

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092581** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.08

(22) Дата подачи заявки
2019.05.02

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ RIP1, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/666,452**

(32) **2018.05.03**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/030473**

(87) **WO 2019/213445 2019.11.07**

(71) Заявитель:
РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Дарвиш Ихаб, Юй Цзясинь, Чэнь
Янь, Масуда Эстебан, Тейлор Ванесса
(US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В изобретении раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибирующие взаимодействующую с рецептором протеинкиназу-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. Раскрытые соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации можно применять для ингибирования киназы RIP1 *in vivo* или *ex vivo*, а также для лечения или предупреждения ассоциированного с киназой заболевания или состояния, в частности RIP1-ассоциированного заболевания или состояния.

202092581
A1

202092581
A1

СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ RIP1, А ТАКЖЕ СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по более ранней дате подачи предварительной заявки на патент США № 62/666452, поданной 3 мая 2018 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

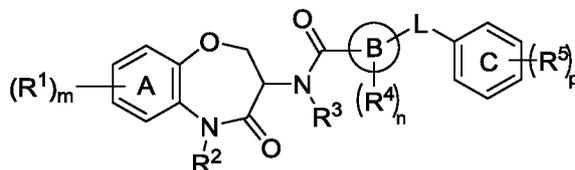
Настоящее изобретение относится к соединениям, а также к способам получения и применения соединений, например, предназначенных для ингибирования взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 ("RIP1") и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа-1 (далее по тексту упоминаемая как "RIP1") принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных протеинкиназ и представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, вовлеченную в передачу сигналов от рецепторов врожденного иммунитета. RIP1 играет центральную роль в регуляции передачи сигналов клеток, и ее роль в запрограммированной гибели клеток была связана с различными воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и другие заболевания и/или состояния, ассоциированные с воспалением и/или некроптической гибелью клеток.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты варианты осуществления соединения, представленного формулой I,

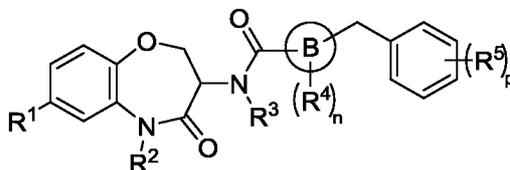


Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения в пределах объема формулы I также включают их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства на их основе.

Ссылаясь на формулу I, кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил; L представляет собой C₁₋₁₀алифатический линкер; R¹ представляет собой R^a или R^b, где по меньшей мере одна R¹ представляет собой R^b; каждая из R² и R³ независимо представляет собой R^a; каждая R⁴ и каждая R⁵ независимо представляют собой R^a или R^b; R^a независимо для каждого случая представляет собой H, D, C₁₋₁₀алифатическую или C₁₋₁₀циклоалифатическую группу; R^b независимо для каждого случая представляет собой галоген или -NR^dR^d, где (i) каждая R^d независимо представляет собой R^a или R^e; или (ii) две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₁₀гетероциклическую группу; R^e независимо для каждого случая представляет собой -OR^a, -NR^a, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆циклоалкил, или две группы R^e соединены вместе с образованием C₃₋₁₀гетероциклической группы с группой R^b, с которой связаны две группы R^e; m равняется от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, при этом конкретными вариантами осуществления являются 1 или 2; n равняется 0, 1 или 2; и p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

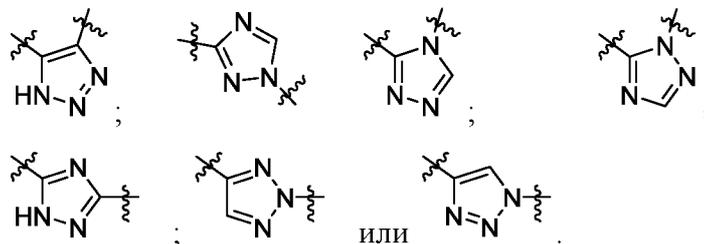
Раскрытые соединения могут иметь структуру, соответствующую приведенной ниже формуле



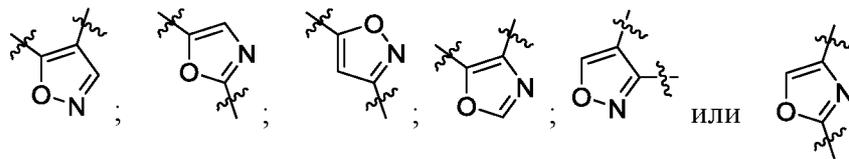
В любом или во всех вышеперечисленных вариантах осуществления кольцо В может иметь структуру, соответствующую формуле



где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH, при этом конкретные варианты осуществления кольца В представляют собой триазол или оксазол. Подходящие иллюстративные триазолы включают любые из следующих:



Подходящие иллюстративные оксазолы включают любые из следующих:



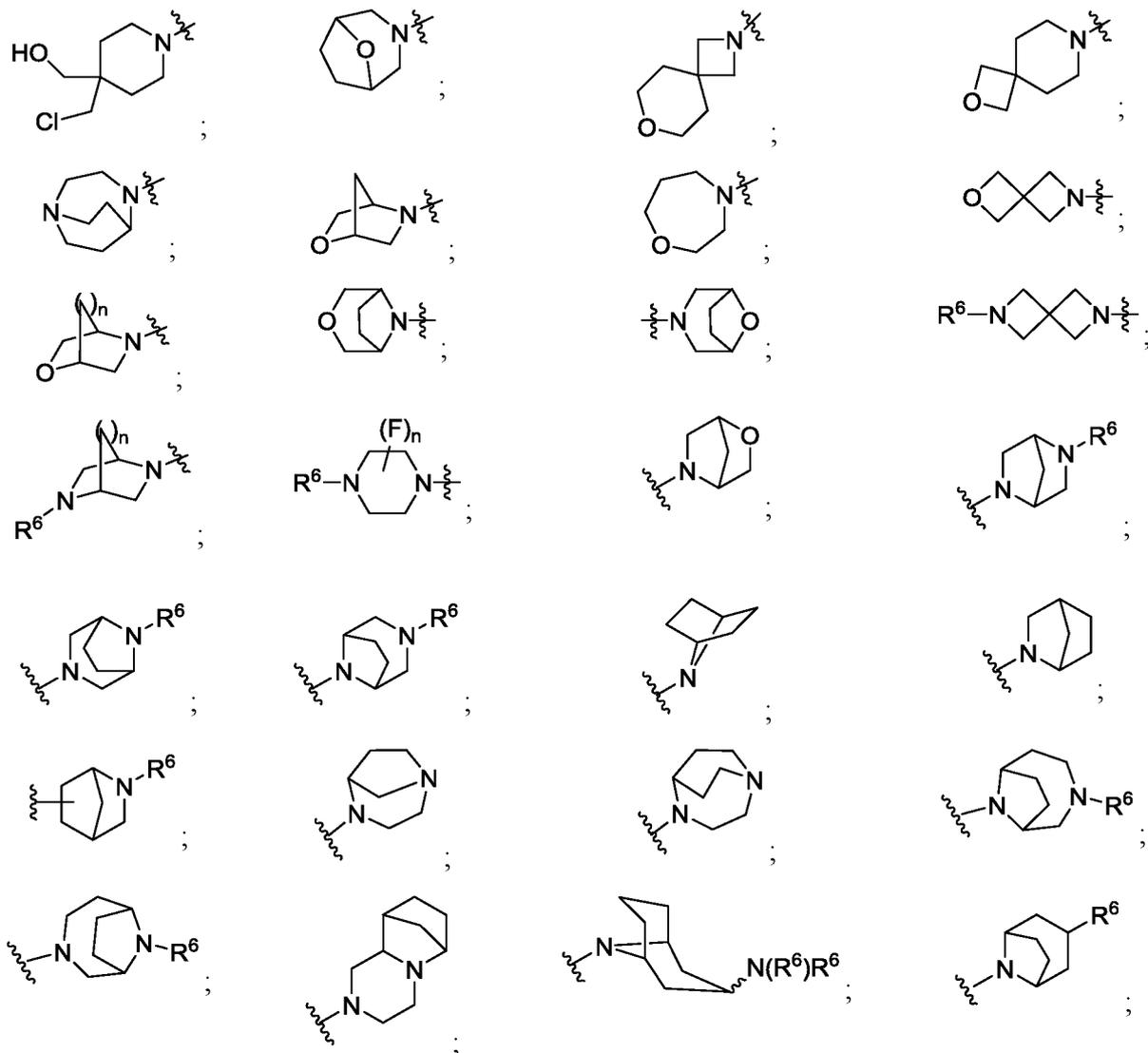
Определенные раскрытые соединения содержат группу R^5 , которая представляет собой группу R^a , при этом R^a является C_1 - C_4 алифатической, или которая представляет собой группу R^b , при этом R^b является галогеном, R^2 представляет собой R^a , при этом R^a является C_1 - C_4 алифатической, и R^3 представляет собой R^a , при этом R^a является водородом.

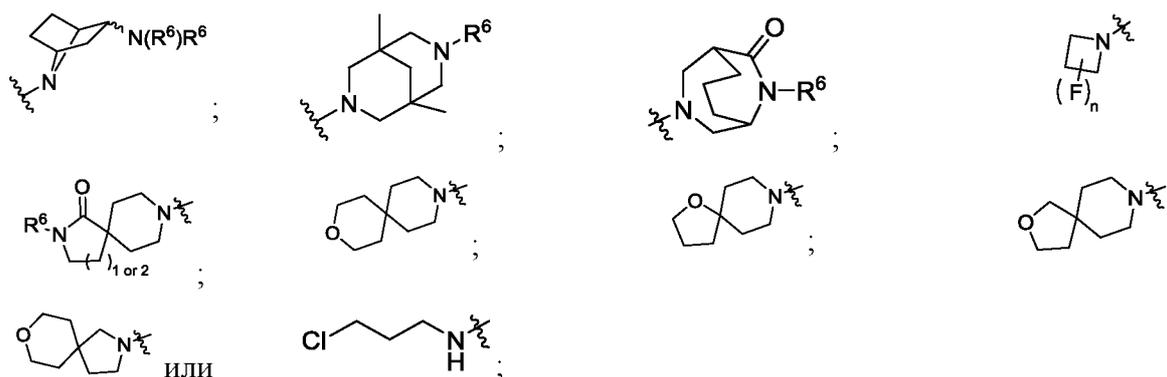
R^1 представляет собой R^b , при этом R^b представляет собой $-NR^dR^d$, где две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{3-10} гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} гетероциклическая группа замещена одной или несколькими группами R^e и/или содержит один или несколько дополнительных гетероатомов в дополнение к атому азота, с которым связаны обе группы R^d в определенных вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} гетероциклическая группа замещена двумя группами R^e , которые соединены вместе с образованием C_{3-10} гетероциклической группы, и данная C_{3-10} гетероциклическая группа вместе с группой R^b могут образовывать спироциклическую группу или бициклическую группу. Определенные раскрытые спироциклические группы содержат по меньшей мере два кольца, причем каждое кольцо характеризуется разным количеством атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления спироциклическая группа содержит по меньшей мере два кольца, при этом первое кольцо и второе кольцо спироциклической группы имеют разное количество атомов углерода, разное количество гетероатомов или и то, и другое. В других дополнительных вариантах осуществления каждое кольцо спироциклической группы содержит гетероатом в кольце, при этом каждое кольцо спироциклической группы может иметь отличающийся гетероатом в кольце или такой же гетероатом в кольце, такой как по меньшей мере один атом кислорода и по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления спироциклическая группа содержит первое кольцо, содержащее атом азота, и второе кольцо, содержащее атом кислорода. Спироциклическая группа содержит первое кольцо, связанное с фенильной группой кольца А, при этом первое кольцо содержит от 3 до 7 атомов, и второе кольцо содержит от 3 до 7 атомов. Как правило, спироциклическая группа содержит всего больше 7 атомов в спироциклической системе, при этом в некоторых вариантах осуществления

имеется спироциклическая группа, которая содержит всего 9 атомов в спироциклической системе.

C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^e , и C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^d группы R^b , могут образовывать бициклическую группу, такую как бициклическая группа, содержащая два или более гетероатомов в бициклической группе, таких как азот и/или кислород. Бициклическая группа может быть присоединена к фенильной группе кольца А посредством атома азота бициклической группы. В некоторых вариантах осуществления бициклическая группа может быть конденсированной бициклической группой или мостиковой бициклической группой.

В любом или во всех вышеупомянутых вариантах осуществления R^1 выбрана из





где каждый n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, такое как 0, 1, 2, 3 или 4; и R^6 независимо выбрана из водорода; алифатической, такой как C_{1-10} алифатическая; ароматической, такой как C_{5-10} ароматическая, или гетероалифатической, такой как C_{1-10} гетероалифатическая, группы. Иллюстративные варианты осуществления соединений раскрыты в данном документе и могут быть выбраны из любого одного или нескольких соединений с I-1 по I-27.

В данном документе также раскрыты варианты осуществления фармацевтической композиции, содержащей соединение (или соединения) в соответствии с любой из формул и/или разновидности, раскрытые в данном документе (или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство на его основе), и по меньшей мере одно дополнительное активное и/или неактивное средство, такое как наполнитель, терапевтическое средство, адъювант или их комбинации.

В данном документе также раскрыты варианты осуществления способа применения раскрытых соединений. Один такой вариант осуществления предусматривает приведение в контакт взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) с соединением в соответствии с любой из формул и/или разновидностями, раскрытыми в данном документе (или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, N-оксидом, таутомером, гидратом, сольватом, изотопом или пролекарством на его основе), или вариантом осуществления фармацевтической композиции, описанным в данном документе. Приведение в контакт может происходить *ex vivo* или *in vivo*.

Также раскрыт способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любой из формул и/или разновидностей, раскрытых в данном документе (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства на его основе); и/или (ii) терапевтически

эффективного количества варианта осуществления фармацевтической композиции, описанной в данном документе; при этом у субъекта имеется или у него подозревается наличие или развитие заболевания с вовлечением взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1).

Вышеизложенные и другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут более очевидны из нижеследующего подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Обзор терминов

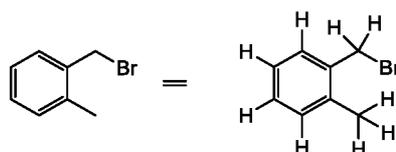
Следующие объяснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего раскрытия и для обеспечения специалистам в данной области руководства по практическому осуществлению настоящего изобретения. Формы единственного числа относятся к одному или больше одного, если из контекста явно не следует иное. Термин "или" относится к одному элементу из определенных альтернативных элементов или комбинации двух или больше элементов, если из контекста явно не следует иное. Как используется в данном документе, "содержит" означает "включает". Таким образом, "содержащий А или В" означает "включающий А, В или А и В" без исключения дополнительных элементов. Все литературные источники, в том числе патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, значения молекулярной массы, процентного содержания, температуры, времени и т. д, которые используются в описании или формуле изобретения, следует понимать как модифицируемые термином "приблизительно". Следовательно, если неявным или явным образом не указано иное, изложенные численные параметры представляют собой приближенные величины, которые могут зависеть от определяемых необходимых свойств и/или пределов обнаружения в стандартных условиях тестов/способов. В случае непосредственно и явным образом различных вариантов осуществления из обсуждаемого уровня техники числа из вариантов осуществления не представляют собой приближенные величины, если прямо не указано слово "приблизительно".

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист в той области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Хотя в практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в данном документе, подходящие способы и

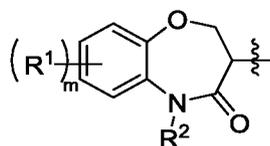
материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Когда изображаются или описываются химические структуры, если явным образом не определено иное, предполагается, что при всех атомах углерода содержится атом водорода, так что каждый атом углерода удовлетворяет валентности, равной четырем. Например, в структуре, показанной слева на схеме ниже, предполагается наличие девяти атомов водорода. В структуре, показанной справа, изображены девять атомов водорода.



Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий атом водорода или атомы водорода, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Специалисту в данной области будет понятно, что вышеупомянутые описательные методы являются общепринятыми в различных областях химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Если группа R изображена как "плавающая" в кольцевой системе, как, например, с R^1 в группе:



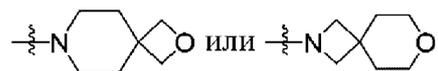
тогда, если не указано иное, заместитель R (например, R^1 выше) может находиться при любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь со знаком "wavy", при условии, что образуется стабильная структура.

Когда группа R изображена как существующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, как, например, в формуле:



где в данном примере y может составлять больше единицы, принимая во внимание тот факт, что каждый заменяет изображенный, подразумеваемый или прямо определенный в данном документе водород на кольце; тогда, если не указано иное, две R могут находиться при одном атоме углерода. Простым примером является случай, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила при атоме углерода изображенного кольца ("кольцевой"

углерод). В другом примере две R при одном атоме углерода вместе с данным атомом углерода могут быть включены в кольцо с образованием, таким образом, структуры спироциклического кольца ("спироциклильная" группа). Например, как показано ниже, две R могут образовывать оксетановое или тетрагидропирановое кольцо в спироциклической форме с пиперидиновым или азетидиновым кольцом, как



Используемый в данном документе термин "замещенный" относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине "замещенный арилC₁₋₈алкил" замещение может иметь место в части "C₁₋₈алкил", части "арил" или в обеих частях арилC₁₋₈алкильной группы.

Термин "замещенный", когда его используют для модификации указанных группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один, а возможно два или больше атомов водорода указанных группы или фрагмента независимо заменены одинаковыми или разными группами-заместителями, определенными ниже. В конкретном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если они прямо не определены как "незамещенные" или "замещенные". Соответственно, любая из указанных в данном документе групп может быть незамещенной или замещенной, если в контексте не указано иное, или конкретная структурная формула исключает замещение. В конкретных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть явно определенным как замещенный, но он все равно считается необязательно замещенным. Например, "алифатический" или "циклический" фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но "незамещенный алифатический" или "незамещенный циклический" является не замещенным.

"Заместители" или "группы-заместители" для замещения одного или нескольких атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанных группе или фрагменте могут представлять собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, галогеналкил, пергалогеналкил, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, где R⁶⁰ представляет собой C₁₋₁₀алифатическую,

гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, обычно C₁₋₆алифатическую, чаще C₁₋₆алкил, причем R⁶⁰ необязательно может быть замещенной; каждая R⁷⁰ независимо для каждого случая представляет собой водород или R⁶⁰; каждая R⁸⁰ независимо для каждого случая представляет собой R⁷⁰, или альтернативно две группы R⁸⁰, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно содержит от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, среди которых N необязательно имеет R⁷⁰-замещение, такое как H- или C₁₋₃-алкил-замещение; и каждый M⁺ представляет собой противоион с чистым единичным положительным зарядом. Каждый M⁺ независимо для каждого случая представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K⁺, Na⁺, Li⁺; ион аммония, такой как ⁺N(R⁶⁰)₄; протонированный ион аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочно-земельного металла, такой как [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} или [Ba²⁺]_{0,5} (нижний индекс "0,5" означает, например, что один из противоионов для данных ионов двухвалентных щелочно-земельных металлов может представлять собой ионизированную форму соединения по настоящему изобретению, а другой – типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить в качестве противоионов для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров -N(R⁸⁰)₂ включает -NH₂, -NH-алкил, -NH-пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метилпиперазин-1-ил, N-морфолинил и т. п. Любые два атома водорода при одном атоме углерода также могут быть заменены, например, на =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ или =S.

Группы-заместители для замены атомов водорода при ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, пергалогеналкил, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -PO₃⁻²M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, где R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ и M⁺ являются такими, как определено ранее. В независимом варианте осуществления заместители не представляют собой -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ или -S⁻M⁺.

Группы-заместители для замены атомов водорода при атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное, $-R^{60}$, $-OM^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-SM^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})OM^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее.

В одном варианте осуществления группа, которая является замещенной, содержит от по меньшей мере одного заместителя до возможного для конкретного фрагмента количества заместителей, к примеру, 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, включение таких замещенных заместителей ограничено тремя, за счет чего предотвращается образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, включающих первую группу, которая является заместителем для второй группы, что сама по себе является заместителем для третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей $-(\text{арил-1})-(\text{арил-2})-(\text{арил-3})$, арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не замещены.

Любая группа или фрагмент, определенные в данном документе, могут быть связаны с любой другой частью раскрытой структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно специалисту в данной области, например, с учетом правил валентности, при сравнении с иллюстративными элементами и/или с учетом реакционной способности функциональных групп, если способность группы или фрагмента образовывать связь с другой частью структуры явно не указана или не предусмотрена контекстом.

"Ацил" относится к группе $-C(O)R$, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую (включая как арильную, так и гетероарильную) группу. Иллюстративные ацильные фрагменты включают без ограничения $-C(O)H$, $-C(O)$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил, $-C(O)$ циклоалкил, $-C(O)$ алкенил, $-$

C(O)циклоалкенил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил или -C(O)гетероциклил. Конкретные примеры включают -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et или -C(O)циклопропил.

"**Алифатическая группа**" относится к группе или фрагменту преимущественно на основе углеводорода. Алифатические группа или фрагмент могут представлять собой ациклическую группу, включая **алкильную, алкенильную** или **алкинильную** группы (а также алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую), их циклические разновидности, такие как **циклоалифатические** группы или фрагменты, включая **циклоалкил, циклоалкенил** или **циклоалкинил**, и дополнительно включают формы с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и позиционные изомеры. Если явно не определено иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода (C₁₋₂₅); например, от одного до пятнадцати (C₁₋₁₅), от одного до десяти (C₁₋₁₀), от одного до шести (C₁₋₆) или от одного до четырех атомов углерода (C₁₋₄) для ациклических алифатических группы или фрагмента, или от трех до пятнадцати (C₃₋₁₅), от трех до десяти (C₃₋₁₀), от трех до шести (C₃₋₆) или от трех до четырех атомов углерода (C₃₋₄) для циклоалифатических группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если прямо не упоминается "незамещенная алифатическая" или "замещенная алифатическая" группа. Алифатическая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями (не более чем двумя заместителями для каждого метиленового атома углерода в алифатической цепи, или не более чем одним заместителем для каждого атома углерода двойной связи -C=C- в алифатической цепи, или не более чем одним заместителем для атома углерода концевой метиновой группы).

"**Низшая алифатическая группа**" относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода (C₁₋₁₀), например, от одного до шести (C₁₋₆) или от одного до четырех (C₁₋₄) атомов углерода; или от трех до десяти (C₃₋₁₀), например, от трех до шести (C₃₋₆) атомов углерода для низшей циклоалифатической группы.

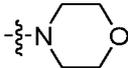
"**Алкокси**" относится к группе -OR, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В определенных примерах R представляет собой C₁₋₆алкильную группу или C₃₋₆циклоалкильную группу. Метокси (-OCH₃) и этокси (-OCH₂CH₃) представляют собой иллюстративные алкоксигруппы. В замещенных алкокси R представляет собой

замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которого в раскрытых в данном документе соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как $-\text{OCF}_2\text{H}$.

"Алкоксиалкил" относится к группе $-\text{алкил-OR}$, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ представляет собой иллюстративную алкоксиалкильную группу.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, содержащей от 1 до по меньшей мере 25 (C_{1-25}) атомов углерода, более типично от 1 до 10 (C_{1-10}) атомов углерода, как, например, от 1 до 6 атомов углерода (C_{1-6}). Алкильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным. Данный термин включает в качестве примера линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH_3), этил ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), н-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изопропил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), н-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), втор-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$), трет-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), н-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) и неопентил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

"Амино" относится к группе $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ или $-\text{NRR}$, где каждый R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической, включая как арильную, так и гетероарильную, группы или гетероциклоалифатической группы, или две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают таковые, где две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$, необязательно прерывающееся одной или двумя группами, содержащими

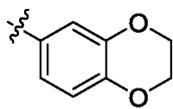
гетероатом, такими как $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^g)$, как, например, в группах  и

, где R^g представляет собой R^{70} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$.

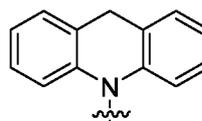
"Амид" относится к группе $-\text{N}(\text{R})\text{ацил}$, где R представляет собой водород, гетероалифатическую или алифатическую группу, такую как алкил, в частности C_{1-6} алкил.

