

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290493** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.06.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.09.04**

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 491/107* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

---

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

---

(31) **62/897,223; 62/932,404; 63/001,016;  
63/004,290; 63/004,301; 63/004,319**

(32) **2019.09.06; 2019.11.07; 2020.03.27;  
2020.04.02; 2020.04.02; 2020.04.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/049451**

(87) **WO 2021/046382 2021.03.11**

(71) Заявитель:  
**РИДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Тейлор Ванесса, Бхамидипати  
Сомасекхар (US)**

(74) Представитель:  
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Строкова О.В., Прищепный  
С.В., Джермакян Р.В. (RU)**

---

(57) В заявке раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибиторы рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. Описанные соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.

---

**A1**

**202290493**

**202290493**

**A1**

# СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ RIP1, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке испрашивается приоритет ранее поданной предварительной заявки США № 62/897,223, поданной 6 сентября 2019 г.; 62/932,404, поданной 7 ноября 2019 г.; 63/001,016, поданной 27 марта 2020 г.; 63/004,290, поданной 2 апреля 2020 г.; 63/004,319, поданной 2 апреля 2020 г., и 63/004,301, поданной 2 апреля 2020 г.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

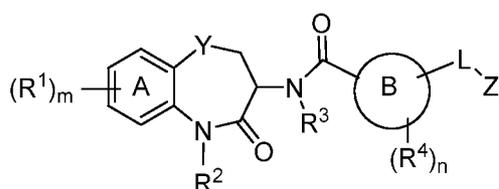
Настоящее описание касается соединений, и способов получения, и применения соединений, например, для ингибирования взаимодействия рецептора с протеинкиназой-1 («RIP1») и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа-1 (обозначаемая в данном документе как «RIP1») принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных и представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета. RIP1 играет центральную роль в регуляции передачи клеточных сигналов, 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, связанные с воспалением и/или некроптозной гибелью клеток.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь Формулу I

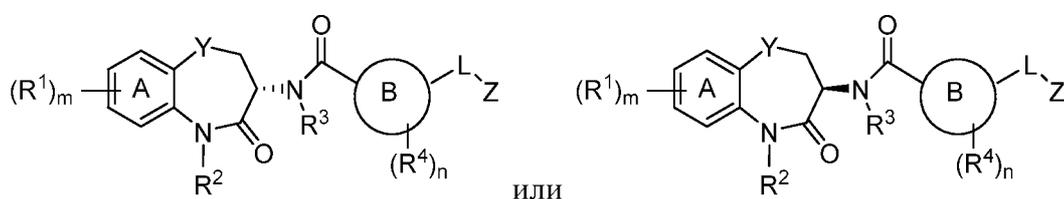


Формула I,

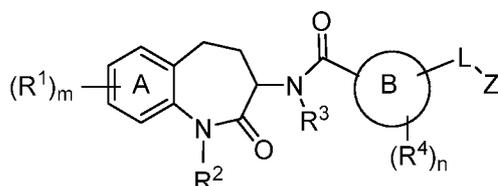
или их фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер. Что касается Формулы I, кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет (a) один, два или три атома азота в кольце, а остальные

атомы в кольце представляют собой углерод; или (б) один или два атома азота и один атом кислорода, при условии, что  $R^1$  представляет собой гетероциклил,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$ , где линкерная группа представляет собой алкинил; L представляет собой связь, гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D; Y представляет собой  $CH_2$ ; Z представляет собой  $C_{1-10}$  алифатическую группу или арил; каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$  группу, где линкер представляет собой связь или  $R^a$  при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D, и  $R^6$  представляет собой гетероциклил,  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ ;  $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;  $R^3$  представляет собой  $R^a$ , каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $R^e$ ;  $R^a$  независимо для каждого случая представляет собой H или D, за исключением вариантов реализации, где L представляет собой  $R^a$ ,  $C_{1-10}$  алифатическую,  $C_{1-10}$  галогеналифатическую,  $C_{5-10}$  ароматическую,  $C_{3-6}$  гетероциклическую или  $C_{3-10}$  спирогетероциклическую группу;  $R^b$  независимо для каждого случая представляет собой  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)C_{1-10}$  алкил замещенный одним или двумя  $NR^dR^d$ , карбоксилем или их комбинацией, и, необязательно, дополнительно замещенный ароматическим фрагментом,  $-SH$ ,  $-O$ -ацил или  $-C(O)NH_2$ ;  $R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ , или  $C_{5-10}$  ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$  или  $C_{3-9}$  гетероциклил;  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{3-6}$  гетероцикл, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{5-10}$  арил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ ;  $C_{5-10}$  гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ; или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл, который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{5-10}$  гетероарил, который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ ;  $R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ ; и  $R^f$  независимо для каждого случая представляет собой -алкил-фосфат,  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две  $R^f$  группы вместе с атомом углерода, связанного с ним обеспечивают  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$  или ацилом; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой пиразолил, пиридирил, пиримидинил или триазолил. Например, когда кольцо В представляет собой пиразолил, пиридирил, пиримидинил или триазолил, L может быть гетероатомом или C<sub>1-10</sub> алифатической группой; Z может представлять собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу или арил; каждый R<sup>1</sup> может представлять собой гетероцикл или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу; R<sup>2</sup> может представлять собой H или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу; R<sup>3</sup> может представлять собой H или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу; каждый R<sup>4</sup> независимо может представлять собой галоген или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу; m может быть 1, 2, 3 или 4; и n может быть 0, 1 или 2. Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что всех стереоизомеры соединений включены в Формулу I, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, имеющие формулу



В дополнительных вариантах реализации соединения может иметь структуру, удовлетворяющую Формуле IA



**Формула IA,**

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

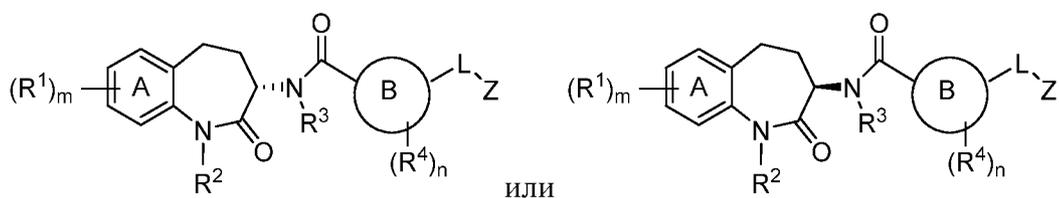
Что касается Формулы IA, кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один, два или три атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод; L представляет собой связь, гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D; Z представляет собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу или арил; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup> группу, где линкер представляет собой связь или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой гетероцикл, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>a</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>a</sup>; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой R<sup>c</sup>; R<sup>a</sup> независимо для каждого случая представляет собой H или D, за исключением вариантов реализации, где L представляет собой R<sup>a</sup>, C<sub>1-10</sub> алифатическую, C<sub>1-10</sub> галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub> ароматическую,

$C_{3-6}$  гетероциклическую или  $C_{3-10}$  спирогетероциклическую группу;  $R^b$  независимо для каждого случая представляет собой  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)C_{1-10}$  алкил, замещенный одним или двумя  $NR^dR^d$ , карбоксилем или их комбинацией, и, необязательно, дополнительно замещенный ароматическим фрагментом,  $-SH$ ,  $-O$ -ацилом или  $-C(O)NH_2$ ;  $R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ , или  $C_{5-10}$  ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ ;

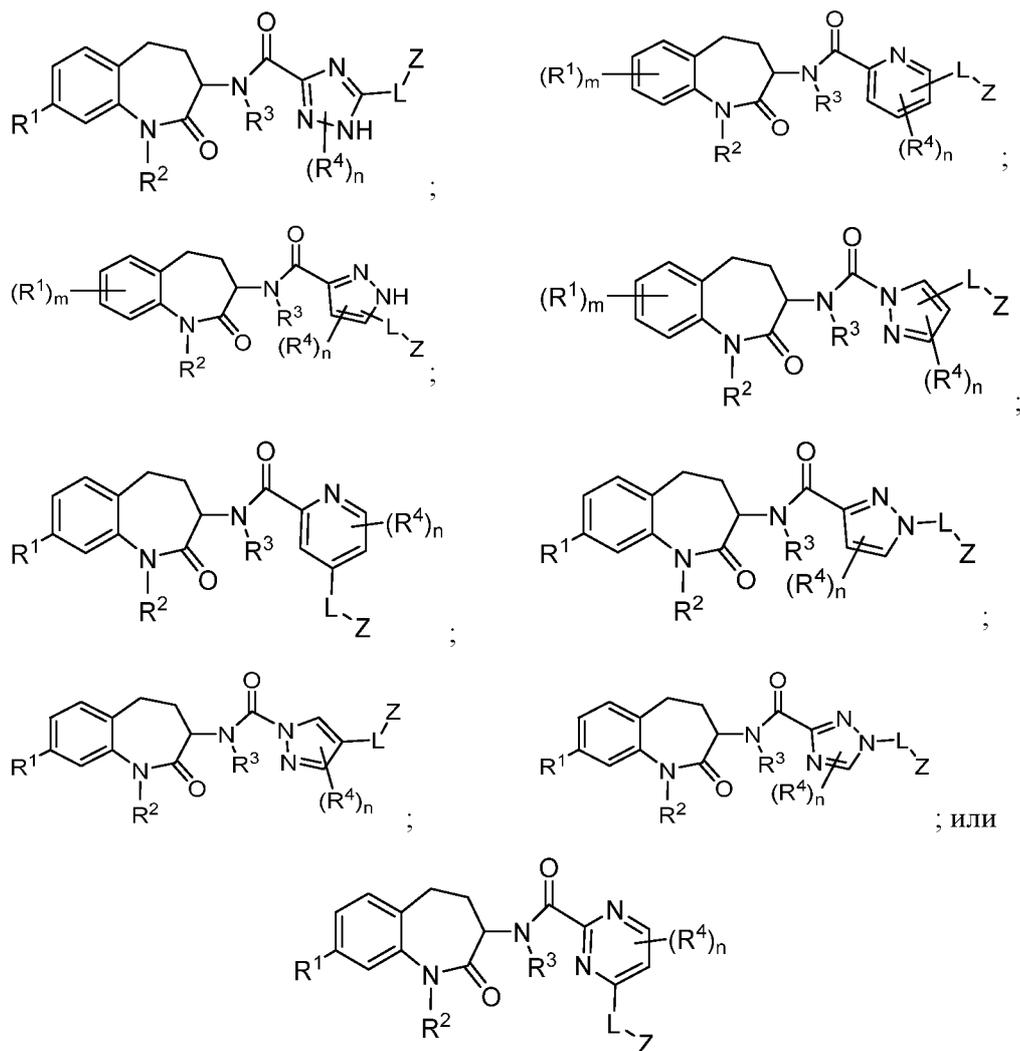
$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой  $H$ ;  $C_{1-6}$  алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$  или  $C_{3-9}$  гетероциклилом;  $C_{3-6}$  циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{3-6}$  гетероцикл, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;

$C_{5-10}$  арил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ ;  $C_{5-10}$  гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ; или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл, который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{5-10}$  гетероарил, который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ ;  $R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ ; и  $R^f$  независимо для каждого случая представляет собой  $-алкил-фосфат$ ,  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^c$ , или две  $R^f$  группы вместе с атомом углерода, связанного с ним обеспечивают  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$  или ацилом;  $m$  равно 1, 2, 3 или 4; и  $n$  равно 0, 1 или 2.

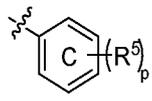
Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что все стереоизомеры соединений включены в Формулу IA, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, имеющие формулы, показанные ниже:



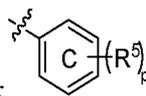
Что касается конкретных иллюстративных вариантов описанных соединений типа пиридина, пиримидина, триазола и пиразола, такие соединения могут иметь формулу, указанную ниже, включая любые и все их стереоизомеры:

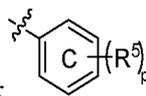


Что касается каждой из предшествующих общих формул, конкретные соединения имеют  $R^2$  и/или  $R^3$  в виде H или  $C_{1-6}$  алкила, такого как метил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, такой как хлор, фтор или метил;  $n$  равно 0, 1 или 2;  $L$  представляет собой гетероатом, такой как кислород, или  $C_{1-10}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкил, такой как  $-CH_2-$ ; и  $Z$  представляет собой арил или  $C_{3-6}$  циклоалкил.

Для конкретных соединений  $Z$  представляет собой , где каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^e$  и  $p$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. Например, каждый  $R^5$  независимо может представлять собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, такой как фтор или метил.  $Z$  также может представлять собой  $C_{1-6}$  алкил, такой как метил; или циклоалкил, такой как циклобутил или циклопентил. В некоторых вариантах реализации группа  $-L-Z$  представляет собой фенокси, 4-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-метилфенокси или бензил.





С<sub>3-6</sub> циклоалкил); или арильную группу, такую как ; R<sup>1</sup> представляет собой галоген, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup> группу, где линкер представляет собой R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не является H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой R<sup>a</sup>; R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой R<sup>c</sup>; R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов реализации, где L представляет собой R<sup>a</sup>), С<sub>1-10</sub> алифатическую группу (например, С<sub>1-10</sub> алкил, С<sub>2-10</sub> алкенил, С<sub>2-10</sub> алкинил или С<sub>3-6</sub> циклоалкил), С<sub>1-10</sub> галогеналифатическую группу, С<sub>5-10</sub> ароматическую группу или С<sub>3-6</sub> гетероциклическую группу; R<sup>b</sup> независимо для каждого случая представляет собой -ОН, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)ОН, -C(O)OR<sup>c</sup> или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>c</sup> независимо для каждого случая представляет собой С<sub>1-10</sub> алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), С<sub>2-10</sub> алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), С<sub>2-10</sub> алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), С<sub>3-6</sub> циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>) или С<sub>5-10</sub> ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой H; С<sub>1-6</sub> алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); С<sub>3-6</sub> циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); С<sub>3-6</sub> гетероциклическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); С<sub>5-10</sub> арил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>); С<sub>5-10</sub> гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют С<sub>3-9</sub> гетероцикл (который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>) или С<sub>5-10</sub> гетероарил (который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>); R<sup>e</sup> независимо для каждого случая представляет собой галоген, С<sub>1-6</sub> алкил, С<sub>2-10</sub> алкенил, С<sub>2-10</sub> алкинил, С<sub>1-6</sub> галогеналкил, С<sub>3-6</sub> циклоалкил, С<sub>5-10</sub> гетероарил или -OR<sup>a</sup>; R<sup>f</sup> независимо для каждого случая представляет собой R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>e</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе с атомом углерода, связанного с ним обеспечивают С<sub>3-6</sub> циклоалкильную группу (которая может быть замещена одним или несколькими R<sup>e</sup>), или С<sub>3-10</sub> гетероцикл (который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>); m равно 1-4, например 1, 2, 3 или 4; n равно 0, 1 или 2; p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и введение соединения или композиции субъекту, имеющему заболевание, связанное с рецептором, взаимодействующим с протеинкиназой-1 (RIP1).

Примеры заболеваний, которые можно лечить в соответствии с этим вариантом реализации способа, включают заболевания или расстройства, связанные с воспалением, некроптозом или тем и другим. В некоторых вариантах реализации заболевания, которые необходимо лечить соединениями по настоящему изобретению, представляют собой воспалительные или иммунорегуляторные расстройства, включая аутоиммунные и

пролиферативные расстройства. В некоторых вариантах реализации заболевание, которое лечат соединениями настоящего изобретения, выбирают из амиотрофического латерального склероза (АЛС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, множественного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, аллергии на пыльцу, обратимого обструктивного заболевания дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, наследственной бронхиальной астмы, приобретенной бронхиальной астмы, пылевой астмы, хронической или застарелой астмы, астмы пожилых людей и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергического заболевания, хронического обструктивного заболевания легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, заболевания телец Леви, диабетической невропатии, полиглутаминового (полиQ) заболевания, болезни Фара, болезни Менке, болезни Вильсона, прионового расстройства, деструктивных расстройств костей, таких как заболевание резорбции кости, заболевание костей, связанное с множественной миеломой, доброкачественной опухоли, пролиферативных расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных расстройств кожи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, мультиформного дерматита, эритемы, линейного IgA-буллезного дерматита, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, альвеолярного отростка, костной ткани, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, адипоза, эозинофильного фасцита, акне, очаговой алопеции, алопеции у мужчин, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, конической роговицы, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, глазной пузырчатки, язвы Мурена, склерита, синдрома Фогтана-Коянаги-Харада, гематологических расстройств, гемобластозы, лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, ABC-диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого

миелоидного лейкоза (ОМЛ), DLBCL, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Буркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, миелодиспластического синдрома (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмоцитомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, расстройств, обусловленных IL-1, расстройств, обусловленных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как JAK резистентные к ингибиторам злокачественные новообразования и злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу, например, резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу ХЛЛ и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы; сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язвы желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, интерлейкин-1 конвертирующий фермент-ассоциированный синдром связанный с лихорадкой, периодического синдрома ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, NEMO-дефицитного синдрома, дефицита NOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, болезни накопления лизосом, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезнь Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, накопления свободной сиаловой кислоты у детей, дефицита ювенильной гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита алисосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественного дефицита сульфатазы, болезни Нимана-Пика, нейрональной цероидной липофусцинозы, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией, и CMV ретинита, такого как ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и сердечные состояния,

такие как реперфузионная ишемия; аллергии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронического обструктивного заболевания легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, индуцированной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, панкреатической  $\beta$ -клеточной болезни; заболеваний, характеризующихся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориатического артрита и других артритных состояний, церебральной малярии, хронического воспалительного заболевания легких, силикоза, легочного саркоидоза, фиброза легкого, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгии вследствие инфекции, образование келоидов, образования рубцовой ткани, лихорадки, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИДа, АРК или злокачественные новообразования, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, атеросклероза, синдрома аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемии при инсульте, органной гипоксии, гиперплазии сосудов, реперфузионного поражения сердца и почек, ишемически-реперфузионного поражения органов, возникающего при консервации, трансплантации или ишемической болезни, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксидазасинтаза-2, обыкновенной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, обыкновенной лейкопатии, фотоаллергической чувствительности, ишемически-реперфузионного повреждение, ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов Паркинсон-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного паралича, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферической нейропатии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующего заболевания, ювенильного идиопатического артрита с системным началом (ЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургической

операции, острой почечной недостаточности (ОПП), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, постинфекционного аутоиммунного заболевания, ревматической лихорадки, постинфекционного гломерулонефрита, системной склеродермии, нарушения мозгового кровообращения (CVA), хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита основного модуляторного гена F-каппа-B (также известный как ИКК гамма или ИККG)), злокачественного новообразования паренхиматозных органов, болезни накопления лизосом, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения почек, катаракты, сидероза, пигментной дистрофии сетчатки, дегенерации сетчатки, отслоения сетчатки, старческой дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, индуцированного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС, инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионального энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионального илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, дистрофии Конне-Рода, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, нейропатии зрительного нерва, окклюзии антральной артерии сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва (например, передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва или задняя ишемическая нейропатия зрительного нерва), компрессионной нейропатии зрительного нерва, инфильтративной нейропатии зрительного нерва, травматической невропатии зрительного нерва, митохондриальной нейропатии зрительного нерва (например, нейропатия зрительного нерва Лебера), оптической нейропатии, вызванной диетой, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза,

субарахноидального кровоизлияния, перинатальной травмы головного мозга, субклинической травмы головного мозга, травмы спинного мозга, аноксически-ишемического повреждения головного мозга, ишемии головного мозга, фокальной ишемии головного мозга, глобальной ишемии головного мозга и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного перитонеальным диализом (ПДЖ) и связанные с ПД побочные эффекты, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, обструкции, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, иммунной комплексной нефропатии, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, урологического рака, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечников, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухоли головного мозга (например, карцинома головного мозга, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитомы у взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеального выпота, злокачественного плеврального выпота, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, рака желудка, рака яичников, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичка, рака мочевого тракта, рака пищевода, рака гортани, рака кожи, рака кости, рака щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, рака толстой кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитомы, миксоидного рака, круглоклеточного рака, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака пищевода, карциномы, карциномы полости рта, рака вульвы, рака коры надпочечников, опухолей, продуцирующих АСТН, и лейкемии, респираторных инфекционных вирусов, таких как вирус гриппа, риновирус, корона-вирус, вирус парагриппа, вирус RS, аденовирус, реовирус и им подобные), опоясывающего герпеса, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериального инфекционного заболевания, такого как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, MRS A, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, ахондроплазии,

остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекция печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного аноксией, вирусного гепатита В, гепатита ни-А/ни-В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсичности ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, поздней печеночной недостаточности, «острой хронической» печеночной недостаточности, хронического заболевания почек, повреждения/травмы почек, повреждения/травмы почек, вызванного нефритом, повреждения/травмы почек, вызванного трансплантацией почки, повреждения/травмы почек, вызванного хирургическим вмешательством, повреждения/травмы почек, вызванного введением нефротоксичных препаратов, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, HCMV-инфекции, СПИДа, рака, старческого слабоумия, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболевания, вызванного загрязнением окружающей среды, старения, гипобаропатии, заболевания, вызванного выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарствами или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного легочным кислородом или лекарствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, костного метаболизма, остеолитического заболевания костей, посттравматических операций на костях, постпротезной хирургии суставов, постпластической хирургии костей, постдентальной хирургии, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака костей, хрупких бляшек, расстройства, окклюзионного расстройства, стеноза, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, закупорки артерий, образования аневризмы, образования посттравматической аневризмы, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, Базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунная ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимойто, тяжелой миастении, болезни холодových и теплых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилоартрит.

Вышеупомянутые и другие цели и признаки настоящего описания станут более очевидными из следующего подробного описания.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

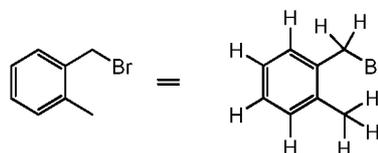
### **I. Обзор терминов**

Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего раскрытия настоящего описания и как руководство для специалистов в данной области техники при практическом применении настоящего описания. Формы единственного числа относятся к одному или нескольким, если контекст явно не указывает иное. Термин «или» относится к одному элементу из указанных альтернативных элементов или комбинации двух или более элементов, если в контексте явно не указано иное. Используемый в данном документе термин «содержит» означает «включает». Таким образом, «содержащий А или В» означает «включая А, В или А и В» без исключения дополнительных элементов.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, проценты, температуры, время и т.д., используемые в описании или формуле изобретения, следует понимать, как измененные термином «около». Соответственно, если явно или неявно не указано иное, указанные численные параметры являются приблизительными, которые могут зависеть от искомым желаемых свойств и/или пределов обнаружения при стандартных условиях/методах испытаний. При прямом и явном отличии вариантов реализации от обсуждаемого предшествующего уровня техники номера вариантов реализации не являются приблизительными, если слово «около» не указано явно.

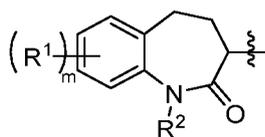
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится настоящее описание. Несмотря на то, что при реализации или исследовании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Когда изображаются или описываются химические структуры, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода включают водород, так что каждый углерод соответствует валентности, равной четырем. Например, в структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Девять атомов водорода изображены в правой структуре.



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

Если группа R изображена как «плавающая» в кольцевой системе, как, например, с  $\text{R}^1$  в группе:



затем, если не указано иное, заместитель R (например,  $\text{R}^1$  выше) может располагаться на любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь с символом « $\sim$ » до тех пор, пока формируется стабильная структура.

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



где, в этом примере, y может быть больше, чем один, предполагая, что каждый заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или явно определенный водород в кольце; тогда, если не указано иное, два R могут находиться на одном и том же углероде.

Простой пример, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила на углероде изображенного кольца («кольцевой» углерод). В другом примере два R на одном и том же углероде, включая тот же самый углерод, могут быть включены в кольцо, таким образом создавая структуру спироциклического кольца («спироциклическая» группа).

Используемый в данном документе термин «**замещенный**» относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине «замещенный

арил $C_{1-8}$  алкил» замещение может происходить в части « $C_{1-8}$  алкила», части «арила» или обеих частях арил $C_{1-8}$  алкильной группы.

«Замещенный», когда он используется для модификации определенной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и, возможно, два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены одинаковыми или разными группами-заместителями, как определено ниже. В конкретном варианте реализации группа, фрагмент или заместитель могут быть замещены или незамещены, если прямо не определено как «незамещенный» или «замещенный». Соответственно, любая из указанных здесь групп может быть незамещенной или замещенной, если контекст не указывает иное или конкретная структурная формула не исключает замены. В конкретных вариантах реализации заместитель может быть или не быть явно определен как замещенный, но все же предполагается, что он необязательно замещен. Например, «алифатическая» или «циклическая» часть может быть незамещенной или замещенной, но «незамещенная алифатическая» или «незамещенная циклическая» не замещена.

«Заместители» или «группы заместителей» для замещения одного или нескольких атомов водорода на насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте могут быть, если не указано иное,  $-R^{60}$ , галоген,  $=O$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-N(R^{80})_2$ , галогеналкил, пергалогеналкил,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3^-M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^-M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2^-M^+$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-C(NR^{70})(R^{80})_2$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2^-M^+$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2^-M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  и  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , где  $R^{60}$  представляет собой  $C_{1-10}$  алифатическую, гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, обычно  $C_{1-6}$  алифатическую группу, более типично  $C_{1-6}$  алкил, где  $R^{60}$  необязательно может быть замещен; каждый  $R^{70}$  независимо для каждого случая представляет собой водород или  $R^{60}$ ; каждый  $R^{80}$  независимо для каждого случая представляет собой  $R^{70}$  или, альтернативно, две группы  $R^{80}$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно включает от 1 до 4 одинаковых или различных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет замещение  $R^{70}$ , такое как замещение H или  $C_{1-3}$  алкилом; 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  $^+N(R^{60})_4$ ; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина или ион

аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как  $[Ca^{2+}]_{0,5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0,5}$  или  $[Ba^{2+}]_{0,5}$  (нижний индекс «0,5» означает, например, что один из противоионов для такого двухвалентного ионы щелочноземельных металлов могут быть ионизированной формой соединения по настоящему изобретению, а другой типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров  $-N(R^{80})_2$  включает  $-NH_2$ ,  $-NH$ -алкил,  $-NH$ -пирролидин-3-ил,  $N$ -пирролидинил,  $N$ -пиперазинил,  $4N$ -метил-пиперазин-1-ил,  $N$ -морфолинил и тому подобное. Любые два атома водорода на одном углероде также могут быть заменены, например, на  $=O$ ,  $=NR^{70}$ ,  $=N-OR^{70}$ ,  $=N_2$  или  $=S$ .

Замещающими группами для замены атомов водорода на ненасыщенных атомам углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, являются, если не указано иное,  $-R^{60}$ , галоген,  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^+M^+$ ,  $-N(R^{80})_2$ , пергалогеналкил,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3-M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_3-M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ ,  $-PO_3^{-2}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2-M^+$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2-M^+$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2-M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  и  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , где  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  и  $M^+$  определены ранее. В независимом варианте заместители не являются  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$  или  $-S^+M^+$ .

Замещающие группы для замены атома водорода на атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота не, если не указано иное,  $-R^{60}$ ,  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^+M^+$ ,  $-N(R^{80})_2$ , пергалогеналкил,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-SO_3-M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OSO_3-M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ ,  $-PO_3^{-2}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  и  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , где  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  и  $M^+$  имеют указанные выше значения.

В одном варианте реализации замещенная группа имеет по меньшей мере один заместитель вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, такой как 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах реализации, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, присутствие таких замещенных заместителей ограничена тремя, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или

фрагменте, включающем первую группу, которая является заместителем второй группы, которая сама является заместителем третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, включающей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не являются замещенными.

Любая группа или фрагмент, определенные в настоящем документе, могут быть связаны с любой другой частью раскрытой структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно специалисту в данной области техники, например, путем рассмотрения правил валентности, сравнения с иллюстративными видами и/или с учетом функциональности, если связь группы или фрагмента с другой частью структуры прямо не указана или не подразумевается контекстом.

«**Ацил**» относится к группе  $-C(O)R$ , где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

Типичные ацильные фрагменты включают, но не ограничиваются ими,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)$ 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.

«**Алифатический**» относится к группе или фрагменту, в основном основанном на углеводородах. Алифатическая группа или фрагмент могут быть ациклическими, включая **алкильные**, **алкенильные** или **алкинильные** группы (а также алкиленовые, алкениленовые или алкиниленовые группы), их циклическими вариантами, такими как **циклоалифатические** группы или фрагменты, включая **циклоалкил**, **циклоалкенил** или **циклоалкинил**, и дополнительно включая компоновки с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и изомеры положения. Если специально не указано иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода ( $C_{1-25}$ ); например, от одного до пятнадцати ( $C_{1-15}$ ), от одного до десяти ( $C_{1-10}$ ), от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех атомов углерода ( $C_{1-4}$ ) для ациклической алифатической группы или часть, или от трех до пятнадцати ( $C_{3-15}$ ), от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) или от трех до четырех ( $C_{3-4}$ ) атомов углерода для циклоалифатической группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если прямо не указано как «незамещенная алифатическая группа» или «замещенная алифатическая группа». Алифатическая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями (до двух заместителей на каждый углерод метилена в алифатической цепи, или до одного заместителя на каждый углерод двойной связи  $-C=C-$

в алифатической цепи, или до одного заместителя для атома углерода концевой метиновой группы).

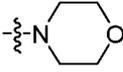
«**Низшая алифатическая группа**» относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода ( $C_{1-10}$ ), например, от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех ( $C_{1-4}$ ) атомов углерода; или от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), например, от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) атомов углерода для низшей циклоалифатической группы.

«**Алкокси**» относится к группе  $-OR$ , где  $R$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В некоторых примерах  $R$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу. Метокси ( $-OCH_3$ ) и этокси ( $-OCH_2CH_3$ ) являются типичными алкоксигруппами. В замещенном алкокси  $R$  представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в раскрытых в данном документе соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как  $-OCF_2H$ .

«**Алкоксиалкил**» относится к группе  $-алкил-OR$ , где  $R$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу;  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$  представляет собой иллюстративную алкоксиалкильную группу.

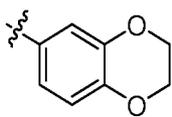
«**Алкил**» относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, имеющей от 1 до по меньшей мере 25 ( $C_{1-25}$ ) атомов углерода, более типично от 1 до 10 ( $C_{1-10}$ ) атомов углерода, например, от 1 до 6 ( $C_{1-6}$ ) атомов углерода. Алкильная группа может быть замещена или незамещена. Этот термин включает в себя, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил ( $CH_3$ ), этил ( $-CH_2CH_3$ ), н-пропил ( $-CH_2CH_2CH_3$ ), изопропиловый ( $-CH(CH_3)_2$ ), н-бутил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), изобутил ( $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ), втор-бутил ( $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ), трет-бутил ( $-C(CH_3)_3$ ), н-пентил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) и неопентил ( $-CH_2C(CH_3)_3$ ).

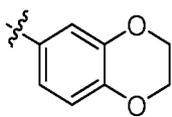
«**Амино**» относится к группе  $-NH_2$ ,  $-NHR$  или  $-NRR$ , где каждый  $R$  независимо выбран из  $H$ , алифатической, гетероалифатической, ароматической, включая как арил, так и гетероарил, или гетероциклоалифатической группы, или двух групп  $R$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, в которых две группы  $R$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо  $-(CH_2)_{2-5}-$ , необязательно прерываемое одной или двумя группами гетероатомов, такими как  $-O-$  или  $-N(R^g)$ , такие

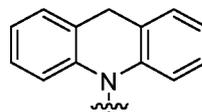
как в группах  и  где R<sup>g</sup> представляет собой R<sup>70</sup>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup> или -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>.

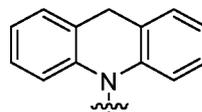
«Амид» относится к группе -N(R)ацил, где R представляет собой водород, гетероалифатическую или алифатическую группу, такую как алкил, в частности C<sub>1-6</sub> алкил.

«Ароматический» относится к циклической сопряженной группе или группе, состоящей, если не указано иное, из 5-15 атомов в кольце, имеющей одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец, в 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. Обычно количество π-электронов вне плоскости соответствует правилу Хюккеля (4n + 2). Точка присоединения к исходной структуре обычно осуществляется через ароматическую часть конденсированной кольцевой системы.



Например,  . Однако в некоторых примерах контекст или прямое раскрытие могут указывать на то, что точка присоединения проходит через неароматическую часть



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

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей, если не указано иное, от 6 до 15 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, в 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 является гетероарильной, а не арильной. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

«**Аралифатическая**» относится к арильной группе, присоединенной к основному компоненту через алифатическую часть. Аралифатические группы включают аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

«**Карбоксил**» относится к  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

«**Карбоксами́д**» относится к  $-\text{C}(\text{O})\text{амино}$ .

«**Карбоксиловый эфир**» или «**карбоксиэфир**» относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

«**Карбоксилат**» относится к  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$  или ее солям.

«**Циано**» относится к группе  $-\text{CN}$ .

«**Циклоалифатическая**» относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (*например*, циклогексил) или несколько колец, например, в конденсированной, мостиковой или спироциклической кольцевой системе или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатическую часть системы множественных колец. Циклоалифатический включают насыщенные и ненасыщенные системы, включая **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 указано иное, циклоалифатическая группа может быть замещенной или незамещенной. Примеры циклоалифатических групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

«**Гало**», «**галогенид**» или «**галоген**» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

«**Галоалкил**» относится к алкильной части, замещенной одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных фрагментов включают  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$  и  $-\text{CF}_3$ .

«**Гетероалифатический**» относится к алифатическому соединению или группе, имеющая по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, *то есть*, по меньшей мере один атом углерода из алифатического соединения или группы, включающей по меньшей мере два атома углерода, заменен атомом, имеющим по меньшей мере одну неподелённую пару электронов, обычно азот, кислород, фосфор, кремний или сера. 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 ароматической группе или фрагменту, имеющему, если не указано иное, от 5 до 15 атомов в кольце, включающем по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильная группа или фрагмент может содержать одно кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопиразолил или пиразолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагменты могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, гетероарильная группа или фрагмент могут быть замещены или незамещены.

«Гетероциклил», «гетероцикло» и «гетероцикл» относятся как к ароматическим, так и к неароматическим кольцевым системам и, более конкретно, относятся к стабильной кольцевой системе, состоящей из трех-пятнадцати членов, содержащей по меньшей мере один атом углерода и, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один, такой как от одного до пяти, гетероатомов. Гетероатом(ы) может быть атомом(ами) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклическая группа может быть моноциклической группой или может содержать несколько колец, например, в бициклической или трициклической системе колец, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой полициклический фрагмент может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и любые атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклической части могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что азоты, в частности, но не исключительно те, которые определены как кольцеобразные ароматические азоты, включают их соответствующую форму N-оксида, хотя это не определено явно как таковое в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен в качестве другого соединения по настоящему изобретению, если это прямо не исключено или исключено контекстом. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероцикл включает **гетероарильные** фрагменты и **гетероалициклические** или **гетероциклоалифатические** фрагменты, которые представляют собой частично или полностью насыщенные гетероциклические кольца. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пуринил хиноксалинил, хинолинил,

изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолинил, имидазолинил дигидропиридинил, тетрагидропиридинили, пиридинили, пиразинили, пиримидинили, пиридазинили, оксазолили, оксазолинили, оксазолидинили, триазолили, изоксазолили, изоксазолидинили, морфолинили, тиазолили, тиазолинили, тиазолидинили, изотиазолили, хинуклидинили, изотиазолидинили, индолили, изоиндолили, индолинили, изоиндолинили, октагидроиндолили, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензим идазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиелиил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

«Гидроксил» относится к группе  $-OH$ .

«Нитро» относится к группе  $-NO_2$ .

«Фосфат» относится к группе  $-OP(O)(OR')_2$ , где каждый  $-OR'$  независимо представляет собой  $-OH$ ;  $-O$ -алифатический, такой как  $-O$ -алкил или  $-O$ -циклоалкил;  $-O$ -ароматический, включая как  $-O$ -арил, так и  $-O$ -гетероарил;  $-O$ -аралкил; или  $-OR'$  представляет собой  $-O^+M^+$ , где  $M^+$  представляет собой противоион с одним положительным зарядом. Каждый  $M^+$  может быть ионом щелочного металла, таким как  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$ ; ион аммония, такой как  $^+N(R'')_4$ , где  $R''$  представляет собой  $H$ , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как  $[Ca^{2+}]_{0,5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0,5}$  или  $[Ba^{2+}]_{0,5}$ . Фосфоноксиалкил относится к группе -алкилфосфата, такой как, например,  $-CH_2OP(O)(OH)_2$ , или его соли, такой как  $-CH_2OP(O)(O^+Na^+)_2$ , и (((диалкоксифосфорил)окси)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоноксиалкильной группы, такой как, например,  $-CH_2OP(O)(O\text{-трет-бутил})_2$ .

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

Фосфоноалкил относится к группе -алкилфосфоната, такой как, например,  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  или  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$ , и ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такой как, например,  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$ .

«Пациент» или «Субъект» в целом могут относиться к любому живому существу, но чаще относятся к млекопитающим и другим животным, в частности к людям. Таким образом, раскрытые способы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. Используемый в данном документе эксципиент может быть включен в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Эксципиенты можно использовать, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции. Эксципиенты могут включать, но не ограничиваются ими, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, энтеросолюбильные покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, скользящие вещества, сорбенты, консерванты, носители или наполнители. Эксципиенты могут представлять собой крахмалы и модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин Е TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлоза, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонная кислота, натрий цитрат, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, крахмалгликолят натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

«Адьювант» представляет собой компонент, модифицирующий действие других агентов, обычно активного ингредиента. Адьюванты часто представляют собой фармакологические и/или иммунологические агенты. Адьювант может модифицировать действие активного ингредиента за счет усиления иммунного ответа. Адьювант может также действовать как стабилизирующий агент для препарата. Примеры адьювантов включают, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия,

мертвые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адъюванты, такие как полный адъювант Фрейнда или неполный адъювант Фрейнда.

