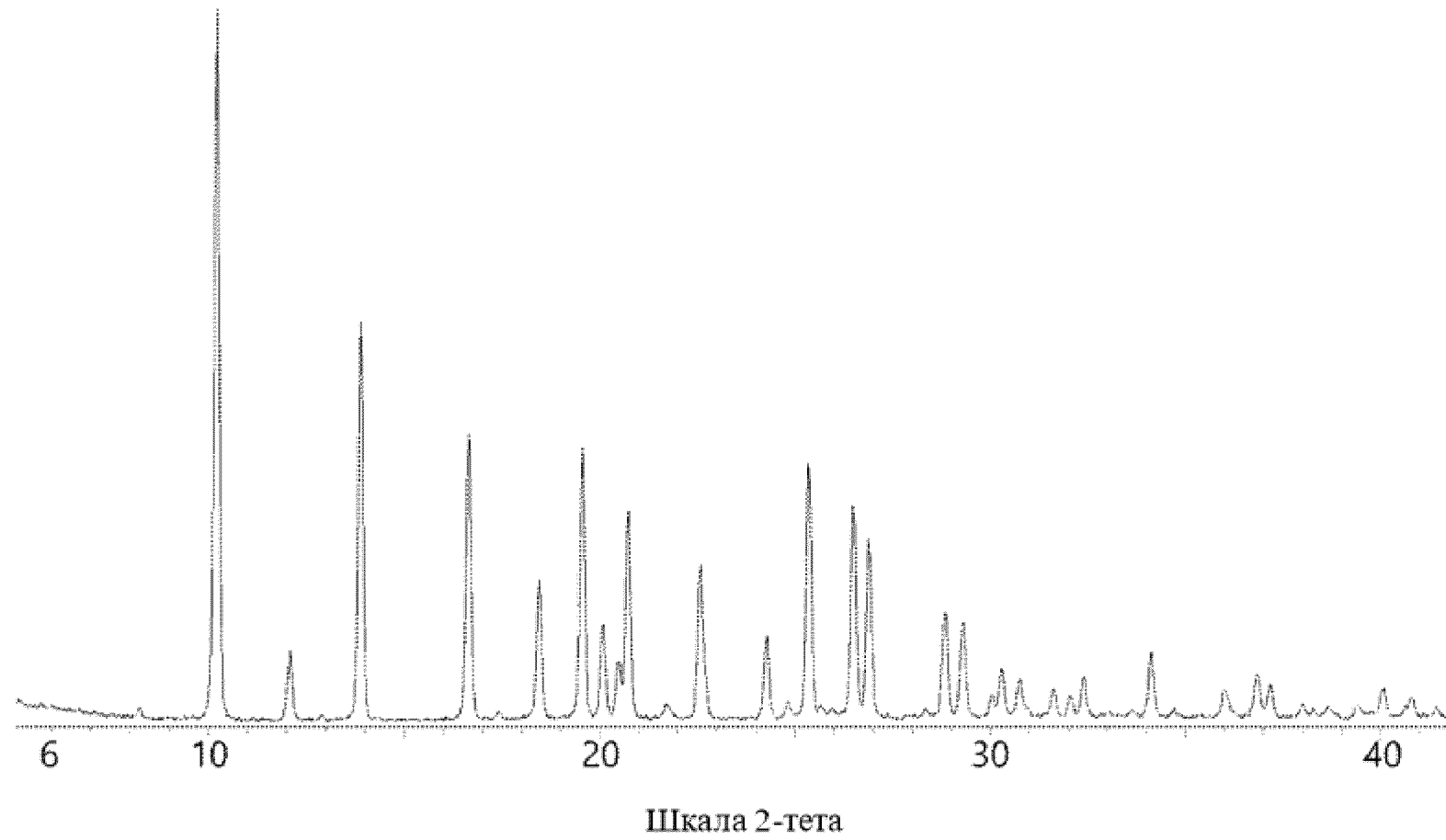
1/4

577965

ФИГ. 1В



ФИГ. 2А



Фиг. 2В