"Ароматическая группа" относится к циклическим, сопряженным группе или фрагменту, если не указано иное, из 5-15 атомов в кольце, содержащим одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец, из которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиразолопиридинил), то есть по меньшей мере одно кольцо и необязательно несколько конденсированных колец имеют непрерывную делокализованную π -

электронную систему. Как правило, количество внеплоскостных π -электронов соответствует правилу Хюккеля ($4n + 2$). Точка присоединения к исходной структуре обычно находится в ароматической части конденсированной кольцевой системы.



Например, . Однако в некоторых примерах контекст или прямое раскрытие могут указывать на то, что точка присоединения находится в неароматической части



конденсированной кольцевой системы. Например, . Ароматическая группа или фрагмент могут содержать только атомы углерода в кольце, например в арильных группе или фрагменте, или они могут содержать один или несколько атомов углерода в кольце и один или несколько гетероатомов в кольце, содержащих неподеленную пару электронов (например, S, O, N, P или Si), например в гетероарильных группе или фрагменте. Если не определено иное, ароматическая группа может быть замещенной или незамещенной.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, если не указано иное, из 6-15 атомов углерода, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, из которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, бензодиоксол и т. п.). Если какая-либо часть ароматического кольца содержит гетероатом, группа представляет собой гетероарил, а не арил. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не определено иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Аралифатическая группа" относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре посредством алифатического фрагмента. Аралифатическая группа включает аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

"Карбоксил" относится к $-\text{CO}_2\text{H}$.

"Карбоксамид" относится к $-\text{C}(\text{O})\text{амино}$.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или "сложный карбоксиэфир" относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую (включая как арильную, так и гетероарильную) группу.

"Карбоксилат" относится к $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или его солям.

"Циано" относится к группе $-\text{CN}$.

"Циклоалифатическая группа" относится к циклической алифатической группе, содержащей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например, в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, при этом кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре находится в алифатической части многокольцевой системы. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, в том числе **циклоалкил**, **циклоалкенил** и **циклоалкинил**. Циклоалифатическая группа может содержать от трех до двадцати пяти атомов углерода, например, от трех до пятнадцати, от трех до десяти или от трех до шести атомов углерода. Если не определено иное, циклоалифатическая группа может быть замещенной или незамещенной. Иллюстративные циклоалифатические группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

"Галогеновый радикал", **"галогенид"** или **"галоген"** относятся к фтору, хлору, бромю или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или несколькими атомами галогена. Иллюстративные галогеналкильные фрагменты включают $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$.

"Гетероалифатические" относится к алифатическим соединению или группе, содержащим по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, т. е. по меньшей мере один атом углерода из алифатических соединения или группы, содержащих по меньшей мере два атома углерода, которые были заменены атомом, имеющим по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, атомом азота, кислорода, фосфора, кремния или серы. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными, и/или ациклическими или циклическими, такими как гетероциклоалифатическая группа.

"Гетероарил" относится к ароматическим группе или фрагменту, содержащим, если не указано иное, от 5 до 15 атомов в кольце, включающих по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильные группа или фрагмент могут содержать одно кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопиразолил или пиразолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагмент могут быть, например, моноциклическими, бициклическими,

трициклическими или тетрациклическими. Если не определено иное, гетероарильные группа или фрагмент могут быть замещенными или незамещенными.

"Гетероциклил", "гетероцикло" и "гетероцикл" относятся как к ароматическим, так и неароматическим кольцевым системам и более конкретно относятся к стабильному фрагменту в виде трехчленного–пятнадцатичленного кольца, содержащему по меньшей мере один атом углерода, как правило несколько атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, например, от одного до пяти гетероатомов. Гетероатом(-ы) может(могут) быть атомом(-ами) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклильный фрагмент может представлять собой моноциклический фрагмент или может содержать несколько колец, как например, в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент с несколькими кольцами может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; при этом любые атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклильном фрагменте могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, атомы, определенные как атомы азота, находящиеся в ароматическом кольце, включают их соответствующую N-оксидную форму, даже если она явно не определена как таковая в конкретном примере. Таким образом, для соединения, содержащего, например, пиридиныльное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен как другое соединение по настоящему изобретению, если это не исключено прямо или не исключено контекстом. Кроме того, атомы азота, находящиеся в кольце, могут быть необязательно кватернизированы. Гетероцикл включает **гетероарильные** фрагменты и **гетероалициклильные** или **гетероциклоалифатические** фрагменты, представляющие собой гетероциклильные кольца, которые частично или полностью насыщены. Примеры гетероциклильных групп включают без ограничения азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил,

пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиелиил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

"Гидроксил" относится к группе $-\text{OH}$.

"Нитро" относится к группе $-\text{NO}_2$.

"Фосфат" относится к группе $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил, $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил, $-\text{O}$ -аралкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, где M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую (включая как арильную, так и гетероарильную) группу; или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Фосфонооксиалкил относится к группе $-\text{алкилфосфата}$, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, или его соли, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, и $(((\text{диалкоксифосфорил})\text{окси})\text{алкил})$ относится к сложному диалкиловому эфиру фосфонооксиалкильной группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{третбутил})_2$.

"Фосфонат" относится к группе $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил, $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил; или $-\text{O}$ -аралкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, а M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ представляет собой положительно заряженный противоион и может быть, например, ионом щелочного металла, таким как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ионом аммония, таким как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую (включая как арильную, так и гетероарильную) группу; или ионом щелочноземельного металла, таким как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Фосфоноалкил относится к группе $-\text{алкилфосфоната}$, такой как,

например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, а ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к сложному диалкиловому эфиру фосфоалкильной группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{третбутил})_2$.

"Пациент" или "субъект" может в целом относиться к любому живому существу, но чаще относится к млекопитающим и другим животным, в частности к людям. Таким образом, раскрытые способы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включают в состав с активным ингредиентом. Как используется в данном документе, наполнитель может быть заключен в частицы фармацевтической композиции или он может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Наполнитель можно применять, например, для разбавления активного вещества и/или для модификации свойств фармацевтической композиции. Наполнители могут включать без ограничения антиадгезивы, связующие вещества, вещества для нанесения покрытия, растворимые в кишечнике покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, сорбенты, консерванты, носители или среды-носители. Наполнители могут представлять собой разновидности крахмала и разновидности модифицированного крахмала, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахароспирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Иллюстративные наполнители включают без ограничения стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарин растительного происхождения, сахарозу, лактозу, разновидности крахмала, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG), сукцинат токоферилполиэтиленгликоля 1000 (также известный как витамин E-TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин A, витамин E, витамин C, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, крахмалгликолят натрия, тартразин, аспартам, бензалкония хлорид, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

"Адьювант" представляет собой компонент, который модифицирует эффект других средств, как правило, активного ингредиента. Адьюванты зачастую представляют собой фармакологические и/или иммунологические средства. Адьювант может

модифицировать эффект активного ингредиента путем усиления иммунного ответа. Адьювант может также выступать в качестве стабилизирующего средства для состава. Иллюстративные адьюванты включают без ограничения гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адьюванты, такие как полный адьювант Фрейнда или неполный адьювант Фрейнда.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к наполнителю, представляющему собой носитель или среду-носитель, такому как средство, способствующее суспендированию, средство, способствующее солюбилизации, или средство, способствующее получению аэрозолей. В *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), включенном в данный документ посредством ссылки, описываются иллюстративные композиции и составы, подходящие для фармацевтической доставки одного или нескольких из терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических средств.

В целом, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно предусматривают инъекционные текучие среды, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые текучие среды, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин или подобное в качестве среды-носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы он был пригоден для введения субъекту (например, посредством парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям подлежащие введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, консерванты, регулирующие pH буферные средства и подобные, например, ацетат натрия или сорбитанмонолаурат.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, полученным из ряда органических и неорганических противоионов, известных специалисту в данной области и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и подобные; и в случае, если молекула содержит основную функциональную группу – к

солям органических или неорганических кислот, таким как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и подобные. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" представляют собой подгруппу "фармацевтически приемлемых солей", которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований при образовании кислотными компонентами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с рядом фармацевтически приемлемых кислот, в том числе без ограничения с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, а также с органическими кислотами, такими как аминокислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и подобные. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания" представляют собой подгруппу "фармацевтически приемлемых солей", которые получены из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и подобные. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и катионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и подобные. Иллюстративные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19, который включен в данный документ посредством ссылки). В конкретных раскрытых вариантах осуществления соединения могут

представлять собой соль муравьиной кислоты, трифторацетатную, хлористоводородную или натриевую соль.

"Эффективное количество" по отношению к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточному для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В конкретных вариантах осуществления "эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для ингибирования RIP1; для того, чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у субъекта или пациента; для лечения указанного нарушения или заболевания; для ослабления интенсивности проявления или устранения одного или нескольких его симптомов; и/или для предупреждения возникновения заболевания или нарушения. Количество соединения, которое составляет "эффективное количество", может варьировать в зависимости от соединения, желаемого результата, болезненного состояния и его тяжести, веса, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т. п., как будет понятно специалисту в данной области.

"Пролекарство" относится к соединениям, которые преобразовываются *in vivo* с получением биологически активного соединения или соединения, более биологически активного, чем исходное соединение. Преобразование *in vivo* может происходить, например, путем гидролиза или ферментативного превращения. Типичные примеры фрагментов пролекарств включают без ограничения сложноэфирные и амидные формы соединения, активная форма которого содержит фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают без ограничения сложные эфиры, образованные фосфатными группами и карбоновыми кислотами, такие как сложные алифатические эфиры, в частности сложные алкиловые эфиры (например, сложные C₁₋₆алкиловые эфиры). Другие фрагменты пролекарств включают сложные эфиры фосфорной кислоты, как например, -CH₂-O-P(O)(OR')₂ или его соль, где R' представляет собой H или C₁₋₆алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают сложные циклоалкиловые эфиры и сложные арилалкиловые эфиры, такие как без ограничения бензиловые. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают без ограничения первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений в соответствии

с настоящим изобретением можно получить согласно традиционным способам. Подробное обсуждение пролекарств предоставлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

"**Сольват**" относится к комплексу, образованному посредством объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим растворителем, неорганическим растворителем или смесью обоих. Иллюстративные растворители включают без ограничения спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалифатические амиды, например N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; воду и их комбинации. Соединения, описанные в данном документе, могут существовать как в несольватированной, так и сольватированной формах при объединении с растворителями, будь они фармацевтически приемлемыми или нет, такими как вода, этанол и подобные. Сольватированные формы раскрытых в данном документе соединений находятся в пределах объема вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

"**Сульфонамид**" относится к группе или фрагменту $-SO_2$ амино или $-N(R)$ сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую (включая как арильную, так и гетероарильную) группу.

"**Сульфанил**" относится к группе или $-SH$, $-S$ -алифатической, $-S$ -гетероалифатической, $-S$ -ароматической группе (включая как S -арильную, так и $-S$ -гетероарильную группу).

"**Сульфинил**" относится к группе или фрагменту $-S(O)H$, $-S(O)$ алифатической, $-S(O)$ гетероалифатической или $-S(O)$ ароматической группе (включая как $-S(O)$ арильную, так и $-S(O)$ гетероарильную группу).

"**Сульфонил**" относится к группе: $-SO_2H$, $-SO_2$ алифатической, $-SO_2$ гетероалифатической, $-SO_2$ ароматической (включая как $-SO_2$ арильную, так и $-SO_2$ гетероарильную группу).

"**Осуществление лечения**" или "**лечение**", как используется в данном документе, относится к лечению заболевания или состояния, представляющих интерес, у пациента или субъекта, в частности у человека, имеющего заболевание или состояние, представляющее интерес, и включает в качестве примера и без ограничения:

(i) предупреждение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, если такой пациент или субъект имеет склонность к данному состоянию, но которому еще не был поставлен данный диагноз;

(ii) подавление заболевания или состояния, например, задерживая или замедляя его развитие;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, приводящее к ослаблению симптома или к регрессии заболевания или состояния или их симптомов; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

Используемые в данном документе термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретная болезнь или состояние могут не иметь известного возбудителя (вследствие чего этиология все еще не была определена), и поэтому они все еще не были признаны как заболевание, а только как нежелательные состояние или синдром, при которых клиницистами была идентифицирована более или менее конкретная совокупность симптомов.

Вышеприведенные определения и нижеследующие общие формулы не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 группами, представляющими собой атомы фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознает специалист в данной области.

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, определенные раскрытые соединения могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по положению двойной связи (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера определенные раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе енольной форме, кето-форме и в виде их смесей. Поскольку различные названия соединений, формулы и изображения соединений в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационно изомерных, оптически изомерных или геометрически изомерных форм, специалисту в данной области будет понятно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационно изомерные, оптически изомерные и/или геометрически изомерные формы соединений, описанных в данном документе, а также смеси таких различных отличающихся изомерных форм.

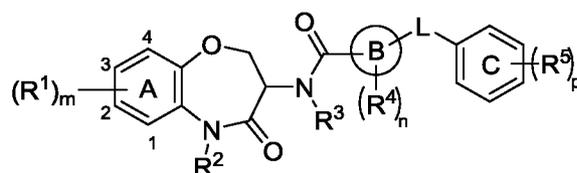
Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, можно разделять для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с применением методов, известных специалистам в данной области, в частности, с преимуществами настоящего изобретения. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т. п., также возможно существование атропоизомеров, которые также конкретно включены в определение соединений по настоящему изобретению.

В любом из вариантов осуществления любой или все атомы водорода, находящиеся в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть заменены атомами дейтерия или трития. Таким образом, перечисление алкила включает в себя дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального количества присутствующих атомов водорода могут быть заменены дейтерием. Например, этил относится как к C_2H_5 , так и C_2D_5 , где от 1 до 5 атомов водорода заменены дейтерием, например, как у $C_2D_xH_{5-x}$.

II. RIP1-активные соединения и фармацевтические композиции, содержащие RIP1-активные соединения

A. Соединения

В данном документе раскрыты соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые применимы для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, ассоциированных с RIP1. В некоторых вариантах осуществления соединения являются селективными ингибиторами киназ. Например, иллюстративные соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3 или как RIP2, так и RIP3. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению может иметь структуру, соответствующую формуле I,



Формула I,

или его фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области будет понятно, что раскрытые общие формулы включают в свой объем все стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы соединений и/или пролекарства на основе

соединений, иначе обладающих структурными особенностями, предусмотренными такими формулами.

Ссылаясь на формулу I:

кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

L представляет собой C₁₋₁₀алифатический линкер;

R¹ представляет собой R^a или R^b, где по меньшей мере одна R¹ представляет собой R^b;

каждая из R² и R³ независимо представляет собой R^a;

каждая R⁴ и каждая R⁵ независимо представляют собой R^a или R^b;

R^a независимо для каждого случая представляет собой H или D (за исключением вариантов осуществления, где L и/или R¹ представляют собой R^a), C₁₋₁₀алифатическую или C₁₋₁₀циклоалифатическую группу;

R^b независимо для каждого случая представляет собой галоген или -NR^dR^d, где (i) каждая R^d независимо представляет собой R^a или R^e; или (ii) две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₁₀гетероциклическую группу, при этом некоторые варианты осуществления предусматривают C₃₋₁₀гетероциклическую группу, которая замещена одной или несколькими группами R^e и/или R^g, и/или которая содержит один или несколько дополнительных гетероатомов в дополнение к атому азота, с которыми связаны обе группы R^d;

R^e независимо для каждого случая представляет собой -OR^a, -NR^a, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆циклоалкил, или две группы R^e соединены вместе с образованием C₃₋₁₀гетероциклической группы с группой R^b, с которой связаны две группы R^e, и в некоторых вариантах осуществления C₃₋₁₀гетероциклическая группа замещена одной или несколькими группами R^g;

R^g представляет собой галоген, C₁₋₁₀алифатическую-C₅₋₁₀ароматическую группу или =O;

m равняется от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, при этом в конкретных вариантах осуществления равняется 1 или 2;

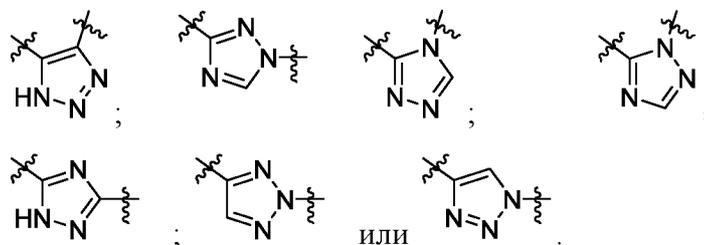
n равняется 0, 1 или 2; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

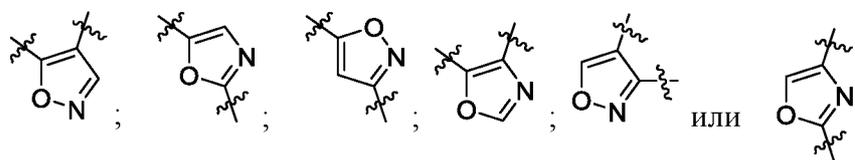
В конкретных вариантах осуществления формулы I 5-членная гетероарильная

группа может иметь структуру, соответствующую формуле , где по меньшей мере

один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах осуществления 5-членная гетероарильная группа представляет собой триазол или оксазол. Иллюстративные триазолы включают любые из следующих:



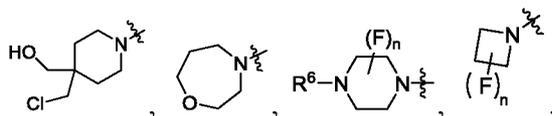
Иллюстративные оксазолы включают любые из следующих:



В конкретных вариантах осуществления формулы I L представляет собой C_{1-10} алифатический линкер, такой как C_{1-4} алкиленовый линкер (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-CH_2-$.

R^1 может быть расположена при любом(-ых) подходящем(-их) атоме(-ах) углерода фенильного кольца A, например, в положении 1, 2, 3 или 4, проиллюстрированного в формуле I. В некоторых вариантах осуществления одна R^1 представляет собой R^a , при этом R^a представляет собой C_{1-10} алкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил или децил), а вторая R^1 представляет собой R^b , при этом R^b представляет собой галоген (например, Br, F, I или Cl) или $-NR^dR^d$, где две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{4-9} гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления C_{4-9} гетероциклическая группа замещена одной или несколькими группами R^e и/или содержит один или несколько дополнительных гетероатомов в дополнение к атому азота, с которым связаны обе группы R^d . Некоторые варианты осуществления соединения предусматривают по меньшей мере одну группу R^1 , которая представляет собой группу R^b , при этом R^b представляет собой $-NR^dR^d$, где (i) каждая R^d независимо представляет собой R^a или R^e ; или (ii) две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{4-9} гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой $-NR^dR^d$, где одна R^d представляет собой R^a , при этом R^a представляет собой H, а другая R^d представляет собой R^e , при этом R^e

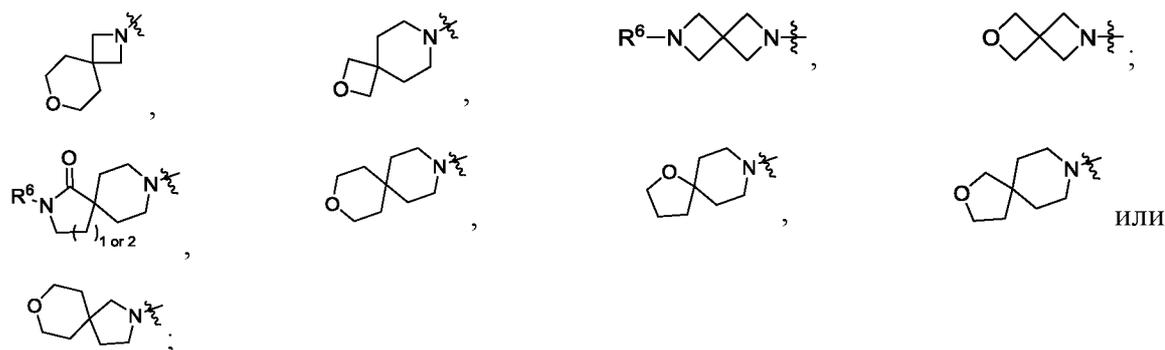
представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома (включая атом азота R^b). Определенные гетероциклические группы содержат атом азота группы R^b, а также либо атом кислорода, либо дополнительный атом азота. Гетероциклические группы в некоторых вариантах осуществления соединений связаны с фенильным кольцом А формулы I посредством атома азота группы R^b. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа замещена двумя группами R^c, где R^c независимо для каждого случая представляет собой C₁₋₆галогеналкил (например, -CH₂Cl) или C₁₋₆гетероалкил (например, CH₂OH). Гетероциклические группы представляют собой 6-членные или 7-членные гетероциклические группы. В иллюстративных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой



где каждый n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, такое как 0, 1, 2, 3 или 4; и R⁶ выбрана из водорода; алифатической, такой как C₁₋₁₀алифатическая; ароматической, такой как C₅₋₁₀ароматическая; или гетероалифатической, такой как C₁₋₁₀гетероалифатическая, группы.

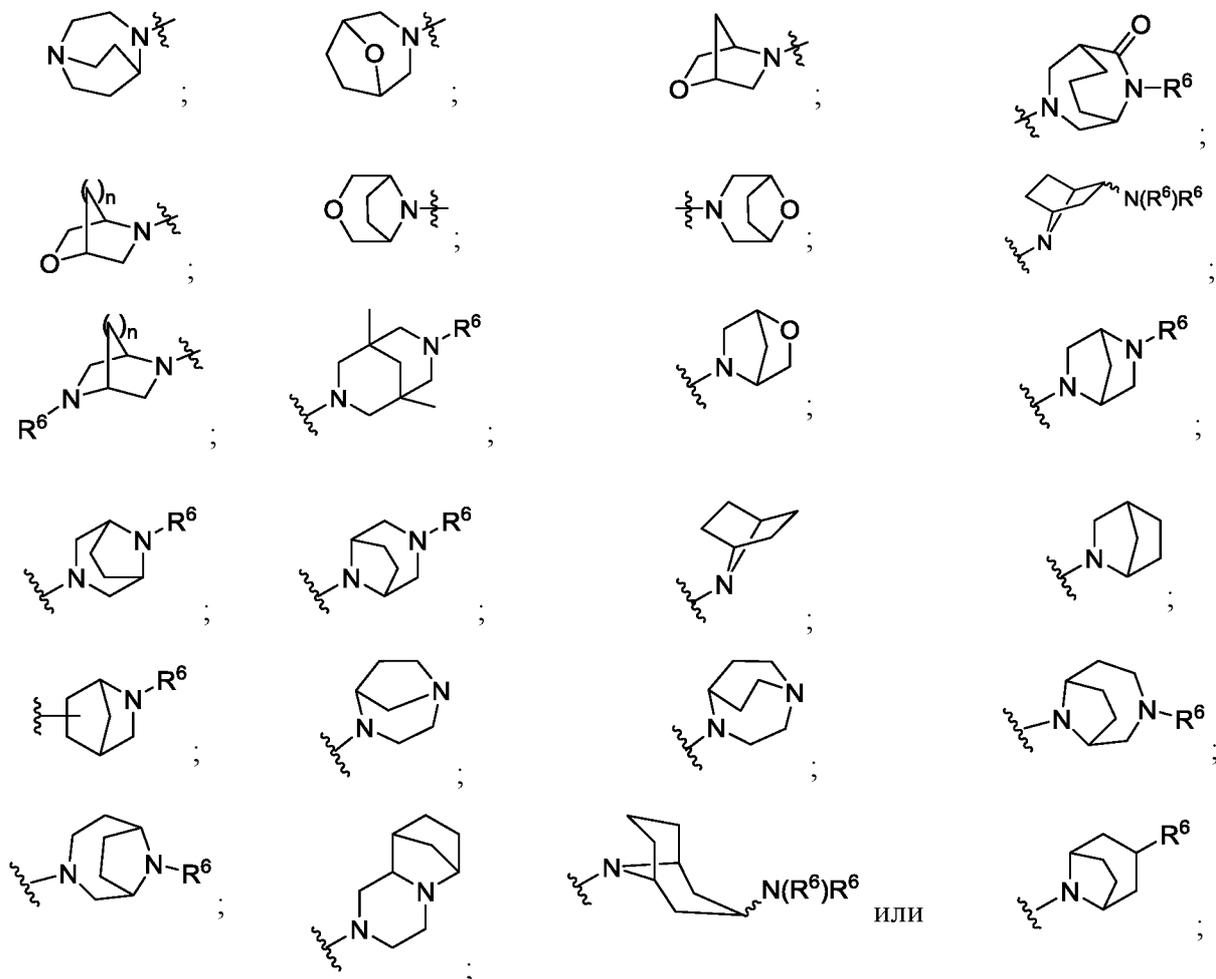
В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой R^b, при этом R^b представляет собой -NR^dR^d, и обе группы R^d вместе со связанным с ними атомом азот образуют C₄₋₉гетероциклическую группу, замещенную по меньшей мере двумя группами R^c, при этом две группы R^c соединены вместе с образованием C₃₋₁₀гетероциклической группы с группой R^b, к которой они прикреплены. В таких вариантах осуществления две группы R^c могут быть соединены вместе с образованием, таким образом, бициклической группы или спироциклической группы (где одно кольцо бициклической группы или спироциклической группы обеспечивается группой R^b, а другое кольцо бициклической группы или спироциклической группы обеспечивается двумя группами R^c). В вариантах осуществления, включающих спироциклическую группу, каждое кольцо спироциклической группы может иметь одинаковое количество атомов или разное количество атомов. В конкретных вариантах осуществления спироциклическая группа содержит по меньшей мере два кольца, где первое кольцо и второе кольцо спироциклической группы имеют разное количество атомов углерода, разное количество гетероатомов или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления два кольца спироциклической группы содержат одинаковое количество атомов углерода, одинаковое

количество гетероатомов или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо спироциклической группы содержит гетероатом в кольце, причем гетероатом может быть одинаковым в каждом кольце, или каждое кольцо спироциклической группы может содержать отличающийся гетероатом в кольце. Спироциклическая группа может содержать первое кольцо, связанное с атомом углерода фенильной группы кольца А, при этом первое кольцо содержит от 3 до 7 атомов, и второе кольцо содержит от 3 до 7 атомов. В некоторых вариантах осуществления спироциклическая группа содержит по меньшей мере один атом кислорода в дополнение к атому азота группы R^b . Спироциклическая группа может содержать всего больше 7 атомов в спироциклической системе, причем конкретные варианты осуществления предусматривают всего 9 атомов в спироциклической системе. В иллюстративных вариантах осуществления R^b вместе с двумя группами R^c может образовывать следующие спироциклы:



Бициклическая группа может быть образована группой R^b и двумя присоединенными к ней группами R^c . Бициклическая группа может предусматривать два или более гетероатомов в бициклической группе. В таких вариантах осуществления два или более гетероатомов представляют собой атомы азота и/или кислорода. В некоторых вариантах осуществления бициклическая группа присоединена к атому углерода фенильной группы кольца А, проиллюстрированной в общих формулах, представленных в данном документе, посредством атома азота группы R^b , когда R^b представляет собой $-NR^dR^d$. Бициклическая группа может быть любой бициклической группой, включая конденсированные бициклические группы и мостиковые бициклические группы, но для некоторых иллюстративных вариантов осуществления бициклическая группа

представляет собой бицикл 2.2.1, бицикл 3.2.1 или бицикл 3.2.2. В иллюстративных вариантах осуществления, если R^b вместе с двумя группами R^e образуют бициклическую группу, то бицикл может представлять собой



где каждый n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, такое как 0, 1, 2, 3 или 4; и R^6 независимо выбрана из водорода; алифатической, такой как C_{1-10} алифатическая; ароматической, такой как C_{5-10} ароматическая; или гетероалифатической, такой как C_{1-10} гетероалифатическая, группы.