**«Фармацевтически приемлемый носитель»** относится к эксципиенту, который представляет собой носитель или носитель, такой как суспензионная добавка, солубилизирующая добавка или аэрозольная добавка. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>o</sup> Издание (2005), включенное в настоящий документ посредством ссылки, описывает иллюстративные композиции и составы, подходящие для фармацевтических целей доставки одной или нескольких терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов.

В общем, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные растворы солей, водный раствор декстрозы, глицерин и т.п. в качестве носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы быть подходящим для введения субъекту (например, путем парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям вводимые фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты и рН-буферные агенты и т.п., например, ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

**«Фармацевтически приемлемая соль»** относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными различных органических и неорганических противоионов, известных специалистам в данной области, и включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда молекула содержит основную функциональность, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. «Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований при образовании с кислотными партнерами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с различными фармацевтически приемлемыми кислотами, включая, без ограничения, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная

кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие 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, бензолсульфо кислота, изетионовая кислота, метансульфо кислота, этансульфо кислота, *n*-толуолсульфо кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и т.п. «Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», полученных из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие 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 т.п. Примерами органических оснований являются 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 в качестве ссылки). В конкретных раскрытых вариантах реализации соединения могут представлять собой формиат, трифторацетат, гидрохлорид или натриевую соль.

**«Эффективное количество»** по отношению к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточной для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В конкретных вариантах реализации «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для ингибирования RIP1; вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, субъекте или пациенте; для лечения определенного расстройства или заболевания; для улучшения или устранения одного или нескольких его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или расстройства. Количество

соединения, которое составляет «эффективное количество», может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, состояния заболевания и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т.п. понятен специалисту в данной области техники.

«**Пролекарство**» относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением биологически активного соединения или соединения, более биологически активного, чем исходное соединение. Трансформация *in vivo* может происходить, например, путем гидролиза или ферментативной конверсии. Обычные примеры фрагментов пролекарства включают, но не ограничиваются ими, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по данному описанию включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности алкиловые сложные эфиры (например, C<sub>1-6</sub> алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты пролекарства включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> или его соль, где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые эфиры и арилалкиловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от около одного до около шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых примерных вариантов соединений согласно настоящему описанию могут быть получены в соответствии с обычными способами. Подробное обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the 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 в качестве ссылки для всех целей.

«**Сольват**» относится к комплексу, образованному комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим растворителем, неорганическим растворителем или их смесью. Примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалифатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; вода; и их комбинации. Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах в сочетании с

растворителями, фармацевтически приемлемыми или нет, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, раскрытых в настоящем документе, входят в объем раскрытых в данном документе вариантов реализации.

«**Сульфаниламид**» относится к группе или фрагменту  $-SO_2$ амино или  $-N(R)$ сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

«**Сульфанил**» относится к группе или  $-SH$ ,  $-S$ -алифатической,  $-S$ -гетероалифатической,  $-S$ -ароматической (включая как  $-S$ -арил, так и  $-S$ -гетероарил).

«**Сульфинил**» относится к группе или фрагменту  $-S(O)H$ ,  $-S(O)$ алифатической,  $-S(O)$ гетероалифатической или  $-S(O)$ ароматической (включая как  $-S(O)$ арил, так и  $-S(O)$ гетероарил).

«**Сульфонил**» относится к группе:  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ алифатической,  $-SO_2$ гетероалифатической,  $-SO_2$ ароматической (включая как  $-SO_2$ арил, так и  $-SO_2$ гетероарил).

«**Лечение**» или «**терапия**», как используется в данном документе, относится к лечению интересующего заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности человека, страдающего интересующим заболеванием или состоянием, и включает в качестве примера, но без ограничения:

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, когда такой пациент или субъект предрасположен к состоянию, но у него еще не было диагностировано его наличие;

(ii) ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение или замедление его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, вызывая ослабление симптома или регрессию заболевания или состояния или его симптома; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

Используемые в данном документе термины «заболевание» и «состояние» могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретное заболевание или состояние может не иметь известного возбудителя (так что этиология еще не определена) и, следовательно, не может быть определено, все же признается болезнью, но только как нежелательное состояние или синдром, когда клиницисты идентифицируют более или менее специфический набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не предназначены для включения недопустимых моделей замещения (например, метил, замещенный 5

атомами фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознаются специалистом в данной области техники.

Специалисту в данной области понятно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые раскрытые соединения могут включать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера, некоторые раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая энольную форму, кетоформу и их смеси. Поскольку различные названия соединений, формулы и чертежи соединений в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники будет понятно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси этих различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, могут быть разделены для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с использованием методов, известных специалистам в данной области, особенно с учетом настоящего изобретения. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридиновые кольца, бифенильные группы и т.п., также возможны атропоизомеры, которые также конкретно включены в состав соединений по настоящему изобретению.

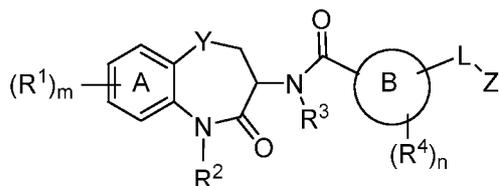
В любых вариантах реализации любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении, или в конкретной группе или части соединения, могут быть заменены дейтерием или тритием. Таким образом, группа алкилов включает дейтерированные алкилы, в которых от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода может быть заменен дейтерием. Например, этил относится как к  $C_2H_5$ , так и к  $C_2H_5$ , где от 1 до 5 атомов водорода заменены дейтерием, например, в  $C_2D_xH_{5-x}$ .

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

### **A. Соединения**

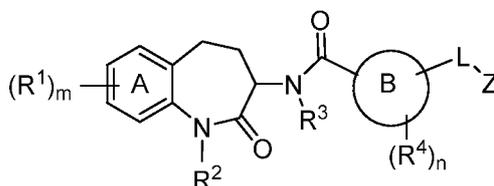
В настоящем документе раскрыты соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые применимы для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах реализации соединения представляют собой селективные ингибиторы киназы. Например, типовые соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3 или как RIP2, так и RIP3.

В некоторых вариантах реализации соединение по настоящему изобретению имеет структуру согласно Формуле I.



**Формула I**

или его фармацевтически приемлемая соль. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения в рамках Формулы I также включают стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или их пролекарства, если не указано иное. В дополнительных вариантах реализации соединение может иметь структуру в соответствии с Формулой IA.



**Формула IA,**

Что касается Формул I и IA, кольцо B представляет собой гетероарил и может быть моноциклическим гетероарилом. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один, два или три атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один или два атома азота и один атом кислорода, при условии, что R<sup>1</sup> представляет собой гетероциклил, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup>, где линкерная группа представляет собой алкинил. В независимом варианте реализации кольцо B не представляет собой триазол, триазин или гетероарил, содержащий кольцевой атом кислорода или серы, такой как оксазол, тиазол или изоксазол. В другом независимом варианте реализации кольцо B не является

триазином или гетероарилом, содержащим кольцевой атом кислорода или серы, таким как оксазол, тиазол или изоксазол. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой пиразолил или триазол, а в других конкретных вариантах реализации кольцо В представляет собой пиридинил или пиримидинил. В частности, в отношении Формулы I, Y представляет собой CH<sub>2</sub>.

Каждый R<sup>1</sup> независимо может быть галогеном, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup> группой, где линкер представляет собой связь или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой гетероцикл, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>.

R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>a</sup>. И R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>a</sup>.

Если он присутствует, каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой R<sup>c</sup>.

L представляет собой связь, гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D.

Z представляет собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу или арил.

m равно 1, 2, 3 или 4, и n равно 0, 1 или 2.

R<sup>a</sup> независимо для каждого случая представляет собой H или D, за исключением вариантов реализации, где L представляет собой R<sup>a</sup>, C<sub>1-10</sub> алифатическую, C<sub>1-10</sub> галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub> ароматическую, C<sub>3-6</sub> гетероциклическую или C<sub>3-10</sub> спирогетероциклическую группу.

R<sup>b</sup> независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub> алкил, замещенный одним или двумя NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, карбоксилем или их комбинацией, и, необязательно, дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH<sub>2</sub>.

R<sup>c</sup> независимо для каждого случая представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub> алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub> алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub> ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>.

R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup> или C<sub>3-9</sub> гетероциклилом; C<sub>3-6</sub> циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>3-6</sub> гетероцикл, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>5-10</sub> арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>; C<sub>5-10</sub> гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub> гетероцикл, который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub> гетероарил, который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>.

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ .

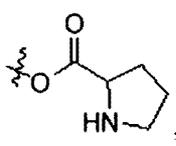
И  $R^f$  независимо для каждого случая представляет собой алкил-фосфат,  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две  $R^f$  группы вместе с атомом углерода, связанного с ним, обеспечивают  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или несколькими  $R^e$  или ацилом.

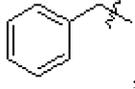
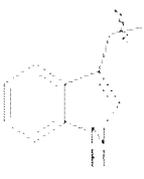
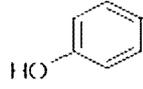
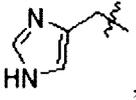
В некоторых вариантах реализации Формулы I и/или Формулы IA кольцо B представляет собой пиразолил, пиридинил, пиримидинил или триазолил; L представляет собой гетероатом или  $C_{1-10}$  алифатическую группу; Z представляет собой  $C_{1-10}$  алифатическую группу или арил; каждый  $R^1$  представляет собой гетероциклил или  $C_{1-10}$  алифатическую группу;  $R^2$  представляет собой H или  $C_{1-10}$  алифатическую группу;  $R^3$  представляет собой H; каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-10}$  алифатическую группу; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации каждый  $R^1$  независимо представляет собой гетероциклил, незамещенную  $C_{1-10}$  алифатическую группу или  $C_{1-10}$  алифатическую группу, замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из -ОН, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероциклила, amino, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила,  $-OC(O)NH(C_{1-4}$  алкил)-амино,  $-OC(O)R^8$  или  $-OC(O)(CHR^9)_2CO_2H$ . Фрагмент  $-OC(O)-R^8$  происходит от аминокислоты, где  $-OC(O)-$  фрагмент  $-OC(O)-R^8$  соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а  $R^8$  включает  $-N(R^{10})_2$  или азотсодержащий неароматический гетероциклил, где  $R^{10}$  представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты. И каждый  $R^9$  независимо представляет собой H или -О-ацил.

Что касается фрагмента  $-OC(O)-R^8$ , азотсодержащий неароматический гетероциклил может представлять собой 5- или 6-членный ненасыщенный азотсодержащий гетероциклил, например, пирролидинил. Аминокислота может быть любой аминокислотой, такой как встречающаяся в природе аминокислота, и может быть аминокислотой, выбранной из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина. Специалисту в данной области техники будет понятно, что когда аминокислота содержит один или несколько хиральных центров, рассматриваются все энантиомеры, диастереомеры и/или их смеси. Например, аминокислота может представлять собой L-

аминокислоту, D-аминокислоту или их смесь. В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой L-аминокислоту. И в некоторых вариантах реализации

-OC(O)-R<sup>8</sup> представляет собой -OC(O)CH(NH<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>, , или -OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, где R<sup>11</sup> представляет собой боковую цепь аминокислоты, и/или может представлять собой H, -CH<sub>3</sub>, изопропил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)Et, -

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, , , , -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)(NH)NH<sub>2</sub>, , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H.

Кроме того, относительно R<sup>1</sup>, хотя бы один R<sup>1</sup> может представлять собой 8-12-членный спирогетероцикл или C<sub>1-10</sub> алкин. C<sub>1-10</sub> алкин может иметь один или два заместителя. Один заместитель может быть OH. В некоторых вариантах реализации один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или фосфат, и/или в некоторых вариантах реализации один заместитель представляет собой -OC(O)-R<sup>8</sup>.

В некоторых вариантах реализации m равно 1, 2 или 3 и может быть равно 1 или 2, а в некоторых вариантах реализации m равно 1.

R<sup>2</sup> может представлять собой H или C<sub>1-6</sub> алкил, такой как метил.

R<sup>3</sup> может представлять собой H или C<sub>1-6</sub> алкил, и в некоторых вариантах реализации R<sup>3</sup> представляет собой H.

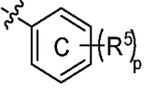
Каждый R<sup>4</sup> независимо может представлять собой галоген, такой как F, Br, Cl или I, или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу, такую как C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

В некоторых вариантах реализации n равно 0, а в других конкретных вариантах реализации n равно 1.

Также в отношении Формулы I и/или Формулы IA или IB, L представляет собой связь, гетероатом, или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не может быть H или D. L может быть кислородов или C<sub>1-10</sub> алкилом, таким как C<sub>1-6</sub> алкил, более конкретно метиленом (-CH<sub>2</sub>-)

или . Z представляет собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу или арил. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой C<sub>3-6</sub> циклоалкил, такой как циклобутил или

циклопентил, или C<sub>1-6</sub> алкил, такой как метил. В других вариантах реализации Z

представляет собой , где каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой R<sup>e</sup>, и p

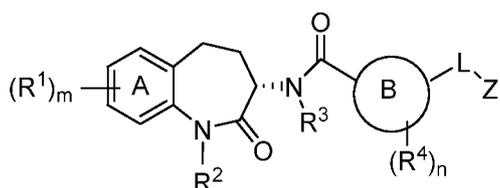
равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В таких вариантах реализации каждый R<sup>5</sup> независимо может представлять собой галоген или C<sub>1-6</sub> алкил, такой как метил или фтор. В некоторых

вариантах реализации p равно 1 или 2, но в других вариантах реализации p равно 0. И в некоторых вариантах реализации группа -L-Z представляет собой фенокси, 4-

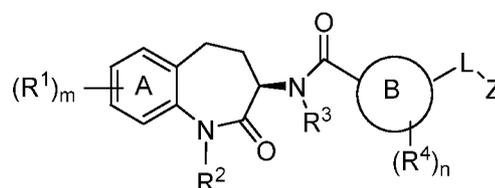
фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-

метилфенокси или бензил.

В некоторых вариантах реализации Формулы I и/или Формулы IA соединение может иметь структуру согласно формулам IA-1 или IA-2, приведенным ниже.

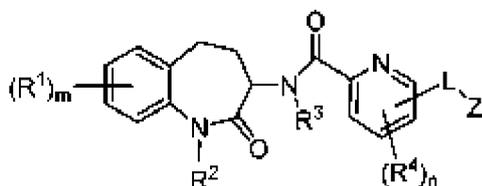


**Формула IA-1**

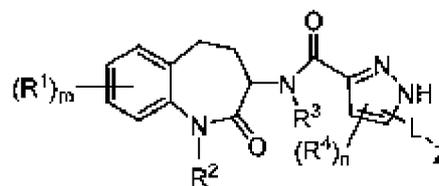


**Формула IA-2**

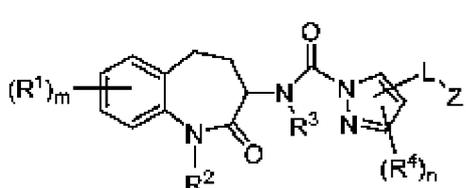
В некоторых вариантах реализации соединение может иметь структуру согласно одной или нескольким из следующих формул:



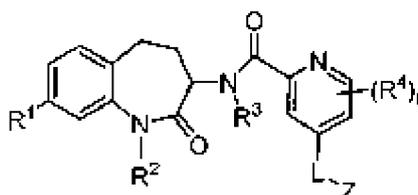
**Формула IA-3**



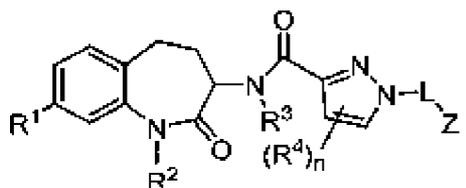
**Формула IA-4**



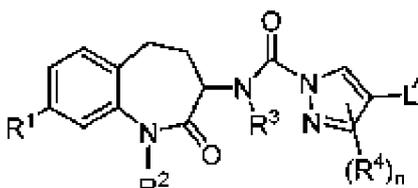
**Формула IA-5**



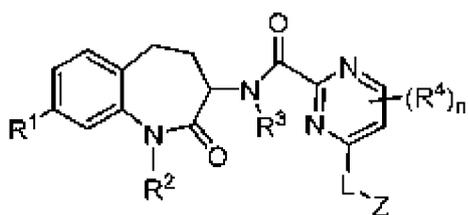
**Формула IA-6**



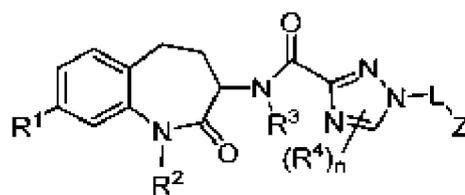
**Формула IA-7**



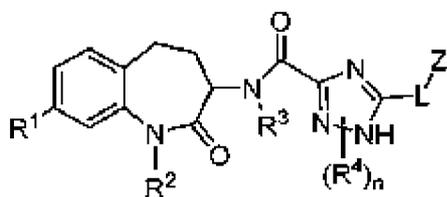
**Формула IA-8**



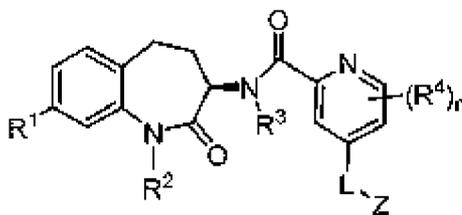
Формула IA-9



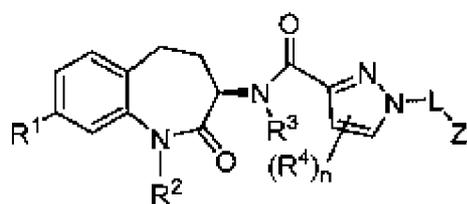
Формула IA-10



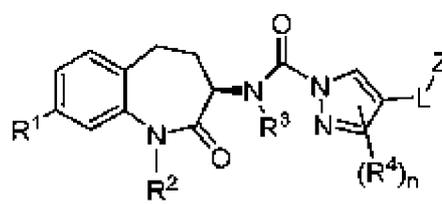
Формула IA-11



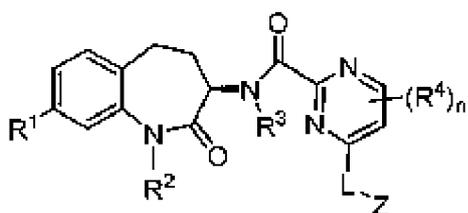
Формула IA-12



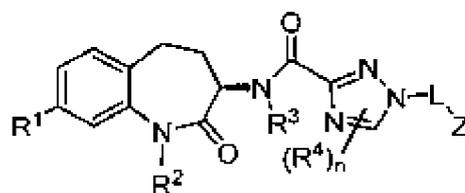
Формула IA-13



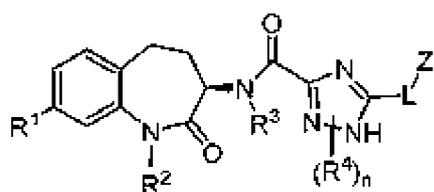
Формула IA-14



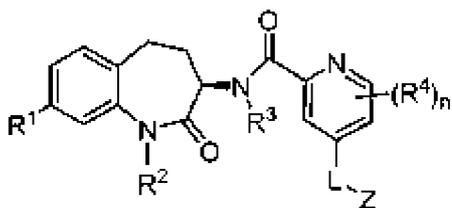
Формула IA-15



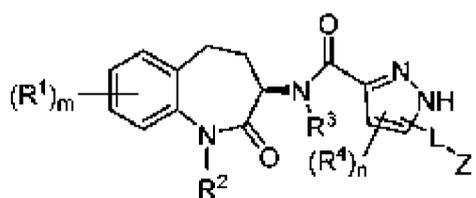
Формула IA-16



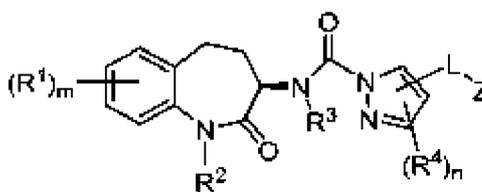
Формула IA-17



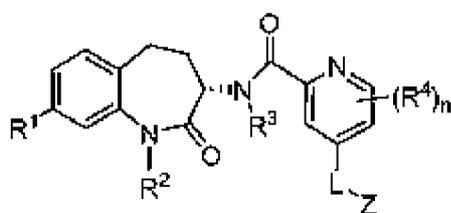
Формула IA-18



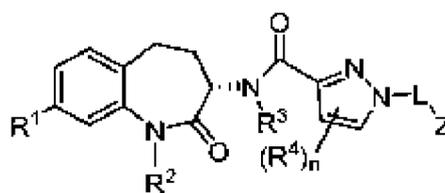
Формула IA-19



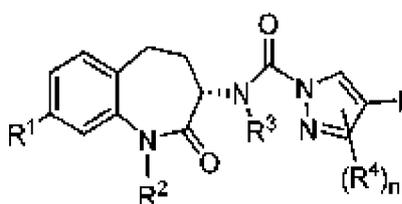
Формула IA-20



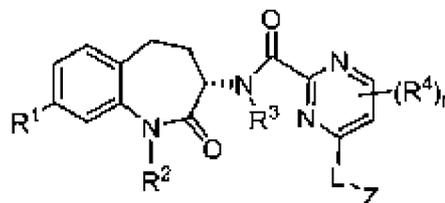
Формула IA-21



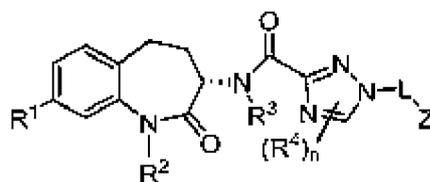
Формула IA-22



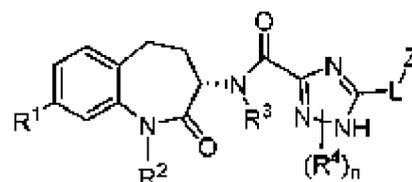
Формула IA-23



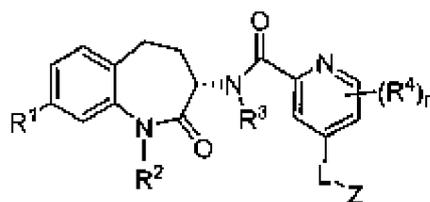
Формула IA-24



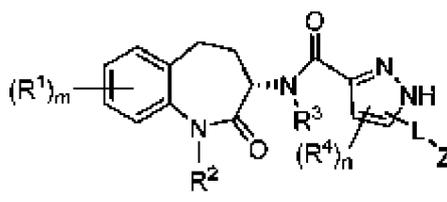
Формула IA-25



Формула IA-26

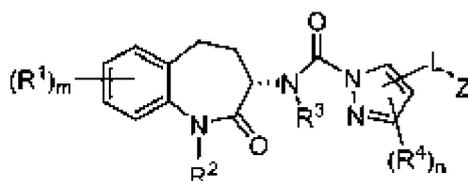


Формула IA-27



Формула IA-28

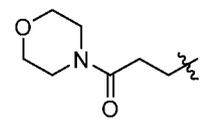
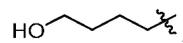
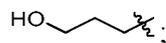
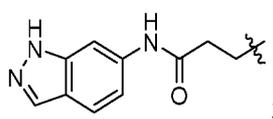
, или

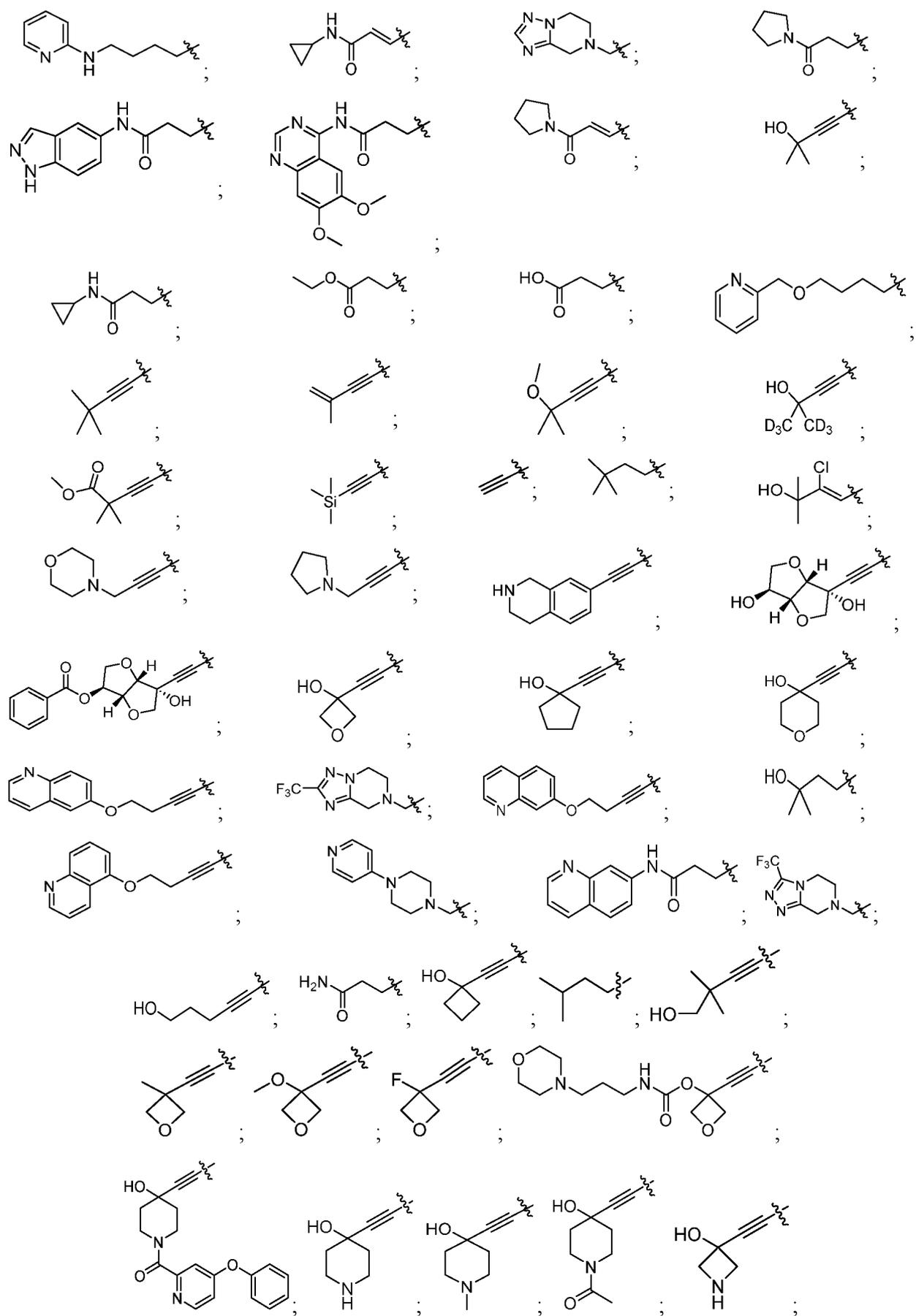


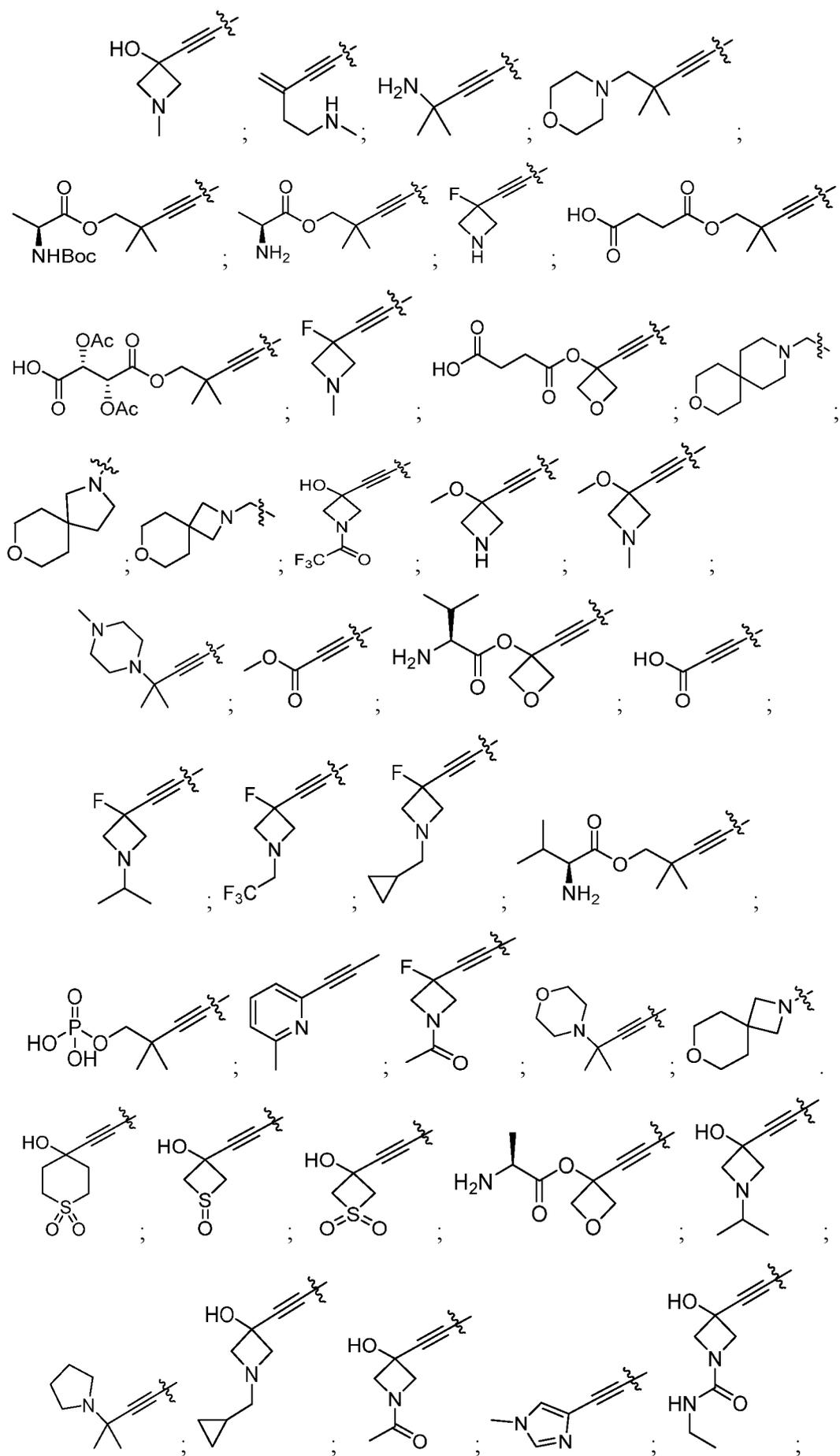
Формула IA-29

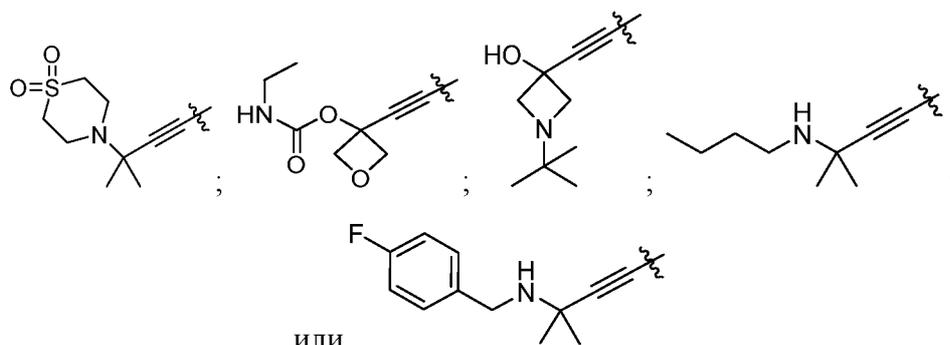
Что касается формул с IA-1 по IA-29, кольцо В, L, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m и n, если они присутствуют, являются такими, как определено в настоящем документе для Формулы I и/или Формулы IA.

В любом из приведенных выше вариантов реализации, касающихся Формулы I, Формул IA и/или от IA-1 до IA-29, R<sup>1</sup> может быть выбран из любого из следующих:

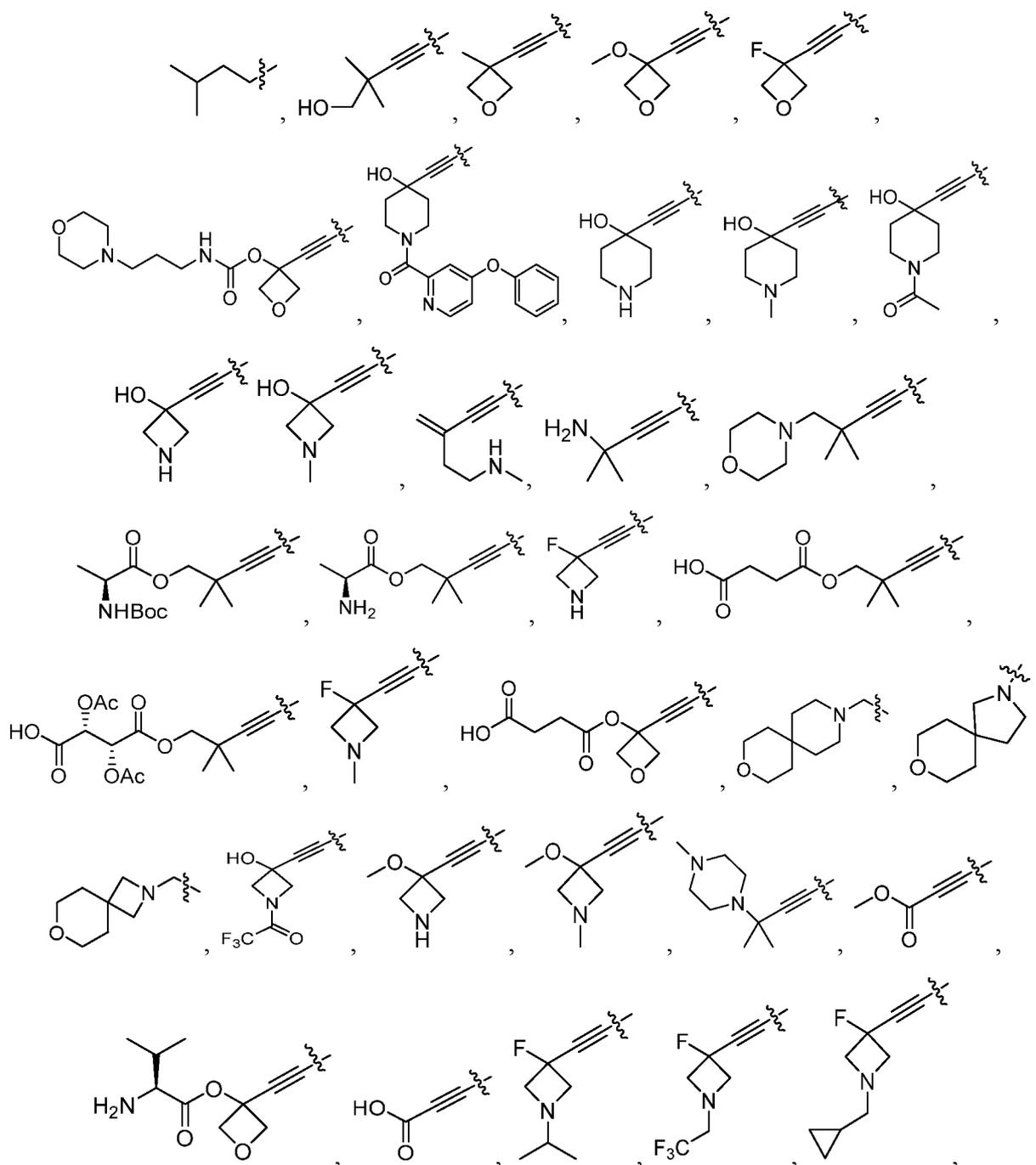


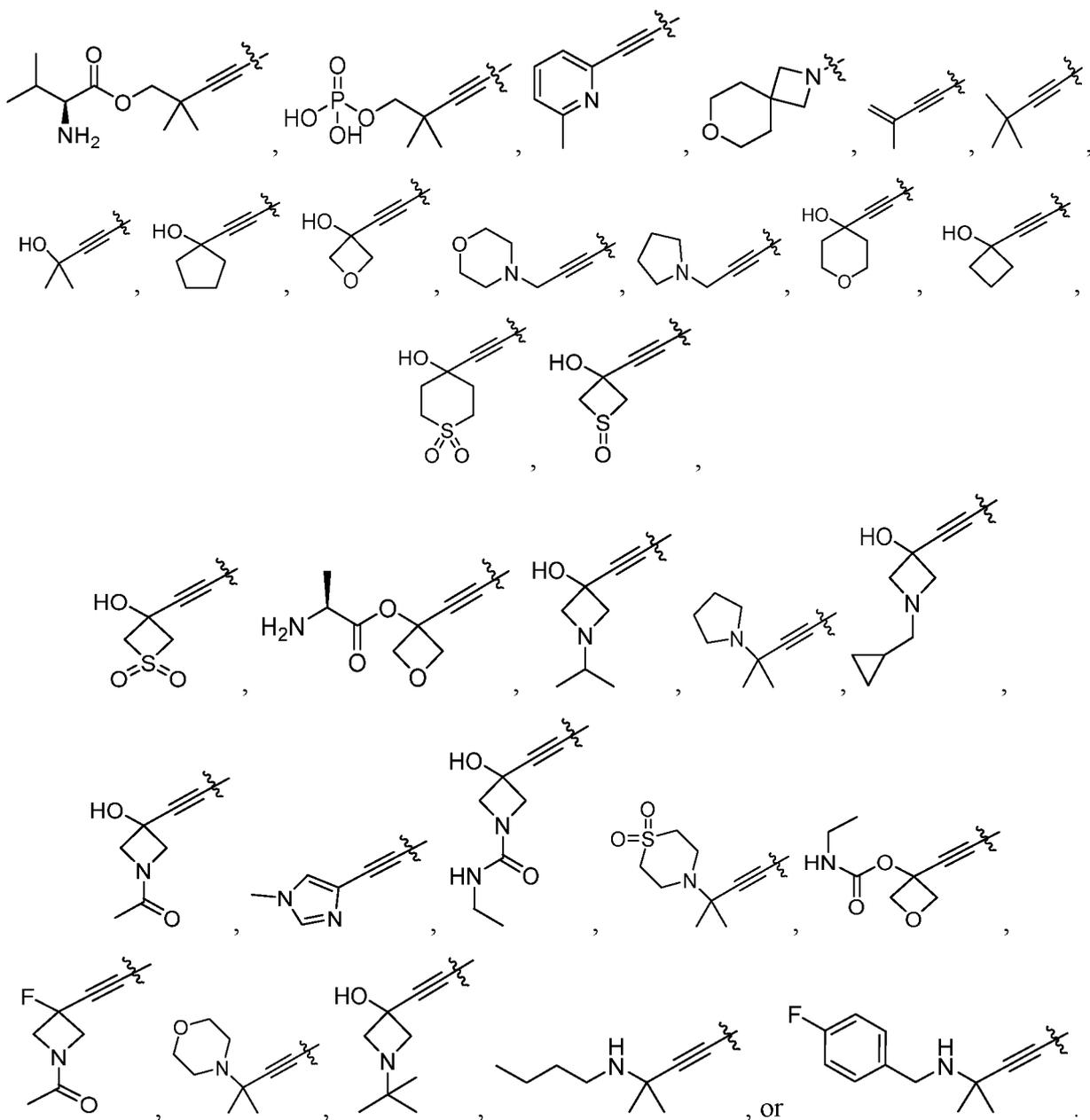




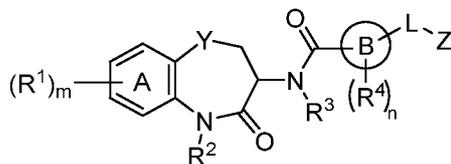


И в некоторых вариантах реализации Формулы I, Формулы IA и/или Формул с IA-1 по IA-29 R<sup>1</sup> может быть выбран из любого из следующих:





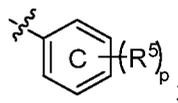
В других вариантах реализации Формулы I



**Формула I,**

- кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;
- L представляет собой связь, гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D;
- Y представляет собой CH<sub>2</sub>;
- Z представляет собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу (такую как C<sub>1-10</sub> алкил,

C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил); или



R<sup>1</sup> представляет собой галоген, -C≡CH, или -линкер-R<sup>6</sup> группу, где линкер представляет собой R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не является H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой R<sup>e</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов реализации, где L представляет собой R<sup>a</sup>), C<sub>1-10</sub> алифатическую группу (например, C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил), C<sub>1-10</sub> галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub> ароматическую или C<sub>3-6</sub> гетероциклическую группу;

R<sup>b</sup> независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> независимо для каждого случая представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>2-10</sub> алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>2-10</sub> алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>3-6</sub> циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>) или C<sub>5-10</sub> ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>);

R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); C<sub>3-6</sub> циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); C<sub>3-6</sub> гетероциклическая группа (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); C<sub>5-10</sub> арил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>); C<sub>5-10</sub> гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>); или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub> гетероцикл (который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>) или C<sub>5-10</sub> гетероарил (который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>);

R<sup>e</sup> независимо для каждого случая представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>5-10</sub> гетероарил или -OR<sup>a</sup>; и

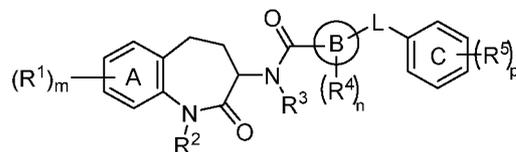
R<sup>f</sup> независимо для каждого случая представляет собой R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>c</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе с атомом углерода, связанного с ним, обеспечивают C<sub>3-6</sub> циклоалкильную группу (которая может быть замещена одним или несколькими R<sup>e</sup>), или C<sub>3-10</sub> гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или несколькими R<sup>e</sup>);

m равно от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, в конкретных вариантах реализации равно 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах реализации соединение по настоящему изобретению может иметь структуру, удовлетворяющую Формуле ПА



**Формула ПА,**

или его фармацевтически приемлемая соль. Специалисту в данной области техники будет понятно, что раскрытые общие формулы включают в себя все стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства соединений, в остальном имеющие структурные особенности, требуемые такими формулами.