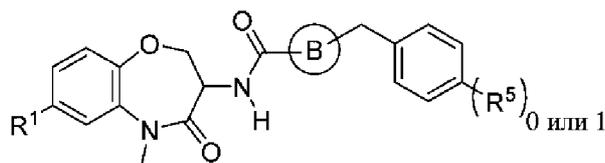
В некоторых вариантах осуществления каждая из R^2 и R^3 независимо представляет собой R^a , где R^a представляет собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В конкретных вариантах осуществления каждая из R^2 и R^3 независимо представляет собой водород или метил. В иллюстративных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, и R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждая R^4 независимо и/или каждая R^5 независимо представляют собой R^a или R^b , при этом R^a независимо для каждого случая представляет собой алкил, алкенил или алкинил, и при этом R^b представляет собой хлор,

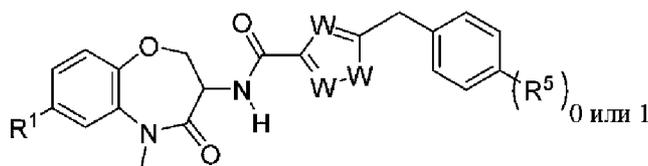
бром, йод или фтор. В конкретных вариантах осуществления каждая R^4 и/или каждая R^5 независимо представляют собой низший алкил или фтор.

В некоторых вариантах осуществления m равняется 1, n равняется 0 или 1, и p равняется 0 или 1. В конкретных вариантах осуществления m равняется 1, n равняется 0, и p равняется 0 или 1.

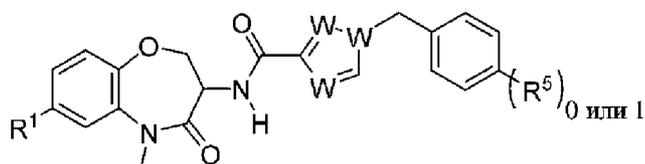
Соединения формулы I также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или нескольким формулам II и IIА-IIС.



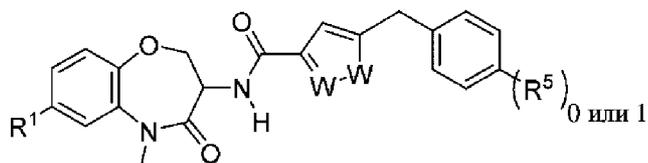
Формула II



Формула IIА



Формула IIВ

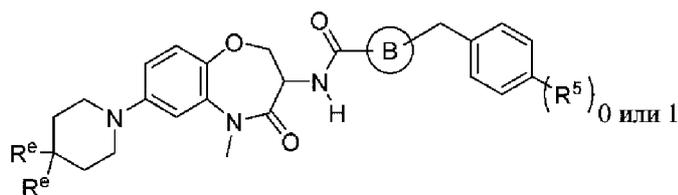


Формула IIС

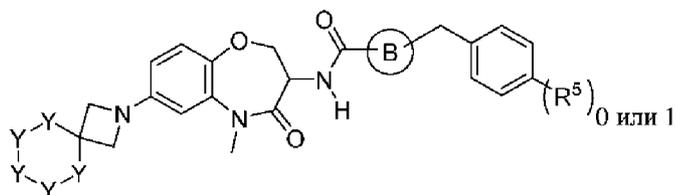
Ссылаясь на формулы II и IIА-IIС, каждая из R^1 и R^5 является такой, как указано выше для формулы I. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой R^b , при этом R^b представляет собой $-NR^dR^d$, и две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют гетероциклическую группу, замещенную двумя группами R^e , при этом группы R^e независимо для каждого случая представляют собой C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} гетероалкил или две группы R^e соединены вместе с образованием C_3 .

10гетероциклической группы с группой R^b , с которой связаны две группы R^e . В некоторых вариантах осуществления две группы R^e представляют собой бициклическую группу или спироциклическую группу. В конкретных вариантах осуществления присутствует R^5 и представляет собой фтор. В других конкретных вариантах осуществления R^5 отсутствует. Ссылаясь на формулы IIА-IIС, каждый W независимо представляет собой азот или кислород.

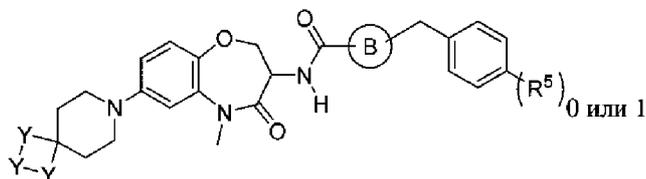
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или нескольким из формулы III, где R^1 представляет собой гетероциклическую группу; из формул IVА или IVВ, где R^1 представляет собой гетероциклическую группу и дополнительно представляет собой спироциклическую группу; или из формул VА, VВ или VС, где R^1 представляет собой гетероциклическую группу и дополнительно представляет собой бициклическую группу.



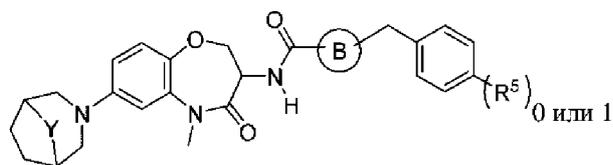
Формула III



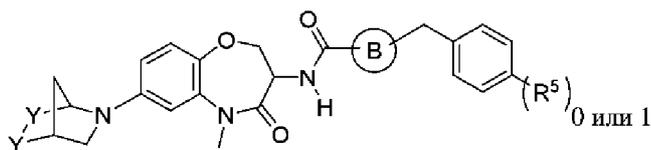
Формула IV A



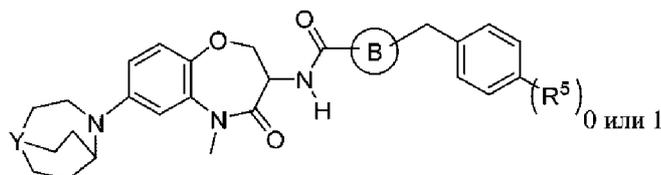
Формула IV B



Формула V A

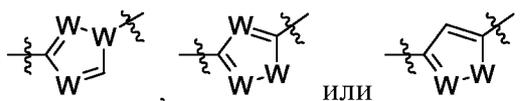


Формула VB

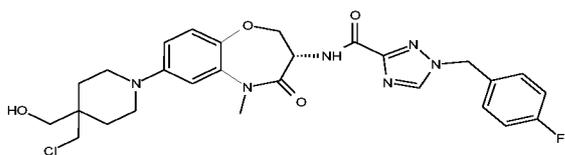


Формула VC

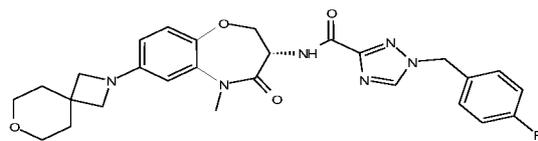
Ссылаясь на формулу III, каждая R^e независимо для каждого случая представляет собой C_{1-6} галогеналкил (например, алкил-Cl, алкил-Br, алкил-F или алкил-I) или C_{1-6} гетероалкил (например, алкил-OH). В конкретных вариантах осуществления формулы III одна R^e представляет собой $-CH_2OH$, а другая R^e представляет собой $-CH_2Cl$. Ссылаясь на формулы IVA и IVB, каждый Y независимо представляет собой азот, кислород или $-C(R^f)_2-$, где каждая R^f независимо для каждого случая представляет собой водород или C_{1-6} алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В конкретных вариантах осуществления формулы IVA, IVB, VA и VB по меньшей мере один Y представляет собой кислород, а все остальные переменные Y представляют собой $-CH_2-$. В конкретных вариантах осуществления формул IVA, IVB, VA и VB по меньшей мере один Y представляет собой кислород, например, по меньшей мере один Y представляет собой кислород, а все остальные переменные Y представляют собой $-CH_2-$. В конкретных вариантах осуществления формулы VC Y представляет собой азот или $-CR^f-$, где R^f представляет собой водород или алифатическую группу, в частности C_{1-6} алкил, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В конкретных вариантах осуществления формулы VC X представляет собой азот, и Y представляет собой азот. Ссылаясь на любую одну из формул III, IVA, IVB и VA-VC, кольцо B представляет собой



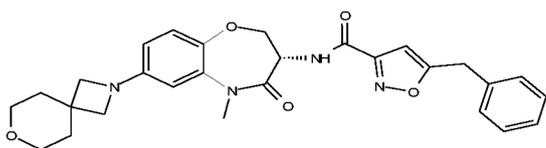
Определенные раскрытые иллюстративные соединения, находящиеся в пределах объема одной или нескольких из формул I, II, III, IVA, IVB или VA-VC, включают:



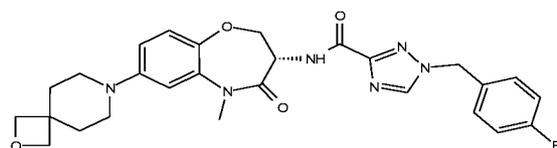
I-1;



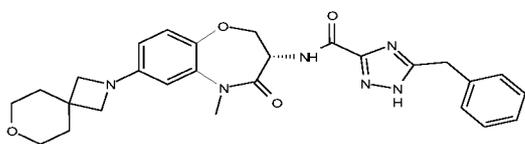
I-2;



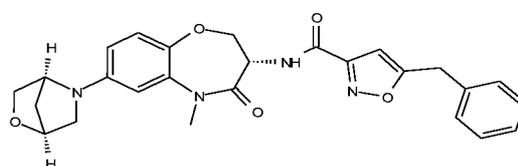
I-3;



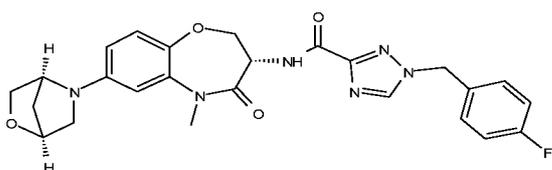
I-4;



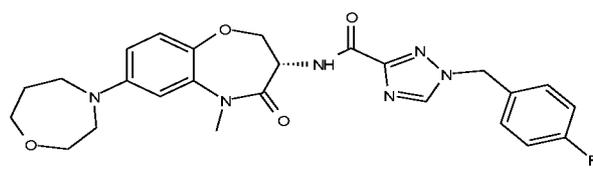
I-5;



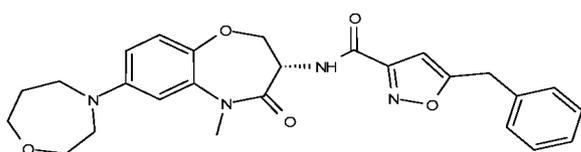
I-6;



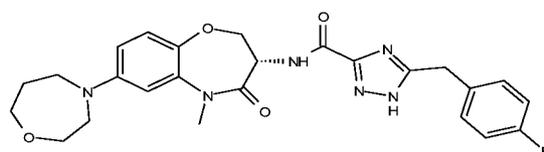
I-7;



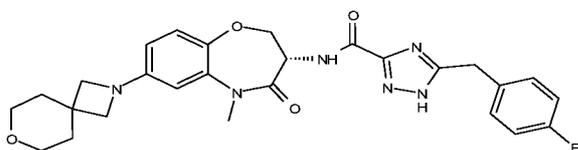
I-8;



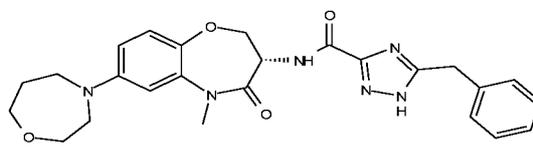
I-9;



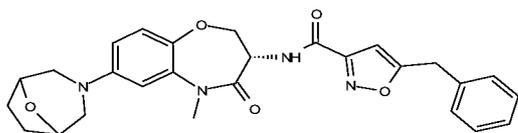
I-10;



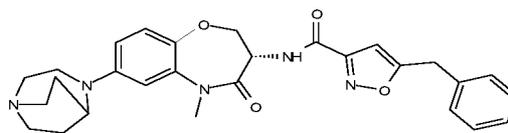
I-11;



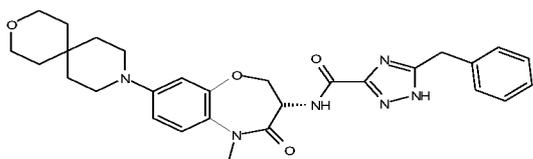
I-12;



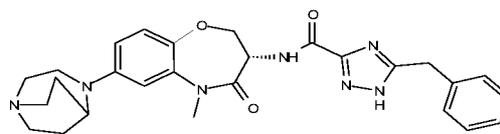
I-13;



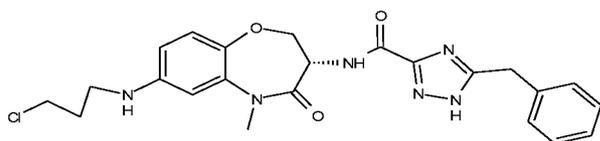
I-14;



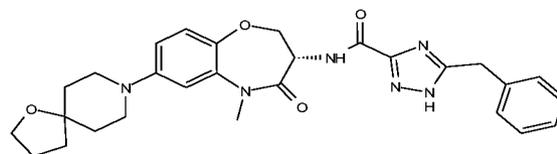
I-15;



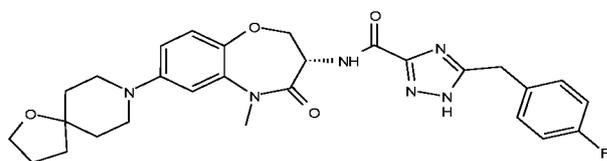
I-16;



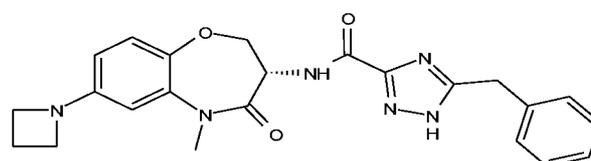
I-17;



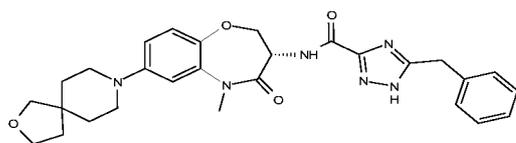
I-18;



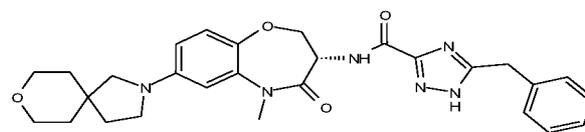
I-19;



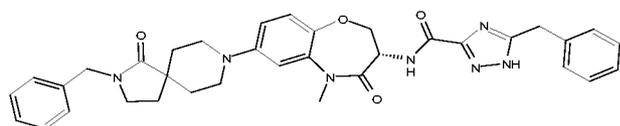
I-20;



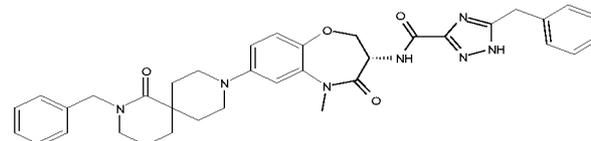
I-21;



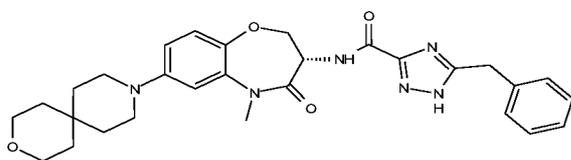
I-22;



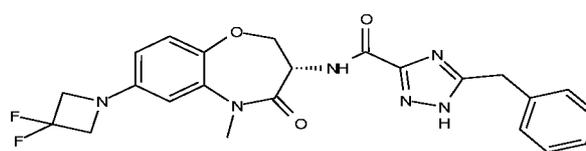
I-23;



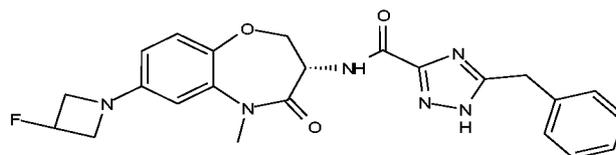
I-24;



I-25;



I-26 или



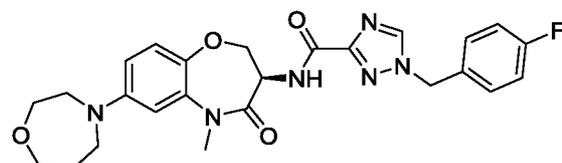
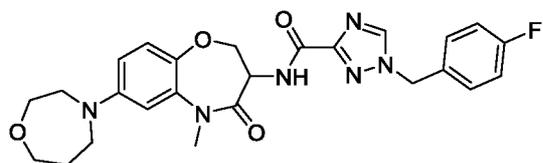
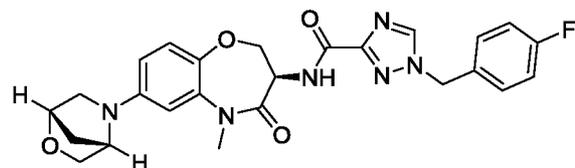
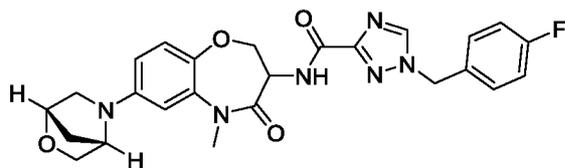
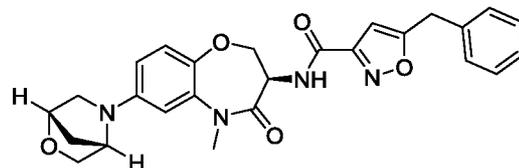
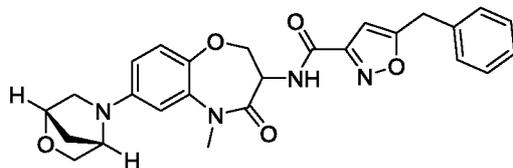
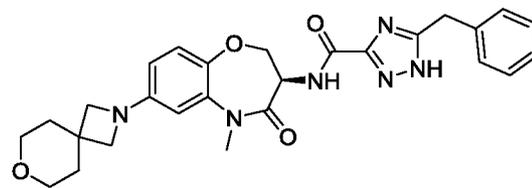
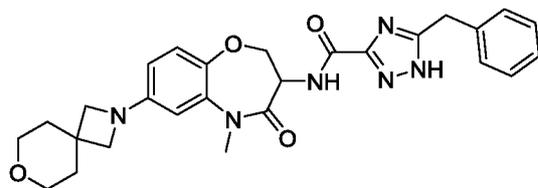
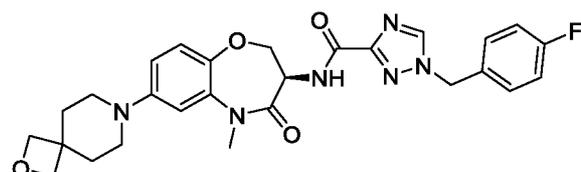
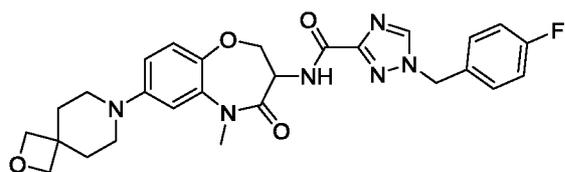
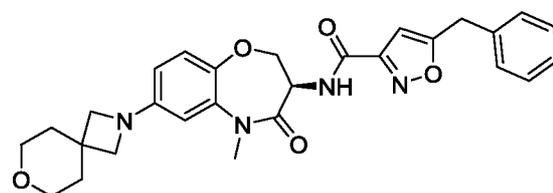
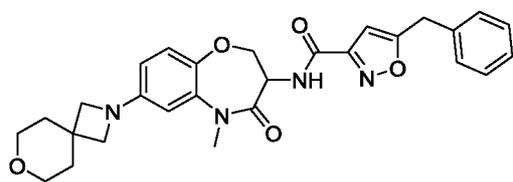
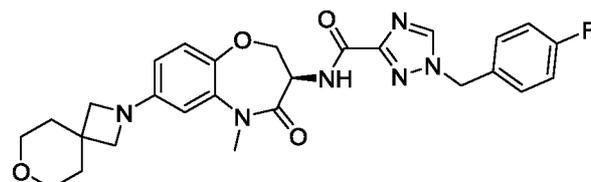
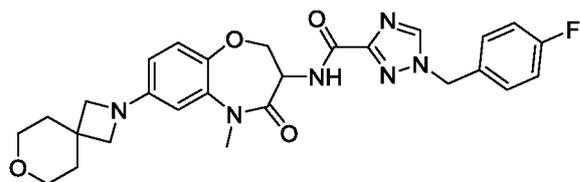
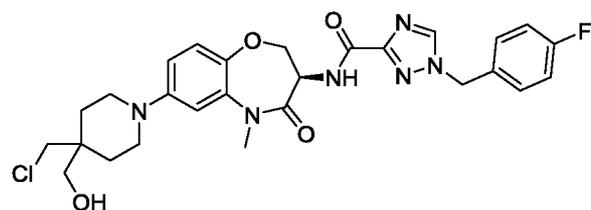
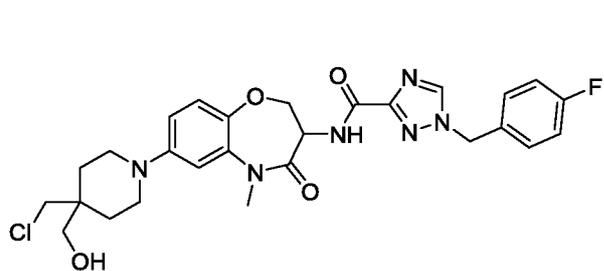
I-27.

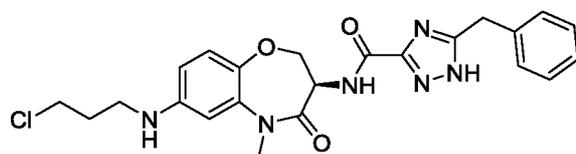
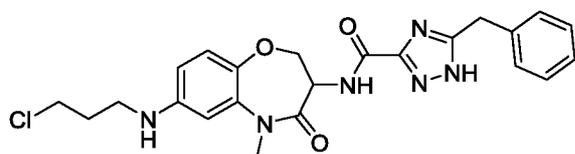
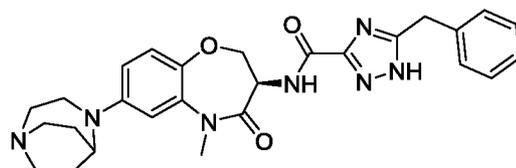
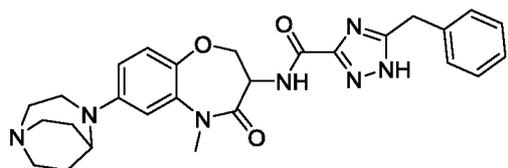
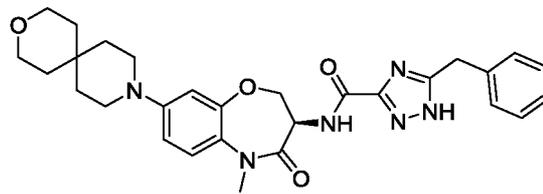
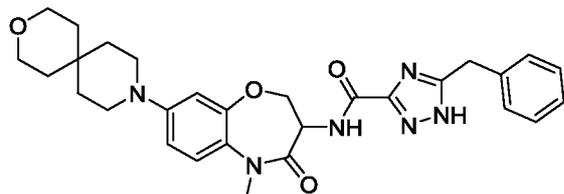
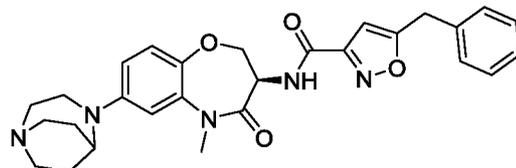
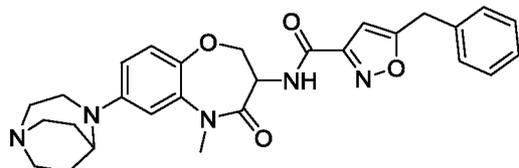
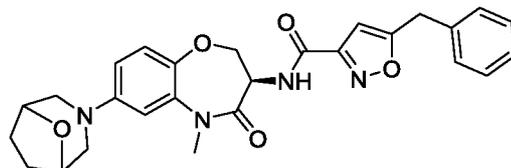
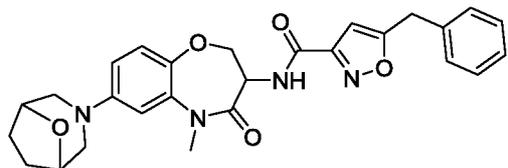
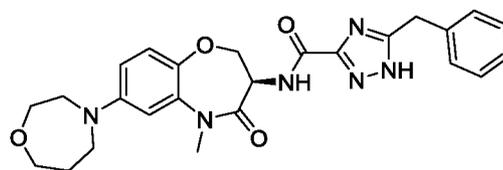
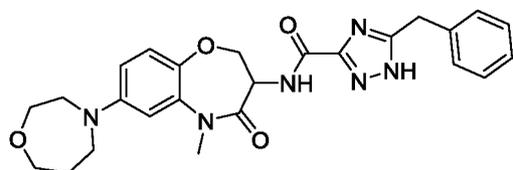
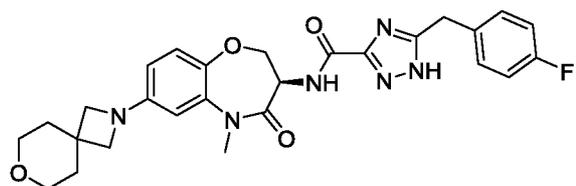
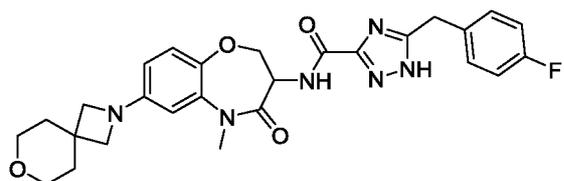
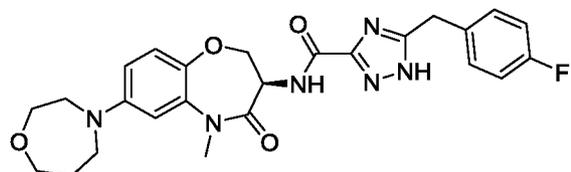
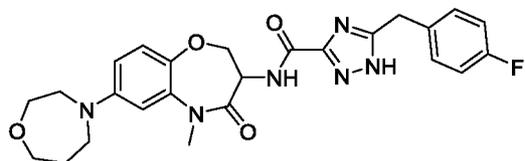
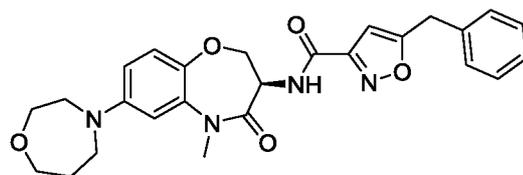
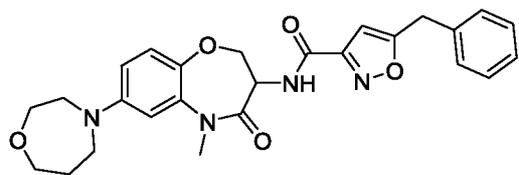
Иллюстративные соединения, находящиеся в пределах объема одной или нескольких из формул I-V, VIA, VIB или VIIA-VIIC, включают:

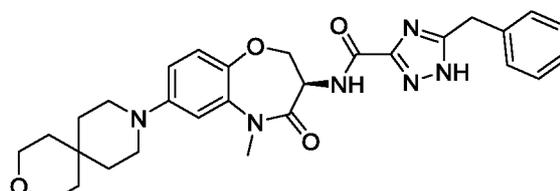
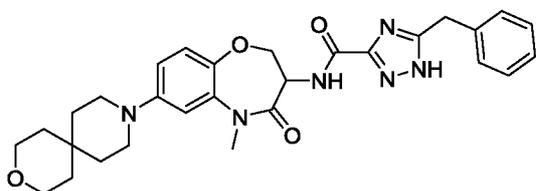
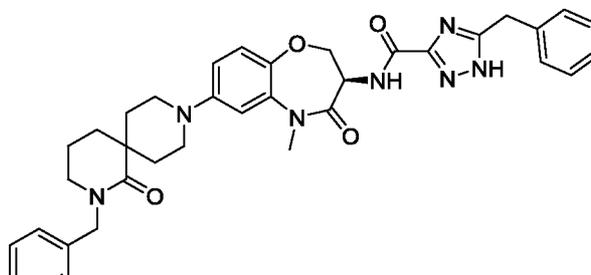
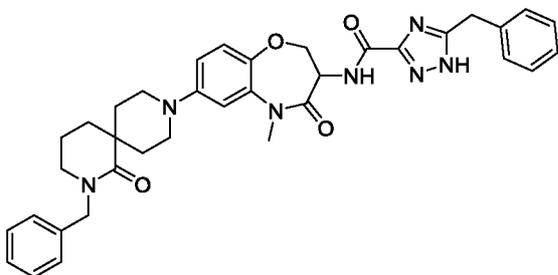
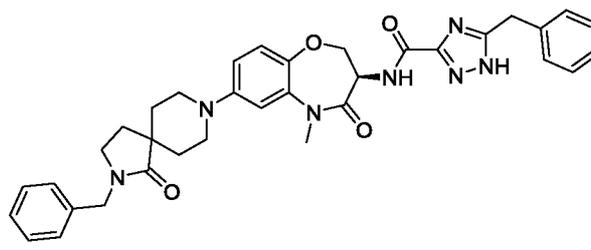
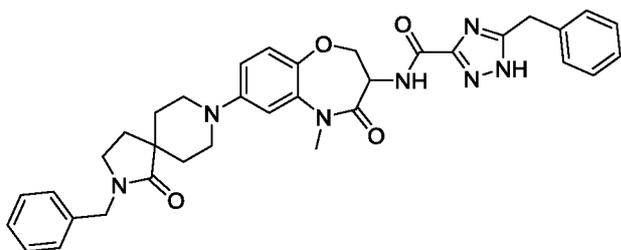
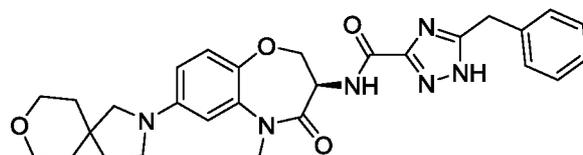
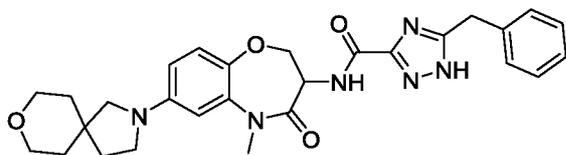
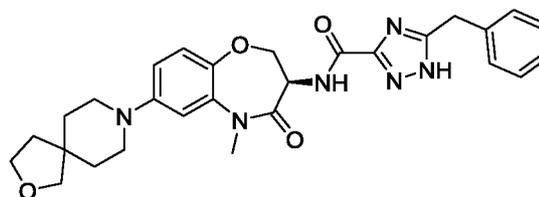
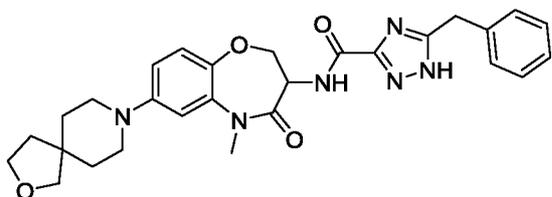
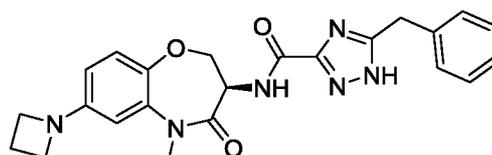
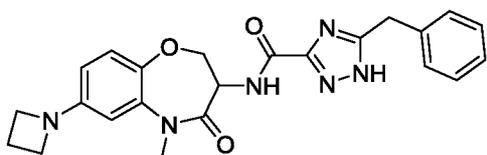
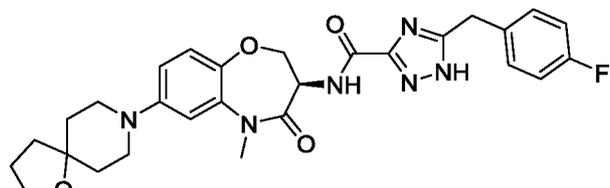
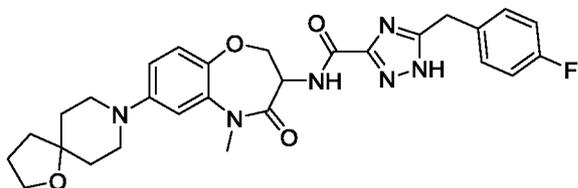
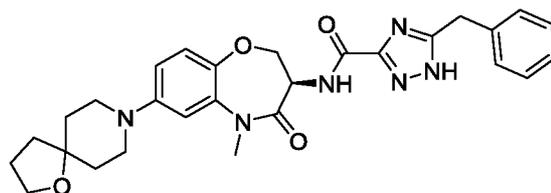
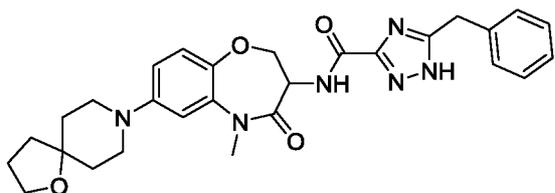
- I-1: (S)-N-(7-(4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-2: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-3: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;
- I-4: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-5: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-6: N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;
- I-7: N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-8: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-9: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;
- I-10: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-11: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-12: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-13: N-((3S)-7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;
- I-14: (S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;

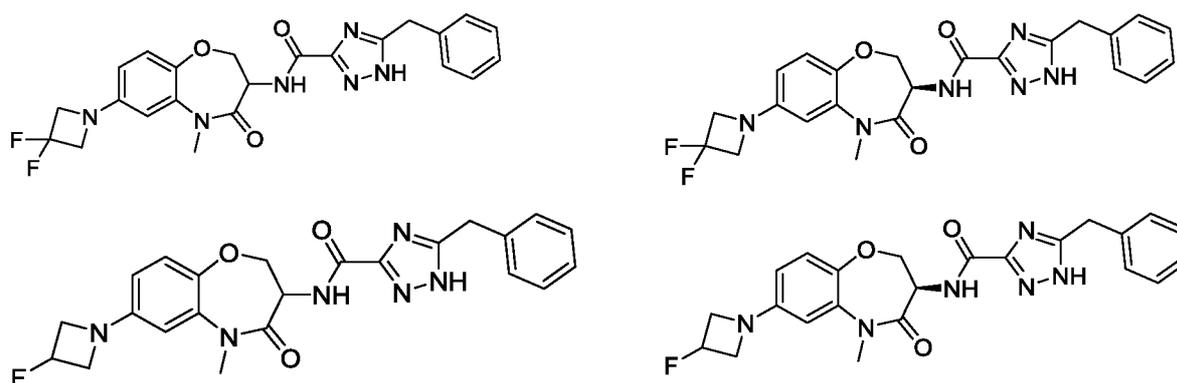
- I-15: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-16: (S)-N-(7-(1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-17: (S)-5-бензил-N-(7-((3-хлорпропил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-18: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-19: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-20: (S)-N-(7-(азетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-21: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-22: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-23: (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-24: (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-25: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-26: (S)-5-бензил-N-(7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и
- I-27: (S)-5-бензил-N-(7-(3-фторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

Дополнительные иллюстративные разновидности соединений, рассмотренные в настоящем изобретении, представлены ниже.









В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственный препарат, и в некоторых вариантах осуществления соединение или соединения могут быть представлены в форме исходного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства на его основе. Фармацевтическая композиция, как правило, включает по меньшей мере один дополнительный компонент, отличный от описанных соединения или соединений, такой как фармацевтически приемлемый наполнитель, адъювант, дополнительное терапевтическое средство (описанное в следующем разделе) или любая их комбинация.

Фармацевтически приемлемые наполнители могут быть включены в фармацевтические композиции для различных целей, к примеру, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, для придания составу предпочтительных физических свойств, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания составу хороших или приятных вкуса или консистенции или подобных. Фармацевтически приемлемый(-ые) наполнитель(-и) может(могут) включать фармацевтически приемлемый(-ые) носитель(-и). Иллюстративные наполнители включают без ограничения: моно-, ди- и полисахариды, сахароспирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, раффиноза, меллецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемобразующие средства; буферы, такие как фосфатные и цитратные буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахараиды (в том числе дисахарида, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как

поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); вещества для нанесения покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, в том числе гидроксипропилметилцеллюлоза, шеллак, зеин, представляющий собой белок из кукурузы, и желатин); способствующие высвобождению добавки (такие как растворимые в кишечнике покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и крахмалгликолят натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, примерами которых являются тальк или диоксид кремния, жиры, примерами которых являются стеарин растительного происхождения, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, примерами которых являются витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, примерами которых являются цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, примерами которых являются метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие средства; средства для инкапсуляции; камеди; средства для грануляции и их комбинации.

В. Комбинации терапевтических средств

Описанные в данном документе соединения можно применять по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одной фармацевтической композиции или как дополнение к другим общепринятым методам лечения или в сочетании с ними. Соединение, или соединения, или композицию, содержащую соединение (или соединения), можно вводить однократно или за несколько введений. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими средствами, пригодными в случае подлежащего лечению нарушения или состояния. Такие другие терапевтические средства можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, с помощью такого же пути введения или с помощью иного пути, что и раскрытые в данном документе соединения. Для последовательного введения соединение(-я) и терапевтическое(-ие) средство(-а) можно вводить таким образом, чтобы эффективный период времени по меньшей мере одного соединения и терапевтического средства перекрывался с эффективным периодом времени по меньшей мере одного иного соединения и/или терапевтического средства. В иллюстративном варианте осуществления комбинации,

содержащей четыре компонента, эффективный период времени вводимого первого компонента может перекрываться с эффективными периодами времени второго, третьего и четвертого компонентов, но эффективные периоды времени второго, третьего и четвертого компонентов независимо могут перекрываться друг с другом или могут не перекрываться. В другом иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, эффективный период времени вводимого первого компонента перекрывается с эффективным периодом времени второго компонента, но не перекрывается с эффективным периодом времени третьего или четвертого компонента; эффективный период времени второго компонента перекрывается с эффективными периодами времени первого и третьего компонентов; и эффективный период времени четвертого компонента перекрывается только с эффективным периодом времени третьего компонента. В некоторых вариантах осуществления эффективные периоды времени всех соединений и/или терапевтических средств перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят с другим терапевтическим средством, таким как обезболивающее средство, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, средство, усиливающее секрецию в кишечнике, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительное средство может представлять собой стероидное или нестероидное противовоспалительное средство. В определенных вариантах осуществления нестероидное противовоспалительное средство выбрано из аминсалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотодина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующее средство, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антимоцитарный глобулин, антитело к антигенам Т-клеток или их комбинацию. В одном варианте осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять с противораковыми или цитотоксическими средствами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают без ограничения

алкилирующие средства, ингибиторы обмена веществ, ингибиторы BCL-2, алкалоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназы, гормоны и антагонисты гормонов, а также гипометилирующие средства, например, ингибиторы DNMT, такие как азациитидин и децитабин. Иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения мехлоретамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные ингибиторы обмена веществ включают, в качестве примера, а не ограничения, аналог фолиевой кислоты – метотрексат; аналог пиримидина – фторурацил, цитозин-арбинозид; аналоги пурина – меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, в качестве примера, а не ограничения, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера, а не ограничения, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве противоопухолевого средства, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера, а не для ограничения, цисплатин и карбоплатин. Иллюстративные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в качестве примера, а не ограничения, адренокортикостероиды – преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы – аминоглутетимид, форместан и анастрозол; прогестинные соединения – гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и соединение-антагонист эстрогена – тамоксифен.

Такие и другие пригодные противораковые соединения описаны в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Среди антител CTLA 4, которые можно применять в комбинации с раскрытыми в данном документе ингибиторами, представлен ипилимумаб, поставляемый на рынок как YERVOY[®] компанией Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические средства для комбинации включают иммуноонкологические средства, такие как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для комбинации с раскрытыми в данном документами

соединениями включают средства, направленные против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические средства для комбинации с раскрытыми в данном документе ингибиторами включают средства, направленные против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузумаб (BMS-901608), средства, направленные против KIR, такие как направленное против KIR моноклональное антитело лирилумаб (BMS-986015) и средства, направленные против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Раскрытые в данном документе соединения также могут быть успешно использованы с CAR-T-терапиями. Примерами доступных в настоящее время видов CAR-T-терапии являются аксикабтаген, цилолейцел и тисагенлеклейцел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, пригодные в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, в качестве примера, а не ограничения, антитела, направленные против рецепторов фактора роста (например, против Her2), и цитокины, такие как интерферон- α и интерферон- γ , интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические средства, пригодные в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и подобные.

Примеры ингибиторов киназ, которые можно использовать в комбинации с описанными в данном документе соединениями, особенно при лечении злокачественных новообразований, включают: ингибиторы Vtk, такие как ибрутиниб; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб; ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетиниб; ингибиторы Mek, такие как траметиниб; ингибиторы Raf, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб; ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб; ингибиторы BCR-Abl, такие как босутиниб, дазатиниб, иматиниб и нилотиниб; ингибиторы FLT-3, такие как гилтеритиниб и квизартиниб, ингибиторы PI3-киназы, такие как иделалисиб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство может быть выбрано из любого из следующих:

обезболивающих средств – морфина, фентанила, гидроморфона, оксикодона, кодеина, ацетаминофена, гидрокодона, бупренорфина, трамадола, венлафаксина, флупиртина, меперидина, пентазоцина, декстроморамида, дипипанона;

антибиотиков – аминогликозидов (например, амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина и парамицина), карбапенемов (например, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина и меропенема), цефалоспоринов (например, цефадроксила, цефазолина, цефалотина, цефалексина, цефаклора, цефамандола, цефокситина, цефпрозила, цефуроксима, цефиксима, цефдинира, цефдиторена, цефоперазона, цефотаксима, цефподоксима, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима, цефтриаксона, цефепима и цефтобипрола), гликопептидов (например, тейкопланина, ванкомицина и телаванцина), линкозамидов (например, клиндамицина и линкомицина), липопептидов (например, даптомицина), макролидов (азитромицина, кларитромицина, диритромицина, эритромицина, рокситромицина, тролеандомицина, телитромицина и спектиномицина), монобактамов (например, азтреонама), нитрофуранов (например, фуразолидона и нитрофурантоина), пенициллинов (например, амоксициллина, ампициллина, азлоциллина, карбенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, мезлоциллина, метициллина, нафциллина, оксациллина, пенициллина G, пенициллина V, пиперациллина, темоциллина и тикарциллина), комбинаций с пенициллинами (например, амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама, пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата), полипептидов (например, бацитрацина, колистина и полимиксина B), хинолонов (например, ципрофлоксацина, эноксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, моксифлоксацина, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, тровафлоксацина, грепафлоксацина, спарфлоксацина и темафлоксацина), сульфонамидов (например, мафенида, сульфонамидохризоидина, сульфацетамида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфаметизола, сульфаметоксазола, сульфанилимида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприма и триметоприм-сульфаметоксазола), тетрациклинов (например, демеклоциклина, доксициклина, миноциклина, окситетрациклина и тетрациклина), антимикобактериальных соединений (например, клофазимина, дапсона, капреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изониазида, пипразинамида, рифампицина (рифампина), рифабутина, рифапентина и стрептомицина) и других, таких как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин,

фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинуприсин/дальфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тимидазол;

антител – направленных против TNF- α антител, например, инфликсимаба (RemicadeTM), адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба; антител к антигенам В-клеток, например, ритуксимаба; направленных против IL-6 антител, например, тоцилизумаба; направленных против IL-1 антител, например, анакинра; направленных против PD-1 и/или против PD-L1 антител, например, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаба, бродалумаба, офатумумаба, сирукумаба, кленоликсимаба, клазакиумаба, фезакинумаба, флетикумаба, маврилиумаба, окрелизумаба, сарилумаба, секукинумаба, торализумаба, занолимумаба;

антикоагулянтов – варфарина (CoumadinTM), аценокумарола, фенпрокумона, атроментина, фениндиона, гепарина, фондапаринукса, идрапаринукса, ривароксабана, апиксабана, гирудина, лепирудина, бивалирудина, аргатробама, дабигатрана, ксимелагатрана, батроксобина, гементина;

противовоспалительных средств – стероидов, например, будесонида, нестероидных противовоспалительных средств, например, аминосалицилатов (например, сульфасалазина, месаламина, олсалазина и балсалазида), ингибиторов циклооксигеназы (ингибиторов COX-2, таких как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенака, этодолака, фамотидина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, намбуметона, напроксена, оксaproзина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина;

иммунодепрессантов – меркаптопурина, кортикостероидов, таких как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующих средств, таких как циклофосфамид, ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторов инозинмонофосфат-дегидрогеназы (IMPDH), таких как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и средств, предназначенных для супрессии клеточного иммунитета, при этом оставляя гуморальный иммунный ответ пациента неизменным, в том числе различных антител (например, антилимфоцитарного глобулина (ALG), антимоцитарного глобулина (ATG), моноклональных антител к антигенам Т-клеток (ОКТ3)) и воздействия излучения. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Puginethol; преднизон и преднизолон в настоящее время

доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролimus (рапамицин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговым названием Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговым названием Prograf; циклоспорин в настоящее время доступен от Novartis под торговым названием Sandimmune и от Abbott под торговым названием Gengraf; ингибиторы IMPDH, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым названием Cellcept и от Novartis под торговым названием Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговым названием Imuran и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым названием Orthoclone, от Novartis под торговым названием Simulect (базиликсимаб) и от Roche под торговым названием Zenarax (даклизумаб); и

Агонисты рецептора гуанилатциклазы-C или средства, усиливающие секрецию в кишечнике, например линаклотид, продаются под названием Linzess.