В отношении Формулы ПА:

кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;

L представляет собой связь, гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D;

R<sup>1</sup> представляет собой галоген, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup> группу, где линкер представляет собой R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не является H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов реализации, где L представляет собой R<sup>a</sup>), C<sub>1-10</sub> алифатическую группу (например, C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, C<sub>2-10</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил), C<sub>1-10</sub> галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub> ароматическую или C<sub>3-6</sub> гетероциклическую группу;

R<sup>b</sup> независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup> или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> независимо для каждого случая представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>2-10</sub> алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>2-10</sub> алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>), C<sub>3-6</sub> циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>) или C<sub>5-10</sub> ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>);

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$  циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$  гетероциклическая группа (которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{5-10}$  арил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ );  $C_{5-10}$  гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ); или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл (который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$  гетероарил (который может быть замещен одним или несколькими  $R^e$ );

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ ; и

$R^f$  независимо для каждого случая представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  вместе с атомом углерода, связанного с ним, обеспечивают  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (и в некоторых вариантах реализации,  $C_{3-6}$  циклоалкильная группа замещена одним или несколькими  $R^e$ ), или  $C_{3-10}$  гетероцикл (и в некоторых вариантах реализации,  $C_{3-10}$  гетероцикл замещен одним или несколькими  $R^e$ );

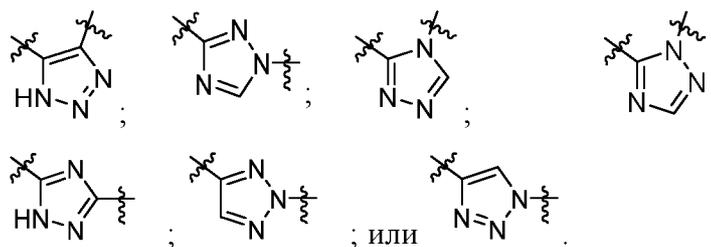
$m$  равно от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, в конкретных вариантах реализации равно 1 или 2;

$n$  равно 0, 1 или 2; и

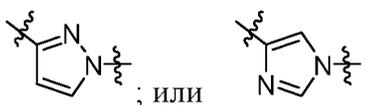
$r$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

В конкретных вариантах реализации Формул I, IA или ПА 5-членная гетероарильная группа кольца В может иметь структуру, удовлетворяющую

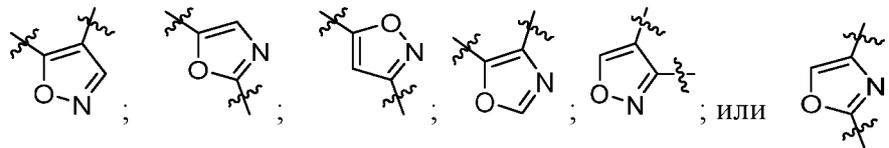
формуле , где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах реализации 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, триазол, оксадиазол или оксазол. Примеры триазолов включают любой из следующих:



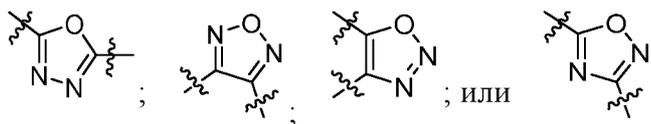
Примеры диазолов выбирают из любого из следующих:



Примеры оксазолов выбирают из любого из следующих:



Примеры оксадиазолов выбирают из любого из следующих:



В конкретных вариантах реализации Формул I, IA или IIА, L представляет собой

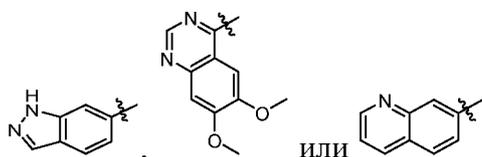
кислород или  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, такой как  $-CH_2-$ ,   $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  или  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ . В некоторых вариантах L представляет собой связь (и, таким образом, непосредственно присоединена к Z), или  $-CH_2-$ , или кислород.

Линкерная группа  $R^1$  групп, где  $R^1$  представляет собой линкер- $R^6$  представляет собой  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  алифатическую группу, такую как  $C_2$  алкильная группа, алкенильная группа или алкинильная группа, или  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  галогеналифатическая группа, такая как  $C_2$  галогеналкильная группа или галогеналкенильная группа. В некоторых вариантах реализации линкерная группа  $R^1$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, такой как  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , или  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ; или линкерная группа представляет собой  $C_2$ - $C_4$  алкенил, такой как  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$  или  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ; или линкерная группа представляет собой  $C_2$ - $C_4$  алкинил, такой как  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$ , или  $-CHC\equiv C-CH_2-$ . В некоторых вариантах реализации линкерная группа представляет собой  $C_2$ - $C_4$  галогеналкенил, такой как  $-CF=CH-$ ,  $-CCl=CH-$ ,  $-CH=CCl-$ ,  $-CH=CF-$ ,  $-CCl=CCl-$ ,  $-CF=CF-$  или  $-CCl=CF-$ ,  $-CF=CCl-$ . В некоторых вариантах реализации линкерная группа представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CCl=CH-$ ,  $-CH=CCl-$ , или  $-C\equiv C-$ .

$R^6$  группа  $R^1$  представляет собой  $C(R^f)_3$  в некоторых вариантах реализации, где один  $R^f$  представляет  $R^e$ , где  $R^e$  представляет собой  $-OR^a$  (например, гидроксил или OMe) и друг с другом  $R^f$  независимо представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алифатическую группу и предпочтительно каждый из  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  независимо в каждом случае представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил. В конкретных вариантах реализации каждый другой  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или

CD<sub>3</sub>. В еще некоторых дополнительных вариантах реализации R<sup>6</sup> представляет собой -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, где каждый R<sup>f</sup> представляет собой R<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой метил или H, или где каждый R<sup>f</sup> представляет собой R<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой метил, или R<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой -C(O)OR<sup>c</sup>. В некоторых дополнительных вариантах реализации один R<sup>f</sup> представляет собой R<sup>e</sup> представляет собой -OR<sup>a</sup> (например, гидроксил или OMe), а две другие группы R<sup>f</sup> соединяются вместе с образованием алициклической (например, циклопропановой, циклобутановой, циклопентановой или циклогексановой) или гетероциклической группы (например, эпоксид, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран или гексагидрофуран[3,2-*b*]фуран) с атомом углерода, с которым они связаны. В некоторых таких вариантах реализации алициклическая и/или гетероциклическая группа может быть замещена, при этом в некоторых конкретных вариантах реализации она замещена одной или несколькими гидроксильными группами или бензилкарбонильными группами.

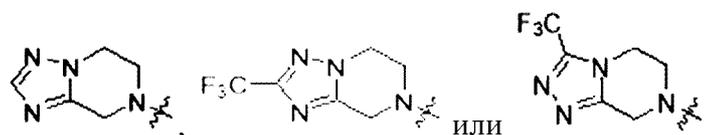
Некоторые варианты соединений имеют линкерную группу, которая представляет собой C<sub>2-4</sub> группу, которая может содержать алкин. В конкретных вариантах реализации R<sup>1</sup> представляет собой -линкер-R<sup>6</sup> группу и линкер представляет собой R<sup>a</sup>, где R<sup>a</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, или -C≡C-, или -CH<sub>2</sub>C≡C-, и R<sup>6</sup> представляет собой R<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой -C(O)OEt или представляет собой -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup> или -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, где каждый R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой водород, C<sub>5-10</sub> гетероарил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил или обе группы R<sup>d</sup> объединяются вместе с образованием гетероциклической группы с атомом азота, с которым они связаны, которая может дополнительно содержать один или несколько дополнительных гетероатомов помимо атома азота, с которым связаны R<sup>d</sup> группы. В некоторых вариантах реализации, один R<sup>d</sup> представляет собой водород, а другой R<sup>d</sup> представляет C<sub>5-10</sub> гетероарил, который может быть замещен одним или несколькими R<sup>e</sup>, например, одним из следующих:



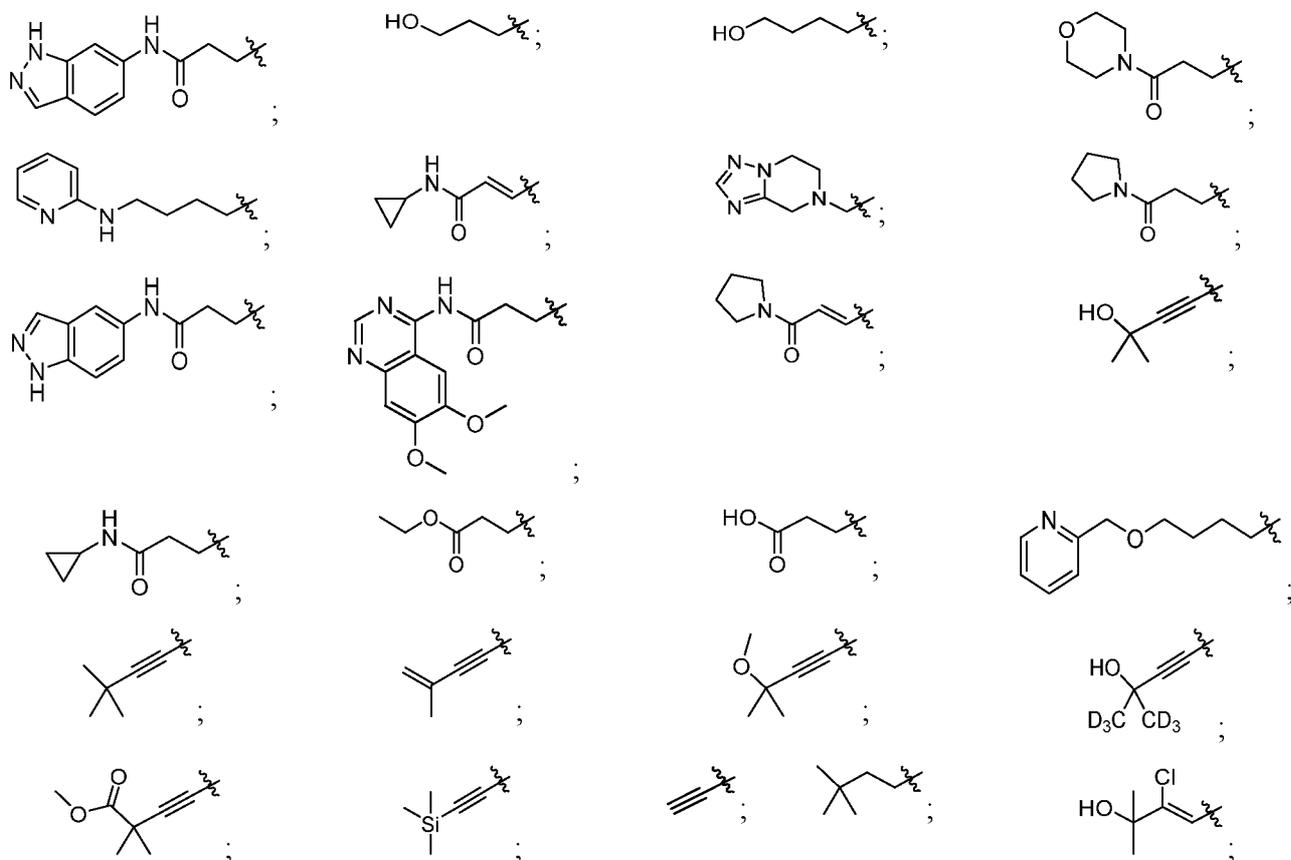
R<sup>6</sup> также может представлять собой R<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой -OH или -OR<sup>c</sup> (где R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, и в некоторых вариантах реализации C<sub>1-6</sub> алкил замещен C<sub>5-10</sub> гетероарилом, таким как пиридинил; или где R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>5-10</sub> гетероарил, такой как хинолинил), или R<sup>b</sup> может представлять собой -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, где R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой H, C<sub>5-10</sub> гетероарил (и в некоторых вариантах реализации, C<sub>5-10</sub> гетероарил замещен одной или несколькими группами R<sup>e</sup>),

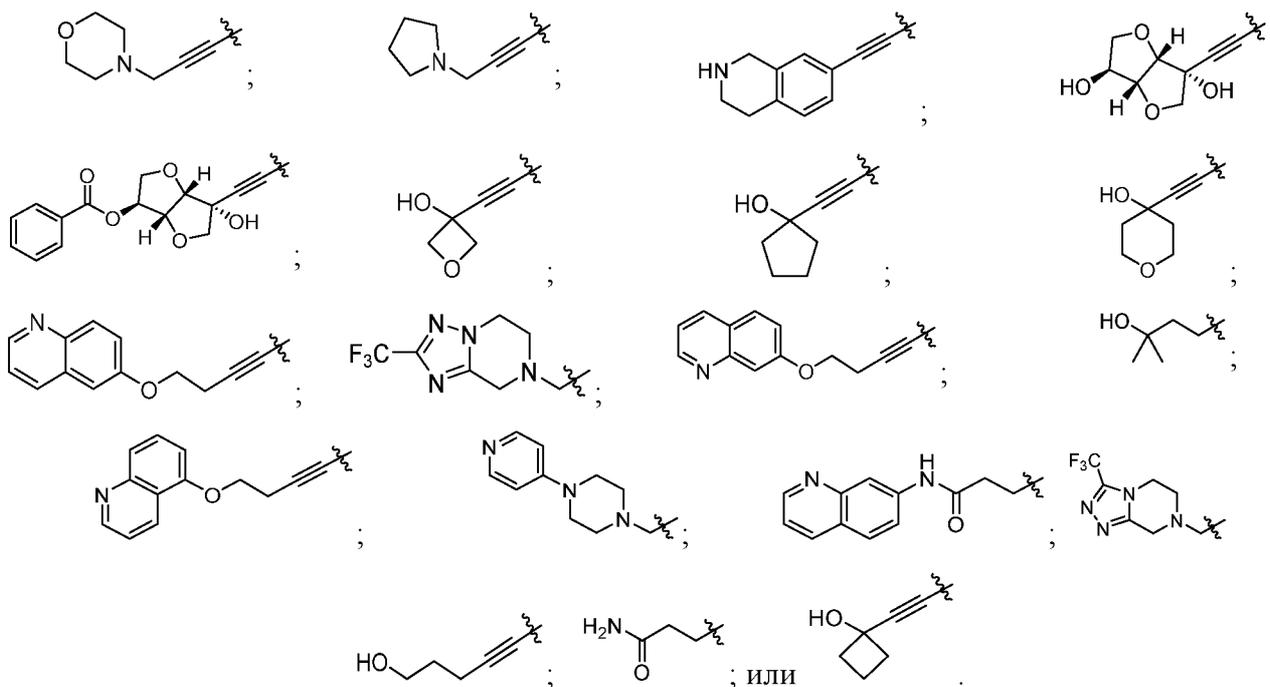
или две группы  $R^d$  вместе с атомом азота, связанным с ними, образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл (и в некоторых вариантах реализации  $C_{3-9}$  гетероцикл замещен одной или несколькими группами  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$  гетероарил (и в некоторых вариантах реализации  $C_{5-10}$  гетероарил замещен одной или несколькими группами  $R^e$ ). В вариантах реализации с замещением  $R^e$ ,  $R^e$  независимо для каждого случая  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил.

Некоторые соединения содержат линкер, который представляет собой  $C_1$  группу и  $R^b$  группу, которая представляет собой  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой  $-NR^dR^d$ , где один  $R^d$  представляет собой H, а другой  $R^d$  представляет собой пиридинил, или где обе группы  $R^d$  вместе с азотом, связанным с ним, обеспечивают  $C_{5-10}$  гетероарил; или  $R^b$  представляет собой  $OR^c$ , где  $R^c$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный пиридиновой группой. В некоторых вариантах реализации  $R^b$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации  $R^1$  может быть выбран из любого из следующих:



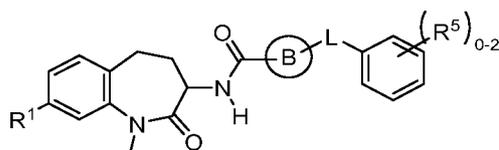


В некоторых вариантах реализации каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  независимо в каждом случае представляет собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В конкретных вариантах реализации каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , который независимо в каждом случае представляет собой водород, метил или этил. В типичных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой метил, а  $R^3$  представляет собой водород.

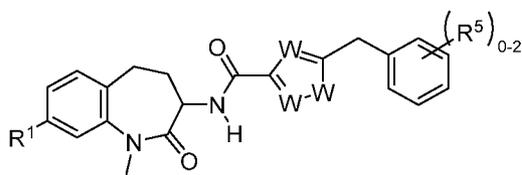
В некоторых вариантах реализации каждый  $R^4$  независимо и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^e$ , где  $R^e$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, хлор, бром, йод или фтор. В конкретных вариантах реализации каждый  $R^4$  и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^e$ , где  $R^e$  представляет собой низшую алифатическую группу (например, метил), фтор или хлор.

В некоторых вариантах реализации  $m$  равно 1;  $n$  равно 0 или 1; и  $p$  равно 0, 1 или 2. В конкретных вариантах реализации  $m$  равно 1,  $n$  равно 0 и  $p$  равно 0, 1 или 2.

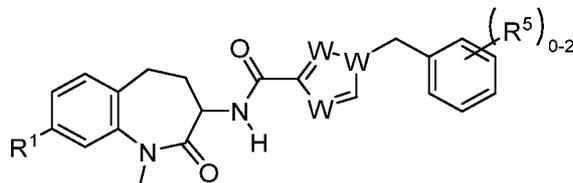
Соединения Формул I, IA или IIIA также могут иметь структуру, удовлетворяющую любой одной или нескольким формулам IIIA или IIIA1-III A5.



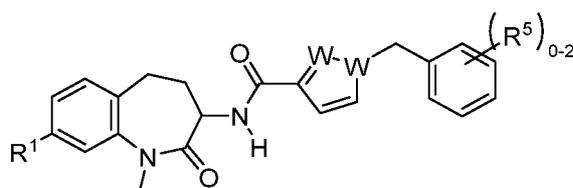
**Формула IIIA**



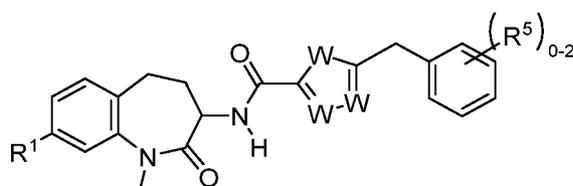
**Формула IIIA1**



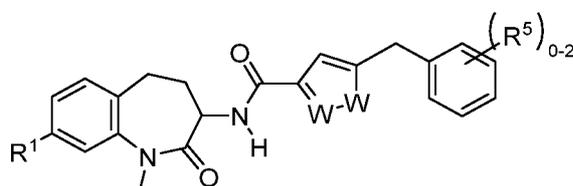
**Формула IIIA2**



**Формула IIIA3**



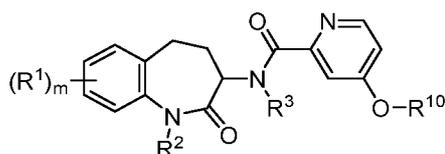
**Формула IIIA4**



**Формула IIIA5**

Что касается формул IIIA и IIIA1-IIIА5, каждый из  $R^1$  и  $R^5$  имеет значения, указанные выше для Формул I, IA и IIА. В конкретных вариантах реализации присутствуют 0, 1 или 2 группы  $R^5$ .  $R^5$  может представлять собой  $R^e$ , где R представляет собой фтор или хлор. В других конкретных вариантах реализации  $R^5$  отсутствует. Что касается Формул с IIIA1 по IIIA5, каждый W независимо представляет собой азот или кислород и, в частности, азот.

Некоторые раскрытые варианты реализации имеют Формулу IIIA6.

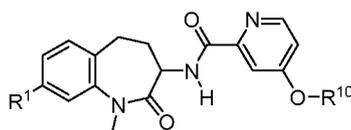


**Формула IIIA6**

Что касается формулы IIIA6,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения.

$R^{10}$  представляет собой алкил, циклический алкил или арил. В частности,

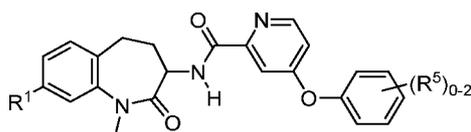
$R^{10}$  представляет собой низший алкил, такой как  $C_{1-10}$  алкил, более конкретно  $C_{1-5}$  алкил, включая метил, этил, пропил, бутил и пентил. Циклические алкильные группы обычно выбирают из циклобутила, циклопентила или циклогексила, особенно циклобутила или циклопентила. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению имеют Формулу IIIA7.



**Формула IIIA7**

Для многих раскрытых вариантов реализации  $R^{10}$  представляет собой фенил.

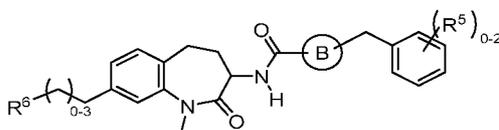
Соответственно, некоторые раскрытые варианты реализации настоящего изобретения имеют Формулу IIIA8.



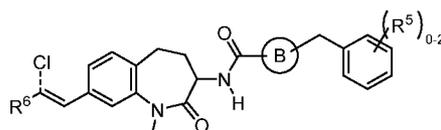
**Формула IIIA8**

Что касается Формул IIIA7 или IIIA8, каждый из  $R^1$  и  $R^5$  имеет значения, указанные выше для Формул I, IA и/или IIА.  $R^5$  представляет собой  $R^e$ . В конкретных вариантах реализации присутствуют 0, 1 или 2 группы  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации  $R^5$  отсутствует или представляет собой галоген, такой как фтор или хлор, особенно фтор, или  $C_{1-6}$  алкил, такой как метил.

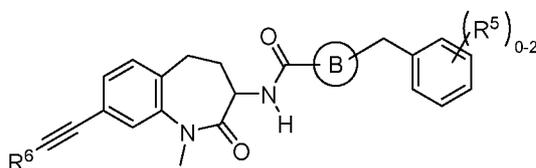
В некоторых вариантах реализации соединения Формул I, IA и/или IIА также могут иметь структуру, удовлетворяющую любой одной или нескольким Формулам IVA-VIIA:



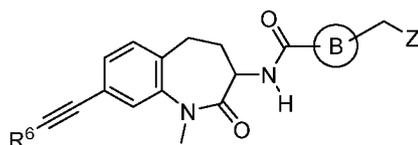
**Формула IVA**



**Формула VA**

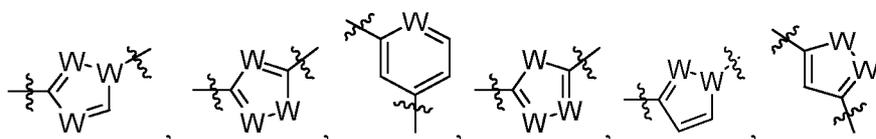


### Формула VIA

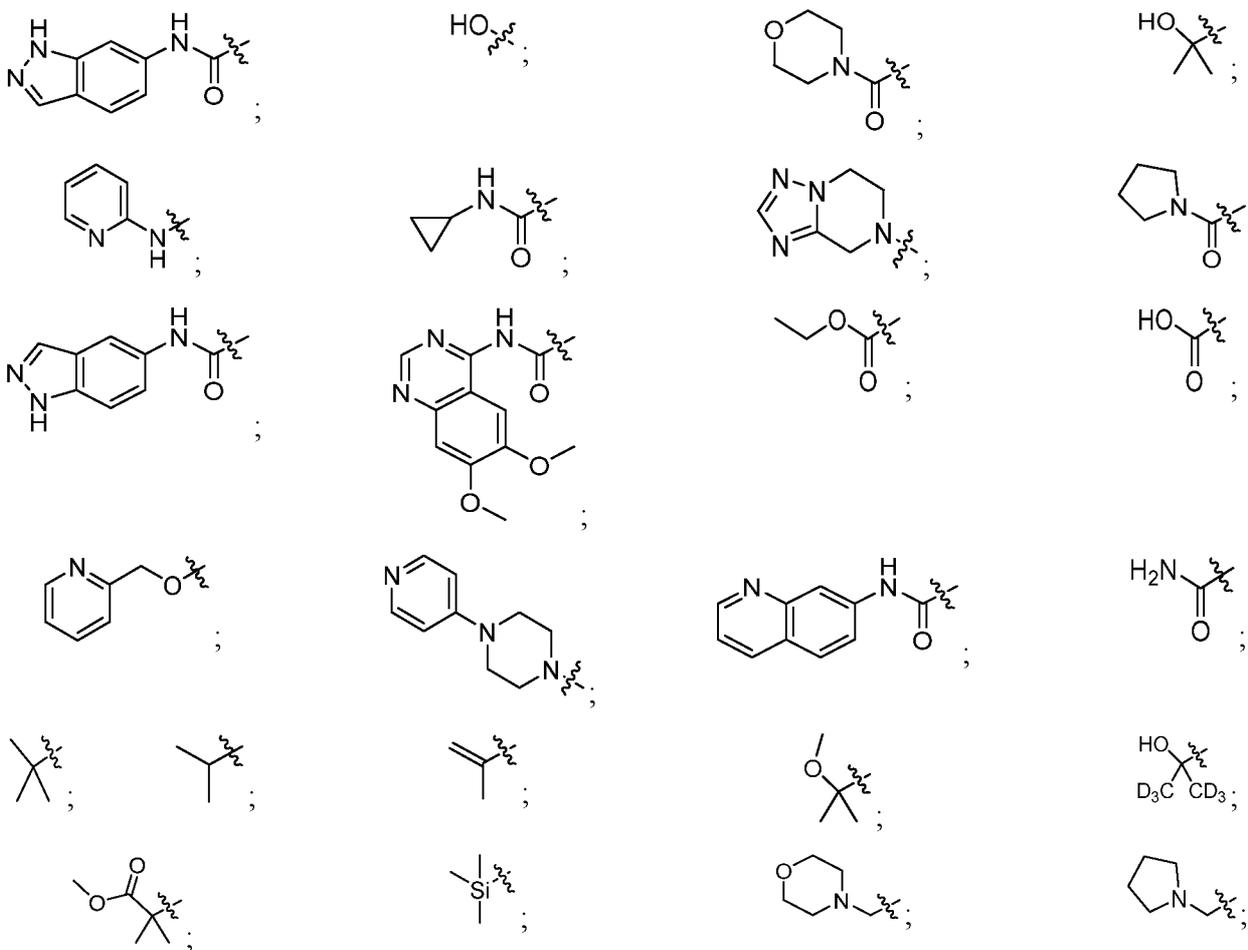


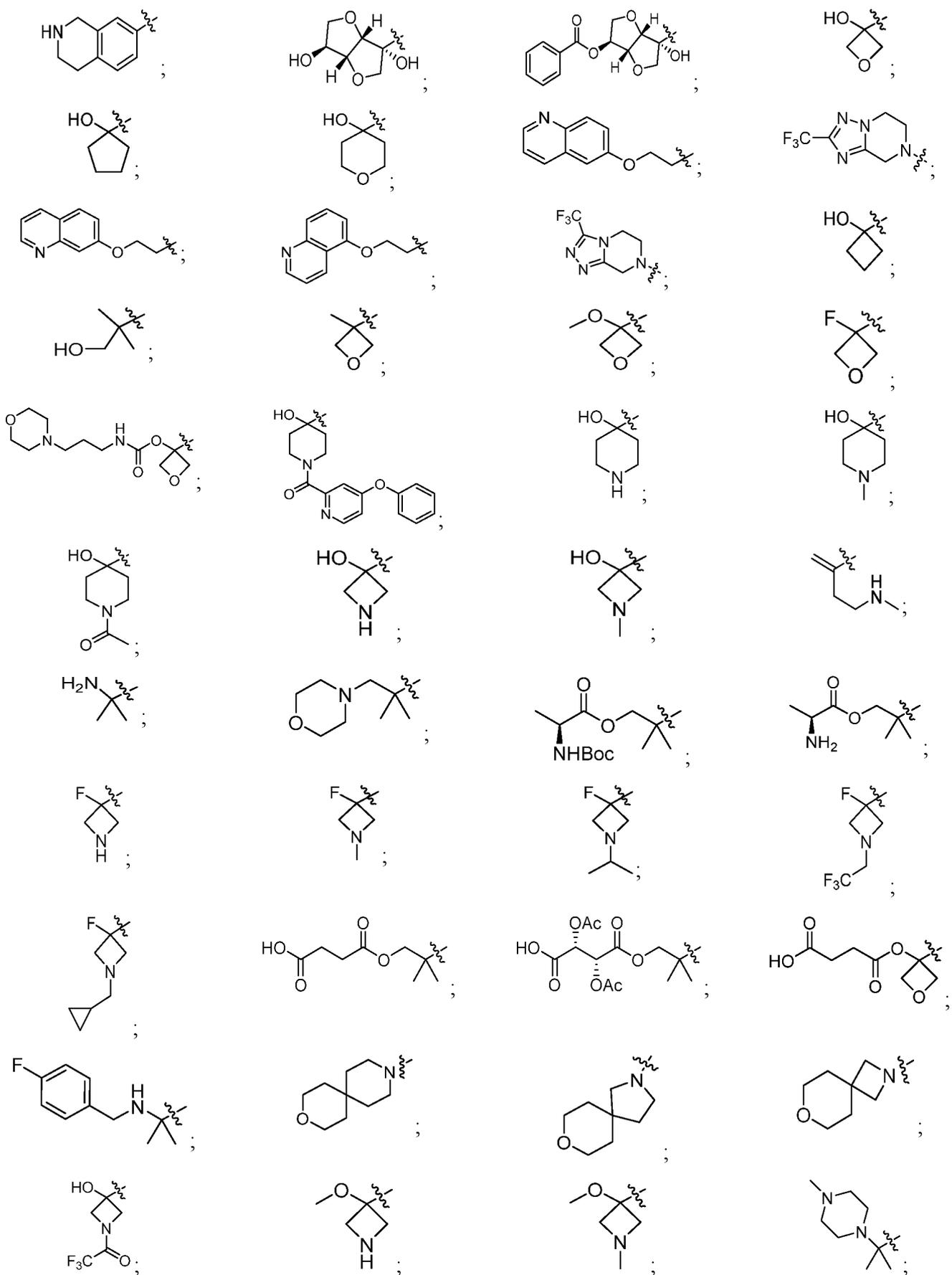
### Формула VIIA

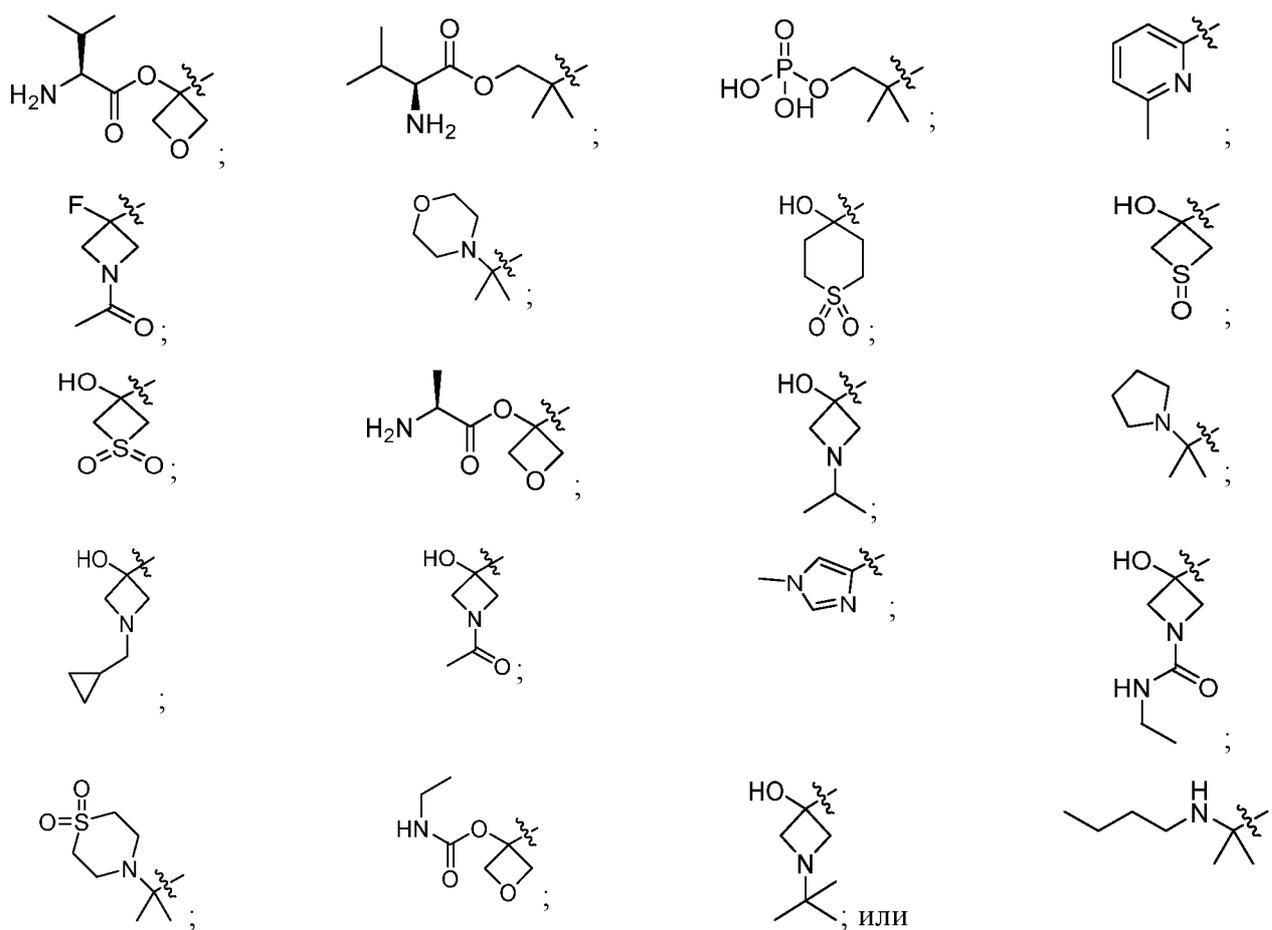
Что касается Формул с IVA по VIIA, каждый  $R^5$  независимо может быть таким, как указано выше, и в некоторых конкретных вариантах реализации является низшей алифатической группой (например, метил) или галогеном, таким как хлор или фтор. Кроме того, кольцо В является таким, как указано выше, и в некоторых вариантах реализации выбрано из