Данные различные средства можно применять в соответствии с их стандартными или обычными дозами, как указано в инструкции по применению препарата, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкцию по применению препарата в издании 2006 г. Настольного справочника врача), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

III. Способы получения соединений

Раскрытые соединения могут быть получены любым приемлемым способом синтеза, как будет понятно специалисту в данной области с учетом преимуществ настоящего изобретения. Один подходящий способ проиллюстрирован ниже в качестве примера, как показано для конкретных соединений в примерах. Иллюстративный способ получения соединений может включать следующую первую стадию реакции согласно схеме 1.



Схема 1

Ссылаясь на схему 1, исходное соединение **100** вводят в реакцию с R¹-содержащим реагентом **102** с применением подходящих условий опосредованного металлом кросс-сочетания с получением R¹-функционализированного продукта **104**. X представляет собой подходящую группу для опосредованного металлом кросс-сочетания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой защитную группу для аминогруппы, которая может быть выбрана без ограничения из 9-флуоренилметоксикарбонильной ("Fmoc") группы, трет-бутилоксикарбонильной ("Boc") группы, тритильной ("Tr") группы, аллилоксикарбонильной ("Alloc") группы, бензилоксикарбонильной ("Cbz") группы и подобных. В некоторых вариантах осуществления условия опосредованного металлом кросс-сочетания предусматривают использование катализатора на основе переходного металла, такого как катализатор на основе Pd(0) (например, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ и подобные) в комбинации с компонентом-лигандом, таким как лиганд, способный генерировать Pd(II) из катализатора на основе Pd(0) (например, лиганд BINAP, лиганд BINOL и подобные), основанием (например, *t*-BuONa) и растворителем. В некоторых вариантах осуществления стадия кросс-сочетания предусматривает нагревание реакционной смеси при подходящей температуре (например, 60°C или выше, а именно от 70°C до 140°C, или от 80°C до 120°C, или от 85°C до 100°C).

Иллюстративные примеры способа, показанного на схеме 1, представлены ниже на схемах 2A-2G.

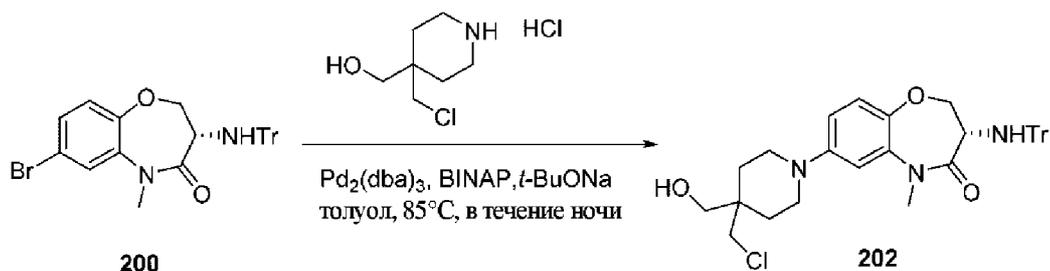


Схема 2А

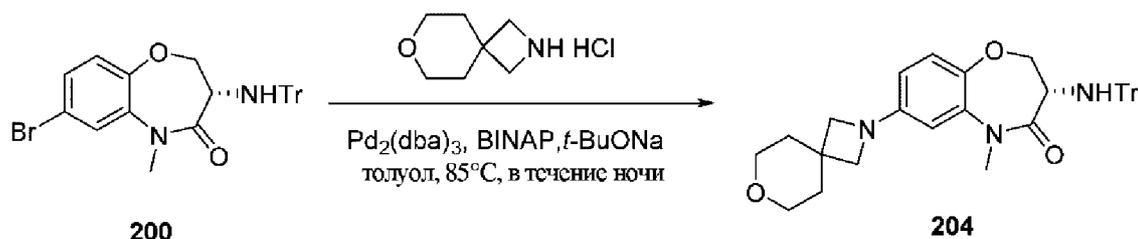


Схема 2В

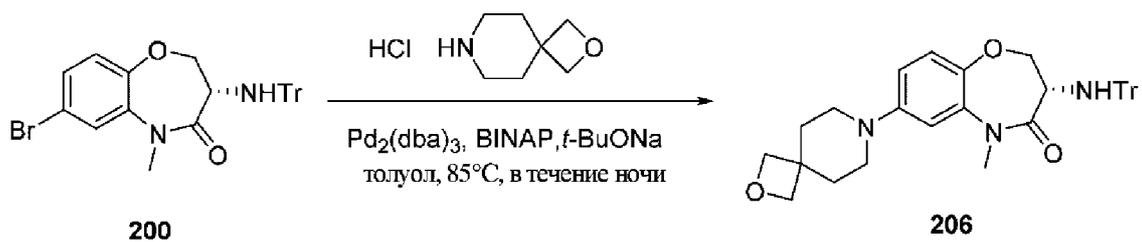


Схема 2B

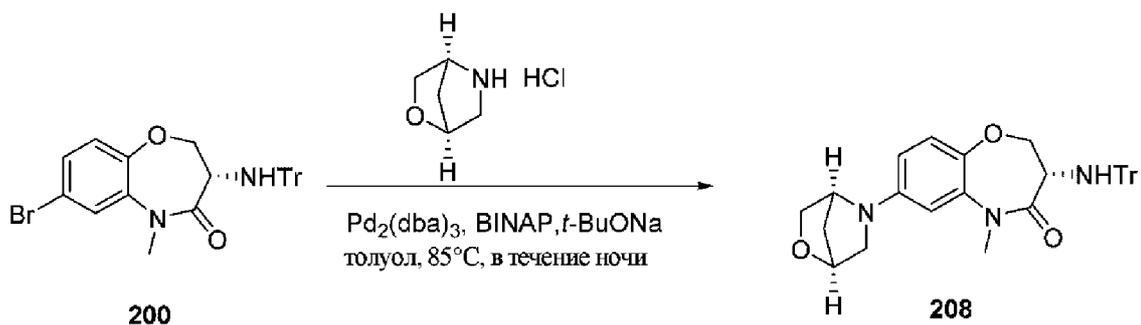


Схема 2D

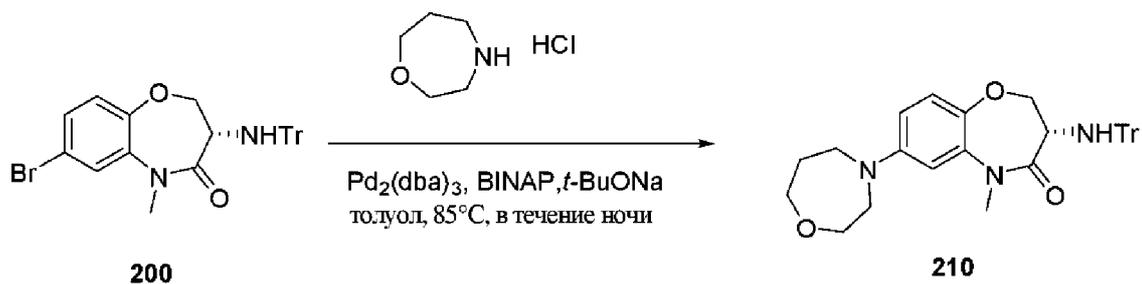


Схема 2E

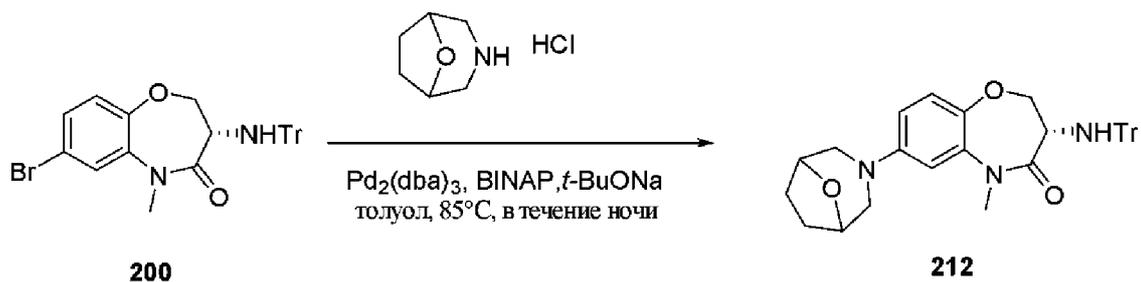


Схема 2F

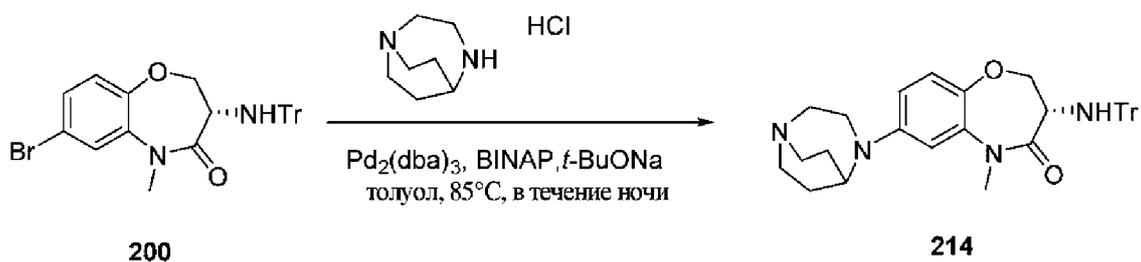


Схема 2G

Варианты осуществления способа получения соединений могут дополнительно включать дополнительные стадии, применяемые для превращения R^1 -функционализованного продукта **104** в желаемые соединения, в рамках настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные стадии могут включать первую стадию удаления защитной группы с получением аминосоединения **300**. Затем аминосоединение **300** превращают в амидное соединение **304** путем проведения реакции аминосоединения с подходящим участником **302** реакции сочетания, представляющим собой кислоту, как показано на схеме 3.

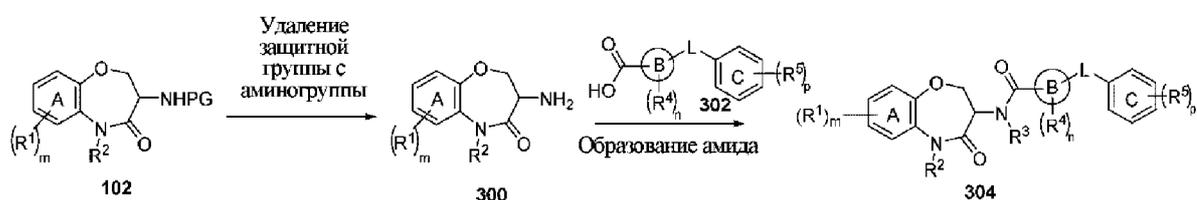


Схема 3

Ссылаясь на схему 3, удаление защитной группы может предусматривать использование любого подходящего реагента, с помощью которого можно удалить защитную группу аминогруппы ("PG", как показано на схемах 1 и 3). В некоторых вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы используют такую кислоту, как TFA. В дополнительных вариантах осуществления на стадии удаления защитной группы можно использовать основание, такое как пиперидин. Другие кислоты и основания, подходящие для удаления защитной группы, известны специалистам в данной области с учетом преимуществ настоящего изобретения. Стадию образования амида можно осуществлять с использованием реагентов, которые могут способствовать образованию амида из свободного амина аминосоединения **300** и кислотной функциональной группы участника **302** реакции сочетания, представляющего собой кислоту. Подходящие участники реакции сочетания могут быть синтезированы с применением способов, известных специалистам в данной области, с учетом преимуществ настоящего изобретения, или их можно приобрести из коммерческих источников. В некоторых вариантах осуществления пропилфосфонный ангидрид можно использовать в комбинации с основанием, таким как диизопропилэтиламин, для образования амида; однако можно использовать и другие реагенты, такие как 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-

гексафторфосфат, 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния
гексафторфосфат, 1-гидроксибензотриазол, дициклогексилкарбодиимид,
диизопропилкарбодиимид, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид HCl,
бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, бензотриазол-1-
илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат, бромтрипирролидинофосфония
гексафторфосфат и подобные, в комбинации с диизопропилэтиламином,
изопропиламином и подобными. Также используют подходящий растворитель, такой как
дихлорметан ("DCM").

Иллюстративные примеры стадий способа, показанного на схеме 3, представлены
ниже на схемах 4A-4N.

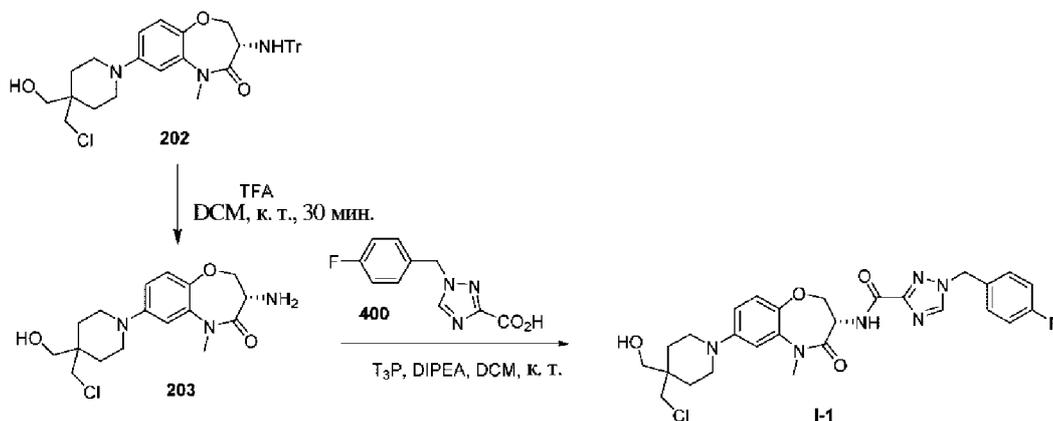


Схема 4A

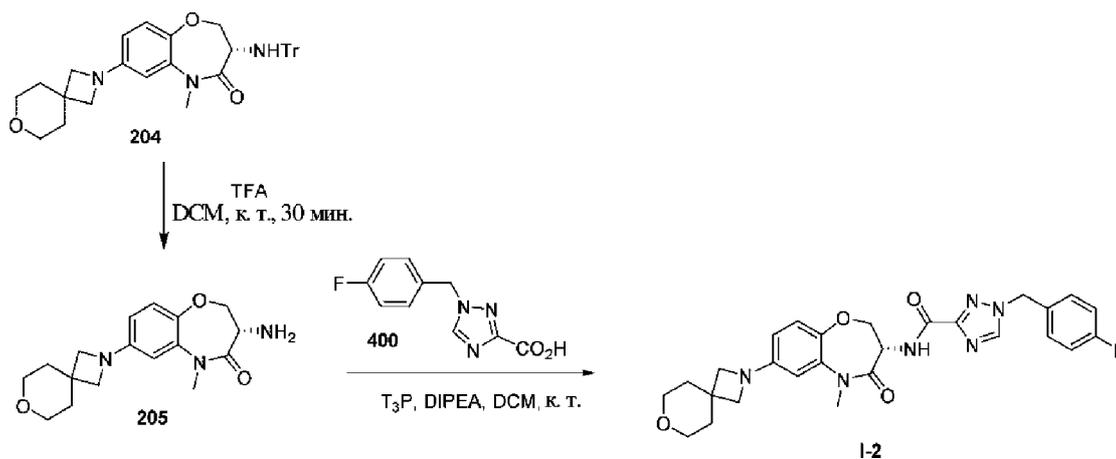


Схема 4B

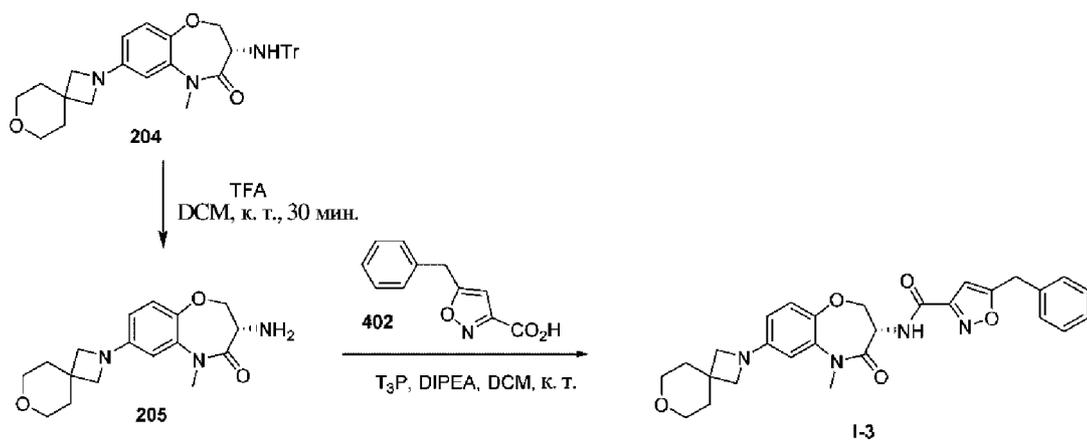


Схема 4С

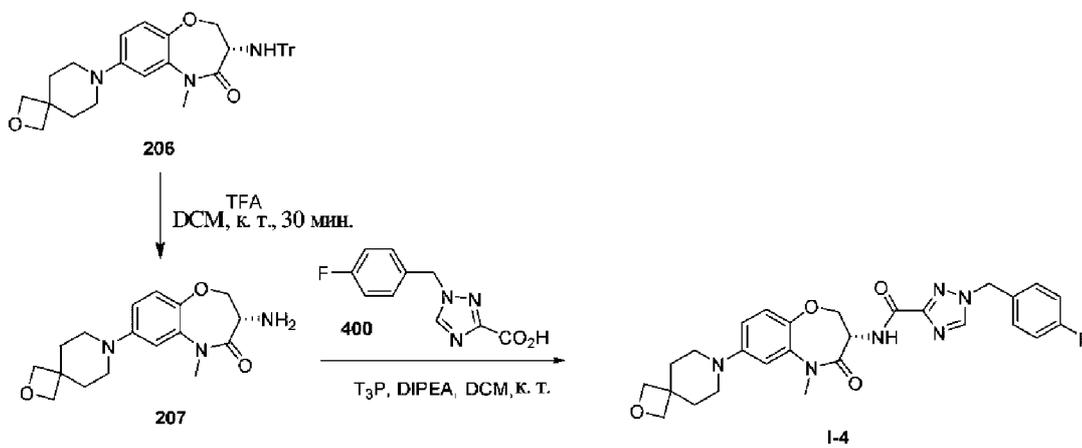


Схема 4D

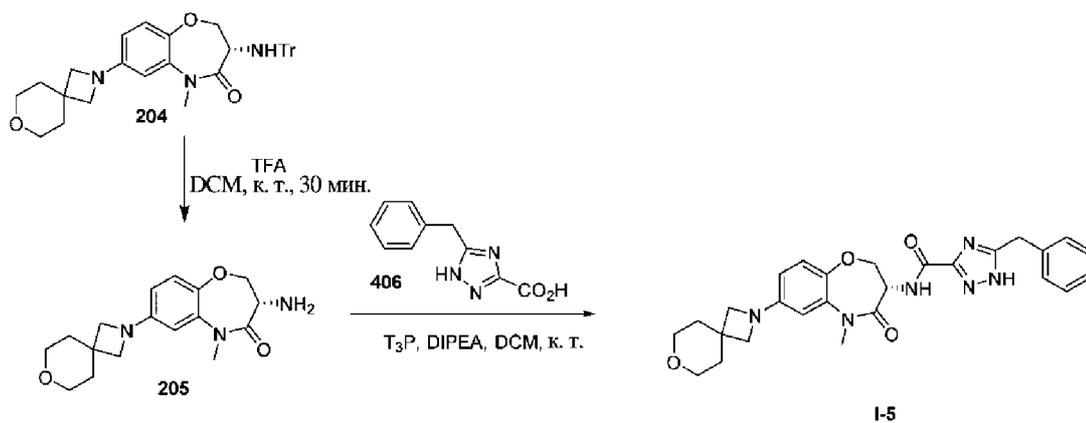


Схема 4E

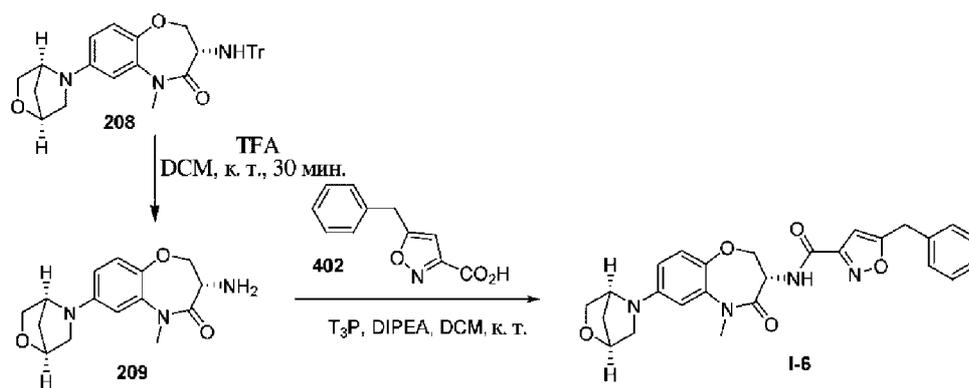


Схема 4F

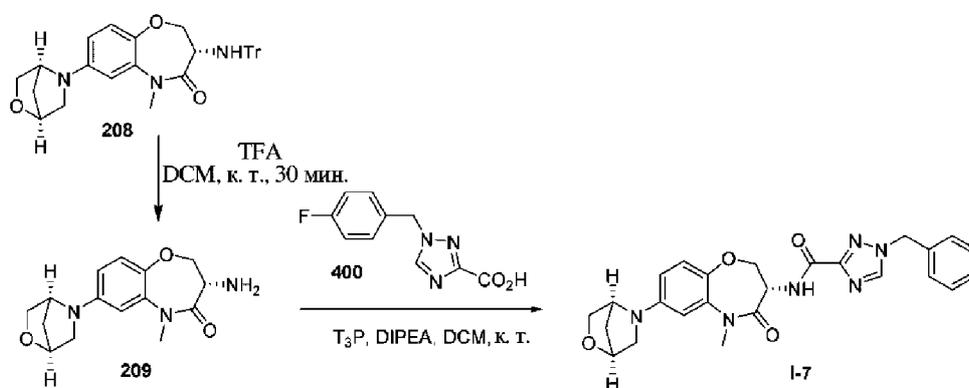


Схема 4G

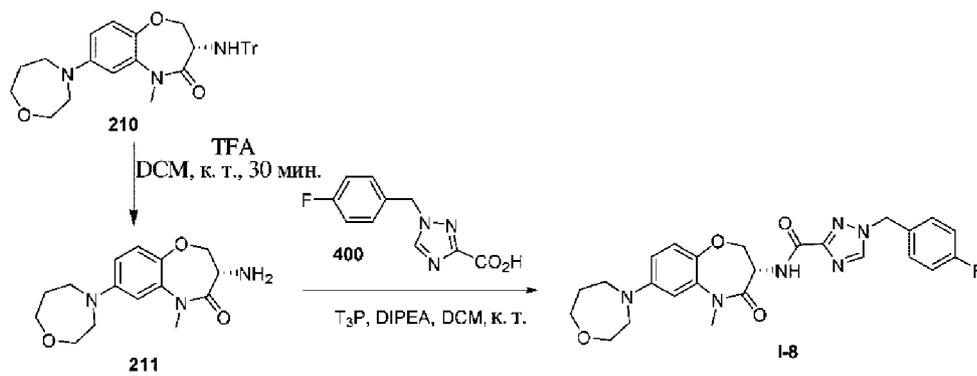


Схема 4H

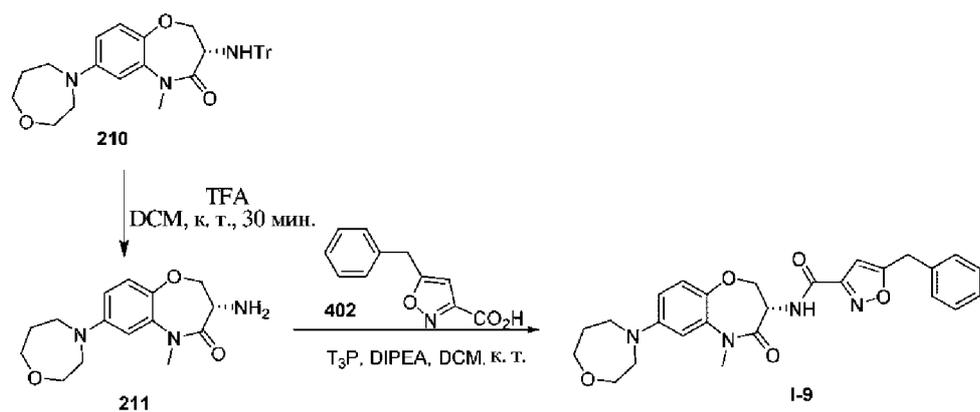


Схема 4I

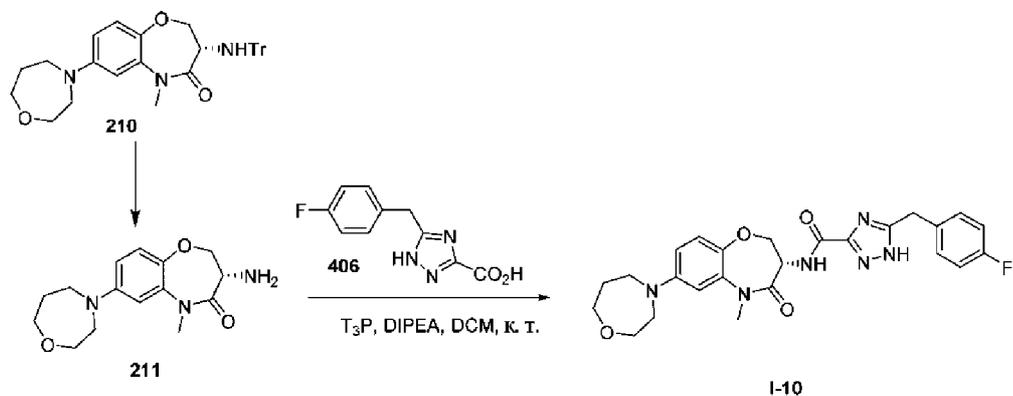


Схема 4J

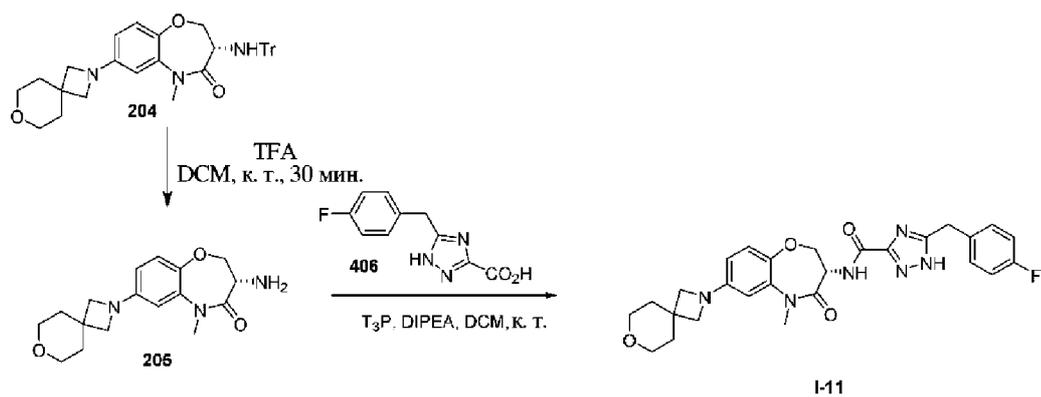


Схема 4K

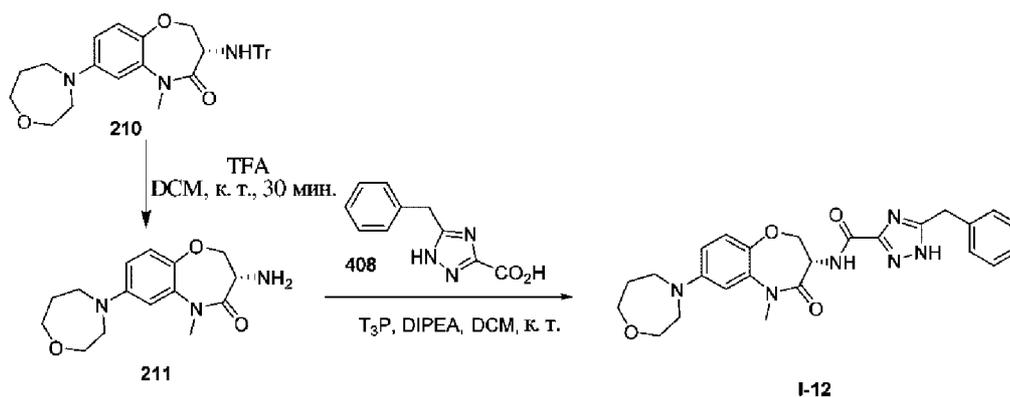


Схема 4L

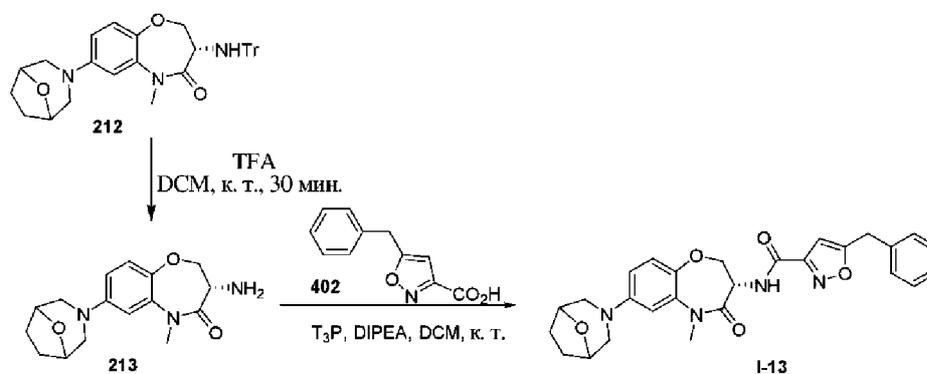


Схема 4M

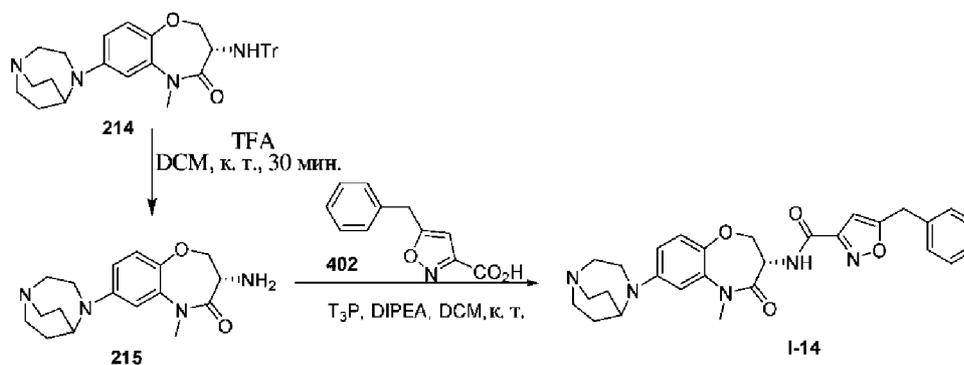


Схема 4N

Ссылаясь на схемы 4A-4N выше, участник 402 реакции сочетания, представляющий собой кислоту, может быть получен с применением следующей процедуры. Раствор этил-5-бензилизоксазол-3-карбоксилата вносили в раствор NaOH в MeOH и воде. После выдерживания в течение подходящего времени при 20°C растворитель удаляют в вакууме. Остаток подкисляют разбавленным раствором HCl и затем экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой и насыщенным соевым раствором и сушат над сульфатом натрия с последующим выпариванием *in*

casio. Другие участники реакции сочетания, представляющие собой кислоту, описанные на схемах 4A-4N, могут быть получены с применением аналогичного способа и из подходящего исходного материала (например, этил-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата, этил-1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и его фторированных разновидностей).

IV. Способы применения соединений

A. Заболевания/нарушения

Раскрытые соединения, а также их комбинации и/или фармацевтические композиции на их основе можно применять для ингибирования киназы RIP1 путем приведения в контакт киназы либо *in vivo*, либо *ex vivo* с соединением или соединениями по настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения по настоящему изобретению. Раскрытое соединение или соединения, или композиции, содержащие раскрытое соединение или соединения, также можно применять для облегчения интенсивности проявления, лечения или предупреждения ряда заболеваний и/или нарушений. В конкретных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе могут быть применимы для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути с вовлечением RIP1 является терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В определенных вариантах осуществления раскрытые соединения применимы для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных нарушений, нейродегенеративных нарушений, аллергических нарушений, респираторных заболеваний, заболеваний почек, видов рака, ишемических состояний, дефицита эритроцитов, повреждений легких и головного мозга (например, вызванных ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно применять для лечения или предупреждения аллергических заболеваний, амиотрофического бокового склероза (ALS), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза печени, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза,

аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, эндокринной офтальмопатии Грейвса или астмы.

Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе также могут быть применимы для лечения иммунорегуляторных нарушений, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией "трансплантат против хозяина". Примеры воспалительных нарушений и иммунорегуляторных нарушений, которые можно лечить с помощью соединений (или фармацевтических композиций на их основе или их комбинаций), включают без ограничения реакции, возникающие при пересадке органов или тканей, реакции "трансплантат против хозяина", возникающие при пересадке, аутоиммунные синдромы, в том числе ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, синдром системной воспалительной реакции, тяжелую миастению, диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, в том числе острую ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, зудящий дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, формы ангиоотека, васкулит, эритему, эозинофилию на фоне кожных заболеваний, красную волчанку, акне, гнездную алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, бельмо роговицы, пузырчатку глаз, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевую аллергию, обратимую обструкцию дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную астму, экзогенную астму, астму, вызванную пылью, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язвы желудка, повреждение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические поражения кишечника, травмы ишемии/реперфузии, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, повреждения кишечника, ассоциированные с термическими ожогами, формы целиакии, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую

нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедовизм, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, лейкодерму обыкновенную, ихтиоз обыкновенный, аллергическую светочувствительность, Т-клеточную лимфому кожи, хронический лимфоцитарный лейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, нодозный полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, эозинофильный фасцит, повреждения десен, периодонта, альвеолярного отростка, корневого цемента, гломерулонефрит, андрогенную алопецию или старческую алопецию, которую можно избежать путем предотвращения удаления волос вместе с волосяными луковицами, или обеспечения зарождения новых волосяных луковиц, и/или содействия генерации новых волосяных луковиц и росту волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающие при консервации, пересадке или ишемическом заболевании, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, лекарственный или лучевой колит, острую почечную недостаточность на фоне ишемии, хроническую почечную недостаточность, интоксикацию, вызванную присутствием высоких уровней содержания кислорода в легких или лекарственными средствами, рак легкого, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию сетчатки, отслоение сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит, многоформную эритему, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и дерматит, обусловленный контактом с цементом, гингивит, периодонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, онкогенезом, метастазированием карциномы и высотной болезнью, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена С₄, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный биллиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, реакции, возникающие при частичной резекции печени, острый некроз печени, некроз, вызванный действием токсинов, вирусный гепатит, шок или аноксию, вирусный

гепатит В, гепатит, отличный от гепатита А/гепатита В, цирроз печени, алкогольную болезнь печени, в том числе алкогольный цирроз печени, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), аутоиммунные гепатобилиарные заболевания, токсичность ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, острую печеночную недостаточность на фоне хронической печеночной недостаточности, хронические заболевания почек, повреждение/повреждение почек (вызванное, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, приемом нефротоксических препаратов, острым повреждением почек), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию, вызванную HCMV, СПИД, рак, старческую деменцию, болезнь Паркинсона, травмы или хроническую бактериальную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению применимы для лечения невралгии, в том числе нейропатической боли и боли, вызванной воспалением.

В определенных вариантах осуществления соединения являются применимыми для лечения синдрома лихорадки, связанного с ферментом, превращающим интерлейкин-1, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, заболевания лизосомального накопления (например, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM2, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурия, болезнь накопления холестерилового эфира, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, ганглиозидоз GM1, детская болезнь накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильный дефицит гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомальной кислой липазы, метахроматическая лейкодистрофия, мукополисахаридозы, множественный сульфатазный дефицит, болезнь Ниманна-Пика, нейрональные цероидные липофусцинозы, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера и болезнь Вольмана).

В определенных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе применимы для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в

частности пустулезного псориаза, диабета I типа, диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), гипериммуноглобулинемии d и синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, проявляющейся во взрослом возрасте, подагры, обостренной формы подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицита антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона.

Пролиферативные заболевания, которые можно лечить с помощью раскрытого соединения, комбинации раскрытых соединений или фармацевтических композиций на его(их) основе, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, надпочечной железы, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, семенников, уrogenитального тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, формы глиобластомы, формы нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, гиперпролиферацию эпидермиса, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального происхождения, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, формы лимфомы Ходжкина и формы неходжкинской лимфомы, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения, обусловленные активностью IL-1, нарушение, обусловленное активностью MyD88 (такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома типа ABC (DLBCL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Ходжкина, первичная Т-клеточная лимфома кожи или хронический лимфоцитарный лейкоз), тлеющую или вялотекущую множественную миелому или гематологические злокачественные новообразования (в том числе лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), DLBCL, DLBCL типа ABC, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, миелодиспластические

синдромы (MDS), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому). В частности, раскрытые в данном документе соединения пригодны в лечении злокачественных новообразований, резистентных к действию лекарственных средств, таких как злокачественные новообразования, резистентные к действию ингибиторов JAK, злокачественные новообразования, резистентные к действию ибрутиниба, в том числе гематологических злокачественных новообразований, резистентных к действию ибрутиниба, таких как CLL, резистентный к действию ибрутиниба, и макроглобулинемия Вальденстрема, резистентная к действию ибрутиниба.

Примеры нарушений, связанных с аллергией, которые можно лечить с применением раскрытого соединения, комбинаций раскрытых соединений или фармацевтических композиций на его(их) основе, включают без ограничения астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, опосредованную IgE атопическую бронхиальную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергенную астму, идиопатическую астму, истинную астму, эндогенную астму, вызванную патофизиологическими отклонениями, идиопатическую астму с неизвестной или не очевидной причиной, эмфизематозную форму астмы, астму, индуцируемую физической активностью, астму, индуцируемую эмоциональными расстройствами, экзогенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, индуцируемую вдыханием холодного воздуха, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или ассоциированную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром бронхиальной обструкции у детей, бронхиолит, кашлевую астму или астму, индуцируемую приемом лекарственного средства), аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, постназальный затек, гнойный и негнойный синусит, острый или хронический синусит и этмоидит, фронтит, гайморит или сфеноидальный синусит.

В качестве другого примера ревматоидный артрит (RA) обычно приводит к опуханию, боли, утрате подвижности и ригидности пораженных суставов по всему телу. RA характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, которая густо окружена лимфоцитами. Синовиальная мембрана, которая, как правило, имеет толщину в один слой клеток, становится насыщенной клетками и принимает форму, подобную

лимфоидной ткани, включая в себя дендритные клетки, Т-, В- и НК-клетки, макрофаги и кластеры плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, в том числе образование антиген-иммуноглобулиновых комплексов, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит в результате к деформации, окончательному прекращению функционирования и/или разрушению кости возле сустава или в непосредственной близости от него. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно применять для лечения, ослабления интенсивности проявления или предупреждения любого одного, нескольких или всех из данных симптомов РА. Таким образом, в контексте РА полагают, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается снижение или ослабление интенсивности любого из симптомов, обычно ассоциированных с РА, независимо от того, является ли следствием лечения сопутствующее лечение основного заболевания РА и/или снижение количества циркулирующего ревматоидного фактора ("RF").

Американской коллегией ревматологов (ACR) были разработаны критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при РА. Для одного из таких параметров, ACR20 (критерий ACR для клинического улучшения на 20%), требуется улучшение на 20% в отношении количества болезненных и припухших суставов, а также улучшение на 20% в отношении 3 из следующих 5 параметров: общая оценка по мнению пациента, общая оценка по мнению врача, оценка интенсивности боли по мнению пациента, степень потери трудоспособности и уровень содержания белков острой фазы. Данные критерии были расширены до улучшения на 50% и 70% в ACR50 и ACR70 соответственно. Другие критерии включают критерии Паулуса и рентгенологическое прогрессирование (например, балл по шкале оценки Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих РА, достигается, когда у пациента наблюдают ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут достигаться улучшения согласно критериям ACR, соответствующие ACRC50 или даже ACR70.

В. Составы и введение

Фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько активных соединений по настоящему изобретению, можно изготавливать с помощью любого подходящего способа, такого как процессы смешивания, растворения, гранулирования,

получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять с применением одного или нескольких физиологически приемлемых наполнителей (например, разбавителей, носителей или вспомогательных веществ), одного или нескольких адъювантов или их комбинаций с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике.

Активное(-ые) соединение(-ия) можно составлять в фармацевтических композициях *per se* или в форме их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства на его(их) основе. Как правило, такие соли более растворимы в водных растворах, чем их соответствующие свободные кислоты и основания, однако также могут быть образованы соли, обладающие более низкой растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтическим композициям по настоящему изобретению можно придавать форму, подходящую для практически любого способа введения, в том числе, например, местного, глазного, перорального, буккального, системного, назального введения, введения путем инъекции, такой как *i. v.* или *i. p.*, трансдермального, ректального, вагинального введения и т. д., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инфузии.

Для местного введения активное(-ые) соединение(-ия), фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство можно составлять в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т. д., как хорошо известно в данной области техники.

Составы для системного введения включают составы, разработанные для введения посредством инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, чрезслизистого перорального или ингаляционного введения.

Пригодные инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного(-ых) соединения(-ий) в водных или масляных средах-носителях. Фармацевтические композиции могут также содержать средства для составления, такие как суспендирующее, стабилизирующее и/или диспергирующее средство. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативно инъекционный состав может быть предусмотрен в форме порошка, который нужно растворять с помощью подходящей среды-носителя, в том числе без

ограничения стерильной апиrogenной воды, буфера, раствора декстрозы и т. д., перед применением. В связи с этим активное(-ые) соединение(-ия) можно высушить с помощью любой методики, известной из уровня техники, такой как лиофилизация, и растворить перед применением.

Для чрезслизистого введения в составе применяют способствующие проникновению вещества, которые способны преодолевать данный барьер. Такие способствующие проникновению вещества известны из уровня техники.

Для перорального введения фармацевтическим композициям можно придавать форму, например, пастилок, таблеток или капсул, получаемых традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как связующие вещества (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия) и/или смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие посредством способов, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью сахаров, пленок или растворимых в кишечнике покрытий.

Жидким препаратам для перорального введения можно придавать форму, например, крепких настоев, растворов, сиропов или суспензий, или же они могут быть представлены в виде сухого продукта, который нужно растворить с помощью воды или другой подходящей среды-носителя перед применением. Такие жидкие препараты можно получать традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как суспендирующие средства (например, сорбитный сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие средства (например, лецитин или аравийская камедь); неводные среды-носители (например, миндальное масло, сложные эфиры жиров, этиловый спирт, CremophoreTM или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenzoаты или сорбиновая кислота). При необходимости препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители.

Хорошо известно, что препараты для перорального введения можно подходящим образом составлять с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения.

Для буккального введения фармацевтическим композициям можно придавать форму таблеток или пастилок, составляемых традиционным способом.

Для ректального и вагинального путей введения активное(-ые) соединение(-ия) можно составлять в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиторий или мазей, содержащих общепринятые суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное(-ые) соединение(-ия), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство в целях удобства могут быть доставлены в форме спрея-аэрозоля из упаковок под давлением или небулайзера с помощью подходящего газа-вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единицу дозирования можно задать посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе (например, капсулы и картриджи, содержащие желатин) могут быть составлены так, чтобы они содержали порошкообразную смесь соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением коммерчески доступных устройств для назальных спреев, включает следующие ингредиенты: активное соединение (0,5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN[®] 80; 0,5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлоза или микрокристаллическая целлюлоза (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл) и декстроза (20-50 мг/мл). pH готовой суспензии можно корректировать до значения в диапазоне от приблизительно pH 5 до pH 7, при этом типичной величиной pH является pH приблизительно 5,5.

Другой конкретный пример водной суспензии, подходящей для введения соединений посредством ингаляции, содержит 20 мг/мл раскрытого(-ых) соединения(-ий), 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN[®] 80), 50 мМ цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного введения активное(-ые) соединение(-ия) можно составлять в виде раствора, эмульсии, суспензии и т. д., подходящих для введения в глаз. Из уровня техники известен ряд сред-носителей, подходящих для введения соединений в глаз. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США №№ 6261547; 6197934; 6056950;

5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150 и 4738851, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки активное(-ые) соединение(-ия) можно составлять в виде препаратов-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент можно составлять с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли. Альтернативно можно применять системы для трансдермальной доставки, изготовленные в виде адгезивного диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное(-ые) соединение(-ия), для впитывания через кожу. В связи с этим можно применять средства, повышающие проникновение, для облегчения проникновения активного(-ых) соединения(-ий) через кожу. Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патентах США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 и 4921475, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Альтернативно можно использовать другие фармацевтические системы доставки. Хорошо известными примерами сред-носителей, которые можно применять для доставки активного(-ых) соединения(-ий), являются липосомы и эмульсии. Также можно использовать определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO), хотя обычно ценой большей токсичности.

Фармацевтические композиции, при необходимости, могут присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих активное(-ые) соединение(-ия). Упаковка может содержать, например, металлическую фольгу или полимерную пленку, как например, в блистерной упаковке. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции касательно введения.

С. Дозировки

Раскрытое соединение, фармацевтические композиции или комбинации раскрытых соединений в основном будут применять в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, например, в количестве, эффективном для ингибирования киназы RPI1 и/или для лечения, предупреждения или ослабления интенсивности проявления конкретного состояния. Раскрытое(-ые) соединение(-ия) или фармацевтические композиции на его(их) основе можно вводить в качестве терапии для достижения

терапевтического эффекта или в качестве профилактики для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или ослабление интенсивности проявления основного нарушения, подлежащего лечению, и/или устранение или ослабление интенсивности проявления одного или нескольких симптомов, ассоциированных с основным нарушением, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент может по-прежнему быть пораженным основным нарушением. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только когда устраняется основная аллергическая реакция или ослабляется интенсивность ее проявления, но также когда пациент сообщает об уменьшении степени тяжести или продолжительности симптомов, ассоциированных с аллергией, после воздействия аллергена. В качестве другого примера терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после наступления приступа астмы или снижение частоты или степени тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает прекращение или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигнуто улучшение или нет.

Как известно специалистам в данной области, предпочтительная дозировка раскрытых соединений может зависеть от различных факторов, в том числе возраста, веса, общего состояния здоровья и степени тяжести состояния пациента или субъекта, подлежащего лечению. Также может потребоваться корректировка дозировки с учетом пола индивидуума и/или емкости легких индивидуума при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть откорректирована для индивидуумов, страдающих более чем одним состоянием, или таких индивидуумов, которые имеют дополнительные состояния, влияющие на емкость легких и способность нормально дышать, например, эмфизему, бронхит, пневмонию, респираторный дистресс-синдром, хроническое обструктивное заболевание легких и инфекции верхних дыхательных путей. Дозировка и частота введения раскрытого(-ых) соединения(-ий) или фармацевтических композиций на его(их) основе также будет зависеть от того, составлено(-ы) ли раскрытое(-ые) соединение(-ия) для лечения острых эпизодов состояния или для профилактического лечения нарушения. Специалист в данной области сможет определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для введения с профилактической целью раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно

вводить пациенту или субъекту, подверженному риску развития одного из описанных ранее состояний. Например, если неизвестно, имеет ли пациент или субъект аллергию на конкретное лекарственное средство, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно вводить перед введением лекарственного средства для избежания или ослабления интенсивности проявления аллергической реакции на лекарственное средство. Альтернативно введение с профилактической целью можно применять для избежания или ослабления интенсивности проявления симптомов у пациента, у которого диагностировано основное нарушение. Например, раскрытое(-ые) соединение(-ия) или фармацевтическую композицию на его(их) основе можно вводить лицу, страдающему аллергией, перед предполагаемым воздействием аллергена. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе также можно вводить с профилактической целью здоровым индивидуумам, которые систематически подвергаются воздействию агентов, которые, как известно, приводят к одной из вышеописанных болезней, для предупреждения возникновения нарушения. Например, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно вводить здоровому индивидууму, который систематически подвергается воздействию аллергена, который, как известно, вызывает разные формы аллергии, к примеру латекс, чтобы предупредить у индивидуума развитие аллергии. Альтернативно раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе можно вводить пациенту, страдающему астмой, перед участием в деятельности, которая вызывает приступы астмы, чтобы уменьшить степень тяжести астматического эпизода или вообще его избежать.