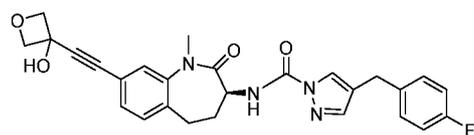
$R^6$ , как показано в Формулах с IVA по VIIA, является таким, как указано выше, и в некоторых вариантах реализации выбран из одного из следующих:



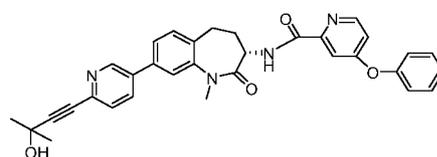




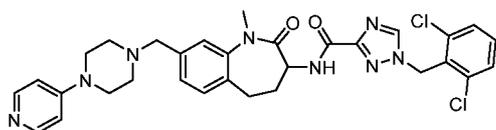
Некоторые раскрытые иллюстративные соединения в рамках одной или нескольких Формул I, IA, IA-1-IA-32, ПА, ША, ША1-ША8 и IVA-VIIA включают:



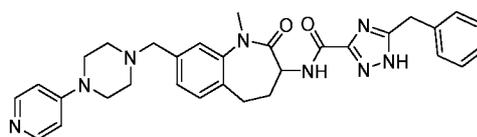
I-1;



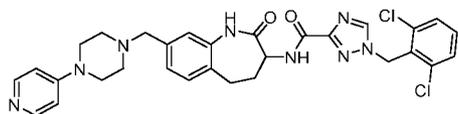
I-2;



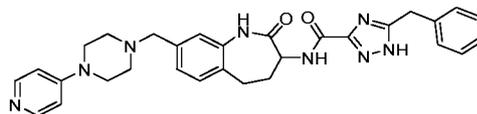
I-3;



I-4;



I-5;

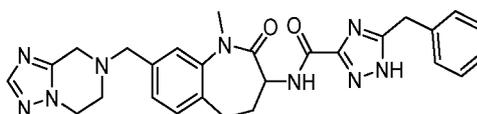


I-6;

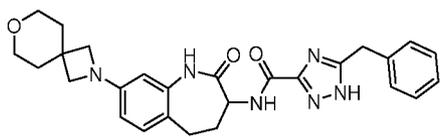


HCOOH

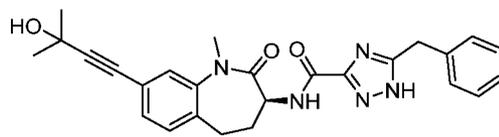
I-7;



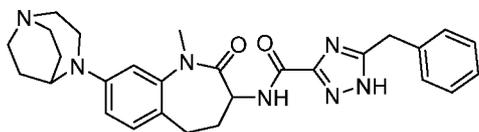
I-8;



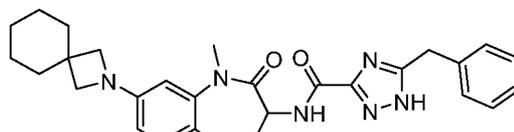
I-9;



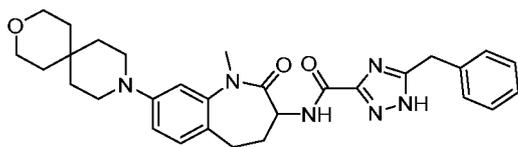
I-10;



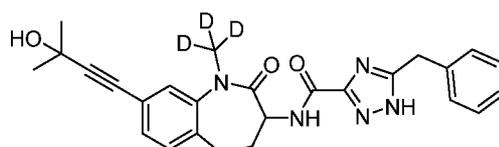
I-11;



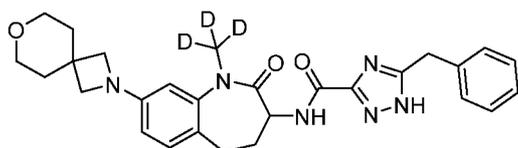
I-12;



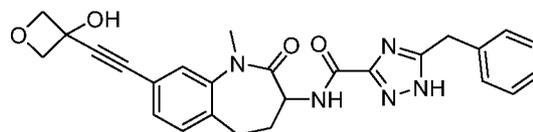
I-13;



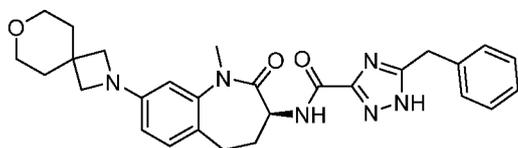
I-14;



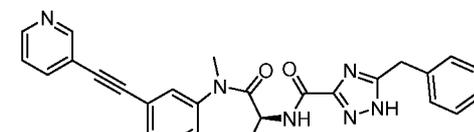
I-15;



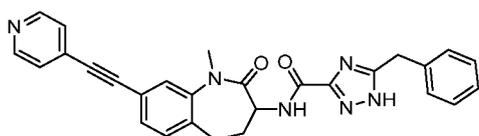
I-16;



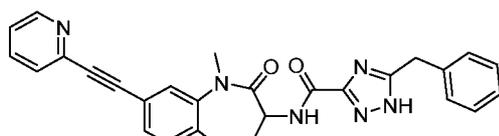
I-17;



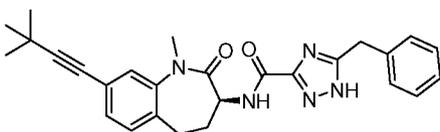
I-18;



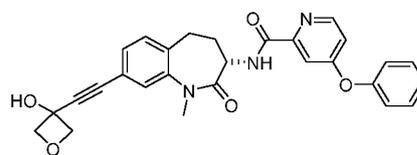
I-19;



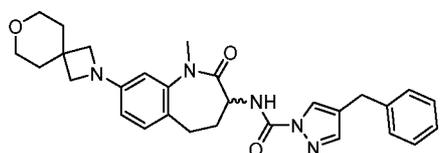
I-20;



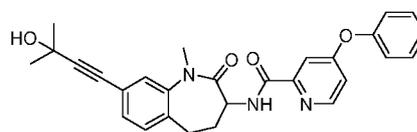
I-21;



I-22;



I-23;



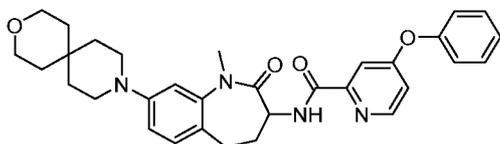
I-24;



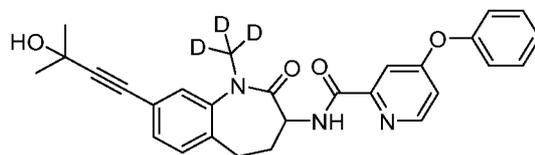
I-25;



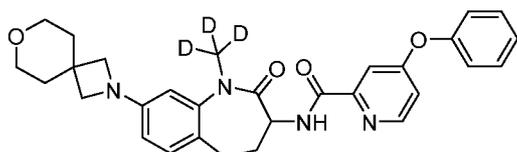
I-26;



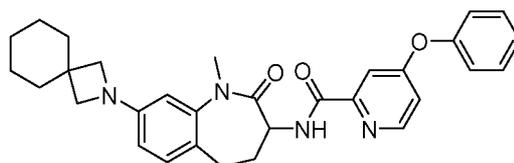
I-27;



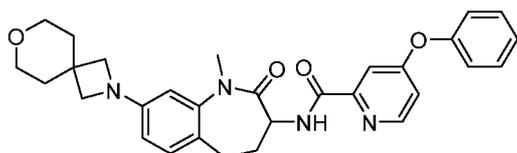
I-28;



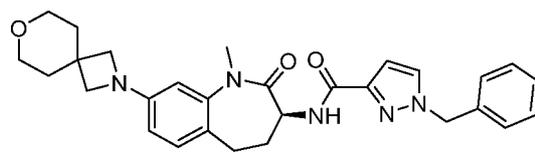
I-29;



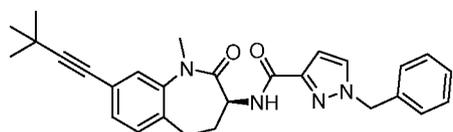
I-30;



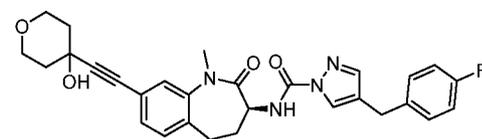
I-31;



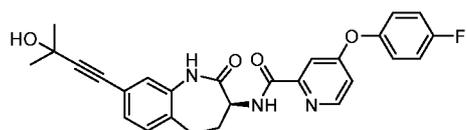
I-32;



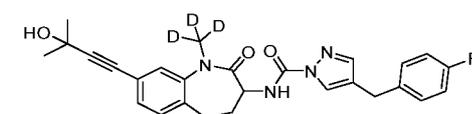
I-33;



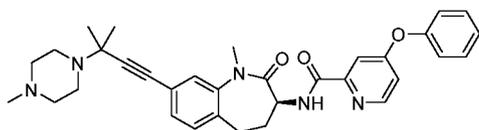
I-34;



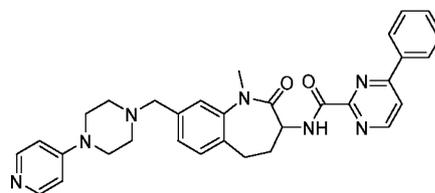
I-35;



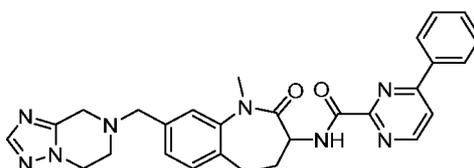
I-36;



I-37;



I-38; или



Примеры соединений в рамках одной или нескольких Формул I, IA, IA-1-IA-32, ПА, ПИА, ПИА1-ПИА8 и IVA-VIA включают соединения, названные и/или проиллюстрированные ниже.

I-1: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил))-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-2: (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил))-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-3: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-4: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-5: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-6: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-7: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-8: (±)-5-Бензил-N-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)метил))-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-9: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-10: (S)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил))-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-11: (±)-N-(8-(1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-ил))-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-12: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил))-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-13: (±)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-14: (±)-5-Бензил-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-15: (±)-5-Бензил-*N*-(1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-16: (±)-5-Бензил-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-17: (S)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-18: (S)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-19: (±)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-20: (±)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-21: (S)-5-Бензил-*N*-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-22: (S)-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-23: (±)-4-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-24: (±)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-25: (±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-26: (±)-*N*-(2-Оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-27: (±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-28: (±)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-29: (±)-*N*-(1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-30: (±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-31: (±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-32: (*S*)-1-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-33: (*S*)-1-Бензил-*N*-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

I-34: (*S*)-4-(4-Фторбензил)-*N*-(8-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

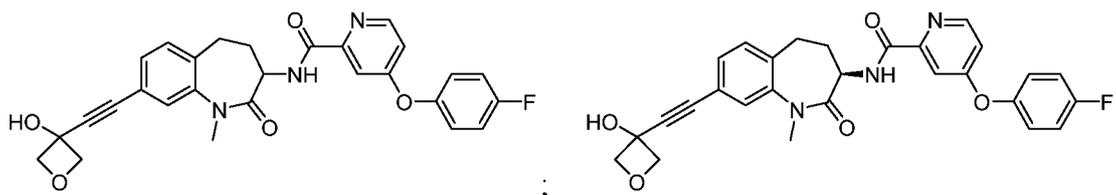
I-35: (*S*)-4-(4-Фторфенокси)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)пиколинамид;

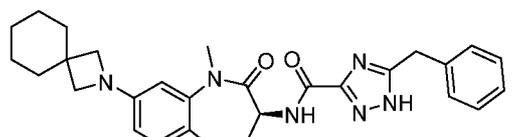
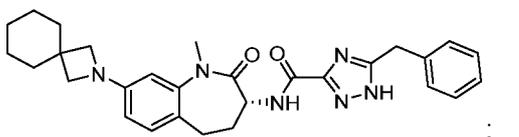
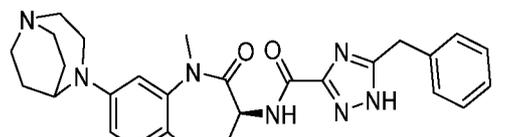
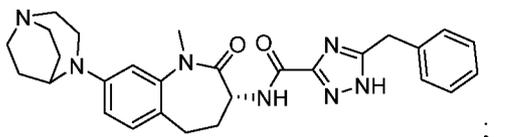
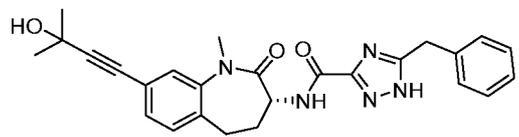
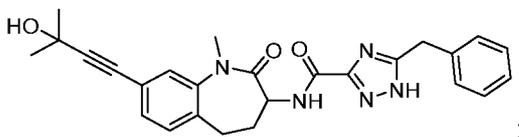
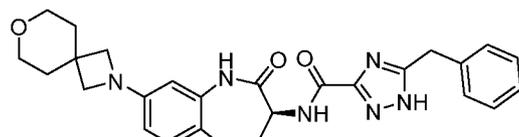
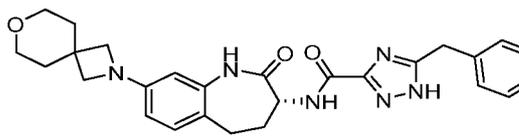
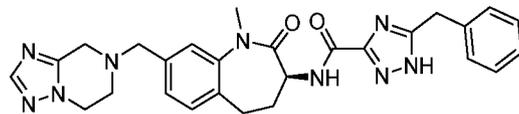
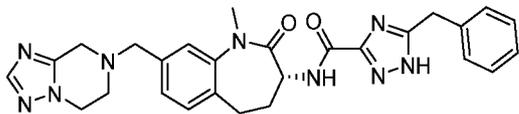
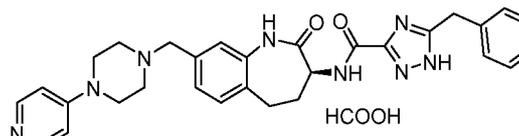
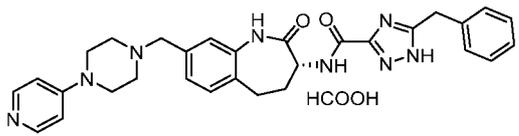
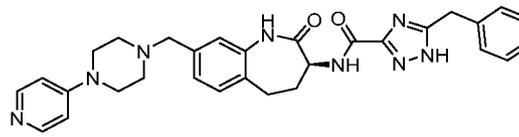
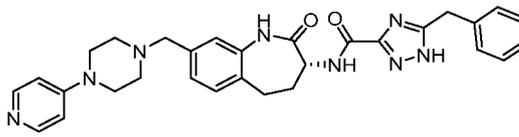
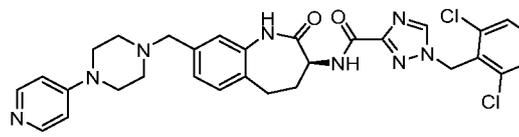
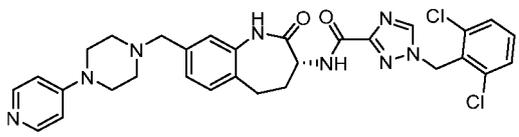
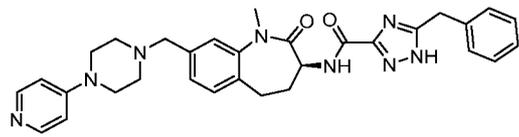
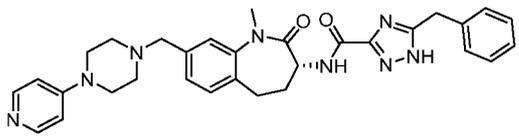
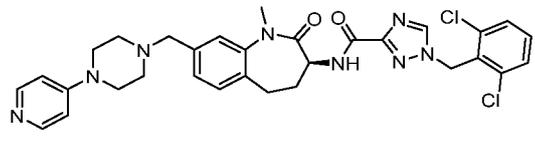
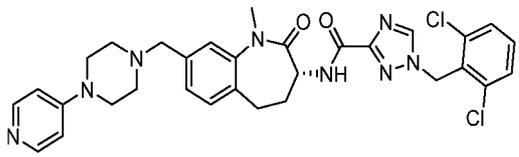
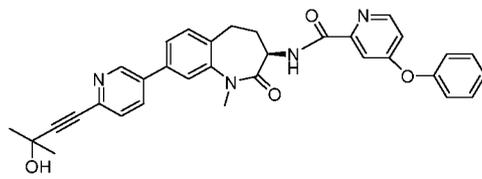
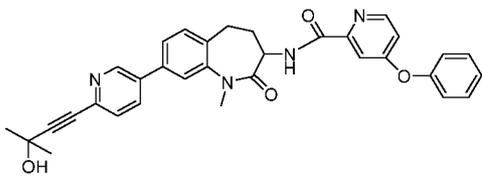
I-36: 4-(4-Фторбензил)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

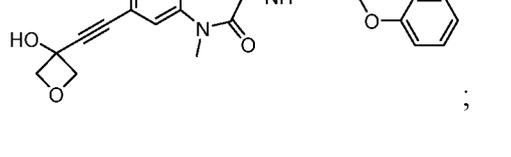
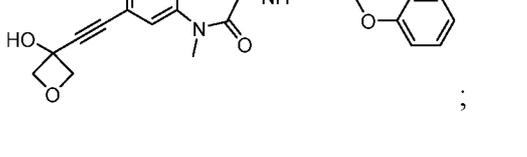
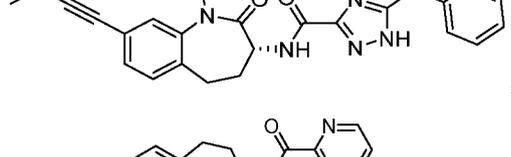
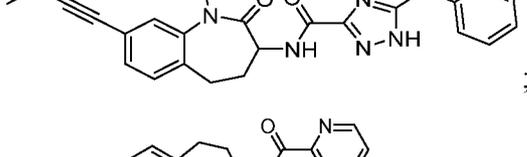
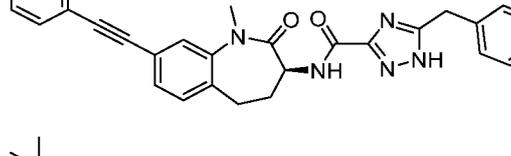
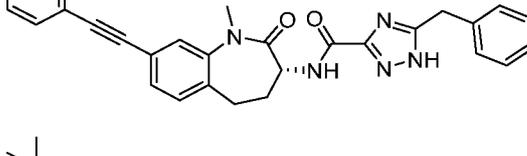
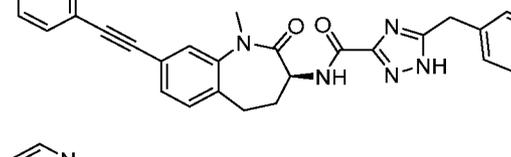
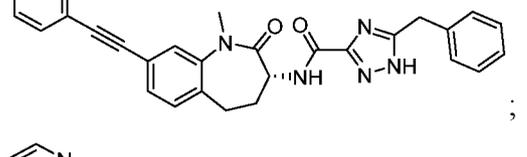
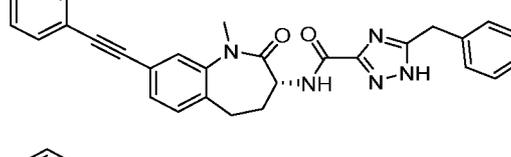
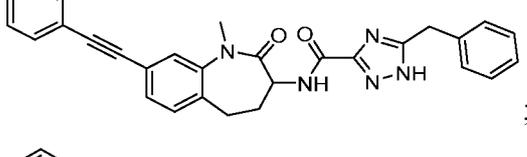
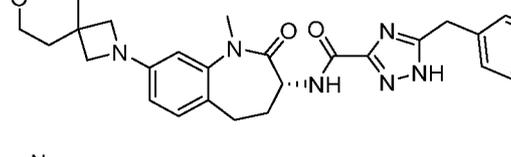
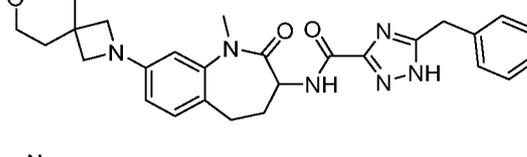
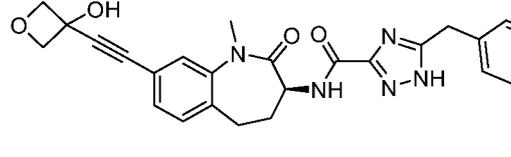
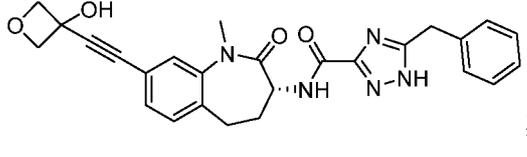
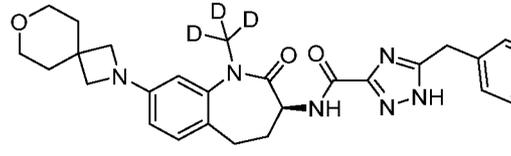
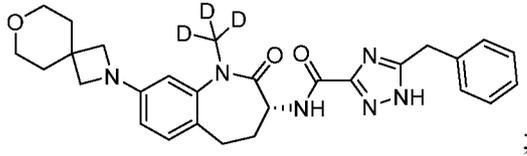
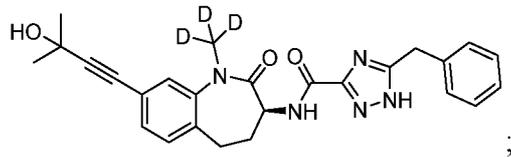
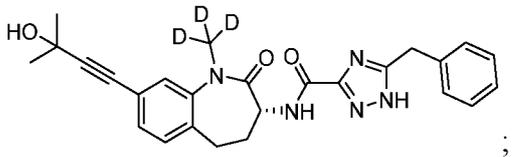
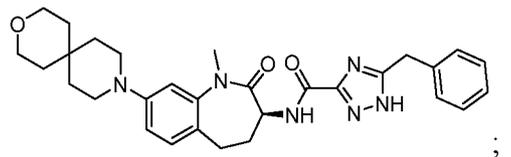
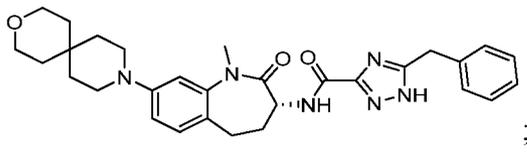
I-37: (*S*)-*N*-(1-Метил-8-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

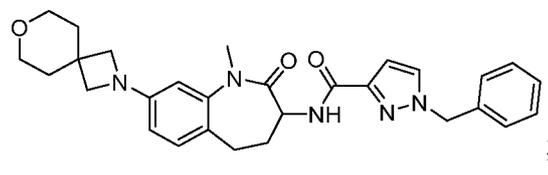
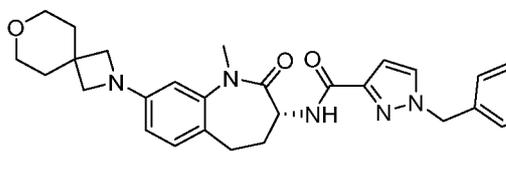
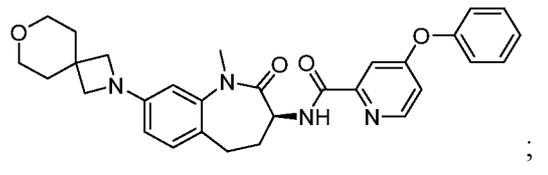
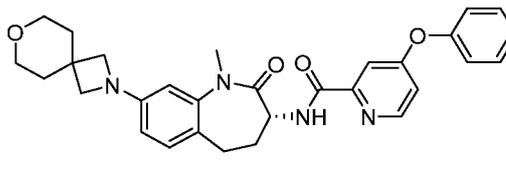
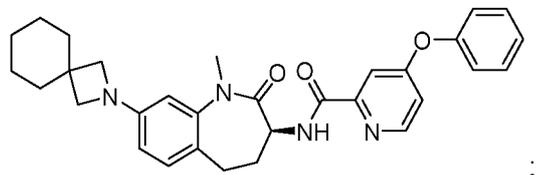
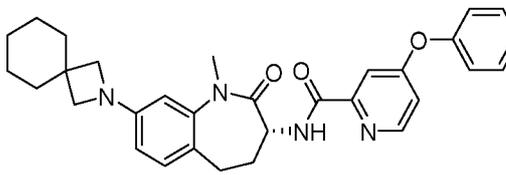
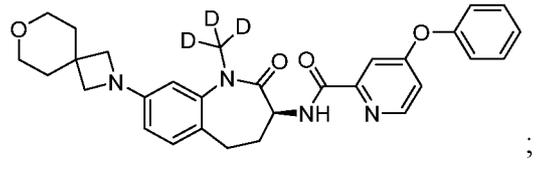
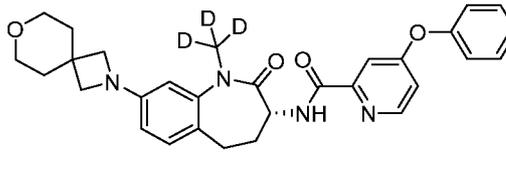
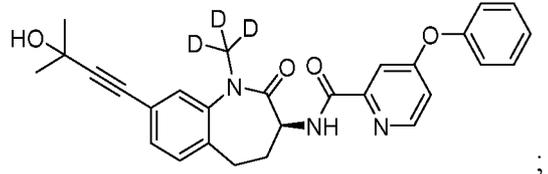
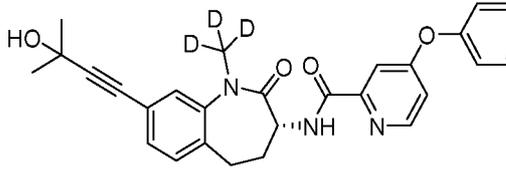
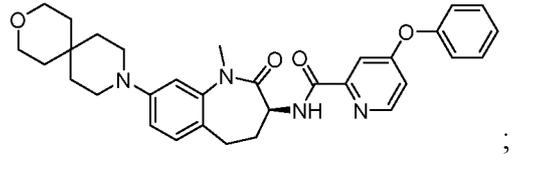
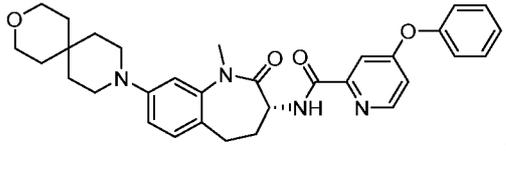
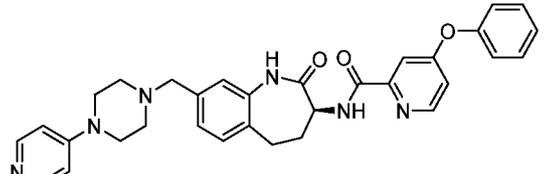
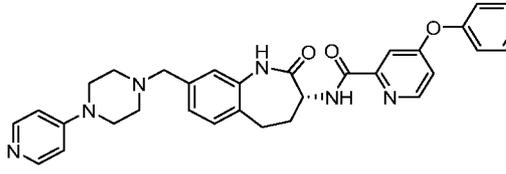
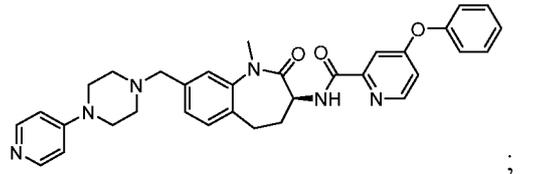
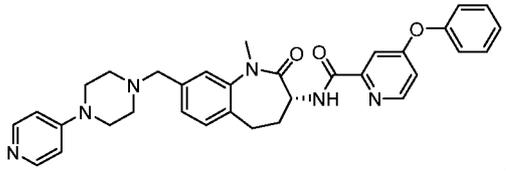
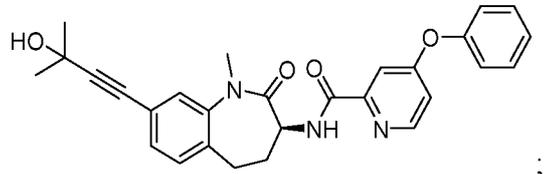
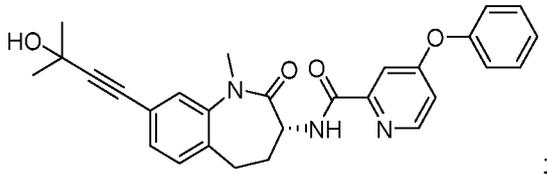
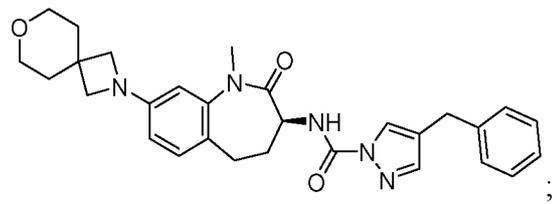
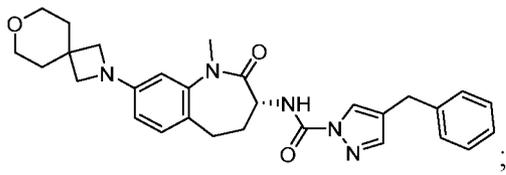
I-38: (±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид;  
или

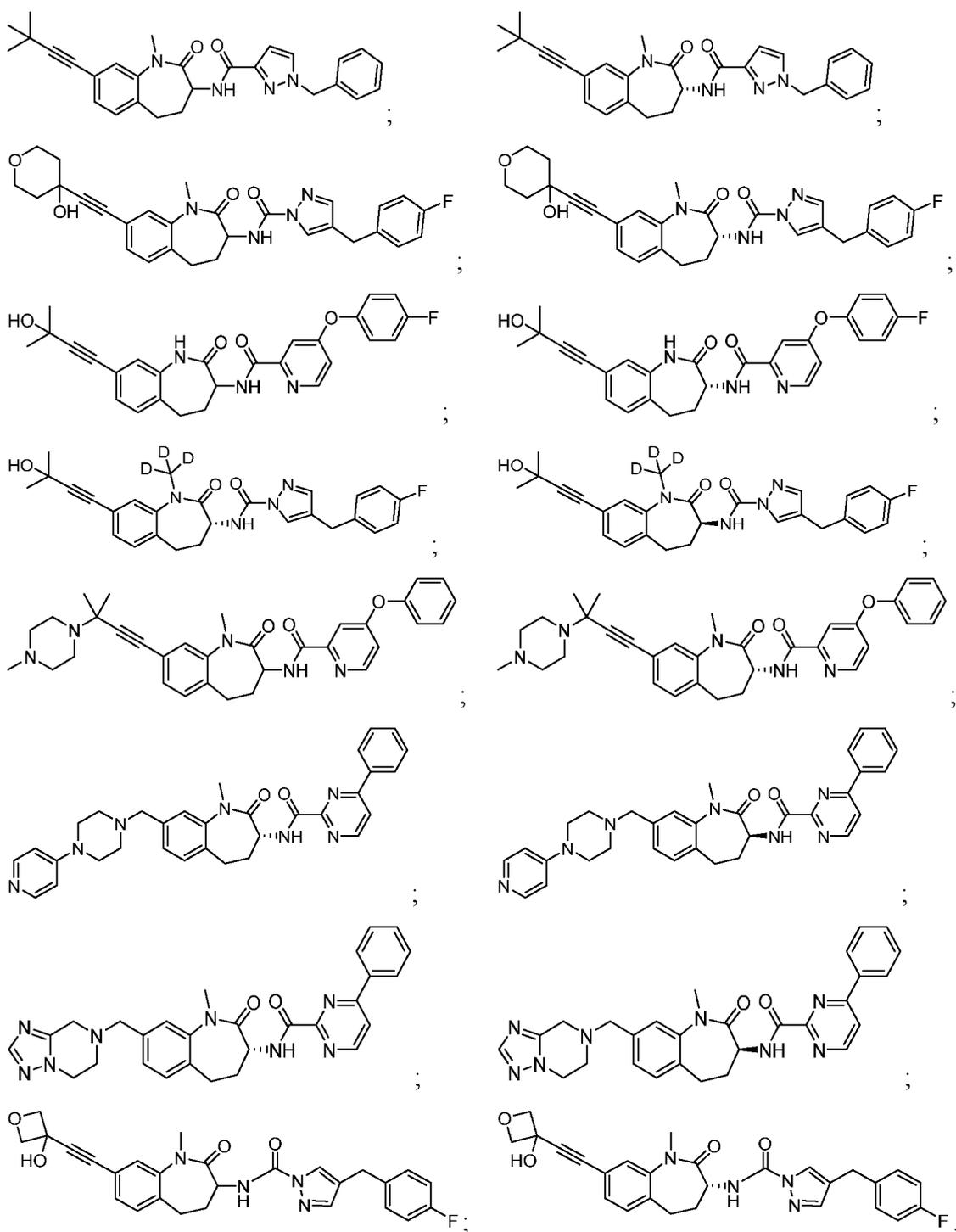
I-39: (±)-*N*-(8-((5,6-дигидро[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид.











В некоторых вариантах реализации одно или несколько соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, а в некоторых вариантах реализации соединение или соединения могут быть в форме исходного соединения или фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Фармацевтическая композиция обычно включает по меньшей мере один дополнительный компонент, отличный от раскрытого соединения или соединений, такой как фармацевтически приемлемый эксципиент,

адьювант, дополнительный терапевтический агент (описанный в следующем разделе) или любую их комбинацию.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть включены в фармацевтические композиции для различных целей, например, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения переработки состава, для придания составу благоприятных свойств материала, для облегчения диспергирования из устройства доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания приятного или приятного вкуса или консистенции состава, или тому подобное. Фармацевтически приемлемый эксципиент(ы) может включать фармацевтически приемлемый носитель(и). Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются ими: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелезитоза, лактитол, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; наполнители; буферы, такие как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахариды (включая дисахариды, 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); покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, включая гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак, зеин кукурузного белка и желатин); антиадгезивные вещества (такие как энтеросолюбильные покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гликоляткрахмала натрия); наполнители (такие как 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 (например, минералы, например, тальк или диоксид кремния, жиры, например, растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (например, антиоксиданты, такие как витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, такие как цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, такие как метилпарабен и пропилпарабен); красители; компрессионные средства; эмульгаторы; инкапсулирующие агенты; смолы; гранулирующие агенты; и их комбинации.

## **Б. Комбинации терапевтических агентов**

Соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одной фармацевтической композиции, или в качестве дополнения, или в комбинации с другими установленными методами лечения. Соединение, или соединения, или композиция, содержащая соединение (или соединения), может быть введена однократно или многократно. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими терапевтическими агентами, полезными для лечения расстройства или состояния. Эти другие терапевтические агенты можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, тем же способом введения или другим путем, что и соединения, раскрытые в настоящем документе. Для последовательного введения соединение(я) и терапевтическое средство(а) можно вводить таким образом, чтобы период действия по меньшей мере одного соединения и терапевтического средства перекрывался с периодом действия по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического средства. В примерном варианте реализации 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 друг от друга могут перекрываться или не перекрываться друг с другом. В другом примерном варианте реализации комбинации, содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента перекрывается с периодом действия второго компонента, но не периода действия третьего или четвертого; эффективный период времени второго компонента перекрывается с периодом действия первого и третьего компонентов; и эффективный период времени четвертого компонента перекрывается только с периодом действия третьего компонента. В некоторых вариантах реализации эффективные периоды времени всех соединений и/или терапевтических средств перекрываются друг с другом. В некоторых вариантах реализации соединения вводят с другим терапевтическим средством, таким как анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор кишечной секреции, противовирусное, противораковое, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительное средство может быть стероидным или нестероидным противовоспалительным средством. В некоторых вариантах реализации нестероидное противовоспалительное средство выбрано из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотидина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата,

мефенамовой кислоты, мелоксикама, намбуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, сальсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах реализации иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антитимоцитарный глобулин, антитело против Т-клеток или их комбинацию. В одном из вариантов реализации антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах реализации настоящие соединения можно использовать с противораковыми или цитотоксическими средствами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы VCL-2, алкилоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов и гипометилирующие агенты, например, ингибиторы DNMT, такие как азацитидин и децитабин. Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлоротамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Типичные антиметаболиты включают, в качестве примера, но не ограничиваясь этим, аналог фолиевой кислоты метотрексат; пиримидиновый аналог фторурацил, цитозин арбинозид; аналоги пурина меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Типичные алкилоиды барвинка включают, в качестве примера, но не ограничиваясь этим, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Примеры антибиотиков включают, в качестве примера, но не ограничиваясь этим, актиномицин D, даунорубин и блеомицин. Пример фермента, эффективного в качестве противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Примеры координационных соединений включают в качестве примера, но не ограничиваясь этим, цисплатин и карбоплатин. Типичные гормоны и соединения, родственные гормонам, включают, в качестве примера, но не ограничиваясь этим, адренкортикостероиды преднизолон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглутетимид, форместан и анастрозол; прогестиновые соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение тамоксифен.

Эти и другие полезные 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 CTLA 4 антител, которые могут быть использованы в комбинации с описанными в данном документе ингибиторами, следует упомянуть Ипилиумаб, который реализуется как YERVOY® компанией Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические агенты для комбинации включают иммуноонкологические агенты, такие как ингибиторы контрольных точек, 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 документе соединениями включают агенты анти-LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические средства для комбинации с раскрытыми в настоящем документе ингибиторами включают средства анти-SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузамаб (BMS-901608), средства анти-KIR, такие как моноклональное антитело анти-KIR лирилумаб (BMS-986015), и анти-CD137 агенты, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Раскрытые в настоящем документе соединения также могут быть успешно использованы с CAR-T терапией. Примером доступной в настоящее время терапии CAR-T являются аксикабтаген цилолеуцел и тисагенлеклеуцел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, применимые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают в качестве примера, но не ограничения, антитела, направленные против рецепторов фактора роста (например, анти-Her2); и цитокины, такие как интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические агенты, применимые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т.п.

Примеры ингибиторов киназ, которые можно использовать в комбинации с описанными в настоящем 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 бозутиниб, 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 реализации второе терапевтическое средство может быть выбрано из любого из следующих:

анальгетики - морфин, фентанил, гидроморфон, оксикодон, кодеин, ацетаминофен, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, венлафаксин, флупиртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамид, дипипанон;

антибиотики - аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромидин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефобипрол), гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин и телавацинамиды), линкозамиды (например, клиндамицин и инкомизин), липопептиды (например, даптомицин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамы (например, азтреонам), нитрофураны (например, фуразолидон и нитрофурантоин), пенициллины (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинации пенициллинов (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, цiproфлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидокризолидин, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксаксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пиразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин) и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидиевая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин,

платенсимицин, хинупризин/дальфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тимидазол;

антитела - антитела анти-TNF- $\alpha$ , например, инфликсимаб (Remicade<sup>TM</sup>), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; антитела анти-B-клеток, например, ритуксимаб; антитела анти-IL-6, например, тоцилизумаб; антитела анти-IL-1, например, анакинра; антитела анти-PD-1 и/или анти-PD-L1, например ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакиумаб, фезакинумаб, флетикумаб, маврилимумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукинумаб, торализумаб, занолимумаб;

антикоагулянты - варфарин (Coumadin<sup>TM</sup>), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, фениндион, гепарин, фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробам, дабигатран, ксимелагатран, батроксобин, гементин;

противовоспалительные средства - стероиды, например, будесонид, нестероидные противовоспалительные средства, например, аминосалицилаты (например, сульфасалазин, месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы COX-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, этодолак, фамотидин, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, индометацин, меклофенамат, мефенамовая кислота, мелоксикам, намбуметон, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин;

иммунодепрессанты - меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), такие как микофенолят, микофенолата мофетил и азатиоприн, и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные анти-T-клеточные антитела (ОКТ3)) и облучение. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговой маркой Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговой маркой Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; Метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговой маркой Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговой маркой Prograf; циклоспорин в настоящее время

доступен от Novartis под торговой маркой Sandimmune и Abbott под торговой маркой Gengraf; ингибиторы ИМФДГ, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговой маркой Cellcept и Novartis под торговой маркой Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговой маркой Imuran; и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговой маркой Orthoclone, Novartis под торговой маркой Simulect (базиликсимаб) и Roche под торговой маркой Zenarax (даклизумаб); и

агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или стимуляторы кишечной секреции, например, линаклотид, предлагаются под названием Linzess.

Эти различные агенты могут быть использованы в соответствии с их стандартными или общепринятыми дозировками, как указано в инструкции по назначению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарств (см. также информацию по назначению в издании The Physician's Desk Reference 2006 г.), описание которого включено в данный документ в качестве ссылки.

### III. Способы получения соединений

Раскрытые варианты реализации настоящих соединений могут быть получены любым подходящим способом, который будет понятен специалисту в данной области техники. Один типичный подходящий способ представлен ниже со ссылкой на конкретные соединения в примерах и может включать следующую первую стадию реакции в соответствии со Схемой 1.



Схема 1

Что касается Схемы 1, предшественник защищенного амина **100** может быть связан с группой R<sup>1</sup> **102**, которая содержит группу «R<sup>6</sup>-линкер», как показано на Схеме 1, с использованием опосредованной металлом реакции конденсации с получением конденсированного продукта **104**. В некоторых вариантах реализации опосредованная металлом реакция конденсации может быть проведена с использованием катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых

катализаторов включают, но не ограничиваются ими, Pd (0) катализаторы (например, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и т.п.) или Pd(II) катализаторы (например, XPhos Pd генерация 2 или генерация 3, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, и т.п.). В некоторых вариантах реализации палладиевый катализатор можно использовать в комбинации с другим сокатализатором, таким как CuI, для ускорения реакции конденсации, такой как реакция Соногиширы.

Опосредованное металлом конденсация также может включать использование основания, такого как аминовое основание (например, Et<sub>3</sub>N) или неорганическое основание (например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или т.п.) и растворитель (например, диметилформамид). Что касается Схемы 1, X представляет собой подходящую группу для опосредованной металлом конденсации, такую как галоген или трифлатная группа, а R<sub>G</sub> представляет собой защитную группу амина, которая может быть выбрана, но не ограничивается этим, из 9-флуоренилметоксикарбонильной ("Fmoc") группы, трет-бутилоксикарбонильной ("Boc") группы, тритильной ("Tr") группы, аллилоксикарбонильной ("Alloc") группы, бензилоксикарбонильной ("Cbz") группы и т.п.

Репрезентативные примеры этапов способа, показанных на Схеме 1, представлены ниже на Схемах 2A-2F. Способ, аналогичный показанному на Схеме 2A, может быть использован для получения других вариантов соединений, раскрытых в настоящем документе, путем замены пропаргилового спирта на Схеме 2A на соответствующую алкиновую группу, которая дает такие соединения; дальнейшие модификации, которые можно использовать для получения окончательной структуры таких соединений, обсуждаются ниже.

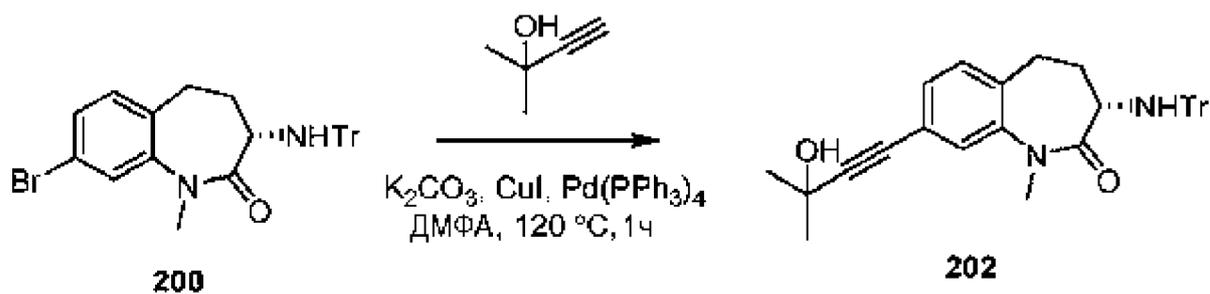


Схема 2A

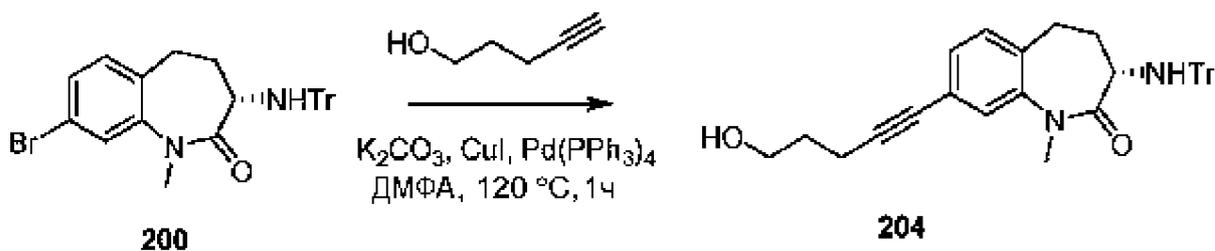


Схема 2B

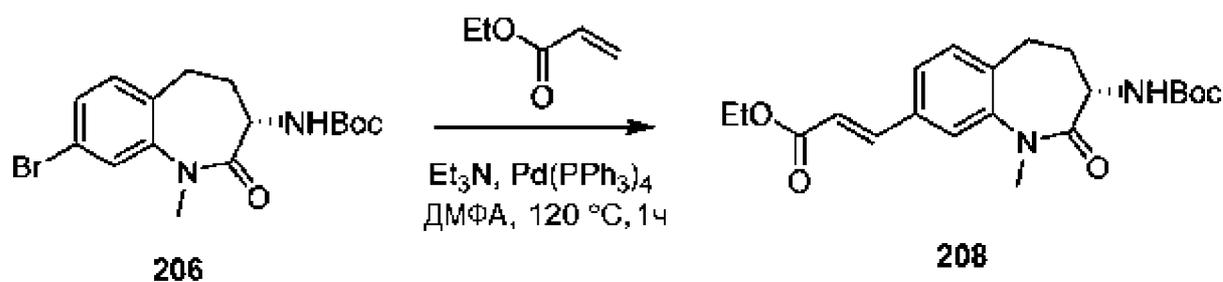


Схема 2С

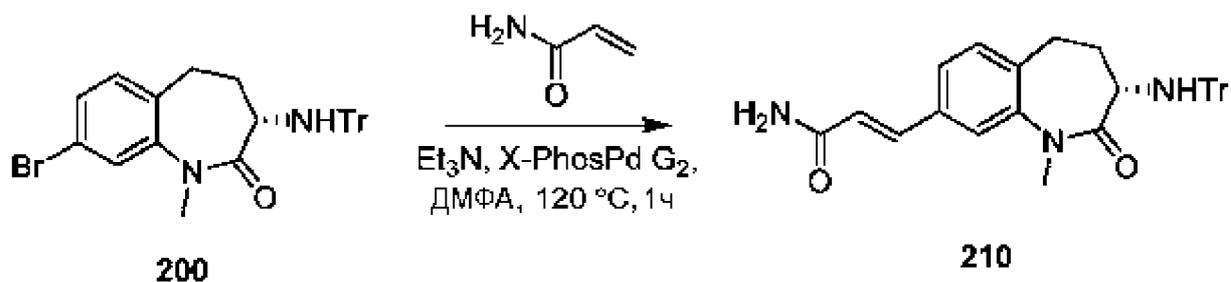


Схема 2D

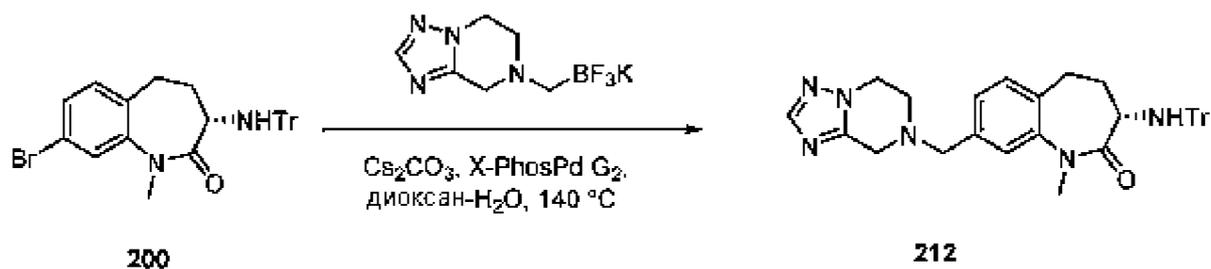


Схема 2E

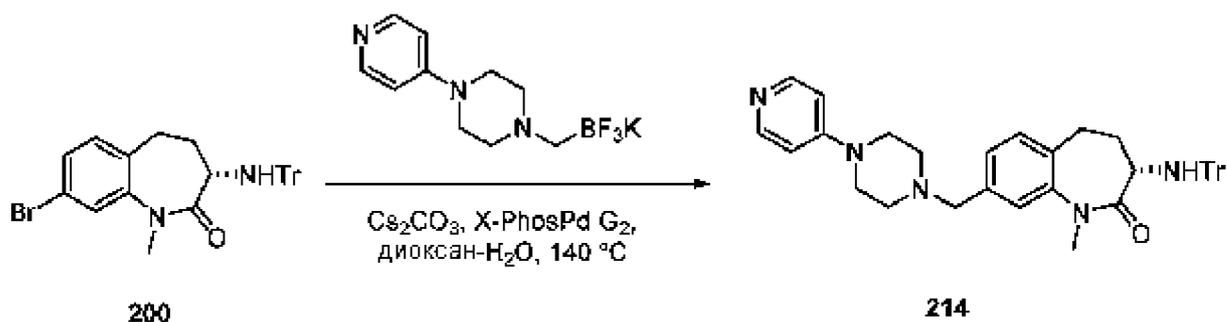


Схема 2F

После получения конденсированного продукта **104** его можно подвергнуть необязательной стадии восстановления линкерной группы, на которой линкерные группы, содержащие один или несколько участков ненасыщенности, могут быть восстановлены до насыщенных линкерных групп и/или линкерных групп, имеющих меньшую степень ненасыщенности. Если используется стадия восстановления линкера, за ней может следовать стадия снятия защиты, а затем стадия образования амида, как показано на Схеме 3. В качестве альтернативы, если стадия восстановления линкерной группы не

используется, продукт конденсации **104** может быть лишен защиты и преобразован в амидное соединение **302**.

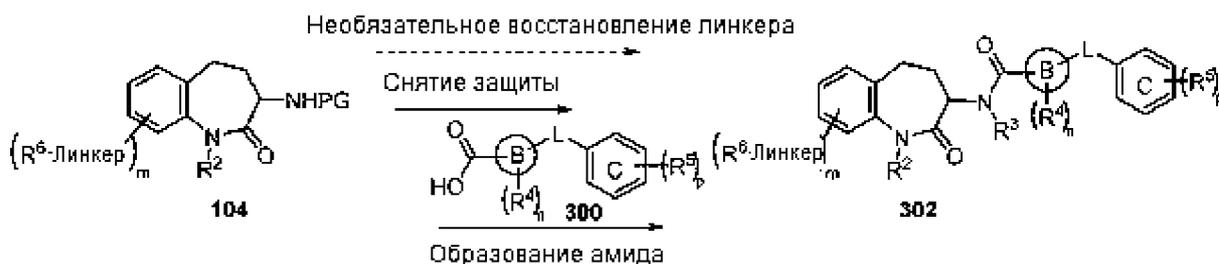


Схема 3

Со ссылкой на Схему 3 можно провести необязательную стадию восстановления линкера. Например, если линкер содержит участок ненасыщенности (например, двойную или тройную связь), участок ненасыщенности можно уменьшить, чтобы он стал полностью насыщенным (например, восстановление двойной связи и/или тройной связи до одинарной связи) или если он имеет несколько степеней ненасыщенности (например, восстановление тройной связи до двойной связи). Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии восстановления линкера известны специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения; однако один типичный набор условий включает воздействие на конденсированный продукт **104**  $H_2$  в присутствии Pd на угле. Поскольку эти стадии являются необязательными, их не обязательно выполнять во всех вариантах реализации. Вместо этого, в некоторых вариантах реализации, продукт конденсации **104** может быть лишен защиты с получением амина, который затем превращается в амидное соединение **302** путем взаимодействия амина с подходящим кислотоконденсирующим партнером **300**, как показано на Схеме 3.

Репрезентативные примеры стадий способа, показанных на Схеме 3, представлены ниже на Схемах 4А-4D. Способ, аналогичный описанному на Схеме 4А, можно использовать для получения других соединений, описанных в настоящем документе. Некоторые соединения могут быть дополнительно функционализированы, как обсуждается ниже.

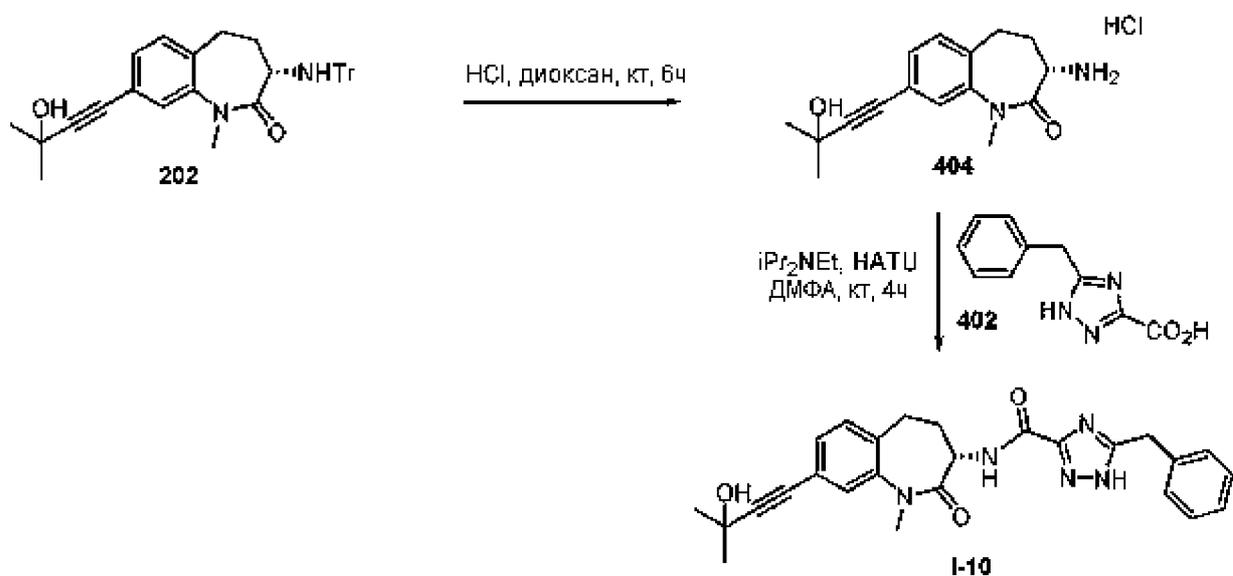


Схема 4А

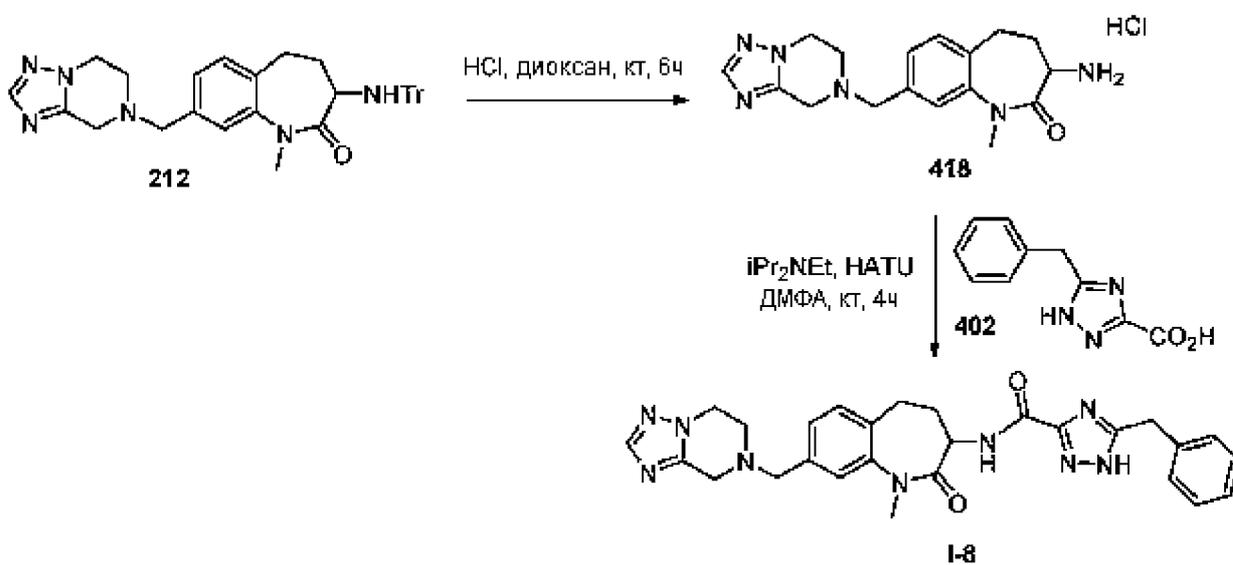
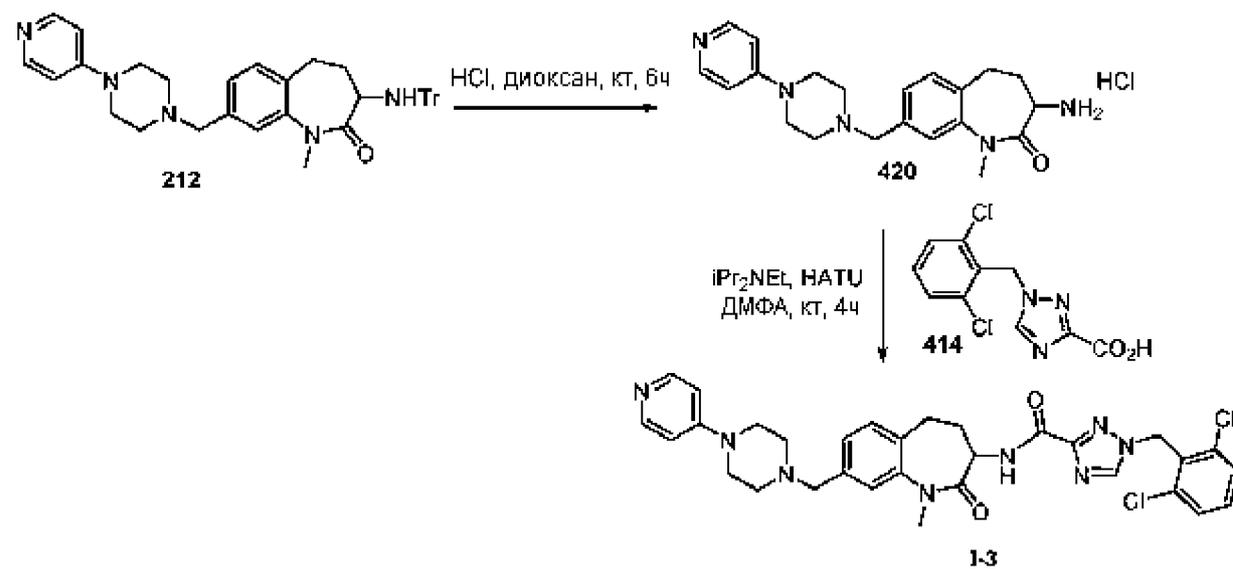
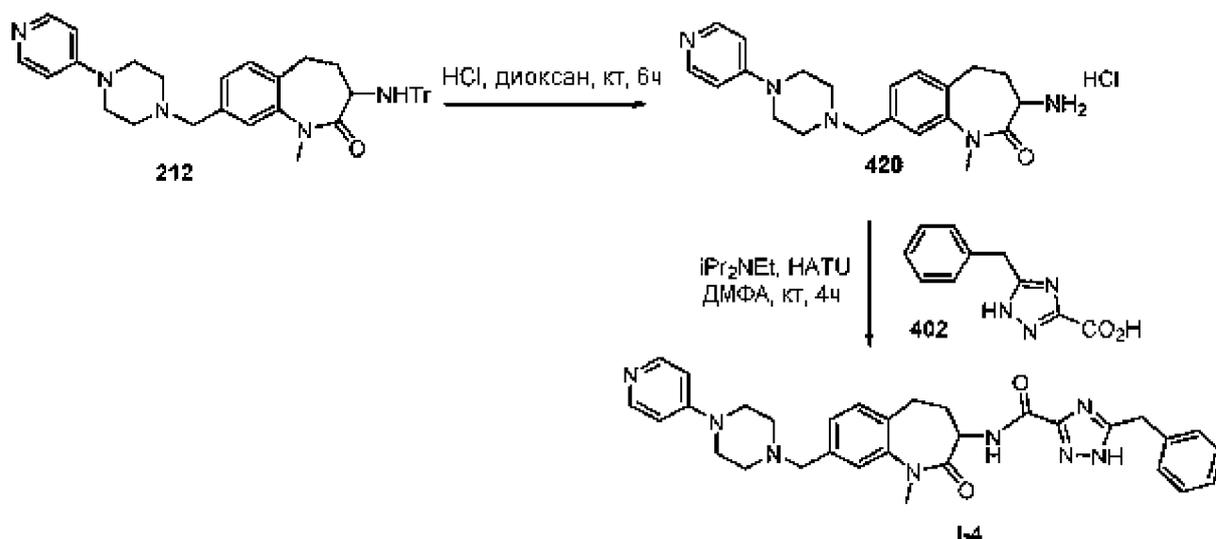


Схема 4В

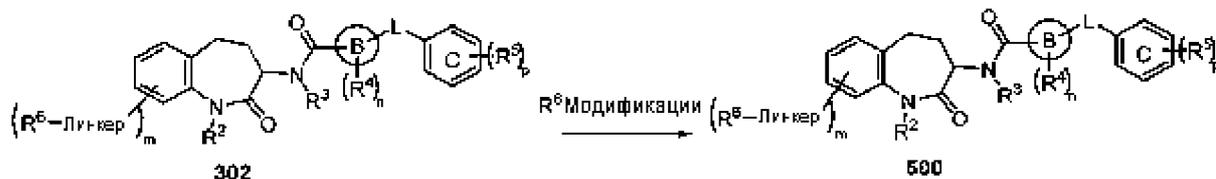


#### Схема 4С



#### Схема 4D

В некоторых вариантах реализации способ может дополнительно включать выполнение одной или нескольких дополнительных модификаций амидного соединения **302** с получением амидного соединения **500**, например, модификацию группы  $R^6$  с образованием другой группы  $R^6$ , как показано на Схеме 5.

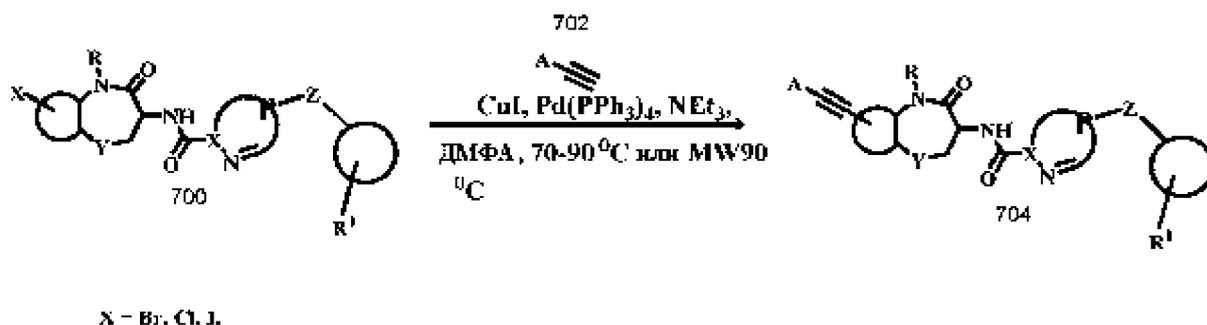


#### Схема 5

Что касается Схемы 5, можно провести одну или несколько модификаций  $R^6$  группы. Например, если  $R^6$  представляет собой сложноэфирную группу, ее можно превратить в карбоновую кислоту или в первичный спирт. Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии модификации известны специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения; однако один типичный набор условий включает воздействие LiOH на сложноэфирную группу  $R^6$  с получением соответствующей кислоты. Полученную кислоту можно даже дополнительно модифицировать, чтобы получить амидсодержащий продукт, используя подходящие условия конденсации амида (например, описанные выше) в сочетании с партнером конденсации амина. Подобные способы могут быть использованы для получения вариантов соединения, раскрытых в настоящем документе (где двойная связь линкерной группы не восстанавливается перед конденсацией). В еще дополнительных вариантах реализации соединения, содержащие алкин с концевой OH-группой, могут быть получены

путем превращения концевого спирта, полученного вышеописанными способами, в функционализированный спирт.

Ряд иллюстративных раскрытых соединений представляют собой алкинилзамещенные аналоги. Эти соединения могут быть получены с использованием стратегии конденсации с участием металлов, как обсуждалось выше со ссылкой на Схему 1. Схема 6 иллюстрирует более подробный общий способ получения алкинилзамещенных аналогов в соответствии с настоящим изобретением.



**Схема 6**

Что касается Схемы 6, азот барботируют через перемешиваемый раствор арилгалогенида (1 эквивалент), соединения 700, CuI (0,1-0,2 эквивалента) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05-0,1 эквивалента) в сухом ДМФА (3-4 мл/ммоль) в течение 3 минут в колбе. Затем к темному реакционному раствору быстро добавляют NEt<sub>3</sub> (10 эквивалентов), а затем соответствующий алкин (1,5-3 эквивалента), соединение 702. Через реакционную смесь барботируют азот в течение 2 минут и колбу закрывают. Реакционную смесь перемешивают при эффективной температуре реакции, такой как 70-90 °С, в течение эффективного периода реакции, например, 3-6 часов. В качестве альтернативы реакционную смесь можно нагревать в микроволновом реакторе (30-45 минут) до тех пор, пока не израсходуется арилгалогенид 700. Темный реакционный раствор обрабатывают одним из следующих способов: а) обработка разбавлением ледяной водой/органическим растворителем; б) концентрирование досуха с последующей обработкой после разбавления ледяной водой/органическим растворителем; или в) неочищенный остаток разбавляют ледяной водой, обрабатывают ультразвуком и дают суспензии нагреться до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирают фильтрованием, сушат отсасыванием, растворяют в ТГФ (20 мл), фильтруют через слой целита®/силикагель и слой промывают ТГФ. Затем сырой материал очищают колоночной хроматографией с обращенной фазой или колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой на силикагеле с получением соответствующих алкинилзамещенных аналогов (выход: 25-69%), соединение 704.

#### **IV. Способы применения соединений**

##### **A. Заболевания/расстройства**

Раскрытые соединения, а также комбинации и/или их фармацевтические композиции могут быть использованы для ингибирования киназы RIP1 путем приведения киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями по настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения по настоящему изобретению. Описанное соединение или соединения, или композиции, содержащие раскрытое соединение или соединения, также могут быть использованы для облегчения, лечения или профилактики различных заболеваний и/или нарушений. В конкретных вариантах реализации раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтический их композиции могут быть полезны для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, включающего RIP1, является терапевтически полезно. В некоторых вариантах реализации соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения применимы для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных расстройств, нейродегенеративных заболеваний, аллергических заболеваний, респираторных заболеваний, заболеваний почек, рака, ишемических состояний, дефицита эритроцитов, повреждений легких и головного мозга (например, индуцированной ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции могут применяться для лечения или профилактики аллергических заболеваний, латерального амиотрофического склероза (ЛАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмиопатии Грейвса или астмы.

Заявленное соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции также могут быть полезны для лечения нарушений регуляции иммунной системы, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакции «трансплантат против хозяина». Примеры воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, которые можно лечить соединениями (или их

фармацевтическими композициями или их комбинациями) включают, но не ограничиваются ими, трансплантацию органов или тканей, заболевания «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, системный синдром воспалительной реакции, миастения, сахарный диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатка, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, красную волчанку, акне, очаговую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, коническую роговницу, эпителиальную дистрофию роговницы, лейкому роговницы, пузырчатку глаза, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевую аллергию, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, наследственную бронхиальную астму, приобретенную бронхиальную астму, пылевую астму, хроническую или застарелую астму, астму пожилых людей и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язву желудка, поражение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозами, ишемическую болезнь кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, глютенную болезнь, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Джулиана-Барра, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, Базедову болезнь, чистую эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, фиброз легкого, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, обыкновенную лейкопатию, обыкновенный ихтиоз, фотоаллергическую чувствительность, Т-клеточную лимфому кожи, хронический лимфолейкоз, артериосклероз, атеросклероз, синдром

аортита, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулема Вегенера, синдром Шегрена, ожирение, эозинофильный фасцит, поражение десен, пародонтит, альвеолярный отросток, окостенение, гломерулонефрит, алопецию по мужскому типу или старческую алопецию, препятствующую эпиляции или обеспечивающую прорастание волос и/или стимулирующую образование и рост волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное поражение органов, возникающее при консервации, трансплантации или ишемической болезни, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственными средствами или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз вызванные кислородом легких или лекарствами, рак легких, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслоение сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, мультиформный дерматит, эритему, линейный буллезный дерматит IgA и цементный дерматит, гингивит, пародонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старение, канцерогенез, метастазирование карциномы и гипобаропатию, заболевание, вызванное выбросом гистамина или лейкотриена-С4, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусный гепатит, шок или аноксию, В-вирусный гепатит, гепатит ни-А/ни-В, цирроз, алкогольное заболевание печени, включая алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунные гепатобилиарные заболевания, ацетаминофеновую токсичность, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, «острую-хроническую» печеночную недостаточность, хронические заболевания почек, повреждение/травма почек (вызванные, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, введением нефротоксических препаратов, острой почечной недостаточностью), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, ЦМВ-инфекция, СПИД, рак, старческое слабоумие, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению применимы для лечения нервных болей, включая невропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В некоторых вариантах реализации соединения применимы для лечения синдрома лихорадки, связанной 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, болезни накопления лизосом (например, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM2, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурия, болезнь накопления эфиров холестерина, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, ганглиозидоз GM1, муколипидоз, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты, дефицит ювенильной гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомальной кислой липазы, метахроматическая лейкодистрофия, мукополисахаридозы, множественный дефицит сульфатазы, болезнь Нимана-Пика, нейрональный цероидный липофусциноз, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея-Сакса и болезнь Вольмана).

В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтических композиции пригодны для лечения и/или профилактики 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, сахарного диабета, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), синдрома гипериммуноглобулинемии и периодической лихорадки, криопирин-ассоциированного периодического синдрома, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, синдрома Сафо, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютенной болезни, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона или болезни Паркинсона.

Пролиферативные заболевания, которые можно лечить раскрытыми соединениями, включают гиперпролиферативные заболевания кожи, а также доброкачественные и злокачественные опухоли, солидные опухоли, карциному головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, глиобластому, нейробластому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, особенно карциному толстой

кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, новообразования, новообразования эпителиального характера, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфому, лимфому Ходжкина и не-Ходжкина, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения, обусловленные IL-1, нарушения, обусловленные MyD88 (такие как ABC диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема), лимфому Ходжкина, первичную кожную Т-клеточную лимфому или хронический лимфолейкоз), вялотекущую или индолентную множественную миелому или гемобластозы (включая лейкемию, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВККЛ, ABC ДВККЛ, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому). В частности, раскрытые в настоящем документе соединения применимы для лечения устойчивых к лекарственным препаратам злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу, включая устойчивые к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, такие как устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Примеры аллергических заболеваний, которые можно лечить с использованием описанного соединения, комбинаций раскрытых соединений или их фармацевтических композиций включают, но не ограничиваются ими, астму (например, atopическую астму, аллергическую астму, atopическую бронхиальную астму, опосредованную IgE, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, внутреннюю астму, вызванную патофизиологическим нарушением, эссенциальную астму неизвестной или неочевидной причины, эмфизематозную астму, астму, вызванную физической нагрузкой, астму, вызванную эмоциями, внешнюю астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную с бактериальными, грибковыми, протозойными или вирусными

инфекциями, начальную астму, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхолит, кашлевой вариант астмы или лекарственную астму), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, постназальный затек, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит, а также решетчатый, лобный, верхнечелюстной или клиновидный синусит.

В качестве другого примера, ревматоидный артрит (РА) обычно приводит к отеку, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, густо заполненной лимфоцитами. Синовиальная оболочка, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, становится интенсивно клеточной и принимает форму, сходную с лимфоидной тканью, включая дендритные клетки, Т-, В- и NK-клетки, макрофаги и скопления плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, включая образование комплексов антиген-иммуноглобулин, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит к деформации, необратимой потере функции и/или эрозии кости в суставе или вблизи него. Заявленное соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции могут быть использованы для лечения, облегчения или предотвращения любого одного, нескольких или всех этих симптомов РА. Таким образом, в контексте РА считается, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или улучшение любого из симптомов, обычно связанных с РА, независимо от того, приводит ли лечение к сопутствующему лечению основного РА и/или снижению количества циркулирующего ревматоидного фактора («РФ»).

Американский колледж ревматологов (ACR) разработал критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при РА. Если такой параметр, как ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует улучшения на 20% количества болезненных и опухших суставов, а также улучшения на 20% 3 из следующих 5 параметров: общая оценка пациента, общая оценка врачом, оценка пациентом боли, степени инвалидности и уровня острофазового реагента. Эти критерии были расширены для улучшения ACR50 и ACR70 на 50% и 70%, соответственно. Другие критерии включают критерии Пауля и рентгенологическую прогрессию (например, показатель Шарпа).

В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, достигается, когда у пациента наблюдается ACR20.

В конкретных вариантах реализации могут быть достигнуты улучшения ACR по сравнению с ACRC50 или даже ACR70.

В одном из вариантов реализации, раскрытые в данном документе соединения можно использовать для замедления наступления последствий старения. Например, соединения по настоящему изобретению уменьшают выраженное хроническое воспаление, связанное со старением («воспаление»). С воспалением связано множество симптомов и состояний, например, такие состояния, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают нейродегенеративные расстройства, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера, гемопоэтические новообразования и миелопролиферативные расстройства. Дополнительные состояния, которые можно лечить или улучшать с помощью соединений по настоящему изобретению, включают состояния, описанные Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-S9. В другом аспекте настоящие соединения могут быть использованы для уменьшения воздействия старения на репродуктивную систему. Например, некроптоз, индуцированный передачей сигналов RIP1, был вовлечен в старение репродуктивных органов Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 and Chaudhary et al. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:11, таким образом, настоящие соединения можно использовать для лечения симптомов, связанных со старением, таких как снижение уровня тестостерона, снижение фертильности и гиперплазия предстательной железы.

Применение представленных соединений в комбинации с другими видами терапии особенно полезно при лечении гиперпролиферативных заболеваний. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения заболеваний, таких как рак, лейкемия и лимфома, в комбинации со стандартным лечением. Например, миелодиспластический синдром (МДС) можно лечить соединением, описанным в настоящем документе, наряду со стандартным лечением. Терапевтические средства для применения в комбинации с настоящими соединениями включают гипометилирующие агенты, такие как азацитидин и децитабин, и другие химиотерапевтические агенты, такие как цитарабин, даунорубин и идарубин. Иммуномодулирующая терапия, такая как терапия леналидомидом и CAR-T, также может быть использована в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения МДС.

Для конкретных вариантов реализации по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, страдающему или с потенциально развивающимся атопическим дерматитом. В другом конкретном варианте реализации по меньшей мере

одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, страдающему или с потенциально развивающимся ревматоидным артритом. В другом конкретном варианте реализации по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, имеющему или с потенциально развивающимся анкилозирующим спондилитом. В другом конкретном варианте реализации по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, имеющему или с потенциально развивающимся миелодиспластическим синдромом.