Эффективные дозировки можно изначально оценить, исходя из анализов *in vitro*. Например, начальную дозировку для применения субъектами можно составлять для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, которая равняется IC_{50} или EC_{50} конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*, или превышает их. Дозировки могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке крови с учетом биодоступности конкретного соединения. Fingl & Woodbury, "General Principles" в: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, раздел 1, стр. 1-46, Pergamon Press, и цитируемые в нем ссылки, предоставляют дополнительное руководство в отношении эффективных дозировок.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения характеризуются значением EC_{50} , составляющим от более 0 до 20 мкМ, таким как от более 0 до 10 мкМ, от более 0 до 5 мкМ, от более 0 до 1 мкМ, от более 0 до 0,5 мкМ, от более 0 до 0,1 мкМ или от более 0 до 0,05 мкМ.

Начальные дозировки также можно оценить на основании данных *in vivo*, полученных, например, с помощью животных моделей. Животные модели, пригодные для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны из уровня техники. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) *Allergy* 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38, и Tumas *et al.*, (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны в Szelenyi *et al.*, (2000), *Arzneimittelforschung* 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244, и Sugimoto *et al.*, (2000), *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Специалисты в данной области смогут применить данную информацию для определения дозировок, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления можно применять анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие способы проведения анализов можно применять для оценки эффективности вариантов осуществления соединений, раскрытых в данном документе, и/или которые можно применять для определения количеств/дозировок вариантов осуществления соединений, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах осуществления анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, с помощью которого определяют способность варианта осуществления соединения ингибировать RIP1. В других вариантах осуществления могут быть проведены анализы на целых клетках с использованием клеток мыши и/или человека, такие как анализы некроптоза клеток U937 и/или L929, для определения безопасных и эффективных доз соединений, которые можно использовать в исследованиях на людях *in vivo*. При проведении таких анализов на целых клетках можно оценить активность соединения в отношении RIP1 человека и/или мыши в контексте *in vitro*, что затем позволяет специалисту в данной области определить безопасные и эффективные дозировки для применения *in vivo*. Еще один анализ, который можно применять для оценки активности описанных в данном документе вариантов осуществления соединений для лечения заболевания или состояния с вовлечением RIP1, проводят на мышинной модели острой гипотермии, с помощью чего оценивают

способность соединения ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию. Каждый из таких анализов и различные результаты, полученные благодаря проведению таких анализов, подробно описаны в разделе "Примеры" настоящего раскрытия.

Величины дозировок раскрытых соединений, как правило, будут находиться в диапазоне от более 0 мг/кг/сутки, как например, 0,0001 мг/кг/сутки, или 0,001 мг/кг/сутки, или 0,01 мг/кг/сутки, до по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг/сутки. Более типично, дозировка (или эффективное количество) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,0025 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг при введении по меньшей мере один раз в сутки, как например, от 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг. Общая суточная дозировка, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг или до приблизительно 20 мг/кг в сутки, как например, от 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки или от приблизительно 0,7 мг/кг в сутки до приблизительно 2,5 мг/кг/сутки. Величины дозировок могут быть выше или ниже в зависимости от, среди других факторов, активности раскрытого соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Величину дозировки и интервал между введением дозировок можно корректировать для отдельных индивидуумов, чтобы обеспечить такие уровни содержания раскрытого соединения в плазме крови, которые являются достаточными для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в сутки, несколько раз в сутки, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через сутки), один раз в месяц, несколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости, помимо прочего, от способа введения, конкретного показания к проведению лечения и решения лечащего врача. Специалисты в данной области смогут оптимизировать эффективные дозировки для местного применения без излишних экспериментов.

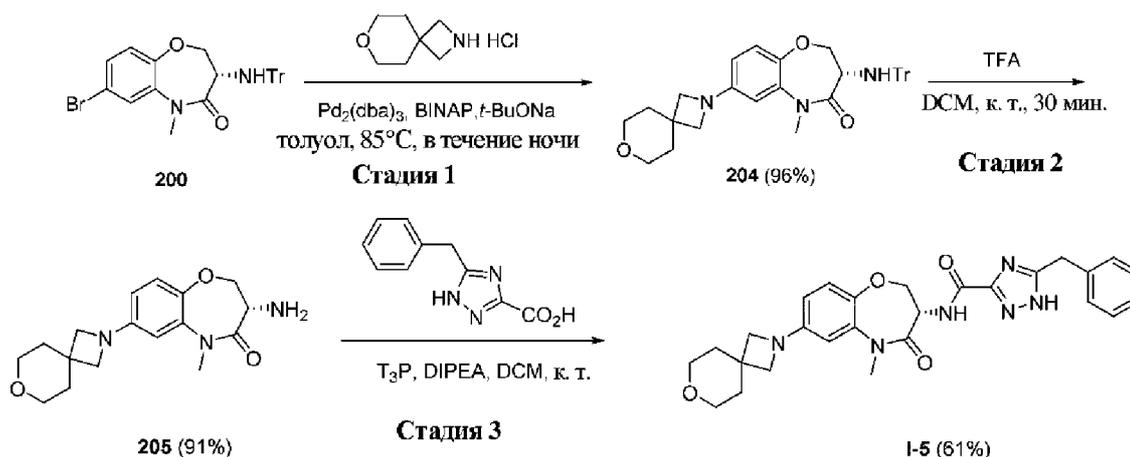
Фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько раскрытых соединений, как правило, содержат от более 0 до 99% раскрытого соединения, или соединений, и/или другого терапевтического средства из расчета на процент от общего веса. Более типично, фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько раскрытых соединений, содержат от приблизительно 1 до приблизительно 20 процентов раскрытого соединения и другого терапевтического средства от общего веса и от приблизительно 80 до приблизительно 99 процентов по весу фармацевтически

приемлемого наполнителя. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

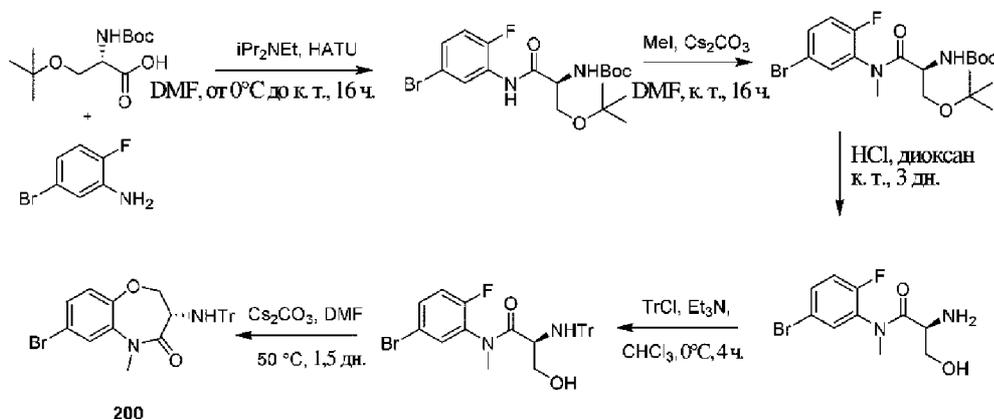
Предпочтительно, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтические композиции на его(их) основе будут обеспечивать терапевтический или профилактический эффект, не оказывая при этом существенной токсичности. Токсичность раскрытого соединения можно определить с использованием стандартных в области фармацевтики процедур. Соотношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Раскрытые соединения, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами, являются предпочтительными.

V. Примеры

Пример 1



Стадия 1. Смесь (S)-7-бром-5-метил-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **200** (который получают с применением способа, проиллюстрированного ниже; 0,25 г, 0,49 ммоль), 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана гидрохлорида (0,10 г, 0,60 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,025 г, 0,027 ммоль), гас-BINAP (0,05 г, 0,08 ммоль) и NaO^tBu (0,12 г, 1,3 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством хроматографии, с элюированием смесью этилацетат/гексаны (3/7), с получением (S)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **204** в виде коричневого твердого вещества (0,26 г, 96%).



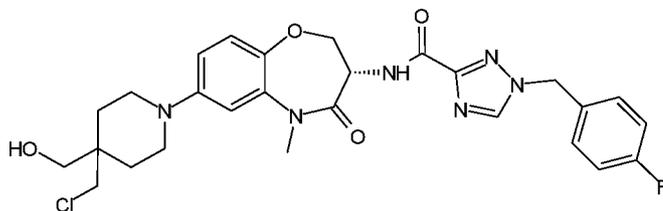
Иллюстративный способ получения соединения 200

Стадия 2. К смеси (S)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **204** (0,26 г, 0,46 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15,7 ммоль, 1,2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и затем подщелачивали 28%-ым раствором гидроксида аммония. Полученную смесь повторно концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством хроматографии, с элюированием смесью этилацетат-дихлорметан/MeOH (10/2) с получением (S)-3-амино-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **205** в виде бледно-белого твердого вещества (0,16 г, 91%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 1,81 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 318,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. К перемешанной смеси (S)-3-амино-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **3** (0,025 г, 0,08 ммоль) **205** и 5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (0,018 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,05 мл, 0,3 ммоль) и T₃P (раствор пропилфосфонового ангидрида (50% по весу в этилацетате). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и гасили водой. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством хроматографии, с элюированием смесью этилацетат/гексаны (от 3/7 до 9/1), с получением (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида **I-5** в виде белого твердого вещества (0,02 г, 61%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,36 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) ppm; MS *масса/заряд*: 503,3 (M+H)⁺.

Пример 2

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-1 ниже.

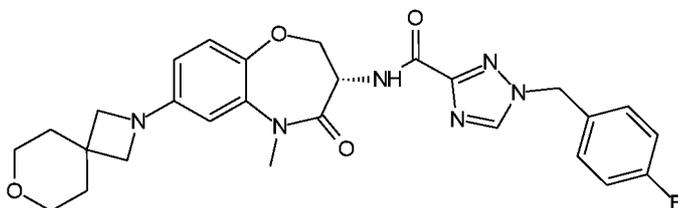


I-1

(S)-N-(7-(4-(Хлорметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 8,56 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,35 (m, 6H) ppm; MS *масса/заряд*: 557,3 (M+H)⁺.

Пример 3

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-2 ниже.

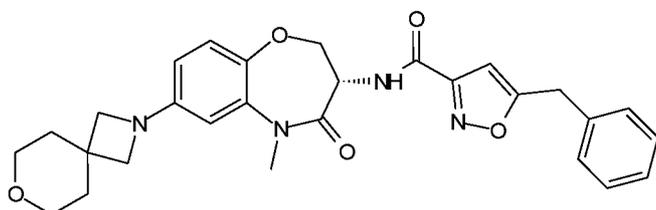


I-2

(S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 8,01 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,26 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,85 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 521,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 4

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-3 ниже.

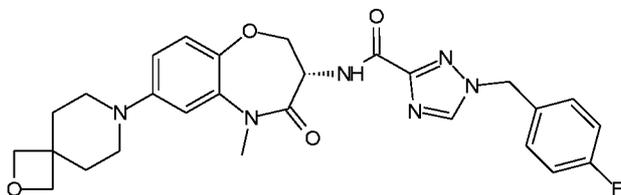


I-3

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) 7,69 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,26 (m, 2H), 6,18 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 503,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-4 ниже.

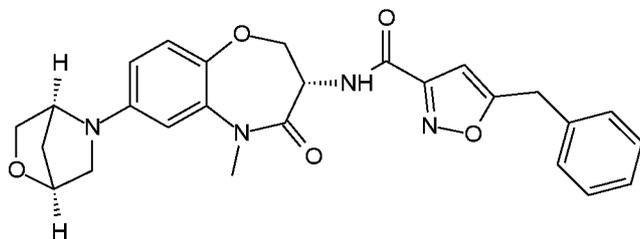


I-4

(S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 8,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,01 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 521,3 (M+H) $^+$.

Пример 6

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-6 ниже.

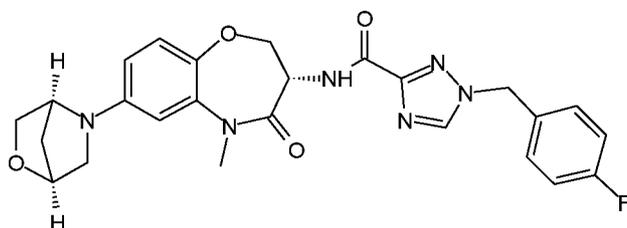


I-6

N-((S)-7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H) ppm; MS масса/заряд: 475,1 (M+H) $^+$.

Пример 7

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-7 ниже.

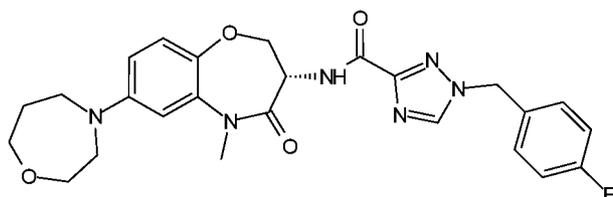


I-7

N-((S)-7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 8,54 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H) ppm; MS масса/заряд: 493,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 8

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-8 ниже.

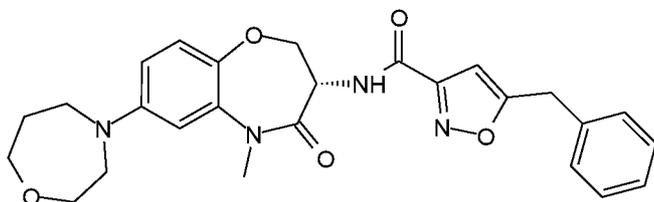


I-8

(S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 8,55 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,01 (m, 2H) ppm; MS масса/заряд: 495,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 9

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-9 ниже.



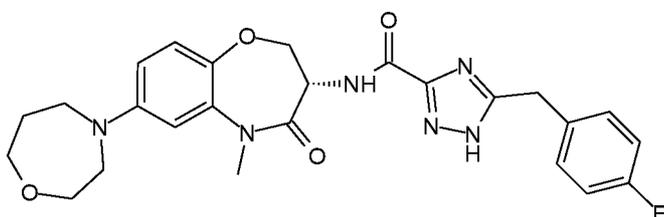
I-9

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0, 3,2$ Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS масса/заряд: 477,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 10

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-10 ниже.



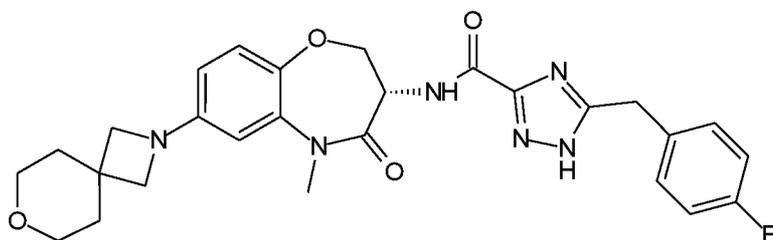
I-10

(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS масса/заряд: 495,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 11

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-11 ниже.

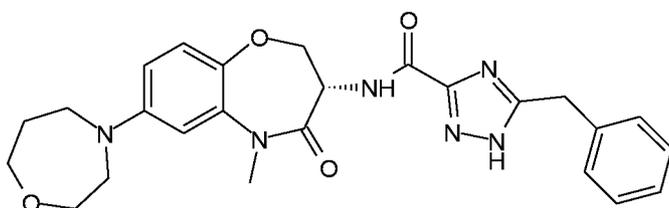


I-11

(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,27 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 519,3 (M-H) $^-$.

Пример 12

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-12 ниже.

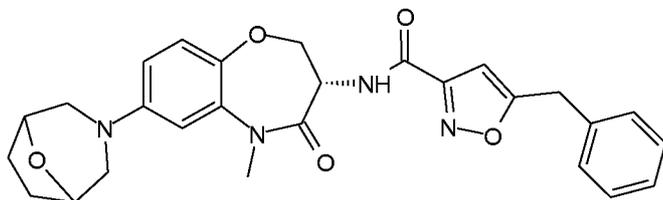


I-12

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,26 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS масса/заряд: 475,3 (M-H) $^-$.

Пример 13

Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-13 ниже.

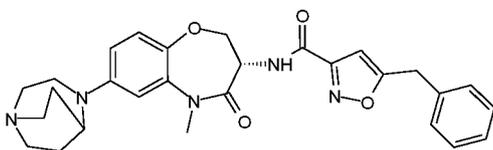


I-13

N-((3S)-7-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,32 (m, 5H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (m, 4H) ppm; MS масса/заряд: 489,1 (M+H) $^+$.

Пример 14

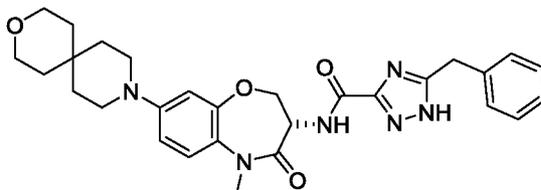
Описанную выше процедуру синтеза адаптировали, как описано в данном документе, для получения соединения I-14 ниже.



I-14

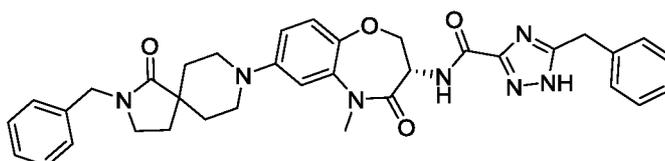
(S)-N-(7-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид MS масса/заряд: 502,3 (M+H) $^+$.

Другие иллюстративные соединения описаны ниже.



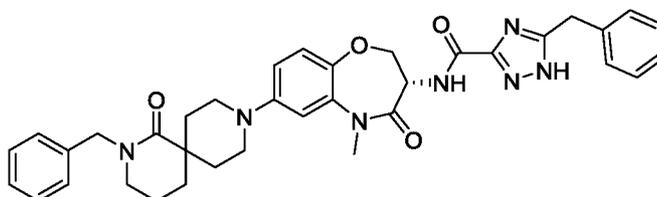
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (1H, d, J Гц, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C_6H_5), 7,04 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-6 оксобензоксазапина), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Гц, Н-7 оксобензоксазапина),

6,68 (1H, d, J 2,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапина), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапина), 4,67 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапина), 4,21 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапина), 4,13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70, 3,68 (4H, 2d АВ-системы, J 5,5 Гц, Н-2, Н-6 пирана), 3,34 (3H, s, NCH_3), 3,20, 3,18 (4H, 2d АВ-системы, J 5,5 Гц, Н-2, Н-6 пиперидина), 1,70-1,68 (4H, m, Н-3, Н-5 пиперидина), 1,56-1,53 (4H, m, Н-3, Н-5 пирана); *масса/заряд*: 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531,2711, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531,2714).



(*S*)-5-Бензил-*N*-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 5H), 6,96 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 4,94 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 3H), 4,07 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,86– 2,79 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,93 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,54 – 1,50 (m, 2H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) *масса/заряд* 620,5.



(*S*)-5-Бензил-*N*-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 6H), 7,06 – 7,04 (m, 5H), 6,91 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,93 – 4,87 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,19 (br s, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 1,80 – 1,77 (m, 4H), 1,61 – 1,58 (m, 2H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) *масса/заряд* 634,5.

Пример 15

В этом примере соединения по настоящему изобретению оценивали с помощью биохимического анализа с применением технологии ADP-Glo™.

Реагенты ADP-Glo™ (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) размораживали при температуре окружающей среды. Реагент для обнаружения киназы получали путем

смешивания буфера для обнаружения киназы с лиофилизированным субстратом для обнаружения киназы.

Исходный объем 5X буфера для киназной реакции в 500 мл получали путем смешивания 1000 мкл 1M MgCl₂, 500 мкл 1M Tris-HCl с pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA и 3475 мкл дистиллированной H₂O. Готовили 2X рабочий исходный раствор буфера для киназной реакции объемом 3 мл с конечной концентрацией DTT 100 мкМ и MnCl₂ 4 мМ.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Южный Сан-Франциско, Калифорния, США) размораживали на льду. Разбавленный RIPK1 готовили в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера) до 31 нг/лунку. Рабочий исходный раствор для анализа АТФ с концентрацией 166 мкМ готовили в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера).

Соединения серийно разводили в DMSO из 250 мкМ в 4-кратных разведениях, затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения добавляли в двух повторах в 384-луночный планшет. По 2 мкл разведенного активного RIPK1 добавляли в 384-луночный планшет (не добавляли в колонку 1); в колонку 1 добавляли 2X Rxn-буфер. АКТ (Anaspec, Фремонт, Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим раствором АТФ в равном объеме и добавляли по 2 мкл/лунка в 384-луночный планшет. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при 30°C в течение 30 минут. Добавление 5 мкл ADP-GloTM обеспечивало завершение реакции. Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназы и инкубировали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Относительную световую единицу (RLU) киназной реакции определяли люминесцентным методом (люминесценция 0,1 с) с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC₅₀, полученные из данного примера, приведены в таблице 1.

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIP1 ADP-Glo TM (IC ₅₀)
I-1	0,1977
I-2	0,0522
I-3	0,0374

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIP1 ADP-Glo™ (IC₅₀)
I-4	0,0601
I-5	0,0678
I-6	0,0609
I-7	0,1075
I-8	0,2546
I-9	0,0392
I-10	0,3547
I-11	0,0394
I-12	0,0146
I-13	0,0145
I-14	0,4857
I-15	0,0425
I-16	0,2219
I-17	0,0404
I-18	0,088
I-19	0,0623
I-20	0,0482
I-21	0,0377
I-22	0,0236
I-23	0,0697
I-24	0,0745
I-25	0,082
I-26	0,0164
I-27	0,0432

Пример 16

В этом примере клетки U937 и L929 подвергали воздействию соединений по настоящему изобретению и проводили анализ некроптоза клеток для оценки активности соединений в отношении RIP1 человека и RIP1 мыши.

Клетки U937 и L929 получали из Американской коллекции типовых культур (Манассас, Виргиния, США). Оба типа клеток поддерживали в фазе логарифмического

роста в полной среде RPMI 1640 (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США), дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) при 37°C с 5% CO₂. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 часов в 100 мкл/лунка среды в количестве 10К клеток/лунка в 96-луночных черных планшетах с прозрачным дном Costar (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Хэмпшир, США); клетки U937 высевали в день проведения анализа в 50 мкл/лунка среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария), в количестве 50К клеток/лунка. Среду из 96-луночных планшетов отделяли от клеток L929 и заменяли новой средой 50 мкл/лунка, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение по настоящему изобретению, оцениваемое в данном примере, серийно разводили в DMSO, начиная с 2,5 мМ, в 4-кратных разведениях, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах в 2-х повторностях добавляли по 50 мкл/лунка соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37°C с 5% CO₂ и перед добавлением 10 мкл/лунка 11x TNFα (Peprotech, Роки-Хилл, Нью-Джерси, США) с получением конечной концентрации 2 нг/мл для TNFα. Относительное количество некроптозных клеток определяли люминесцентным методом с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) и посредством анализа жизнеспособности люминесцентных клеток с применением реагента CellTiter-Glo® (Promega, Мэдисон, Висконсин, США), добавленного в соответствии с инструкциями производителя после 18 часов TNFα-стимуляции при 37°C с 5% CO₂. Результаты данного примера сведены в таблице 2. В данном примере подтвердили, что варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, обладают неожиданно сильной активностью в отношении RIP1 человека и RIP1 мыши, что позволяет проводить их оценку на мышинных моделях заболевания *in vivo*. Такие результаты применимы в определении безопасных и эффективных доз для людей.