Дополнительные заболевания или расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, выбирают из: амиотрофического латерального склероза (АЛС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, множественного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, аллергии на пыльцу, обратимого обструктивного заболевания дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, наследственной бронхиальной астмы, приобретенной бронхиальной астмы, пылевой астмы, хронической или застарелой астмы, астмы пожилых людей и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергического заболевания, хронического обструктивного заболевания легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, заболевания телец Леви, диабетической невропатии, полиглутаминового (полиQ) заболевания, болезни Фара, болезни Менке, болезни Вильсона, прионового расстройства, деструктивных расстройств костей, таких как заболевание резорбции кости, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; доброкачественной опухоли, пролиферативных расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных расстройств кожи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, мультиформного дерматита, эритемы, линейного IgA-буллезного дерматита, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, альвеолярного отростка, костной ткани, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, адипоза, эозинофильного фасцита, акне, очаговой алопеции, алопеции у

мужчин, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, конической роговицы, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, глазной пузырчатки, язвы Муруна, склерита, синдрома Фогтана-Коянаги-Харада, гематологических расстройств, гемобластозы, лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, ABC-диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), DLBCL, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Буркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, миелодиспластического синдрома (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмочитомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, расстройств, обусловленных IL-1, расстройств, обусловленных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как JAK резистентные к ингибиторам злокачественные новообразования и злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу, например, резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу ХЛЛ и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы; сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язвы желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, интерлейкин-1 конвертирующий фермент-ассоциированный синдром связанный с лихорадкой, периодического синдрома ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, NEMO-дефицитного синдрома, дефицита NOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, болезни накопления лизосом, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезнь Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, накопления

свободной сиаловой кислоты у детей, дефицита ювенильной гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита алисосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественного дефицита сульфатазы, болезни Нимана-Пика, нейрональной цероидной липофусцинозы, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией, и CMV ретинита, такого как ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и сердечные состояния, такие как реперфузионная ишемия; аллергии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронического обструктивного заболевания легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, индуцированной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, панкреатической  $\beta$ -клеточной болезни; заболеваний, характеризующихся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориазического артрита и других артритных состояний, церебральной малярии, хронического воспалительного заболевания легких, силикоза, легочного саркоидоза, фиброза легкого, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгии вследствие инфекции, образование келоидов, образования рубцовой ткани, лихорадки, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИДа, АРК или злокачественные новообразования, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, атеросклероза, синдрома аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемии при инсульте, органной гипоксии, гиперплазии сосудов, реперфузионного поражения сердца и почек, ишемически-реперфузионного поражения органов, возникающего при консервации, трансплантации или ишемической болезни, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксидазасинтаза-2, обыкновенной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, обыкновенной лейкопатии, фотоаллергической чувствительности, ишемически-реперфузионного повреждение,

ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов Паркинсон-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного паралича, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферической нейропатии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующего заболевания, ювенильного идиопатического артрита с системным началом (ЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургической операции, острой почечной недостаточности (ОПП), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, постинфекционного аутоиммунного заболевания, ревматической лихорадки, постинфекционного гломерулонефрита, системной склеродермии, нарушения мозгового кровообращения (CVA), хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита основного модуляторного гена F-каппа-B (также известный как ИКК гамма или ИККG)), злокачественного новообразования паренхиматозных органов, болезни накопления лизосом, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения почек, катаракты, сидероза, пигментной дистрофии сетчатки, дегенерации сетчатки, отслоения сетчатки, старческой дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, индуцированного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС, инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионального энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионального илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, дистрофии Конне-Рода, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-

дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, нейропатии зрительного нерва, окклюзии антральной артерии сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва (например, передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва или задняя ишемическая нейропатия зрительного нерва), компрессионной нейропатии зрительного нерва, инфильтративной нейропатии зрительного нерва, травматической невротии зрительного нерва, митохондриальной нейропатии зрительного нерва (например, нейропатия зрительного нерва Лебера), оптической нейропатии, вызванной диетой, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатальной травмы головного мозга, субклинической травмы головного мозга, травмы спинного мозга, аноксически-ишемического повреждения головного мозга, ишемии головного мозга, фокальной ишемии головного мозга, глобальной ишемии головного мозга и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного перитонеальным диализом (ПДЖ) и связанные с ПД побочные эффекты, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, обструкции, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, иммунной комплексной нефропатии, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, урологического рака, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечников, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухоли головного мозга (например, карцинома головного мозга, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитома у взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеального выпота, злокачественного плеврального выпота, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, рака желудка, рака яичников, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичка, рака мочевого тракта, рака пищевода, рака гортани, рака кожи, рака кости, рака щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидного рака, крупноклеточного рака,

немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, рака толстой кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитомы, миксоидного рака, круглоклеточного рака, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака пищевода, карциномы, карциномы полости рта, рака вульвы, рака коры надпочечников, опухолей, продуцирующих АСТН, и лейкемии, респираторных инфекционных вирусов, таких как вирус гриппа, риновирус, корона-вирус, вирус парагриппа, вирус RS, аденовирус, реовирус и им подобные), опоясывающего герпеса, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериального инфекционного заболевания, такого как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, MRS A, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, ахондроплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекция печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного аноксией, вирусного гепатита В, гепатита ни-А/ни-В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсичности ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, поздней печеночной недостаточности, «острой хронической» печеночной недостаточности, хронического заболевания почек, повреждения/травмы почек, повреждения/травмы почек, вызванного нефритом, повреждения/травмы почек, вызванного трансплантацией почки, повреждения/травмы почек, вызванного хирургическим вмешательством, повреждения/травмы почек, вызванного введением нефротоксичных препаратов, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, HCMV-инфекции, СПИДа, рака, старческого слабоумия, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболевания, вызванного загрязнением окружающей среды, старения, гипобаропатии, заболевания, вызванного выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарствами или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного легочным кислородом или лекарствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, костного метаболизма, остеолитического заболевания костей, посттравматических операций на костях, постпротезной хирургии суставов, постпластической хирургии костей, постдентальной хирургии, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака костей, хрупких бляшек, расстройства, окклюзионного расстройства, стеноза, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, закупорки артерий,

образования аневризмы, образования посттравматической аневризмы, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, Базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунная ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимойто, тяжелой миастении, болезни холодových и теплых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

## **Б. Композиции и введение**

Фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько активных соединений по настоящему изобретению, могут быть изготовлены любым подходящим способом, таким как смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание, эмульгирование, инкапсулирование, улавливание или лиофилизация. Фармацевтические композиции могут быть сформированы с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых эксципиентов (например, разбавителей, носителей или вспомогательных веществ), одного или нескольких адьювантов или их комбинаций для получения препаратов, которые можно использовать в фармацевтике.

Активное(ые) соединение(я) могут быть включены в состав фармацевтических композиций *per se* или в форме их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Обычно такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, но также могут образовываться соли с меньшей растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут иметь форму, подходящую практически для любого способа введения, включая, например, местный, глазной, пероральный, трансбуккальный, системный, назальный, инъекционный, например, внутривенный или внутривенный, трансдермальный, ректальный, вагинальный и т. д. или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инфузии.

Для местного введения активное(ые) соединение(я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., которые хорошо известны в данной области техники.

Системные препараты включают препараты, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, подоболочечной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, предназначенные для чрескожного, чресслизистого перорального или легочного введения.

Полезные препараты для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения(ий) в водной или масляной среде. Фармацевтические композиции могут также содержать формирующие агенты, такие как суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент. Композиции для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативно, инъекционный состав может быть получен в виде порошка для восстановления подходящим носителем, включая, но не ограничиваясь этим, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и т.д., перед применением. С этой целью активное(ые) соединение(я) может быть высушено любым известным в данной области способом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед применением.

В случае чресслизистого введения в составе используют агенты, повышающие проницаемость, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пастилок, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как: связывающие агенты (например, прежелатинизированный 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 агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты хорошо известными в данной области способами, например, сахарами, пленками или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как: суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые

жиры); эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь); неводные носители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт, кремофор<sup>TM</sup> или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Препараты могут также содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители, по мере необходимости.

Хорошо известно, что препараты для перорального введения могут быть сформированы таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение активного соединения.

Для трансбуккального введения фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток или леденцов, сформированных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное(ые) соединение(я) может быть приготовлено в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториев или мазей, содержащих обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное(ые) соединение(я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть удобно доставлены в виде аэрозольного спрея из баллончика под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи (например, капсулы или картриджи содержащие желатин) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть сформированы таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, например, лактозу или крахмал.

Конкретный пример состава водной суспензии, пригодной для назального введения с использованием имеющихся в продаже устройств для назального спрея, включает следующие ингредиенты: активное соединение (0,5-20 мг/мл); бензалконияхлорид (0,1–0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN<sup>®</sup> 80; 0,5–5 мг/мл); карбоксиметилцеллюлоза натрия или микрокристаллическая целлюлоза (1–15 мг/мл); фенилэтанол (1–4 мг/мл); и декстроза (20–50 мг/мл). pH конечной суспензии может быть отрегулирован в пределах от приблизительно pH 5 до pH 7, при этом pH около pH 5,5 является типичным.

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

Для глазного введения активное(ые) соединение(я) может быть приготовлено в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., подходящих для глазного введения. В данной области техники известно множество носителей, подходящих для введения соединений в глаза. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США №№ 6261547; 6197934; 6056950; 5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150; и 4738851, которые включены в данный документ в качестве ссылки.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(я) может быть приготовлено в виде депо-препарата для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть сформирован с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. В качестве альтернативы можно использовать системы трансдермальной доставки, изготовленные в виде липкого диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное(ые) соединение(я) для чрескожной абсорбции. С этой целью можно использовать усилители проницаемости для облегчения чрескожного проникновения активного соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патенте США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110; и 4921475, которые включены в данный документ в качестве ссылки.

В качестве альтернативы могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами средств доставки, которые можно использовать для доставки активного(ых) соединения(й). Некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), также могут использоваться, хотя обычно за счет большей токсичности.

Фармацевтические композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, который может содержать одну или несколько стандартных дозированных форм, содержащих активное(ые) соединение(я). Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Существует несколько подходов к транспортировке молекул через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся, помимо прочего, физические методы, методы на основе липидов и методы на основе рецепторов и каналов. Физические

способы транспортировки соединения через гематоэнцефалический барьер включают, но не ограничиваются ими, полный обход гематоэнцефалического барьера и/или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере. Обходные методы включают, но не ограничиваются этим, прямую инъекцию (например, Papanastassiou et al., *Gene Therapy* 9:398-406, 2002), внутритканевую инфузию/конвекционную усиленную доставку (Bobo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:2076-2080, 1994) и имплантацию устройства доставки в головной мозг (см., например, Gill et al., *Nature Med.* 9:589-595, 2003). Отверстия в гематоэнцефалическом барьере включают, но не ограничиваются этим, ультразвук, осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита и пермеабилитации, например, брадикинином или пермеабилитатором А-7 (см., например, патенты США № 5112596, 5268164, 5506206 и 5686416)). Соединения также могут быть инкапсулированы в липосомы, которые связаны с фрагментами связывания антител, которые связываются с рецепторами эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера.

В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить непрерывно путем инфузии в резервуары с жидкостью ЦНС или болюсной инъекцией. Соединения можно вводить с помощью постоянного катетера и средств непрерывного введения, таких как помпа, или с помощью имплантация препарата с замедленным высвобождением. Например, соединения можно вводить через постоянно имплантированные канюли или постоянно вводить с помощью осмотических мини насосов. Подкожные насосы могут доставлять соединения в желудочки головного мозга.

## **В. Дозировки**

Описанное соединение, фармацевтические композиции или комбинации описанных соединений, как правило, будут использоваться в количестве, эффективном для достижения предполагаемого результата, например, в количестве, эффективном для ингибирования киназы RIP1 и/или для лечения, предотвращения или облегчения конкретного состояния. Заявленное(ые) соединение(я) или их фармацевтические композиции можно вводить терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Терапевтическая польза означает устранение или улучшение основного заболевания, которое лечат, и/или устранение или улучшение одного или нескольких симптомов, связанных с основным заболеванием, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного расстройства. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда основная аллергическая реакция

устраняется или ослабевает, но также, когда пациент сообщает об уменьшении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. В качестве другого примера терапевтическая польза в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала астматического приступа или снижение частоты или тяжести астматических эпизодов. Терапевтическая польза также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигнуто ли улучшение.

Как известно специалистам в данной области техники, предпочтительная дозировка раскрытых соединений может зависеть от различных факторов, включая возраст, вес, общее состояние здоровья и тяжесть состояния пациента или субъекта, проходящего лечение. Дозировка также, возможно, должна быть адаптирована к полу человека и/или емкости легких человека при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть адаптирована для лиц, страдающих более чем одним заболеванием, или для лиц с дополнительными состояниями, влияющими на объем легких и способность нормально дышать, например, эмфизема, бронхит, пневмония, респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких и респираторные инфекции. Дозировка и частота введения раскрытого(ых) соединения(й) или их фармацевтических композиций, также будет зависеть от того, составлено ли раскрытое(ые) соединение(я) для лечения острых эпизодов состояния или для профилактического лечения расстройства. Специалист в данной области сможет определить оптимальную дозу для конкретного человека.

Для профилактического введения раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту или субъекту с риском развития одного из ранее описанных состояний. Например, если неизвестно, есть ли у пациента или субъекта аллергия на конкретное лекарство, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить перед введением лекарственного средства, чтобы избежать или ослабить аллергическую реакцию на лекарственное средство. Альтернативно, профилактическое введение может быть использовано для предотвращения или облегчения появления симптомов у пациента, у которого диагностировано основное заболевание. Например, раскрытое(ые) соединение(я) или фармацевтический его композиции, можно вводить страдающему аллергией до ожидаемого контакта с аллергеном. Описанное соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции также можно вводить профилактически здоровым людям, которые неоднократно подвергались воздействию агентов, известных для одного из вышеописанных заболеваний, для предотвращения начала расстройства. Например, раскрытое соединение, комбинации

раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить здоровому индивидууму, который неоднократно подвергается воздействию аллергена, который, как известно, вызывает аллергию, такого как латекс, с целью предотвращения развития аллергии у индивидуума. Альтернативно, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту, страдающему астмой, до участия в действиях, вызывающих приступы астмы, чтобы уменьшить тяжесть астматического эпизода или полностью избежать его.

Эффективные дозы могут быть первоначально оценены из анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения у субъектов может быть составлена таким образом, чтобы достичь концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, равной или выше IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*. Дозы могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения. Fingl & Woodbury, «General Principles», In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press, и цитируемые там ссылки содержат дополнительные указания относительно эффективных дозировок.

В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения имеют EC<sub>50</sub> от более чем 0 до 20 мкМ, например, от более чем 0 до 10 мкМ, от более чем 0 до 5 мкМ, от более чем 0 до 1 мкМ, от более чем 0 до 0,5 мкМ, от более 0 до 0,1 мкМ или от более 0 до 0,05 мкМ.

Первоначальные дозы можно также оценить по данным *in vivo*, например, на животных моделях. Животные модели, пригодные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области. 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 могут адаптировать такую информацию для определения доз, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах реализации можно использовать анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие методы анализа можно использовать для оценки эффективности вариантов реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, и/или их можно использовать для определения количеств/доз вариантов реализации

соединения, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах реализации анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, который оценивает способность соединения в варианте реализации ингибировать RIP1. В других вариантах реализации можно проводить анализы целых клеток 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 человека *in vivo*. Используя эти анализы целых клеток, активность соединения против человеческого и/или мышинового RIP1 можно оценить в контексте *in vitro*, что затем позволяет специалисту в данной области определить безопасные и эффективные дозы для применения *in vivo*. Еще один анализ, который можно использовать для оценки активности соединений, описанных в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с RIP1, представляет собой модель острой гипотермии на мышах, в которой оценивают способность соединения ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию. Каждый из этих анализов и различные результаты использования этих анализов подробно описаны в разделе «Примеры» настоящего описания.

Количества доз раскрытых соединений обычно находятся в диапазоне от более 0 мг/кг/день, например, 0,0001 мг/кг/день, или 0,001 мг/кг/день, или 0,01 мг/кг/день, по меньшей мере, до примерно 100 мг/кг/день. Более типично, доза (или эффективное количество) может варьироваться от около 0,0025 мг/кг до около 1 мг/кг, вводимая по меньшей мере один раз в день, например, от 0,01 мг/кг до около 0,5 мг/кг или от около 0,05 мг/кг до около 0,15 мг/кг. Общая суточная доза обычно составляет от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг или до около 20 мг/кг в день, например, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг в день или от около 0,7 мг/кг в день до примерно 2,5 мг/кг/день. Величины дозировки могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности раскрытого соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждавшихся выше.

Величина дозировки и интервал дозирования могут быть скорректированы для индивидуумов, чтобы обеспечить уровни раскрытого соединения в плазме крови, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в день, несколько раз в день, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в месяц, несколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости от того, среди прочего, способ введения, конкретное показание к лечению и заключение лечащего врача. Специалисты в данной

области смогут оптимизировать эффективные локальные дозировки без ненужных экспериментов.

Фармацевтические композиции, включающие одно или несколько раскрытых соединений, обычно содержат от более чем 0 до 99% раскрытого соединения или соединений и/или другого терапевтического средства в процентах от общей массы. Как правило, фармацевтические композиции, включающие одно или несколько раскрытых соединений, содержат от около 1 до около 20 процентов по массе раскрытого соединения и другого терапевтического агента и от около 80 до около 99 процентов по массе фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

Предпочтительно раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции обеспечат терапевтический или профилактический эффект, не вызывая существенной токсичности. Токсичность раскрытого соединения может быть определена с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз между токсическим и лечебным (или профилактическим) эффектом является терапевтическим индексом. Предпочтительны раскрытые соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы.

## V. Примеры

### Пример 1

Схема 7 обеспечивает способ получения 4-феноксипиколинитрила и 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты.

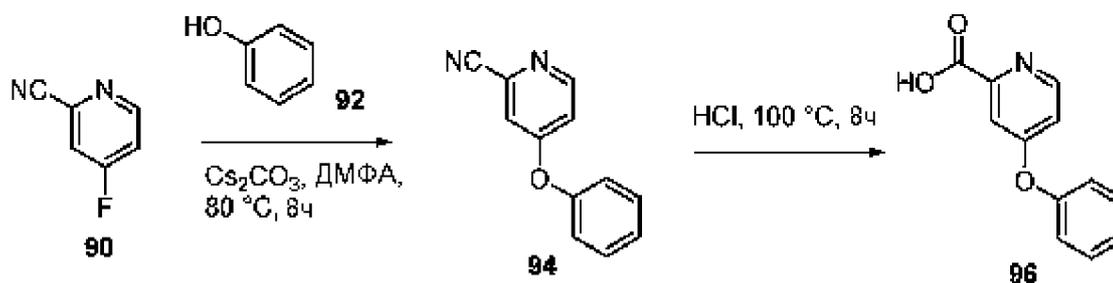


Схема 7

Что касается Схемы 7, карбонат цезия (20,58 г, 63,1 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-фторпиколинитрила **90** (7,00 г, 57,4 ммоль, 1,0 экв.) и фенола **92** (5,66 г, 60,2 ммоль, 1,05 экв.) в диметилформамиде (90 мл). Реакцию нагревали до 80 °C в течение 8 часов и охлаждали. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (1 л). Образовывался осадок, который выделяли фильтрованием с получением 4-феноксипиколинитрила

**94** (10,7 г, 95%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (1H, д, J 6,0 Гц, руН-6), 7,50-7,45 (2H, м, 2H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1H, тт, J 7,5, 1,0 Гц, 1H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,20 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-3), 7,11-7,08 (2H, м, 2H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5);  $m/z$ : 197  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 2

Этот пример относится к способу получения 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты **96** из 4-феноксипиколинонитрила **94**. Суспензию пиколинонитрила **94** (10,7 г, 54,6 ммоль) в соляной кислоте (6M, 100 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с образованием осадка, который отделяли фильтрованием. Фильтрат охлаждали, получая дополнительное твердое вещество, которое выделяли фильтрованием и добавляли к первой порции. Твердое вещество сушили в вакууме с получением белого твердого вещества 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты **96** (12,6 г, 92%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,64 (1H, д, J 6,0 Гц, руН-6), 7,57-7,53 (3H, м, руН-3, 2H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,38 (1H, тт, J 7,5, 1,0 Гц, 1H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1H, дд, J 6,0 2,5 Гц, руН-5), 7,28-7,26 (2H, м, 2H из  $\text{C}_6\text{H}_5$ );  $m/z$ : 216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 3

Этот пример касается способов получения 5-(4-фторфенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты. N-метилпирролидинон (5 мл) добавляли к смеси метилфторпиколата (0,400 г, 2,58 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторфенола (0,318 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната цезия (0,925 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 75 мин. Реакционную смесь охлаждали и добавляли к ледяной воде (150 мл) с образованием осадка. После перемешивания в течение 15 минут осадок выделяли фильтрованием (0,540 г, 85%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (1H, дд, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,09 (1H, дд, J 9,0 0,5 Гц, руН-2), 7,24 (1H, дд, J 9,0, 3,0 Гц, руН-4), 7,14-7,04 (4H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,99 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,0;  $m/z$ : 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Водный раствор гидроксида лития (0,14 г в 5 мл воды, 3,28 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору метилового эфира (0,54 г, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут и концентрировали для удаления органических веществ. Раствор разбавляли водой (5 мл) и добавляли соляную кислоту (3M, ~1 мл) до pH~3. Образовывался белый осадок, который отделяли фильтрованием. К фильтрату добавляли дополнительное количество соляной кислоты (3M, 10 капель), получая дополнительный осадок, который отделяли фильтрованием. Осадки объединяли и сушили в вакууме с получением указанного в

заголовке соединения (0,49 г, 75%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8,43 (1H, дд, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,02 (1H, дд, J 8,5 0,5 Гц, руН-2), 7,39 (1H, дд, J 8,5, 3,0 Гц, руН-4), 7,33-7,22 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); ЯМР  $^{19}\text{F}$  (380 МГц, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  -117,7; m/z: 234 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 4

Этот пример касается способа получения 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты, как показано ниже на Схеме 8.

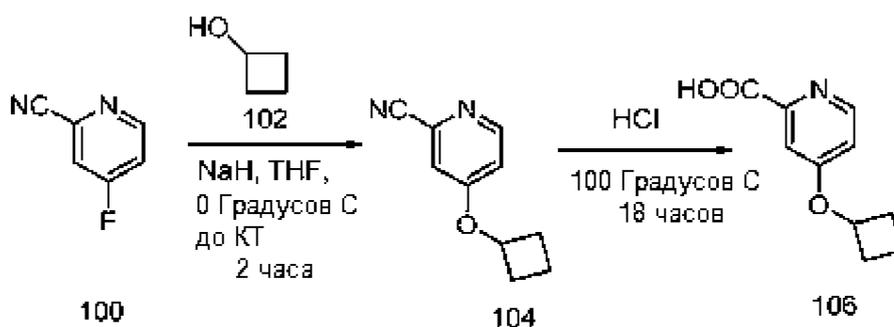


Схема 8

Раствор циклобутанола **102** (0,30 мл, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (0,154 г 60% суспензии, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 минут. Добавляли фторопиколинонитрил **100** (0,390 г, 3,20 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (80 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (30 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. СДЖХ (10→60% EtOAc-гексан) давал 4-циклобутилоксипиколинонитрил **104** (0,487 г, 88%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,46 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,10 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 6,88 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,72 (1H, пентет, J 7,0 Гц, цBuH-1), 2,53-2,46 (2H, м, 2H из цBuH-2, H-4), 2,26-2,16 (2H, м, 2H из цBuH-2, H-4), 1,98-1,89 (1H, м, 1H из цBuH-3), 1,82-1,71 (1H, м, 1H из цBuH-3).

Соляную кислоту (6M, 7 мл) добавляли к 4-циклобутилоксипиколинонитрилу **104** (0,487 г, 2,80 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. Реакцию охлаждали, но не образовывался осадок. Раствор концентрировали досуха с получением бежевого твердого вещества 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты **106**, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8,66 (1H, д, J 6,5 Гц, руН-6), 7,69 (1H, дд, J 2,5 Гц, руН-3), 7,50 (1H, дд, J 6,5, 2,5

Гц, руН-5), 5,12 (1Н, пентет, J 7,0 Гц, цВuН-1), 2,53-2,46 (2Н, м, 2Н из цВuН-2, Н-4), 2,19-2,09 (2Н, м, 2Н из цВuН-2, Н-4), 1,88-1,80 (1Н, м, 1Н из цВuН-3), 1,75-1,65 (1Н, м, 1Н из цВuН-3);  $m/z$ : 194  $[M+H]^+$ .

А. Синтез трет-бутил 3-этинил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата

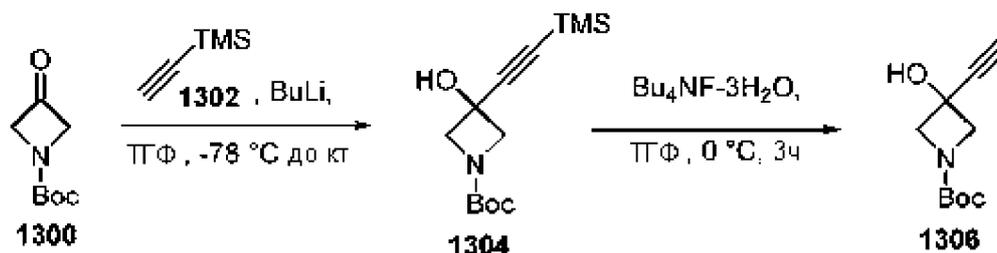


Схема 9

Раствор (триметилсилил)ацетилена **1302** (0,71 г, 1,00 мл, 6,28 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли бутиллитий (2,51 мл 2,5 М раствора в гексане, 6,28 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа перед добавлением Вос-азетидинона **1300** (0,98 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры в течение 20 часов перед гашением путем добавления  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -вода (1:1, 100 мл). Органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток, содержащий **1304**, растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  перед добавлением тригидрата фторида тетрабутиламмония (1,80 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов перед добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -вода (1:1, 100 мл). Органические слои промывали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением **1306** в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 (2H, дд, J 9,0, 1,0 Гц, 2H из азетидина Н-2, Н-4), 4,02 (2H, дд, J 9,0, 1,0 Гц, 2H из азетидина Н-2, Н-4), 2,68 (1H, с, ССН), 1,44 (9H, с, С  $(\text{CH}_3)_3$ ).

Пример 5

Этот пример обеспечивает способ получения *N*-замещенных-4-[(арили)метил]-1*H*-пирозол-1-карбоксамидов через промежуточное соединение пирозол-1-карбонилхлорид, полученное согласно Схеме 10.

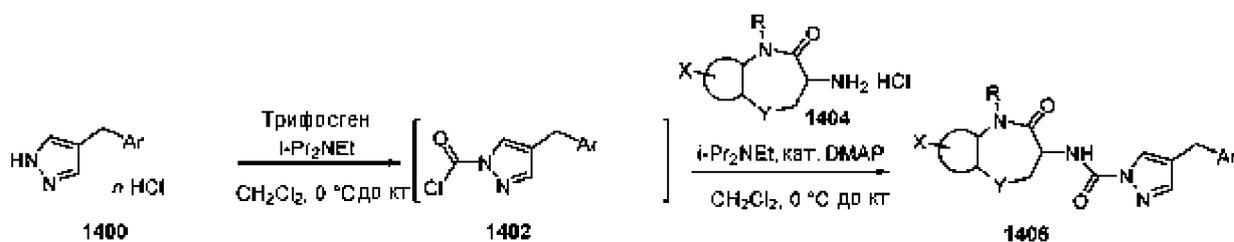


Схема 10

К перемешиваемой гетерогенной смеси 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразола гидрохлорида **1400** (1 экв) и трифосгена (1,5 экв) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) в зависимости от времени (15 мин/ммоль). Красный реакционный раствор перемешивали при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 ч), анализировали использование 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразола ЖХ/МС и концентрировали досуха, чтобы обеспечить **1402**. Красный полутвердый концентрат добавляли к **1404** или соответствующему амину или его соли (1 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на бане со льдом в атмосфере азота. В колбу добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин и перемешиваемый красный раствор обрабатывали *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) в течение времени (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 час и давали реакционному раствору нагреться до комнатной температуры. После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку либо  $\text{EtOAc}$ , либо  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле неочищенного концентрата обеспечивала требуемую *N*-замещенную-4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоновую кислоту **1406** (Выход: 20-75%).

### Пример 6

Этот пример обеспечивает способ получения *N*-замещенных-4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксамидов через промежуточное образование изоцианата в соответствии со Схемой 11.

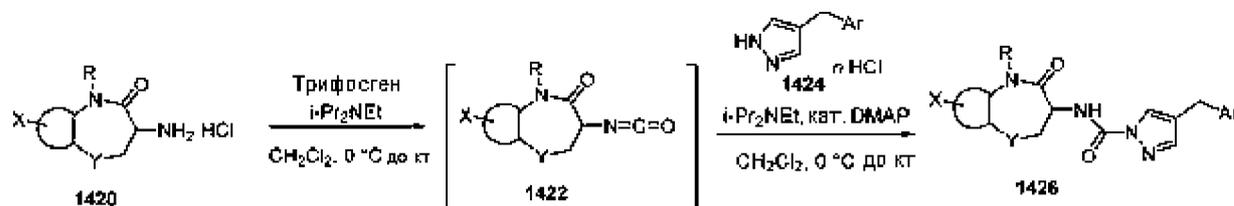


Схема 11

*i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (10-15 экв.) в течение некоторого времени (20 мин/ммоль) добавляли к перемешиваемой гетерогенной смеси соединения **1420** или его соответствующего амина или его соли (1 экв.) и трифосгена (2,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Бледно-желтый реакционный раствор перемешивали при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, нагревали

до комнатной температуры (2 часа), анализировали соответствующий расход амина с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха. К красному полутвердому концентрату, содержащему соединение **1422** добавляли 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразола гидрохлорид **1424** (0,9 экв) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на бане со льдом в атмосфере азота. В колбу добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин и перемешиваемый красный раствор обрабатывали *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (10-15 экв.) в течение времени (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 час и реакционному раствору давали нагреться до комнатной температуры (6-8 часов). После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку либо EtOAc, либо CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле неочищенного концентрата обеспечивала требуемую *N*-замещенную-4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоновую кислоту **1426** (Выход: 19-73%).

### Пример 7

В этом примере представлен способ получения вариантов реализации раскрытых алкинилзамещенных соединений в соответствии со Схемой 12.

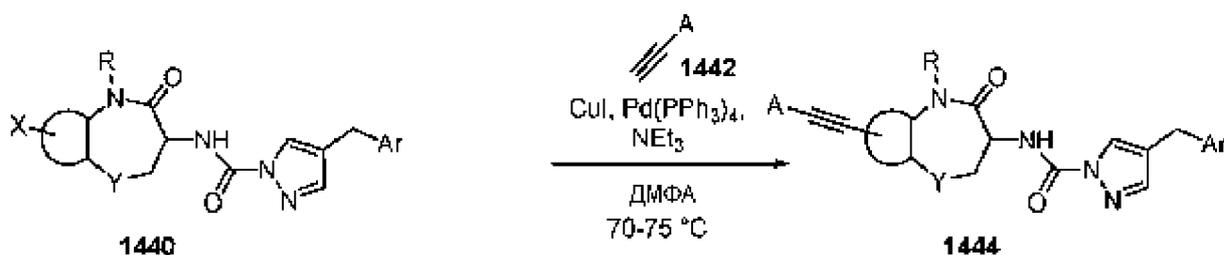


Схема 12

Через перемешиваемый раствор *арилгалогенида* **1440** (1 экв.) и CuI (0,1–0,2 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05–0,1 экв.) в колбе в сухом ДМФА (3–4 мл/ммоль) в течение 3 минут барботировали азот. Затем к темному реакционному раствору добавляли NEt<sub>3</sub> (10 экв.), а затем быстро последовательно добавляли соответствующий алкин **1442** (1,5-3 экв.). Азот барботировали через реакционную смесь в течение 2 минут, колбу закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 70-75 °С в течение 5-6 часов. Темный реакционный раствор концентрировали досуха после анализа хода реакции с помощью анализа ЖХ/МС. Неочищенный остаток разбавляли ледяной водой, обрабатывали ультразвуком и суспензию нагревали до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили отсасыванием, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой целита®/силикагель и слой промывали ТГФ. После концентрирования фильтрата сырой материал очищали флеш-хроматографией с получением алкинилзамещенных аналогов **1444** (Выход: 25-69%).

### Пример 8

Этот пример относится к способу получения раскрытых вариантов реализации 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразольных соединений согласно Схеме 13.

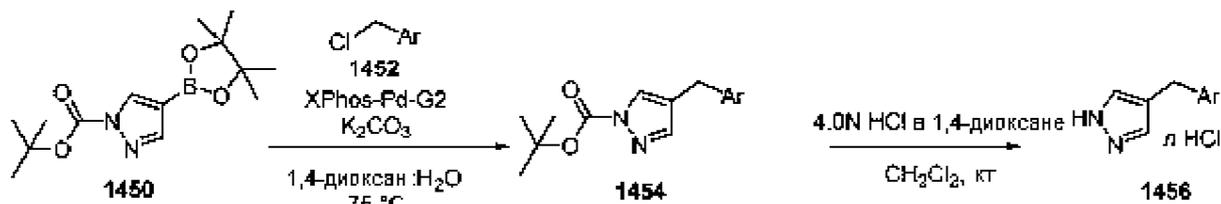


Схема 13

Перемешиваемая смесь пинаколового эфира 1-вос-пиразол-4-бороновой кислоты **1450** (1 ммоль), (хлорметил)арена (1,3 ммоль) **1452**, XPhos-Pd-G2 (0,05 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3-4 ммоль) в 1,4-диоксан:H<sub>2</sub>O (9:1, 10 мл/ммоль) дегазировали высоким вакуумом и обратно продували аргоном в баллоне в трех циклах в течение 5-10 минут и нагревали при 70-75 °C в течение 2-6 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), водой и насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 мл/ммоль). Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали EtOAc (или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через целит®. После концентрирования фильтрата, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоновой кислоты (выход 49-85%) **1454**. 4,0 N HCl в 1,4-диоксане (5-7 экв) добавляли к перемешиваемому раствору 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол (1 экв) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3-6 мл/ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают до потребления трет-бутил-4-[(арил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоновой кислоты и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество обрабатывали ультразвуком в EtOAc (6-7 мл/ммоль), фильтровали, промывали EtOAc на воронке и сушили отсасыванием в течение короткого времени. Таким образом, собранное полутвердое вещество сушили в высоком вакууме и получали в виде гидрохлоридной соли 4-[(арил)метил]-1*H*-пиразола **1456** (80-98%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (чистота >95%).

### Пример 9

В этом примере представлен общий способ получения (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-2), как показано на Схеме 14.

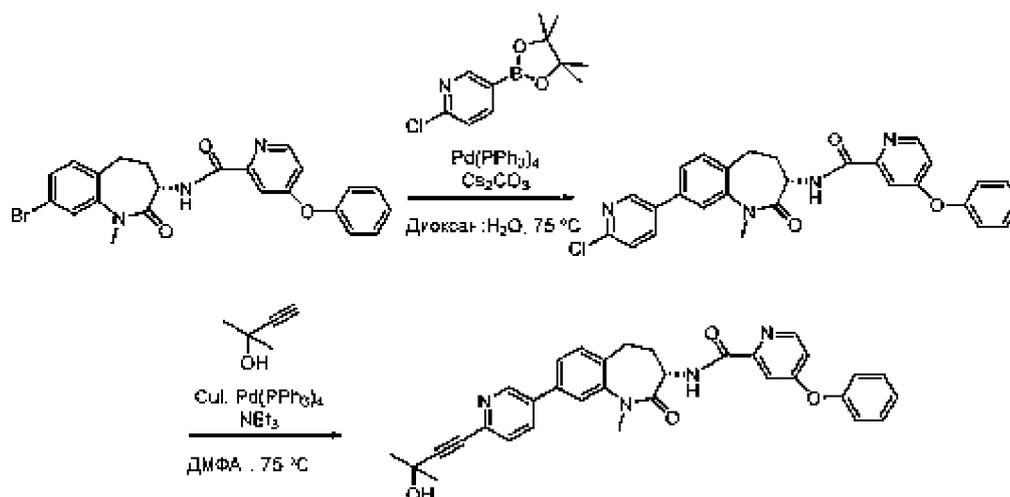
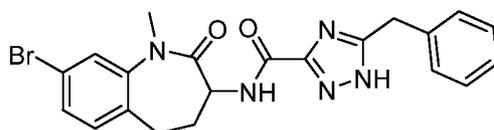


Схема 14

Перемешиваемую смесь (*S*)-*N*-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (71 мг, 0,152 ммоль) - смотрите ниже для данных - 2-хлорпиридин-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (47 мг, 0,196 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 мг, 0,01 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 мг, 0,456 ммоль) в 1,4-диоксан (3 мл):вода (0,3 мл) нагревали при 75 °С после трех циклов дегазации в вакууме с последующей продувкой аргоном. Через 6 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ТГФ (10 мл) и фильтровали через Целит®. После концентрирования фильтрата полученный неочищенный материал разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). После промывания объединенных органических слоев насыщенным водн. NaCl (10 мл), перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный материал растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), загружали в картридж с силикагелем, обработанным гексаном, и очищали флэш-хроматографией [колонка Combiflash® Teledyne RediSep® с кондиционированным гексаном силикагелем (12 G золото) и элюировали растворителем 0%-35% EtOAc/гексан] и получили (*S*)-*N*-(8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (35 мг, 46%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,58 (дд, *J* = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,43 (дд, *J* = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J* = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,45 – 7,31 (м, 6H), 7,23 (дд, *J* = 7,9, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 6,93 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,68 (дт, *J* = 11,3, 7,3 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,02 – 2,87 (м, 1H), 2,79 – 2,64 (м, 2H), 2,19 – 2,04 (м, 1H). ЖХМС: чистота 93%, МС (м/е) 500 (M+H)<sup>+</sup>. (*S*)-*N*-(8-(6-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (11 мг, 28%, белое твердое вещество) получали аналогично условиям реакции Соногаширы, как указано в общей методике, с

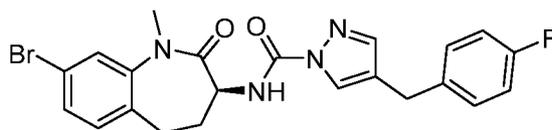
помощью реакции (*S*)-*N*-(8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (35 мг, 0,07 ммоль) и 2-метил-3-бутин-2-ола (9 мг, 0,01 мл, 0,11 ммоль) в присутствии  $\text{NEt}_3$  (70 мг, 0,10 мл, 0,70 ммоль) используя  $\text{CuI}$  (2,7 мг, 0,014 ммоль) и  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (8,1 мг, 0,007 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 90 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8,80 (дд,  $J = 2,4, 0,9$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,46 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 8,1, 2,4$  Гц, 1H), 7,70–7,59 (м, 2H), 7,59–7,49 (м, 3H), 7,49–7,38 (м, 6H), 7,32–7,24 (м, 1H), 7,14–7,06 (м, 2H), 6,97 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 4,59 (дт,  $J = 11,1, 7,4$  Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,03–2,89 (м, 1H), 2,78 – 2,64 (м, 2H), 2,27 (широкий с, 1H), 2,11 – 2,04 (м, 1H), 1,63 (с, 6H). ЖХМС: Чистота 92%, МС (m/e) 547 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-*N*-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



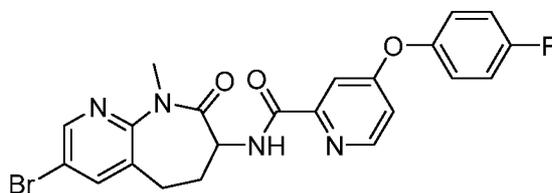
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,08 – 7,99 (м, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 1H), 7,37 – 7,30 (м, 3H), 7,33 – 7,26 (м, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 1H), 7,16 – 7,10 (м, 1H), 4,61 (дт,  $J = 11,5, 7,6$  Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,41 (д,  $J = 0,3$  Гц, 3H), 2,89 – 2,76 (м, 1H), 2,72 (дт,  $J = 12,1, 5,5$  Гц, 1H), 2,64 (дт,  $J = 12,1, 6,2$  Гц, 1H), 2,04 (тд,  $J = 11,3, 7,2$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

(*S*)-*N*-(8-Бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид



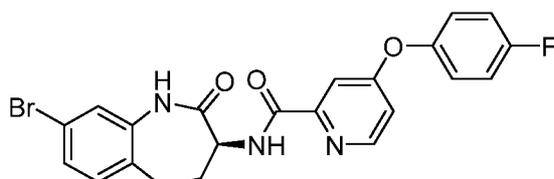
Метод 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,86 (к,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,34 (дт,  $J = 4,4, 2,1$  Гц, 2H), 7,17 – 7,08 (м, 3H), 7,02 – 6,92 (м, 2H), 4,46 (дт,  $J = 11,1, 7,4$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,75 – 2,59 (м, 2H), 2,08 (тд,  $J = 11,4, 7,6$  Гц, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  -116,86 (ддд,  $J = 14,2, 8,8, 5,5$  Гц). ЖХ/МС: Чистота 98%, МС (m/e) 492 (M+Na)<sup>+</sup>.

(±)-*N*-(3-Бром-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-7-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,90 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 8,45 – 8,39 (м, 2H), 7,71 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,14 – 6,98 (м, 4H), 6,90 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 4,58 (дт,  $J = 11,1, 7,1$  Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,90 – 2,72 (м, 2H), 2,64 (п,  $J = 5,9, 5,5$  Гц, 1H), 2,10 (ддд,  $J = 12,4, 9,4, 5,9$  Гц, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  -116,69 (ддд,  $J = 12,7, 8,2, 4,6$  Гц). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 586 (M+H) $^+$ .

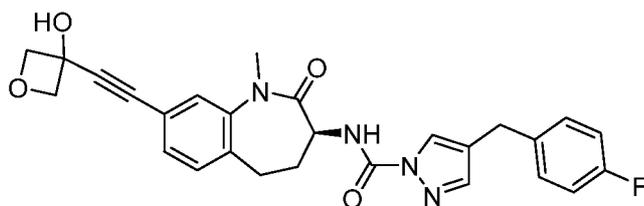
(S)-N-(8-Бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  8,68 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 (дд,  $J = 8,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,23 – 7,03 (м, 6H), 6,96 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 4,60 (дт,  $J = 11,2, 7,6$  Гц, 1H), 3,02 – 2,89 (м, 1H), 2,84 – 2,66 (м, 2H), 2,16 – 2,02 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, Метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  -117,55 (ддд,  $J = 12,4, 8,2, 4,7$  Гц). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 471 (M+H) $^+$ .

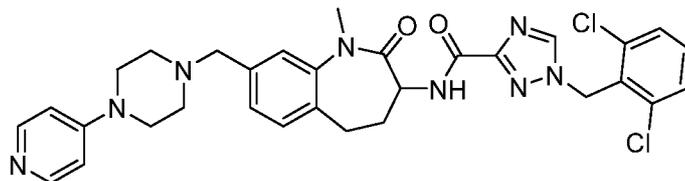
Типичные варианты реализации Соединений по настоящему изобретению были получены в соответствии с раскрытыми схемами синтеза, и данные о характеристиках таких соединений представлены ниже.

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-1)



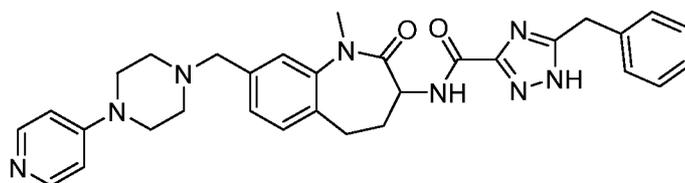
Метод 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,97 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,85 (к,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 7,19 – 7,08 (м, 3H), 7,02 – 6,92 (м, 2H), 4,94 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 4,91 – 4,83 (м, 1H), 4,80 (дд,  $J = 6,6, 0,9$  Гц, 2H), 4,70 (дд,  $J = 9,8, 7,2$  Гц, 1H), 4,33 (дд,  $J = 11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,60 (с, 1H). ЖХ/МС: Чистота 94%, МС (m/e) 491 (M+H) $^+$ .

(±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-*N*-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-3)



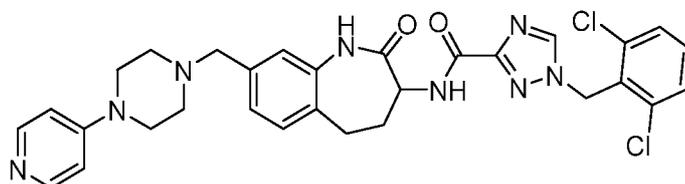
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,25 (приб д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 8,11 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,42 (дд,  $J = 8,0, 0,9$  Гц, 2H), 7,32 (дд,  $J = 8,9, 7,2$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,1$  Гц, 3H), 6,69 – 6,62 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 4,69 (дт,  $J = 10,8, 7,4$  Гц, 1H), 3,60 – 3,48 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,39 – 3,32 (м, 4H), 2,92 – 2,73 (м, 2H), 2,70 – 2,59 (м, 3H), 2,58 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 2,07 – 1,95 (м, 1H). ЖХМС: Чистота 93%, МС (m/e) 620 (M+H) $^+$ .

(±)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-4)



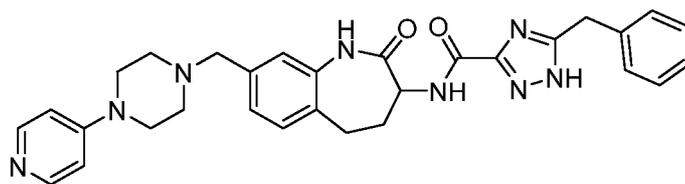
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,25 (приб д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 8,12 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J = 3,8$  Гц, 4H), 7,27 – 7,14 (м, 7H), 6,70 – 6,62 (м, 2H), 4,66 (дт,  $J = 11,2, 7,6$  Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,38 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 2,86 (тд,  $J = 12,3, 7,7$  Гц, 2H), 2,80 – 2,67 (м, 2H), 2,67 – 2,62 (м, 2H), 2,59 (д,  $J = 10,3$  Гц, 4H), 2,06 (тд,  $J = 11,4, 7,3$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 551 (M+H) $^+$ .

(±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-*N*-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-5)



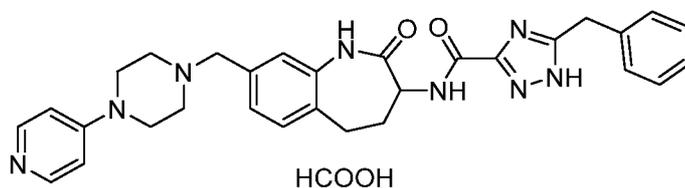
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,96 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,19 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,13 – 8,07 (м, 2H), 7,53 (дд,  $J = 8,0, 0,9$  Гц, 2H), 7,43 (дд,  $J = 8,9, 7,2$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,07 (дд,  $J = 7,6, 1,7$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,79 – 6,73 (м, 2H), 5,65 (с, 2H), 4,26 (дт,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 3,46 (приб к,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,77 – 2,60 (м, 2H), 2,47 – 2,33 (м, 5H), 2,14 (тд,  $J = 12,2, 7,2$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 606 (M+H) $^+$ .

(±)-5-Бензил-*N*-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-6)



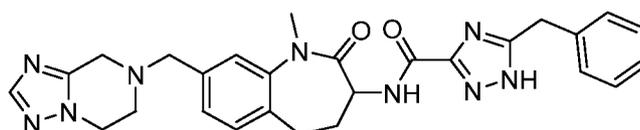
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,96 (с, 1H), 8,27 – 8,21 (м, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,33 – 7,16 (м, 6H), 7,08 (дд, *J* = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,00 – 6,92 (м, 3H), 4,30 (дт, *J* = 11,5, 7,9 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,56 – 3,41 (м, 6H), 2,78 – 2,60 (м, 2H), 2,40 (ддд, *J* = 12,7, 7,9, 5,0 Гц, 3H), 2,19 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 537 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-*N*-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-7)



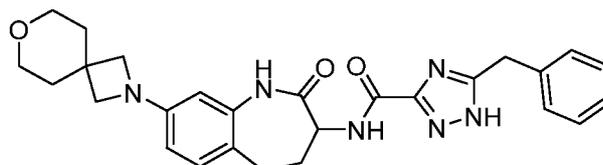
ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 629 (M-HCOOH+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-*N*-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиперазин-7(8*H*)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-8)



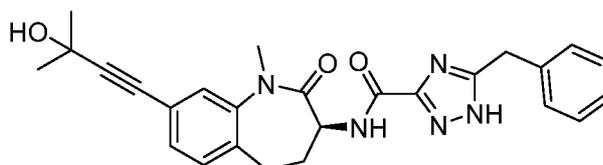
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,74 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34 – 7,15 (м, 7H), 4,61 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,99 (с, 2H), 2,83 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,08 – 2,00 (м, 1H). ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 512 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-*N*-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-9)



ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 487 (M+H)<sup>+</sup>.

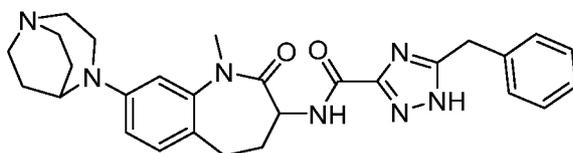
(S)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-10)



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,37 (с, 1H), 7,33 – 7,18 (м, 7H), 5,46 (прибл с, 1H), 4,48 (дд,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,71 (дд,  $J = 13,7, 7,0$  Гц, 1H), 2,50 (тт,  $J = 13,5, 7,5$  Гц, 1H), 2,14 (тд,  $J = 12,2, 7,8$  Гц, 1H), 1,54 (с, 6H).

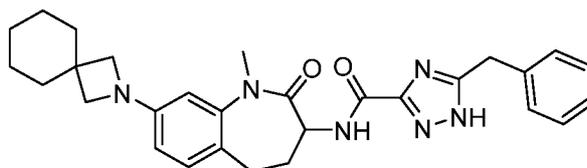
ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 440 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(8-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-11)



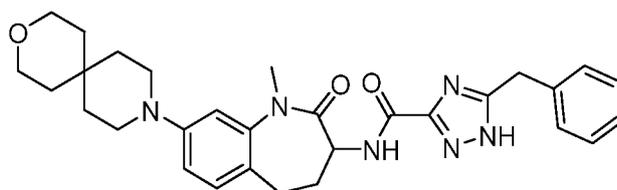
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,34 – 7,17 (м, 5H), 7,10 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,79 – 6,69 (м, 2H), 4,53 (дд,  $J = 11,4, 7,8$  Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,62 (т,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,22 – 3,11 (м, 7H), 2,72 (тд,  $J = 13,3, 7,7$  Гц, 1H), 2,57 (дд,  $J = 13,7, 7,0$  Гц, 1H), 2,53 – 2,38 (м, 1H), 2,18 (с, 2H), 2,07 (тд,  $J = 11,9, 7,4$  Гц, 1H), 1,88 (дтт,  $J = 14,9, 10,1, 4,9$  Гц, 2H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-12)



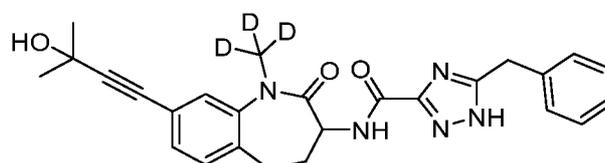
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,04 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 5H), 7,01 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,27 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,62 (дт,  $J = 11,0, 7,7$  Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,54 (с, 4H), 3,36 (с, 3H), 2,73 (дд,  $J = 12,9, 7,3$  Гц, 1H), 2,62 (ддд,  $J = 19,9, 12,9, 7,1$  Гц, 1H), 2,49 (дд,  $J = 13,1, 6,5$  Гц, 1H), 1,95 (тд,  $J = 11,6, 7,2$  Гц, 1H), 1,68 (д,  $J = 6,2$  Гц, 4H), 1,46 (с, 4H), 1,40 (с, 2H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 499 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-13)



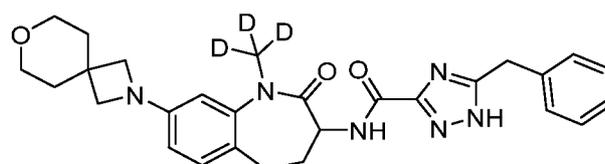
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,58 (с, 1H), 8,05 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,33 – 7,18 (м, 5H), 7,06 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,76 (дд,  $J = 8,4, 2,5$  Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,62 (дт,  $J = 11,0, 7,6$  Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,72 – 3,64 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 3,15 (т,  $J = 5,8$  Гц, 4H), 2,82 – 2,69 (м, 1H), 2,62 (ддд,  $J = 19,6, 12,6, 7,1$  Гц, 1H), 2,52 (дд,  $J = 12,9, 6,6$  Гц, 1H), 1,97 (тт,  $J = 11,6, 7,3$  Гц, 1H), 1,69 (прибл т,  $J = 5,8$  Гц, 4H), 1,62 – 1,53 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 529 (M+H) $^+$ .

(±)-5-Бензил-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-14)



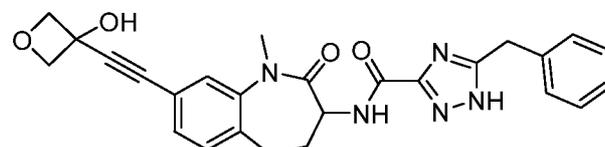
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,37 (т,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,34 – 7,18 (м, 7H), 4,49 (дд,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,85 (тт,  $J = 13,4, 7,9$  Гц, 1H), 2,72 (дд,  $J = 13,7, 6,8$  Гц, 1H), 2,51 (тт,  $J = 13,0, 7,4$  Гц, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,54 (с, 6H). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 443 (M-H<sub>2</sub>O+H) $^+$ .

(±)-5-Бензил-*N*-(1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-15)



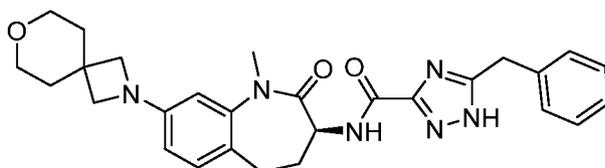
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,32 – 7,16 (м, 5H), 7,07 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,39 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 6,35 (дд,  $J = 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 4,51 (дд,  $J = 11,4, 7,7$  Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,68 – 3,61 (м, 4H), 3,62 (с, 4H), 2,71 (тт,  $J = 13,4, 7,6$  Гц, 1H), 2,55 (дд,  $J = 13,8, 6,9$  Гц, 1H), 2,44 (тт,  $J = 12,8, 7,4$  Гц, 1H), 2,12 – 1,99 (м, 1H), 1,84 – 1,77 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 94,8%, МС (m/e) 504 (M+H) $^+$ .

(±)-5-Бензил-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-16)



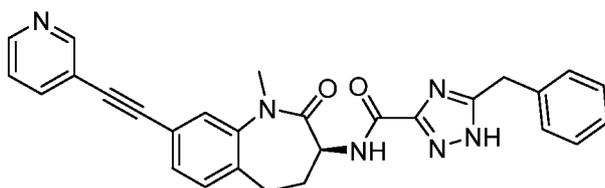
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,46 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,38 – 7,18 (м, 7H), 4,86 (дд,  $J = 6,3, 0,9$  Гц, 2H), 4,69 (дд,  $J = 6,3, 0,8$  Гц, 2H), 4,49 (дд,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,86 (тд,  $J = 13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,74 (дд,  $J = 13,6, 6,9$  Гц, 1H), 2,52 (ддд,  $J = 20,4, 13,0, 7,5$  Гц, 1H), 2,16 (тд,  $J = 12,1, 7,7$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 472 (M+H) $^+$ .

(S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-17)



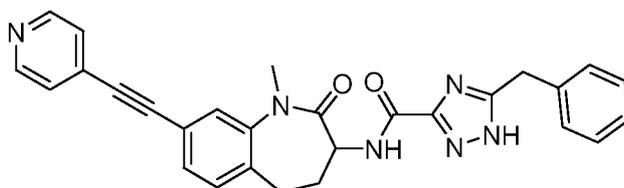
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  11,79 (с, 1H), 8,07 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,32 – 7,21 (прибл м, 5H), 7,04 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,29 (дд,  $J = 8,2, 2,3$  Гц, 1H), 6,22 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 4,65 (прибл с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,71 (м, 8H), 3,37 (с, 3H), 2,76 (тд,  $J = 12,9, 7,5$  Гц, 1H), 2,62 (ддд,  $J = 19,8, 12,9, 7,3$  Гц, 1H), 2,51 (дд,  $J = 13,1, 6,6$  Гц, 1H), 1,98 (тд,  $J = 11,6, 7,2$  Гц, 1H), 1,89 – 1,82 (м, 4H). ЖХМС: ву 1,50 мин (А), Чистота 96%, МС (m/e) 501 (MH $^+$ ).

(S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-18)



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,77 (дд,  $J = 2,1, 0,9$  Гц, 1H), 8,56 (дд,  $J = 4,9, 1,7$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,82 (дт,  $J = 7,9, 1,9$  Гц, 1H), 7,43 – 7,35 (м, 2H), 7,35 – 7,21 (м, 7H), 4,67 – 4,58 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,89 (тд,  $J = 12,3, 11,7, 7,7$  Гц, 1H), 2,80 – 2,63 (м, 2H), 2,13 – 2,01 (м, 1H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 477 (M+H) $^+$ .

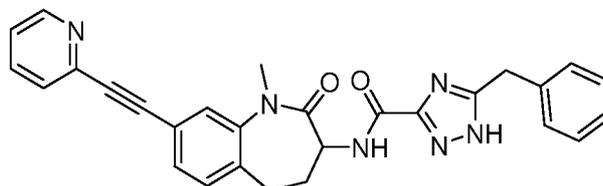
(±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-19)



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,60 – 8,53 (м, 2H), 7,61 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 2H), 7,48 (дд,  $J = 7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,35 – 7,20 (м, 5H), 4,53 (дд,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,91 (тд,  $J = 13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,78 (дд,  $J = 13,6, 6,9$  Гц, 1H), 2,56 (тт,  $J = 13,4, 7,0$  Гц, 1H), 2,20 (тд,  $J = 12,2, 8,0$  Гц, 1H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

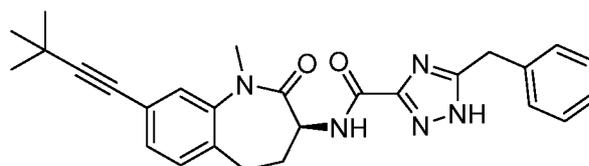
Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,59 (с, 1H), 8,65 – 8,59 (м, 2H), 8,08 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,45 – 7,21 (м, 10H), 4,63 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,96 – 2,84 (м, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,70 (тд,  $J = 12,3, 11,8, 6,9$  Гц, 2H), 2,14 – 2,02 (м, 1H). ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 477 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-5-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-20)



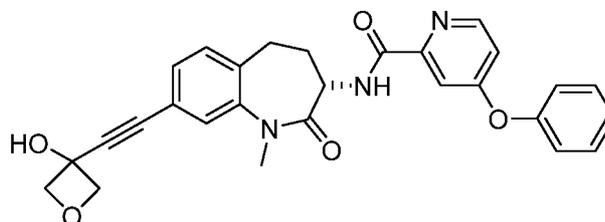
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  11,53 (с, 1H), 8,63 (ддд,  $J = 4,9, 1,8, 0,9$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,71 (тд,  $J = 7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,54 (дт,  $J = 7,9, 1,1$  Гц, 1H), 7,45 – 7,22 (прибл м, 9H), 4,62 (к,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,89 (тд,  $J = 12,5, 12,0, 7,6$  Гц, 1H), 2,75 (дд,  $J = 13,0, 6,9$  Гц, 1H), 2,67 (дд,  $J = 12,4, 6,7$  Гц, 1H), 2,06 (тд,  $J = 11,3, 7,5$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 91%, МС (m/e) 477 (M+H)<sup>+</sup>.

(*S*)-5-Бензил-*N*-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-21)



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,36 – 7,18 (м, 8H), 4,50 (дд,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,85 (тд,  $J = 13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,71 (дд,  $J = 13,6, 6,9$  Гц, 1H), 2,52 (тт,  $J = 12,8, 7,4$  Гц, 1H), 2,22 – 2,09 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

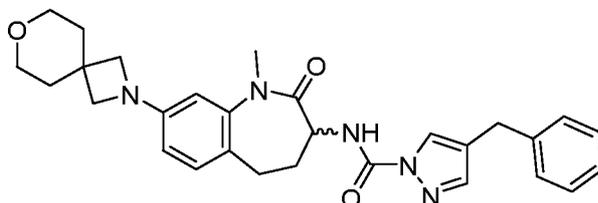
(*S*)-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-22)



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,84 (1H, д,  $J 7,5$  Гц, NH), 8,42 (1H, д,  $J 5,5$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J 2,0$  Гц, руН-3), 7,42-7,38 (2H, м, 2H из C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,29-7,20 (4H, м, 1H из C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, БзазепинН-6, Н-8, Н-9), 7,07-7,05 (2H, м, 2H из C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,92 (1H, дд,  $J 5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 4,93 (2H, д,  $J 7,0$  Гц, 2H из оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, дд,  $J 7,0, 1,0$  Гц, 2H из оксетанН-2, Н-4), 4,60 (1H, тд,  $J 11,0, 7,5$  Гц, БзазепинН-3), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,95-2,86 (1H, м, 1H из

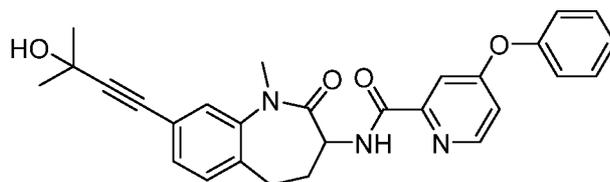
БазепинН-5), 2,75-2,63 (2H, м, 1H из БазепинН-5, 1H из БазепинН-4), 2,12-2,04 (1H, м, 1H из БазепинН-4);  $m/z$ : 484  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 484,1867,  $C_{28}H_{25}N_3O_5$  необходимо  $[M+H]^+$  484,1867).

(±)-4-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-23)



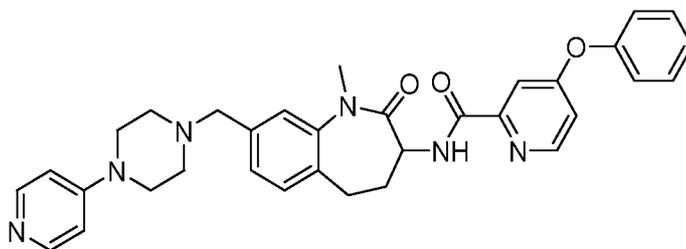
$^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (к,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,26 – 7,14 (м, 3H), 7,10 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,45 – 6,35 (м, 2H), 4,38 (дд,  $J = 11,4, 7,7$  Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,66 (д,  $J = 4,3$  Гц, 8H), 3,37 (с, 3H), 2,74 (тд,  $J = 13,3, 7,6$  Гц, 1H), 2,63 – 2,42 (м, 2H), 2,15 – 1,98 (м, 1H), 1,87 – 1,80 (м, 4H). ЖХ/МС: Чистота 99%, МС ( $m/e$ ) 500  $(M+H)^+$ .

(±)-*N*-(8-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-24)



$^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,41 (дд,  $J = 5,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J = 2,5, 0,5$  Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (м, 2H), 7,27 – 7,13 (м, 4H), 7,09 – 7,01 (м, 2H), 6,91 (дд,  $J = 5,6, 2,5$  Гц, 1H), 4,58 (дт,  $J = 11,2, 7,5$  Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,75 – 2,63 (м, 1H), 2,67 – 2,58 (м, 1H), 2,11 – 1,98 (м, 1H), 1,61 (с, 6H). ЖХМС: Чистота 98%, МС ( $m/e$ ) 470  $(M+H)^+$ .

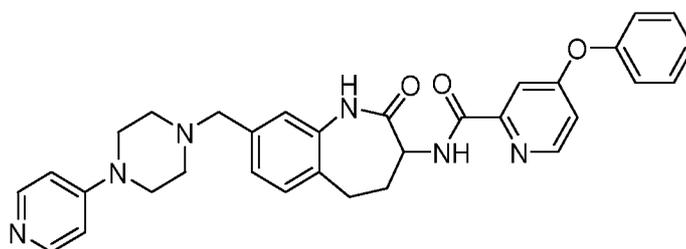
(±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-25)



$^1H$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,42 (дд,  $J = 5,6, 0,5$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 7,60 (дд,  $J = 2,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,27 – 7,18 (м, 1H), 7,21 – 7,12 (м, 3H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 6,92 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,67 – 6,61 (м, 2H), 4,63

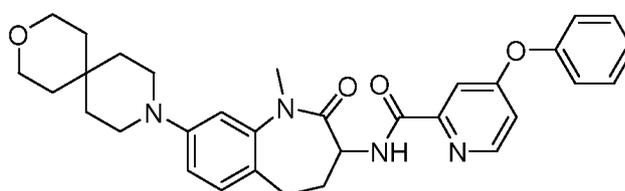
(дт,  $J = 11,3, 7,5$  Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,37 – 3,30 (м, 4H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,78 – 2,65 (м, 1H), 2,68 – 2,60 (м, 1H), 2,60 – 2,53 (м, 4H), 2,06 (тд,  $J = 11,2, 10,6, 7,3$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 563 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(2-Оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-26)



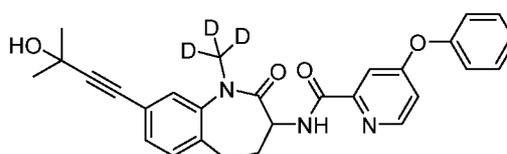
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,79 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 8,42 (дд,  $J = 5,6, 0,6$  Гц, 1H), 8,28 – 8,22 (м, 2H), 7,62 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 3H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 7,14 (дд,  $J = 7,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,10 – 7,02 (м, 2H), 7,00 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,93 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,66 – 6,60 (м, 2H), 4,70 (дт,  $J = 11,4, 7,7$  Гц, 1H), 3,56 – 3,44 (прибл м, 2H), 3,33 (дд,  $J = 6,1, 4,3$  Гц, 4H), 2,99 (тд,  $J = 12,9, 7,9$  Гц, 1H), 2,80 (тт,  $J = 12,1, 7,4$  Гц, 1H), 2,70 (дд,  $J = 13,1, 7,0$  Гц, 1H), 2,56 (дд,  $J = 6,2, 4,2$  Гц, 4H), 2,11 (тд,  $J = 11,7, 7,6$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 99%, МС (m/e) 549 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-27)



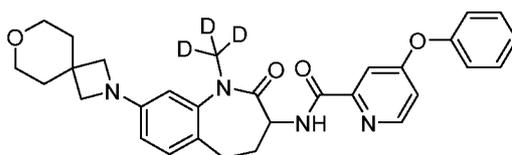
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,82 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 8,41 (дд,  $J = 5,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 2,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 2H), 7,26 – 7,17 (м, 1H), 7,10 – 7,01 (м, 3H), 6,91 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J = 8,4, 2,5$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,63 (дт,  $J = 11,2, 7,7$  Гц, 1H), 3,71 – 3,64 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,18 – 3,10 (м, 4H), 2,79 (тд,  $J = 12,7, 7,6$  Гц, 1H), 2,70 – 2,57 (м, 1H), 2,53 (дд,  $J = 13,0, 6,8$  Гц, 1H), 2,07 – 1,94 (м, 1H), 1,73 – 1,65 (м, 4H), 1,57 – 1,50 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(8-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-28)



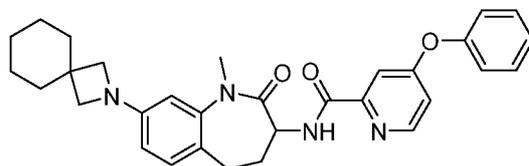
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,82 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,40 (дд,  $J = 5,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 2,5, 0,5$  Гц, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 2H), 7,28 – 7,18 (м, 3H), 7,16 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,11 – 7,03 (м, 1H), 7,07 – 7,00 (м, 1H), 6,90 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 4,57 (дт,  $J = 11,2, 7,5$  Гц, 1H), 2,86 (тд,  $J = 12,4, 11,9, 7,8$  Гц, 1H), 2,75 – 2,57 (м, 2H), 2,04 (тд,  $J = 11,5, 8,4$  Гц, 1H), 1,60 (с, 6H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 473 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-*N*-(1-(Метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-29)



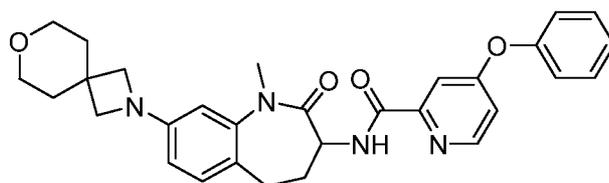
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,80 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,41 (дд,  $J = 5,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J = 2,5, 0,5$  Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 2H), 7,22 (ддт,  $J = 7,9, 7,0, 1,1$  Гц, 1H), 7,11 – 6,99 (м, 3H), 6,90 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,27 (дд,  $J = 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 4,63 (дт,  $J = 11,3, 7,7$  Гц, 1H), 3,69 – 3,62 (м, 4H), 3,62 (с, 4H), 2,84 – 2,68 (м, 1H), 2,67 – 2,53 (м, 1H), 2,51 (дд,  $J = 13,1, 6,9$  Гц, 1H), 2,05 – 1,93 (м, 1H), 1,87 – 1,79 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 516 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-30)



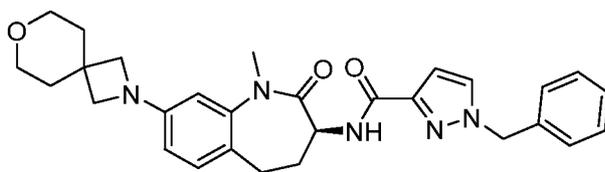
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,81 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,41 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 2H), 7,26 – 7,17 (м, 1H), 7,09 – 7,01 (м, 2H), 7,00 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,91 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,25 (дд,  $J = 8,2, 2,3$  Гц, 1H), 6,19 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 4,64 (дт,  $J = 11,2, 7,7$  Гц, 1H), 3,52 (с, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,77 (тд,  $J = 12,9, 7,5$  Гц, 1H), 2,61 (тт,  $J = 12,3, 7,3$  Гц, 1H), 2,50 (дд,  $J = 13,2, 6,8$  Гц, 1H), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,68 (т,  $J = 5,7$  Гц, 4H), 1,45 (д,  $J = 5,9$  Гц, 4H), 1,45 – 1,35 (м, 2H). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 511 (M+H) $^+$ .

(±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-31)



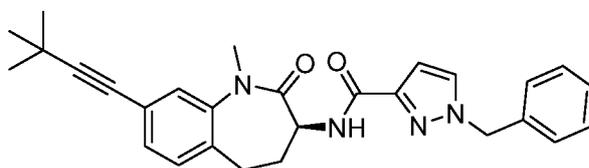
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,81 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, *J* = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J* = 2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 1H), 7,09 – 7,00 (м, 3H), 6,91 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,27 (дд, *J* = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,21 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,64 (дт, *J* = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,66 (т, *J* = 5,2 Гц, 4H), 3,63 (с, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,84 – 2,72 (м, 1H), 2,68 – 2,47 (м, 2H), 2,00 (тд, *J* = 11,6, 7,3 Гц, 1H), 1,87 – 1,80 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 96%, МС (m/e) 513 (M+H)<sup>+</sup>.

(*S*)-1-Бензил-*N*-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид (I-32)



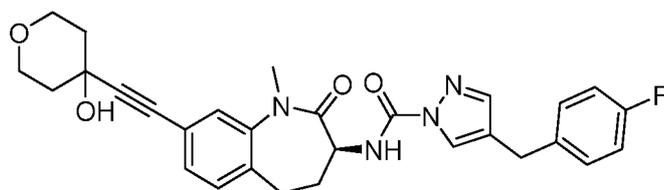
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,80 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,26 (м, 4H), 7,26 – 7,18 (м, 2H), 7,04 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, *J* = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,22 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,68 (дт, *J* = 11,0, 7,6 Гц, 1H), 3,68 (т, *J* = 5,2 Гц, 4H), 3,65 (с, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,79 – 2,59 (м, 2H), 2,52 (дд, *J* = 13,0, 6,5 Гц, 1H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,89 – 1,82 (м, 4H). ЖХМС: Чистота 95%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

(*S*)-1-Бензил-*N*-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид (I-33)



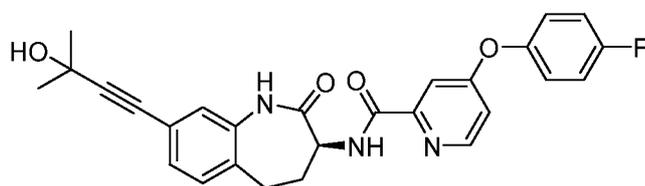
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,80 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 4H), 7,26 – 7,18 (м, 4H), 7,15 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 4,7 Гц, 2H), 4,62 (дт, *J* = 11,0, 7,5 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,85 (тд, *J* = 12,6, 7,6 Гц, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 1H), 2,61 (дд, *J* = 12,7, 6,6 Гц, 1H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,32 (с, 9H). ЖХМС: Чистота 97%, МС (m/e) 455 (M+H)<sup>+</sup>.

(*S*)-4-(4-Фторбензил)-*N*-(8-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-34)



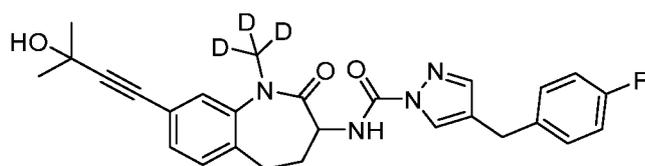
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,85 (к,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,30 – 7,26 (м, 2H), 7,21 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,15 – 7,08 (м, 2H), 7,02 – 6,88 (м, 2H), 4,45 (дт,  $J = 11,5, 7,5$  Гц, 1H), 3,95 (дт,  $J = 11,8, 4,5$  Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,72 (ддд,  $J = 11,8, 9,0, 2,9$  Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,96 – 2,80 (м, 1H), 2,75 – 2,60 (м, 2H), 2,13 – 1,98 (м, 3H), 1,90 (ддд,  $J = 13,0, 9,1, 4,0$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  -116,87 (ддд,  $J = 14,2, 8,8, 5,3$  Гц). ЖХ/МС: Чистота 99%, МС (m/e) 517 (M+H) $^+$ .

(*S*)-4-(4-Фторфенокси)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)пиколинамид (I-35)



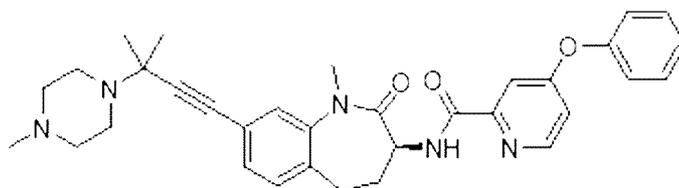
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,07 (с, 1H), 8,77 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,36 – 7,21 (м, 6H), 7,14 (ддд,  $J = 9,4, 6,7, 2,2$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,29 (дт,  $J = 11,5, 7,8$  Гц, 1H), 2,81 – 2,64 (м, 2H), 2,53 – 2,49 (м, 1H), 2,14 (тт,  $J = 11,9, 6,3$  Гц, 1H), 1,42 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -116,70 (тт,  $J = 8,8, 4,7$  Гц). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 474 (M+H) $^+$ .

4-(4-Фторбензил)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-36)



Метод 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  7,94 – 7,80 (прибл м, 2H), 7,46 (прибл д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J = 6,1, 1,7$  Гц, 2H), 7,23 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,21 – 7,14 (м, 2H), 7,03 – 6,95 (м, 2H), 4,39 (дт,  $J = 11,5, 7,4$  Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,02 – 2,80 (м, 1H), 2,79 – 2,59 (м, 2H), 2,40 (широкий с, 1H), 2,14 – 1,94 (м, 1H), 1,60 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, Метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  -117,84 (ддд,  $J = 14,3, 9,0, 5,4$  Гц). ЖХ/МС: Чистота 98%, МС (m/e) 478 (M+H) $^+$ .