Таблица 2		
Соединение	L929-CTG- извлечение, L929, TNFα+zVAD (IC₅₀)	U937 Zvad TNF CTG извлечение, U937, TNFα+zVAD (IC₅₀)
I-1	0,5562	0,0123
I-2	0,1244	0,004
I-3	0,2211	0,0007

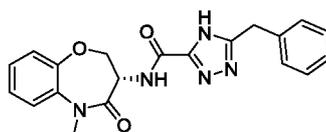
Соединение	L929-CTG- извлечение, L929, TNFa+zVAD (IC₅₀)	U937 Zvad TNF CTG извлечение, U937, TNFa+zVAD (IC₅₀)
I-4	0,2095	0,0032
I-5	0,3589	0,0035
I-6	11,49	0,0273
I-7	2,493	0,0194
I-8	1,487	0,0089
I-9	4,128	0,0111
I-10	7,285	0,0275
I-11	0,4957	0,0121
I-12	5,167	0,0095
I-13	1,833	0,0063
I-14	21,34	0,2197
I-15	5,644	0,0695
I-16	5005	0,7679
I-17	1,862	0,0034
I-18	0,3418	0,003
I-19	0,9041	0,0065
I-20	4,626	0,0068
I-21	0,2673	0,0019
I-22	0,1422	0,0029
I-23	0,2354	0,0021
I-24	0,1044	0,0016
I-25	0,2007	0,0032
I-26	5,586	0,013
I-27	2,679	0,0211

Пример 17

В этом примере проводили анализ на мышинной модели острой гипотермии для оценки способности соединений, раскрытых в данном документе, ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию.

Самок мышей C57BL/6 случайным образом группировали и взвешивали в день 1. В день исследования (день 0) мышам вводили среду-носитель или тестируемый препарат через желудочный зонд. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых средств каждой мыши проводят внутрибрюшинную (IP) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный фактор некроза опухоли альфа человека (TNF-а, 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряли в ноль часов (перед IP-инъекциями) и ежечасно с помощью устройства для измерения температуры, представляющего собой ректальный зонд. Через три (3) часа после IP-инъекций TNF-а и zVAD/FMK мышей умерщвляли путем асфиксии CO₂ и собирали кровь посредством сердечной пункции. Собирали сыворотку и плазму крови для определения уровней цитокинов и соединения соответственно. Отдельные группы мышей (мышей-сателлитов) включали для определения уровней соединения в плазме крови во время введения TNFa/zVAD-FMK.

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (WO 2014/125444), имеющий структуру, проиллюстрированную ниже, использовали в качестве сравнительного соединения и исследовали с использованием такого же протокола анализа. Такое сравнительное соединение характеризовалось лишь 70% ингибированием при 30 мг/кг. Для сравнения, соединение I-5 по настоящему изобретению достигло 81% ингибирования при 15 мг/кг.

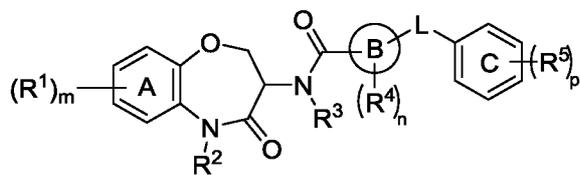


Сравнительное соединение

Ввиду наличия множества возможных вариантов осуществления, к которым могут применяться принципы настоящего изобретения, следует понимать, что иллюстративные варианты осуществления являются лишь предпочтительными примерами и не должны рассматриваться как ограничивающие. Точнее, объем настоящего изобретения определяется нижеизложенной формулой изобретения. Следовательно, авторы настоящего изобретения заявляют в качестве своего изобретения все, что подпадает под объем и сущность данной формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение, характеризующееся формулой



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил;

L представляет собой C₁₋₁₀алифатический линкер;

R¹ представляет собой R^a или R^b, где по меньшей мере одна R¹ представляет собой R^b;

каждая из R² и R³ независимо представляет собой R^a;

каждая R⁴ и каждая R⁵ независимо представляют собой R^a или R^b;

R^a независимо для каждого случая представляет собой H, D, C₁₋₁₀алифатическую или C₁₋₁₀циклоалифатическую группу;

R^b независимо для каждого случая представляет собой галоген или -NR^dR^d, где (i) каждая R^d независимо представляет собой R^a или R^e; или (ii) две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₁₀гетероциклическую группу;

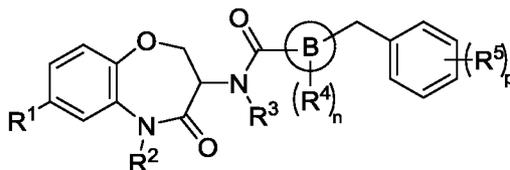
R^e независимо для каждого случая представляет собой -OR^a, -NR^a, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆циклоалкил, или две группы R^e соединены вместе с образованием C₃₋₁₀гетероциклической группы с группой R^b, с которой связаны две группы R^e;

m равняется от 1 до 4;

n равняется 0, 1 или 2; и

p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

2. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, соответствующую формуле



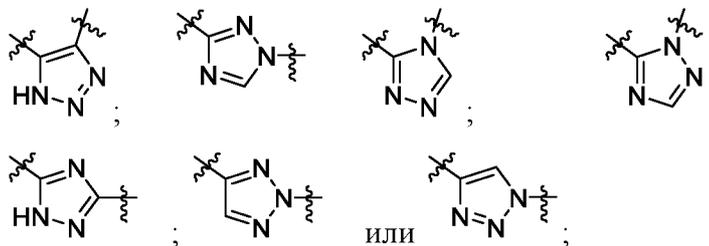
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где кольцо В имеет структуру,



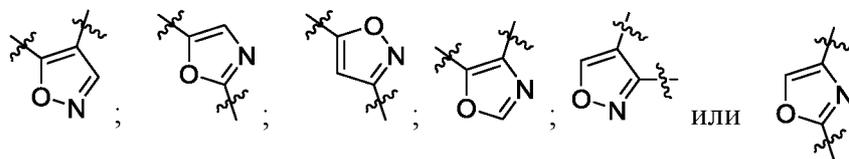
соответствующую формуле , где по меньшей мере один W представляет собой

азот, и каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо В представляет собой триазол, выбранный из



или оксазол, выбранный из



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^5 представляет собой R^a , при этом R^a представляет собой C_1 - C_4 алифатическую группу, или R^5 представляет собой R^b , при этом R^b представляет собой галоген; и/или где R^2 представляет собой R^a , при этом R^a представляет собой C_1 - C_4 алифатическую группу, и R^3 представляет собой R^a , при этом R^a представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 представляет собой R^b , при этом R^b представляет собой $-NR^dR^d$, где две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{3-10} гетероциклическую группу, содержащую две группы R^e , которые соединены вместе с образованием второй C_{3-10} гетероциклической группы.

7. Соединение по п. 6, где вторая C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^e , и C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^d из R^b , образуют спироциклическую группу или бициклическую группу.

8. Соединение по п. 6 или п. 7, где спироциклическая группа содержит по меньшей мере два кольца, при этом первое кольцо и второе кольцо спироциклической группы содержат разное количество атомов углерода, разное количество гетероатомов или и то, и другое, и при этом каждое кольцо спироциклической группы содержит гетероатом в кольце.

9. Соединение по любому из пп. 6-8, где спироциклическая группа содержит по меньшей мере один атом кислорода и по меньшей мере один атом азота.

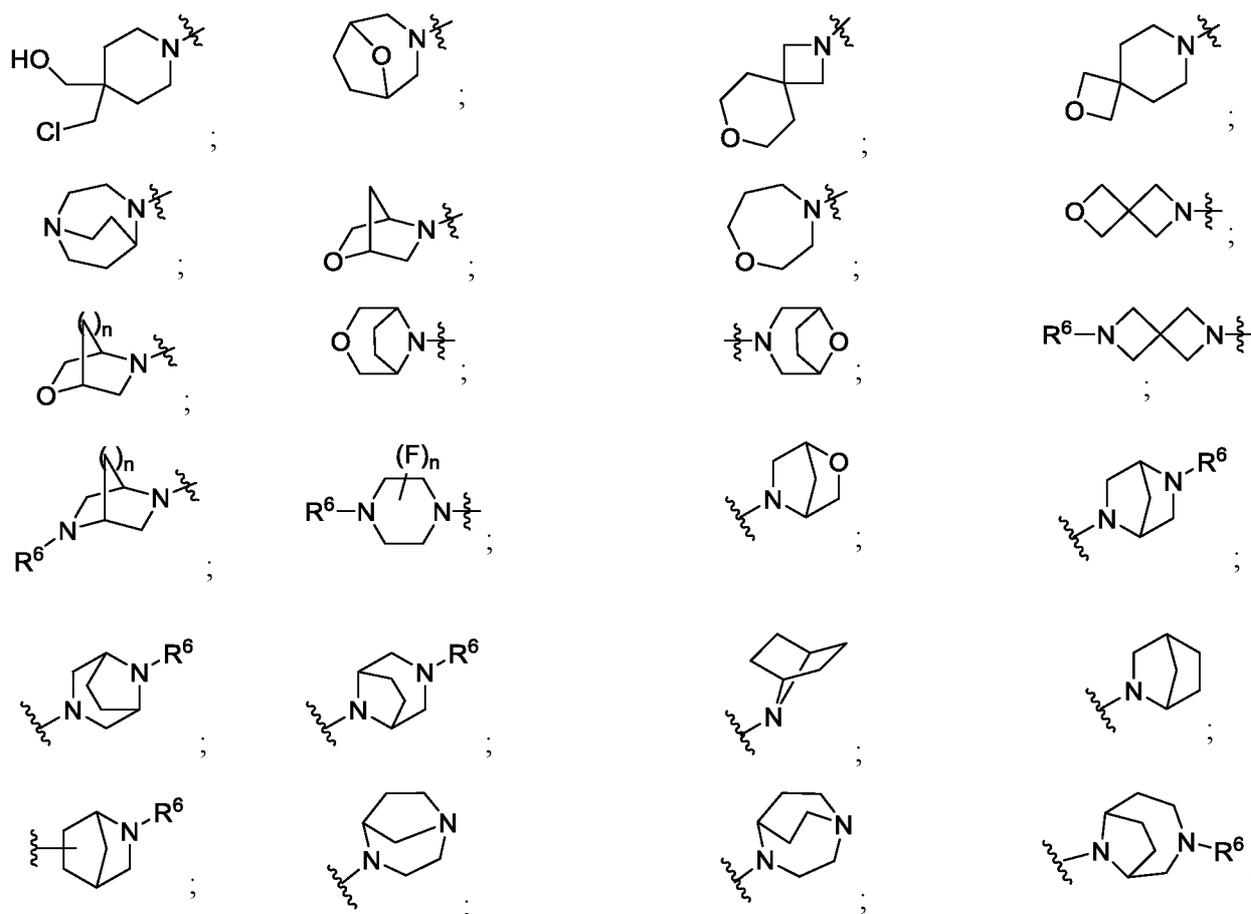
10. Соединение по любому из пп. 6-9, где спироциклическая группа содержит первое кольцо, связанное с атомом углерода соединения, при этом первое кольцо содержит от 3 до 7 атомов, и второе кольцо содержит от 3 до 7 атомов.

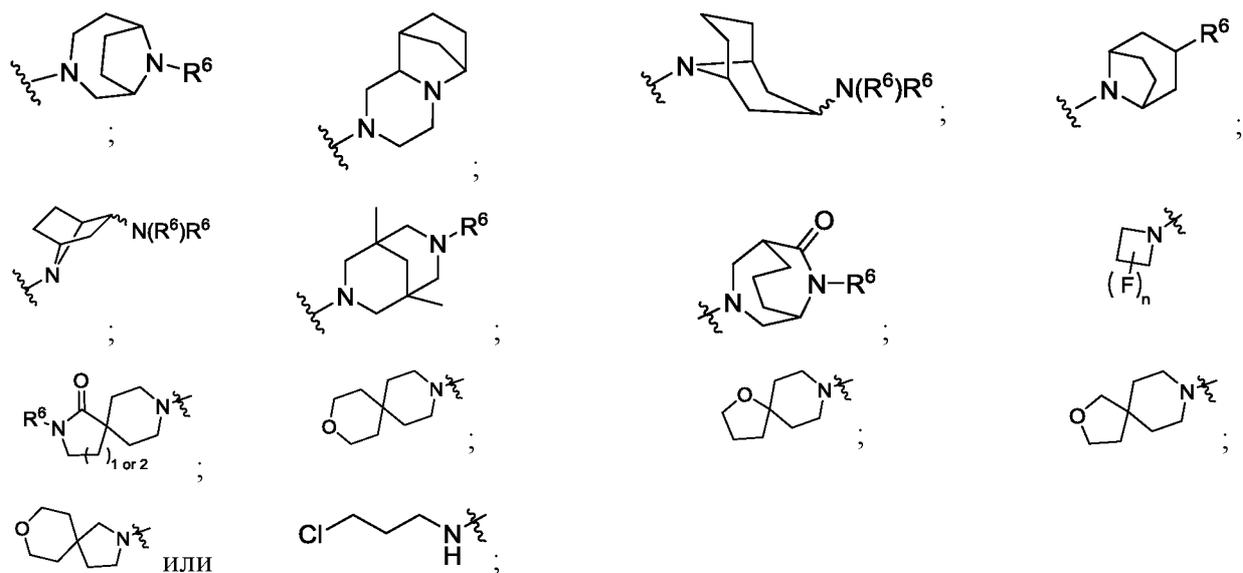
11. Соединение по любому из пп. 6-10, где спироциклическая группа содержит всего больше 7 атомов в спироциклической системе.

12. Соединение по любому из пп. 6-11, где C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^c , и C_{3-10} гетероциклическая группа, образованная двумя группами R^d из R^b , образуют бициклическую группу, и при этом бициклическая группа содержит два или больше гетероатомов в бициклической группе.

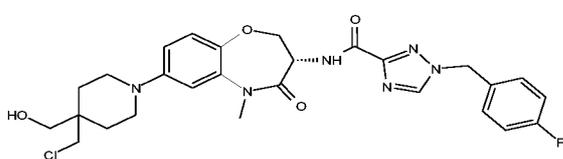
13. Соединение по п. 12, где бициклическая группа представляет собой конденсированную бициклическую группу или мостиковую бициклическую группу, и где бициклическая группа присоединена к фенильной группе кольца А формулы I посредством атома азота бициклической группы.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^1 представляет собой

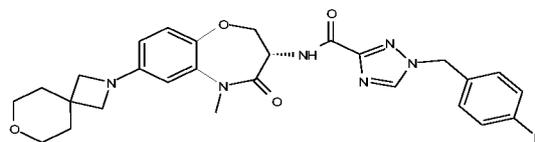




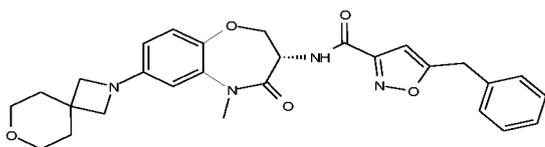
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где соединение выбрано из



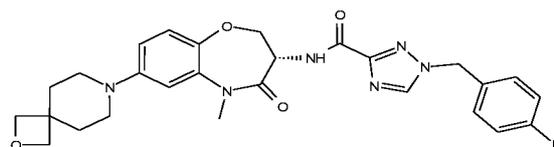
I-1;



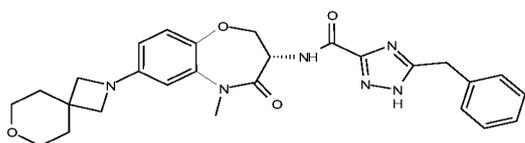
I-2;



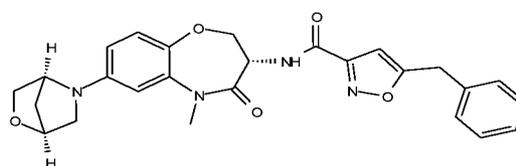
I-3;



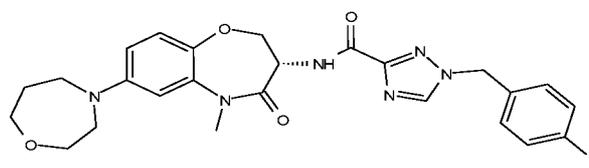
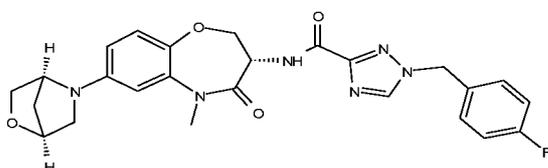
I-4;



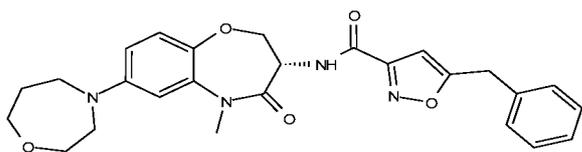
I-5;



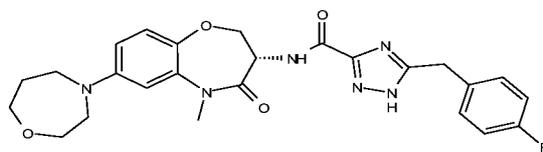
I-6;



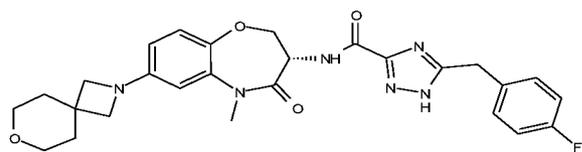
I-7;



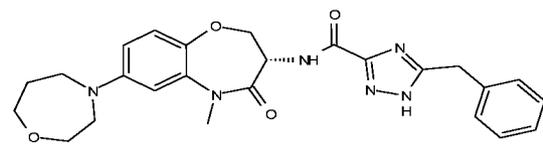
I-8;



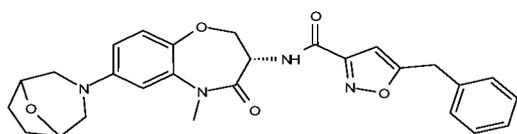
I-9;



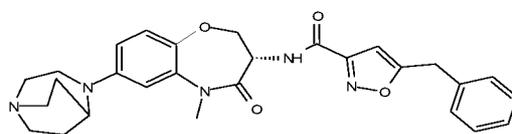
I-10;



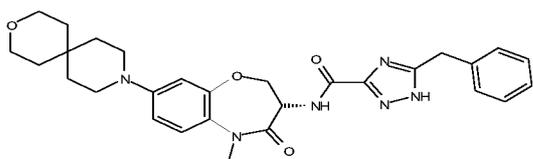
I-11;



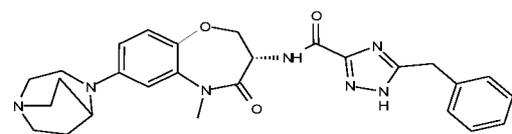
I-12;



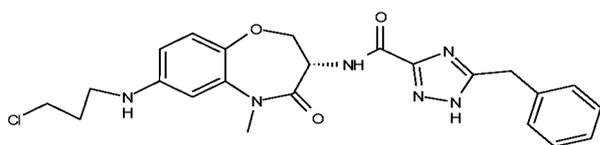
I-13;



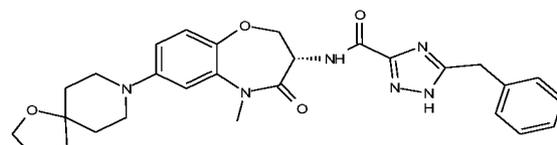
I-14;



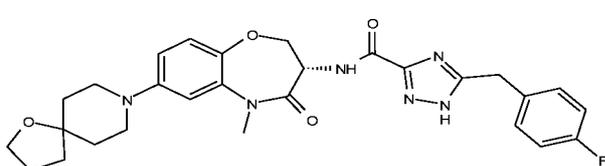
I-15;



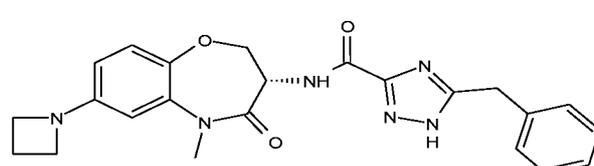
I-16;



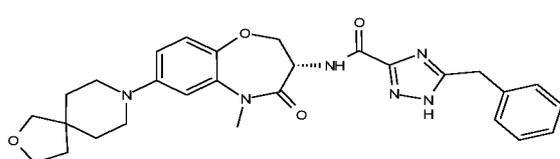
I-17;



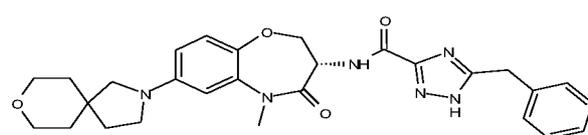
I-18;



I-19;



I-20;

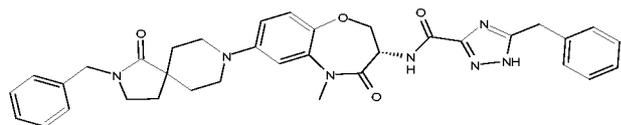


I-21;

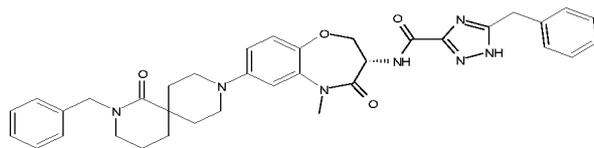


I-22;

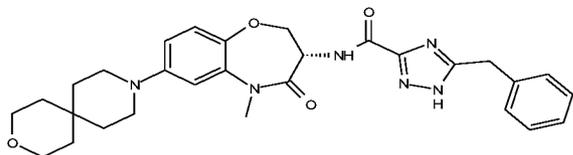




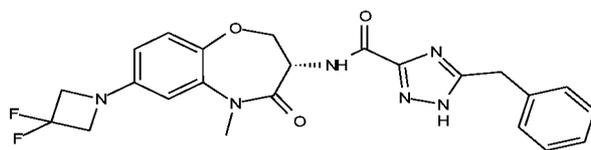
I-23;



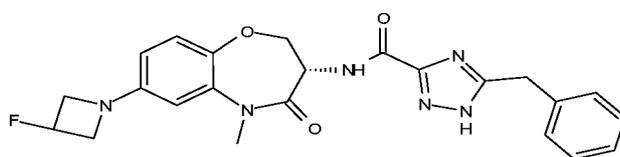
I-24;



I-25;

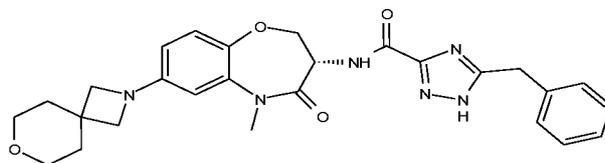


I-26 или



I-27.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где соединение представляет собой



17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15, наполнитель, терапевтическое средство, адъювант или их комбинации.

18. Способ, включающий приведение в контакт взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) с соединением по любому из пп. 1-15 или фармацевтической композицией по п. 17.

19. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства на его основе; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 16; где у субъекта имеется или у него подозревается наличие или развитие заболевания, при этом заболевание представляет собой заболевание с вовлечением взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1).

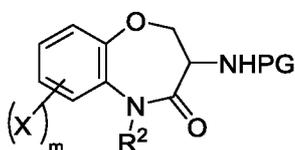
20. Способ получения соединения по любому из пп. 1-15, включающий:

обеспечение реакции сочетания исходного материала, характеризующегося формулой А, с R¹-содержащим реагентом, характеризующимся формулой R¹-H, путем объединения исходного материала и R¹-содержащего реагента с катализатором на основе переходного металла, компонентом-лигандом и растворителем с образованием R¹-функционализированного продукта;

удаление защитной группы с аминогруппы R¹-функционализированного продукта с получением аминосоединения и

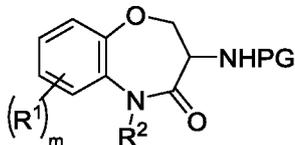
обеспечение образования амидной связи между аминосоединением и участником реакции сочетания, содержащим кислотную группу;

где формула А представляет собой



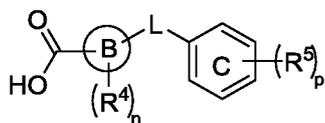
Формула А;

R¹-функционализированный продукт имеет структуру, соответствующую формуле В,



Формула В;

и участник реакции сочетания, содержащий кислотную группу, имеет структуру, соответствующую формуле С,



Формула С; и где

X представляет собой галоген или трифлат;

PG представляет собой защитную группу для аминогруппы;

и каждое из кольца В, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n и p является таким, как указано в п. 1.

21. Способ по п. 20, где образование амидной связи обеспечивают за счет реакции сочетания аминосоединения и участника реакции сочетания, содержащего кислотную группу, в присутствии пропилфосфонового ангидрида и диизопропилэтиламина.