(*S*)-*N*-(1-Метил-8-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-37)

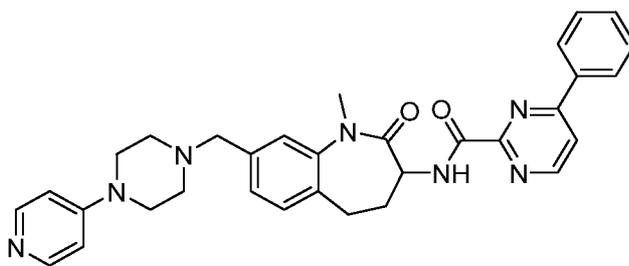


1-Метил-4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)пиперазин получали следующим образом: К перемешиваемому бледно-зеленому раствору  $\text{CuCl}$  (0,10 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре последовательно добавляли 1-метилпиперазин (1,10 г, 1,22 мл, 11 ммоль)  $\text{NEt}_3$  (1,11 г, 1,53 мл, 11 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания голубой гетерогенной смеси в течение 10 мин медленно добавляли 2-метилбут-3-ин-2-илацетат (1,27 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) в течение 20 мин и наблюдали умеренный экзотермический эффект. Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 30 мин, нагревали при  $58^\circ\text{C}$  в течение 7 ч и охлаждали. Реакционную смесь коричневатого-красного цвета разбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (70 мл) и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). После отделения органического слоя гетерогенный водный слой красного цвета экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 75$  мл). Объединенные бледно-зеленые органические слои промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл), затем последовательно водным раствором  $\text{NaCl}$ , перемешивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали и получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенного твердого вещества желтого цвета (1,16 г). Дальнейшая очистка с помощью хроматографии на силикагеле (CombiFlash® Teledyne Redisep® 12G золотая колонка. А:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  В: 20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при @15% В/А. Детектирование при  $\lambda$  220 и 230 нм) давала не совсем белое твердое вещество (0,54 г, выход 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  2,67 (широкий с, 4H), 2,46 (широкий с, 4H), 2,26 (прибл. с, 4H), 1,37 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  85,55, 71,50, 55,45, 53,82, 46,64, 45,88, 27,71.

(*S*)-*N*-(1-Метил-8-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид получали из 1-метил-4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)пиперазина по методу настоящего описания

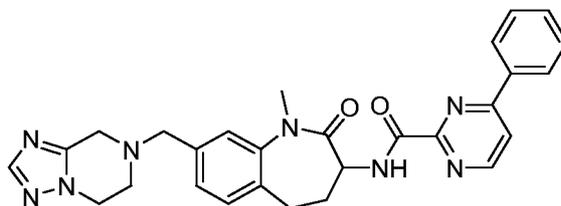
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метилхлорид-*d*<sub>2</sub>)  $\delta$  8,73 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 8,46 (дд,  $J = 5,6, 0,6$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J = 2,6, 0,5$  Гц, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 2H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,22 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 2H), 6,97 (дд,  $J = 5,6, 2,6$  Гц, 1H), 4,52 (дт,  $J = 11,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,97 – 2,82 (м, 1H), 2,76 (с, 4H), 2,74 – 2,60 (м, 2H), 2,51 (с, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,09 – 1,97 (м, 1H), 1,45 (с, 6H). ЖХМС: Чистота 93%, МС (m/e) 552 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-*N*-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид (I-38)



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  9,16 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,28 – 8,22 (м, 2H), 8,22 – 8,14 (м, 2H), 7,80 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 7,58 – 7,50 (м, 3H), 7,27 – 7,12 (м, 3H), 6,67 – 6,61 (м, 2H), 4,75 (дт,  $J = 11,3, 7,4$  Гц, 1H), 3,61 – 3,48 (прибл м, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,38 – 3,31 (м, 4H), 2,97 – 2,82 (м, 2H), 2,74 – 2,63 (м, 1H), 2,62 – 2,55 (м, 4H), 2,14 – 2,01 (м, 1H). ЖХМС: Чистота 96%, МС (m/e) 548 (M+H) $^+$ .

(±)-*N*-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид (I-39)



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  9,15 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 8,90 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 8,23 – 8,14 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 3H), 7,28 – 7,17 (м, 3H), 4,74 (кд,  $J = 7,4, 4,1$  Гц, 1H), 4,23 – 4,16 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,03 – 2,96 (м, 2H), 2,90 (ддт,  $J = 7,6, 5,5, 3,1$  Гц, 2H), 2,74 – 2,63 (м, 1H), 2,06 (ддт,  $J = 12,5, 6,0, 4,8$  Гц, 1H). ЖХМС: Чистота 98%, МС (m/e) 509 (M+H) $^+$ .

### Пример 10

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

Реактивы ADP-Glo™ (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) размораживали при температуре окружающей среды. Реагент для обнаружения киназ готовили путем смешивания буфера для обнаружения киназ с лиофилизированным субстратом для обнаружения киназ.

Исходный объем 500 мл 5X реакционного киназного буфера готовили путем смешивания 1000 мкл 1M MgCl<sub>2</sub>, 500 мкл 1M Tris-HCL pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) БСА и 3475 мкл дистиллированной H<sub>2</sub>O. Готовили 3 мл двукратного рабочего исходного объема реакционного киназного буфера, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ ДТТ и 4 мМ MnCl<sub>2</sub>.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Южный Сан-Франциско, Калифорния, США) размораживали на льду. Разбавленный RIPK1 готовили в 1X

киназном реакционном буфере (разбавленном из 2X буфера) до 31 нг/лунку. 166 мкМ рабочий исходный раствор для анализа АТФ готовили в 1X киназном реакционном буфере (разбавленном из 2X буфера).

Соединения серийно разбавляли в ДМСО от 250 мкМ в 4-кратном разведении, затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения дважды добавляли в 384-луночный планшет. 2 мкл разбавленного Active RIPK1 добавляли в 384-луночный планшет (не добавлять в колонку 1), добавляли 2X буфер gxp в колонку 1. АКТ (Anaspec, Фремонт, Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим раствором АТФ в равном объеме и добавляли 2 мкл/лунку 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-Glo™ останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназ и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Относительную световую единицу (ОСЕ) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC<sub>50</sub>, полученные в этом примере, приведены в Таблице 1.

<b>Таблица 1</b>	
<b>Соединение</b>	<b>RIPK1 ADP-Glo киназа (IC<sub>50</sub>)</b>
I-1	0,0234
I-2	0,0334
I-3	0,0307
I-4	0,5255
I-5	0,0656
I-6	0,3296
I-7	0,8064
I-8	0,3779
I-9	0,4137
I-10	0,0392
I-11	0,8077
I-12	0,4443
I-13	0,3728

<b>Таблица 1</b>	
<b>Соединение</b>	<b>RIPK1 ADP-Glo киназа (IC<sub>50</sub>)</b>
I-14	0,1294
I-15	0,1065
I-16	0,2286
I-17	0,0366
I-18	0,0234
I-19	0,0427
I-20	0,037
I-21	0,0624
I-22	0,0342
I-23	0,0612
I-24	0,0581
I-25	0,0689
I-26	0,6606
I-27	0,0464
I-28	0,0322
I-29	0,0413
I-30	0,6032
I-31	0,054
I-32	0,0388
I-33	0,0546
I-34	0,026
I-35	0,073
I-36	0,0392
I-37	0,0127
I-38	4,458
I-39	*НД

### **Пример 11**

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

Клетки U937 и L929 были получены из Американской коллекции типовых культур (Манасса, Вирджиния, США). Обе клетки поддерживали в логарифмической фазе роста в полной среде RPMI 1640 (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) при 37°C с 5 % CO<sub>2</sub>. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 ч в 100 мкл/лунку среды по 10 тыс. клеток на лунку в 96-луночных планшетах Costar с черным прозрачным дном (Fisher Scientific, Хемптон, Нью Хемпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа по 50 мкл/лунку среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария) при 50 тыс. клеток/лунку. Среду клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунку новой среды, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение настоящего изобретения, оцениваемое в этом примере, серийно разбавляли в ДМСО от 2,5 мМ в 4-кратных разведениях, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 50 мкл/лунку 2 х соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37°C с 5 % CO<sub>2</sub> и затем добавляли 10 мкл/лунку 11х TNFα (Peprotech, Роки Хил, Нью Джерси, США) для получения конечной концентрации 2 нг/мл TNFα. Относительное количество клеток некроптоза определяли по люминесценции с использованием люцинометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) и реагента для анализа люминесцентной жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, Мэдисон, Висконсин, США), добавленного в соответствии с инструкциями производителя через 18 часов стимуляции TNFα в 37°C с 5 % CO<sub>2</sub>. Результаты этого примера приведены в Таблице 2. Этот пример устанавливает, что варианты соединений, описанных в настоящем документе, обладают неожиданно сильной активностью против RIP1 человека и RIP1 мыши, что позволяет оценить их в моделях заболевания на мышцах *in vivo*. Эти результаты полезны при определении безопасных и эффективных доз для человека.

<b>Таблица 2</b>		
<b>Соединение</b>	<b>L929-CTG- восстановление, L929, TNFα+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>	<b>U937-CTG- восстановление, U937, TNFα+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>
I-1	0,0024	0,0003
I-2	0,1425	0,002
I-3	2,526	0,0058
I-4	НД*	0,0539

<b>Таблица 2</b>		
<b>Соединение</b>	<b>L929-CTG- восстановление, L929, TNFa+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>	<b>U937-CTG- восстановление, U937, TNFa+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>
I-5	НД*	0,0164
I-6	НД*	1,462
I-7	НД*	2,652
I-8	5,438	0,0093
I-9	30,8	0,0131
I-10	0,0378	0,0017
I-11	НД*	1,075
I-12	0,0432	0,0052
I-13	0,0949	0,0021
I-14	0,0433	0,0073
I-15	0,2566	0,0079
I-16	0,1502	0,0084
I-17	0,2285	0,0039
I-18	0,0059	0,0032
I-19	0,01	0,0034
I-20	0,0085	0,0038
I-21	0,0253	0,0134
I-22	0,0082	0,0008
I-23	0,2123	0,0017
I-24	0,013	0,0019
I-25	37,1	0,2779
I-26	НД*	3,886
I-27	0,6415	0,0048
I-28	0,0209	0,0024
I-29	1,424	0,0063
I-30	1,175	0,0162
I-31	1,683	0,0176
I-32	0,1822	0,0027
I-33	0,03	0,0076

<b>Таблица 2</b>		
<b>Соединение</b>	<b>L929-CTG- восстановление, L929, TNFa+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>	<b>U937-CTG- восстановление, U937, TNFa+zVAD (IC<sub>50</sub>)</b>
I-34	0,0059	0,0004
I-35	1,788	0,5517
I-36	0,0045	0,0005
I-37	1,94	0,021
I-38	*НД	6,361
I-39	*НД	0,2164

\*НД указывает на отсутствие активности или наличие артефактов на кривой ингибирования. Это значение не обязательно указывает на неактивное соединение, но указывает на то, что по какой-то причине эксперимент не дал данных. Например, нерастворимое соединение или другой артефакт эксперимента может привести к значению «Нет данных».

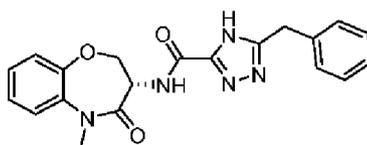
### **Пример 12**

В этом примере анализ на модели острой гипотермии на мышах используют для оценки способности соединений, раскрытых в настоящем документе, ингибировать гипотермию, индуцированную TNF-альфа.

Самок мышей C57BL/6 случайным образом группируют и взвешивают в день -1. В день исследования (день 0) мышам через желудочный зонд вводили носитель или испытуемый препарат. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мышке вводят внутрибрюшинно (ВБ) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF-α, 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряют в 0 часов (до внутрибрюшинных инъекций) и каждый час с помощью устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через три (3) часа после внутрибрюшинных инъекций TNF-α и zVAD/FMK мышам подвергают эвтаназии путем удушения CO<sub>2</sub> и собирают кровь посредством пункции сердца. Сыворотку и плазму собирают для определения уровней цитокинов и соединений, соответственно. Отдельные группы мышам (мышь-спутники) включены для определения уровней соединения в плазме 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)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (WO 2014/125444), имеющий структуру, показанную ниже,

используют в качестве сравнительного соединения и исследуют с использованием протокола, аналогичного описанному в WO 2014/125444. Это сравнительное соединение проявляет 93% ингибирование в дозе 30 мг/кг в соответствии с WO 2014/125444; однако в руках изобретателей соединение ингибировало только 70% при 30 мг/кг. Для сравнения, соединения по настоящему изобретению могут достигать большего ингибирования, такого как ингибирование более 75% или более 85% при более низких дозах в пересчете на мг/кг с использованием аналогичного протокола анализа, описанного выше.



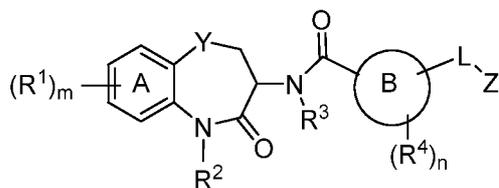
### Сравнительное соединение

Определенные варианты реализации настоящего изобретения обеспечивают соединения, соединения или их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Раскрытые варианты соединения и композиции демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг в качестве потенциального терапевтического средства при неврологических заболеваниях. Проникновение в мозг можно оценить, оценив отношение свободного мозга к плазме (V<sub>u</sub>/P<sub>u</sub>), измеренное в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на грызунах. Другие способы оценки проникновения в мозг известны специалистам в данной области техники. См., например, Liu, X. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008.

Ввиду множества возможных вариантов реализации, к которым могут быть применены принципы настоящего раскрытия, следует признать, что проиллюстрированные варианты реализации являются только предпочтительными примерами и не должны рассматриваться как ограничивающие. Скорее, объем настоящего раскрытия определяется следующей формулой изобретения. Поэтому мы заявляем, что все, что входит в объем и дух этих пунктов формулы изобретения, является нашим изобретением.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее Формулу I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет (а) один, два или три атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод; или (б) один или два атома азота и один атом кислорода, при условии, что  $R^1$  представляет собой гетероцикл,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$ , где линкерная группа представляет собой алкинил;

L представляет собой связь, гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D;

Y представляет собой  $CH_2$ ;

Z представляет собой  $C_{1-10}$  алифатическую группу или арил;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$  группу, где линкер представляет собой связь или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D, и  $R^6$  представляет собой гетероцикл,  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

$R^3$  представляет собой  $R^a$ ;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $R^c$ ;

$R^a$  независимо для каждого случая представляет собой H или D, за исключением вариантов реализации, где L представляет собой  $R^a$ ,  $C_{1-10}$  алифатическую,  $C_{1-10}$  галогеналифатическую,  $C_{5-10}$  ароматическую,  $C_{3-6}$  гетероциклическую или  $C_{3-10}$  спирогетероциклическую группу;

$R^b$  независимо для каждого случая представляет собой  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)C_{1-10}$  алкил замещенный одним или двумя  $NR^dR^d$ , карбоксилатом или их комбинацией, и, необязательно, дополнительно замещенный ароматическим фрагментом,  $-SH$ ,  $-O$ -ацилом или  $-C(O)NH_2$ ;

$R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{2-10}$  алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ , или  $C_{5-10}$  ароматическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3  $R^e$ ;

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$  или  $C_{3-9}$  гетероциклилом;  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{3-6}$  гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{5-10}$  арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^b$ ;  $C_{5-10}$  гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ; или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими  $R^e$ ), или  $C_{5-10}$  гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R^e$ ;

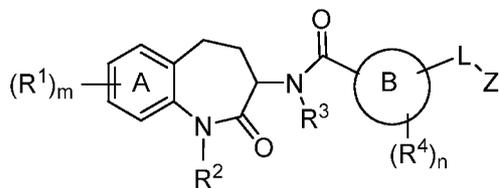
$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ ; и

$R^f$  независимо для каждого случая представляет собой -алкил-фосфат,  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две  $R^f$  группы вместе с атомом углерода, связанного с ним, обеспечивают  $C_{2-6}$  алкенильную группу,  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими  $R^e$ , или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или несколькими  $R^e$  или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет Формулу IA



**Формула IA.**

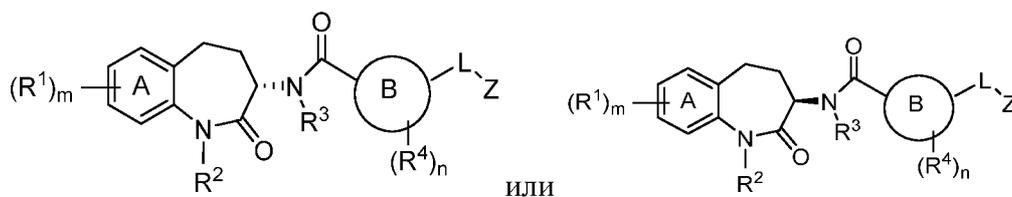
3. Соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что кольцо B представляет собой пиразолил, пиридилил, пиримидинил или триазолил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что:  
 кольцо В представляет собой пиразолил, пиридинил, пиримидинил или триазолил;  
 L представляет собой гетероатом или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу;  
 Z представляет собой C<sub>1-10</sub> алифатическую группу или арил;  
 каждый R<sup>1</sup> представляет собой гетероцикл или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу;  
 R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу;  
 R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1-10</sub> алифатическую группу;  
 каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген или C<sub>1-10</sub> алифатическую  
 группу;

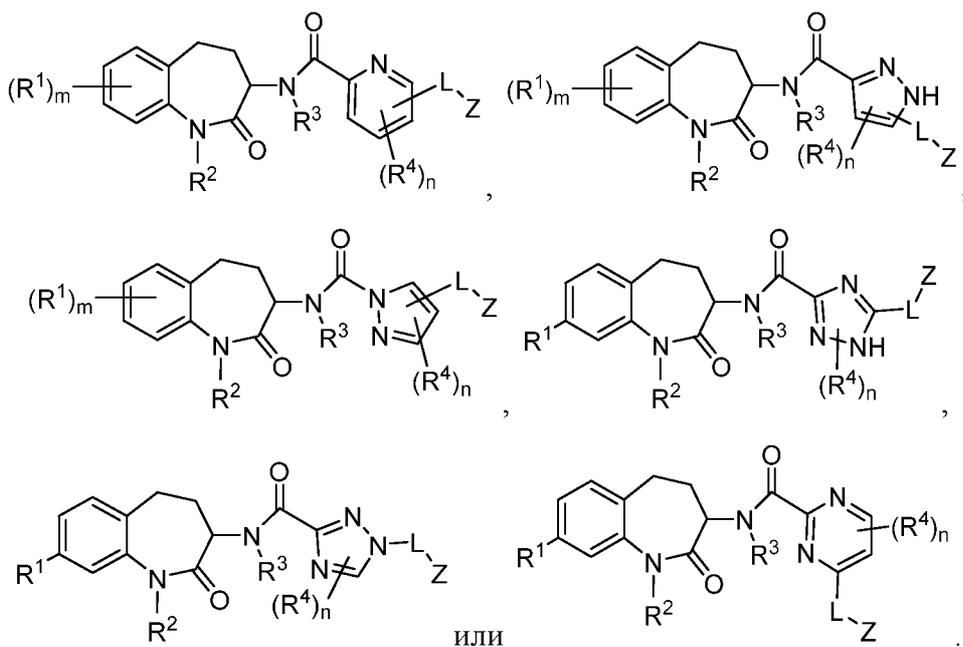
m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

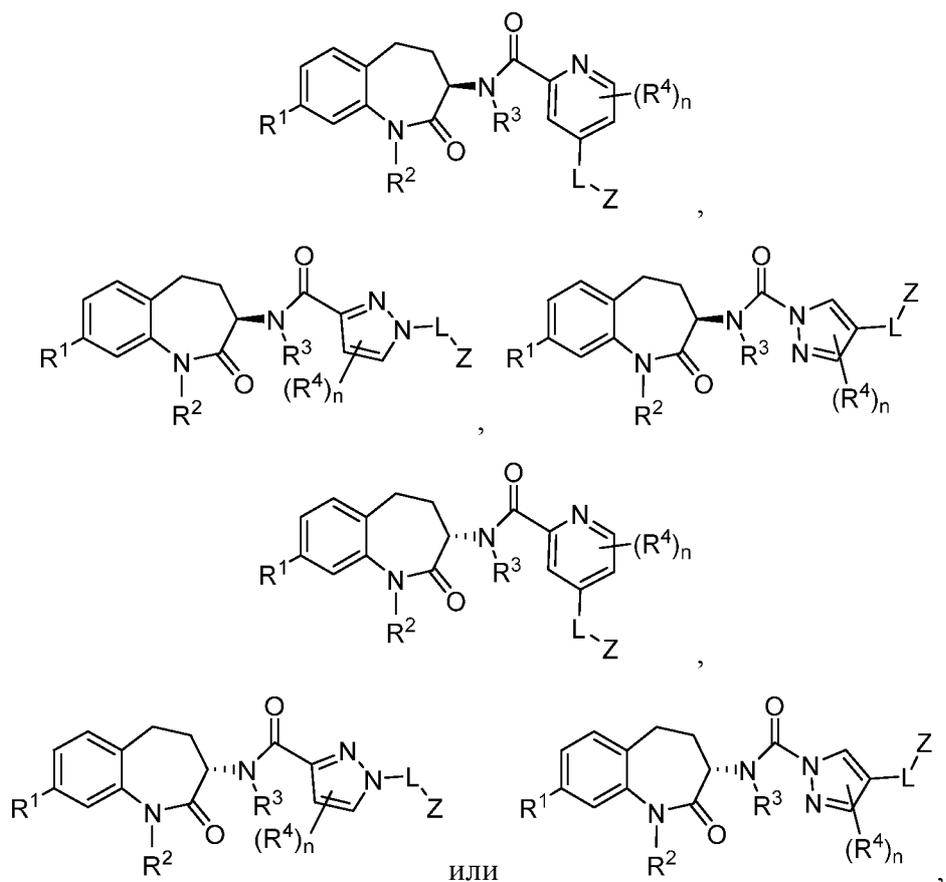
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что соединение имеет формулу



6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что соединение имеет формулу:



7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что соединение имеет формулу:



8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что  $R^2$ ,  $R^3$  или оба представляют собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что каждый  $R^4$  независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что  $n$  равно 0 или 1.

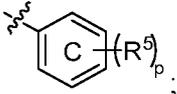
12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что  $L$  представляет собой гетероатом.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что L представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что L представляет собой кислород, -CH<sub>2</sub>- или связь.

15. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Z представляет собой арил.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что

Z представляет собой ;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой R<sup>c</sup>; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген или C<sub>1-6</sub> алкил.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой метил или фтор.

19. Соединение по любому из пп. 16-18, отличающееся тем, что p равно 0, 1 или 2.

20. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что Z представляет собой фенил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что Z представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил.

22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что Z представляет собой метил.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что фрагмент -L-Z представляет собой фенокси, 4-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-метилфенокси или бензил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что каждый  $R^1$  независимо представляет собой гетероцикл, незамещенную  $C_{1-10}$  алифатическую группу или  $C_{1-10}$  алифатическую группу замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из -ОН, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероцикла, amino, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила, -OC(O)NH( $C_{1-4}$  алкил)-амино, -OC(O) $R^8$  или -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

-OC(O)- $R^8$  происходит от аминокислоты, где -OC(O)- фрагмент -OC(O)- $R^8$  соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а  $R^8$  содержит -N( $R^{10}$ )<sub>2</sub> или азотсодержащий неароматический гетероцикл, где  $R^{10}$  представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты; и

каждый  $R^9$  независимо представляет собой H или -O-ацил.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что аминокислота представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что аминокислота выбрана из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина.

27. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой 8-12-членный спирогетероцикл.

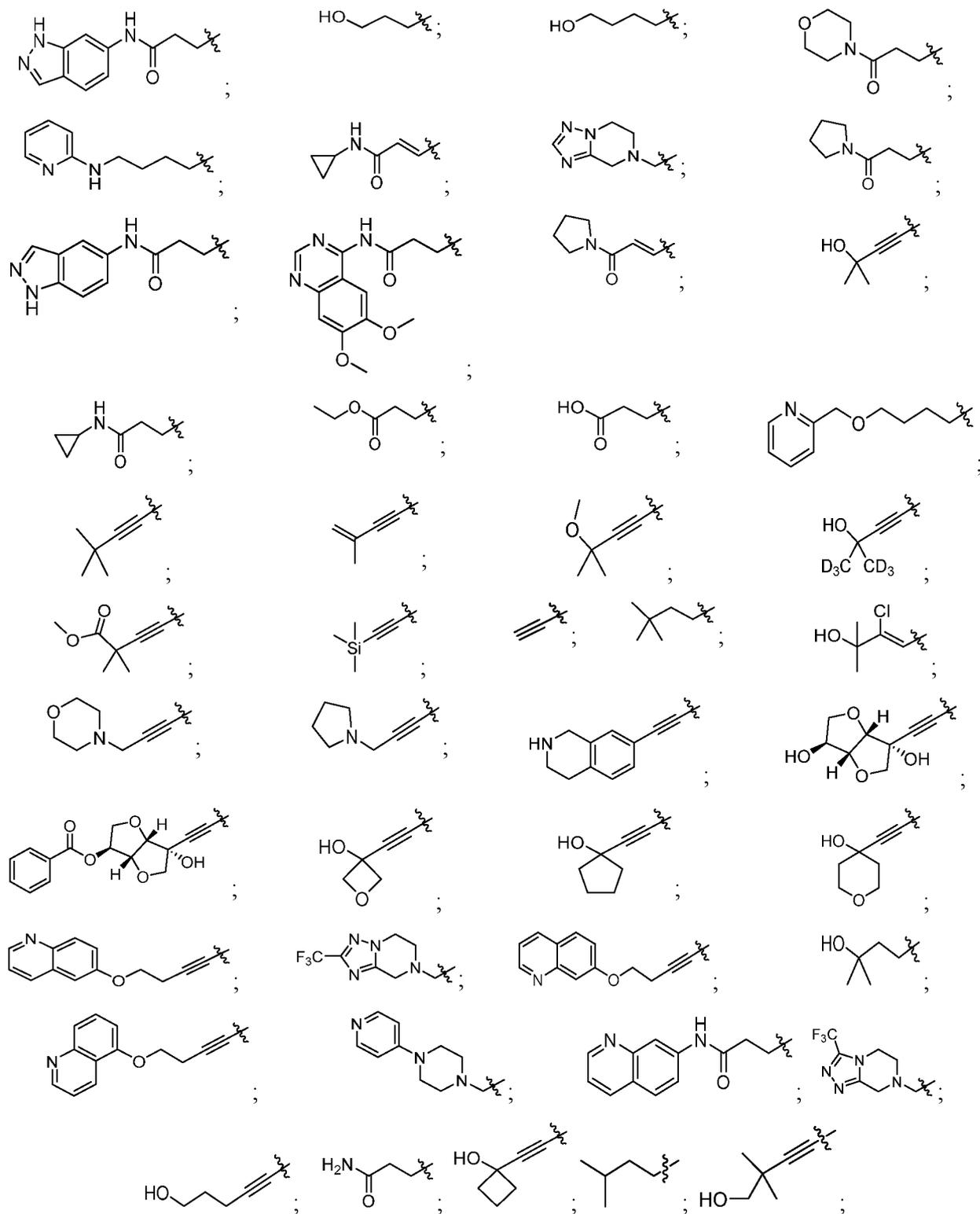
28. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкин.

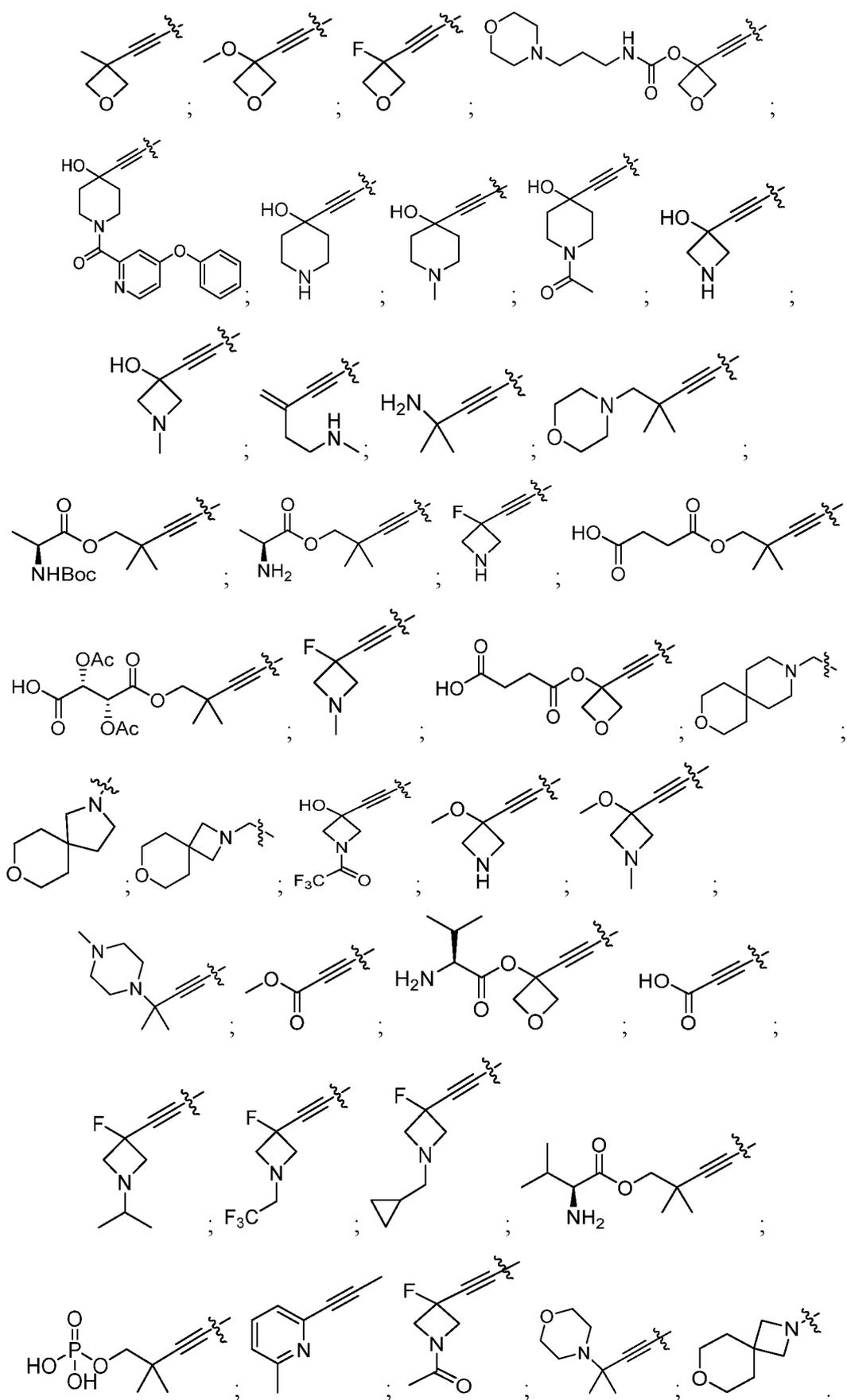
29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что  $C_{1-10}$  алкин имеет один или два заместителя и один заместитель представляет собой ОН.

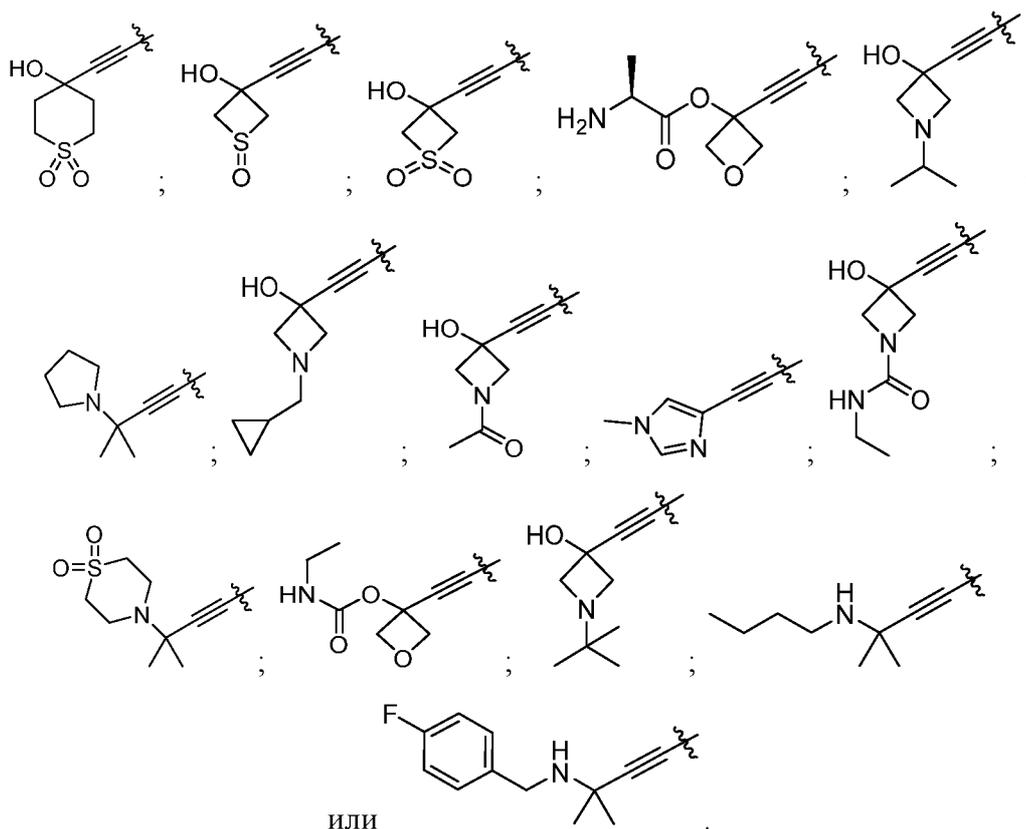
30. Соединение по п. 28 или п. 29, отличающееся тем, что  $C_{1-10}$  алкин имеет один или два заместителя и один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или фосфат.

31. Соединение по любому из пп. 24-26, отличающееся тем, что по меньшей мере один R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub> алкин, замещенный одним или двумя заместителями, и один заместитель представляет собой -OC(O)-R<sup>8</sup>.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что по меньшей мере один R<sup>1</sup> выбран из любого из следующих:







33. Соединение по любому из пп. 1-39, отличающееся тем, что соединение выбирают из следующих:

I-1: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-2: (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-3: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-4: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-5: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-6: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-7: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-8: (±)-5-Бензил-N-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[1,5-а]пирозин-7(8Н)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-9: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-10: (S)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-11: (±)-N-(8-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-12: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-13: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-14: (±)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-15: (±)-5-Бензил-N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-16: (±)-5-Бензил-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-17: (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-18: (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-19: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-20: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-21: (S)-5-Бензил-N-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-22: (S)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-23: (±)-4-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-24: (±)-N-(8-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-25: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-26: (±)-N-(2-Оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-27: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-28: (±)-N-(8-(3-Гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-29: (±)-N-(1-(Метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-30: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-31: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-32: (S)-1-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-33: (S)-1-Бензил-N-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

I-34: (S)-4-(4-Фторбензил)-N-(8-((4-гидрокси-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

I-35: (S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)пиколинамид;

I-36: 4-(4-Фторбензил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид;

I-37: (S)-N-(1-Метил-8-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-38: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензо[b]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид; или

I-39: (±)-N-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7(8Н)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид.

34. Соединение, выбранное из следующих:

I-1: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-2: (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-3: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-4: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-5: (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-6: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-7: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-8: (±)-5-Бензил-N-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-9: (±)-5-Бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-10: (S)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-11: (±)-N-(8-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-12: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-13: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-14: (±)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-15: (±)-5-Бензил-N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-16: (±)-5-Бензил-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-17: (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

- I-18: (S)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-19: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-20: (±)-5-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-21: (S)-5-Бензил-N-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-22: (S)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-23: (±)-4-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-24: (±)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-25: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-26: (±)-N-(2-Оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-27: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-28: (±)-N-(8-(3-Гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-29: (±)-N-(1-(Метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-30: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-31: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-32: (S)-1-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-33: (S)-1-бензил-N-(8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;
- I-34: (S)-4-(4-Фторбензил)-N-(8-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-35: (S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)пиколинамид;

I-36: 4-(4-Фторбензил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-1-(метил-d3)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-37: (S)-N-(1-Метил-8-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-38: (±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензо[b]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид; или

I-39: (±)-N-(8-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-34.

36. Композиция по п. 35, содержащая эксципиент, терапевтическое средство или их комбинации.

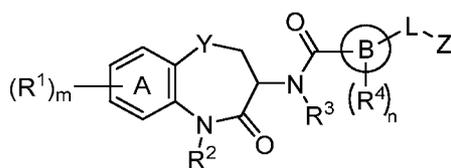
37. Способ, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-34 или композиции по пп. 35 или 36.

38. Способ, включающий приведение в контакт рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-1 (RIP1), с соединением по пп. 1-41 или фармацевтической композицией по пп. 42 или 43.

39. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения; при этом субъект имеет или подозревается в наличии или развитии заболевания, где заболевание представляет собой заболевание, вовлекающее рецептор, взаимодействующий с протеинкиназой-1 (RIP1).

40. Способ, включающий:

получение соединения или композиции, содержащей соединение, имеющее  
Формулу I



**Формула I**

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет (а) один, два или три атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод; или (б) один или два атома азота и один атом кислорода, при условии, что  $R^1$  представляет собой гетероцикл,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$ , где линкерная группа представляет собой алкинил;

L представляет собой связь, гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D;

Y представляет собой  $CH_2$ ;

Z представляет собой  $C_{1-10}$  алифатическую или арильную группу;

$R^1$  представляет собой галоген,  $-C\equiv CH$  или -линкер- $R^6$  группу, где линкер представляет собой  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не является H или D, и  $R^6$  представляет собой  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ ;

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой  $R^a$ ;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $R^e$ ;

$R^a$  независимо для каждого случая представляет собой H или D, за исключением вариантов реализации, где L представляет собой  $R^a$ ,  $C_{1-10}$  алифатическую,  $C_{1-10}$  галогеналифатическую,  $C_{5-10}$  ароматическую или  $C_{3-6}$  гетероциклическую группу;

$R^b$  независимо для каждого случая представляет собой  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

$R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$  алкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$  алкенил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$  алкинил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{3-6}$  циклоалкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$  ароматическую группу (необязательно замещенную 1, 2 или 3  $R^e$ );

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$  циклоалкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$  гетероциклическая группа (необязательно замещенная 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{5-10}$  арил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^b$ );  $C_{5-10}$  гетероарил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ); или две группы

$R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$  гетероцикл (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$  гетероарил (необязательно замещенный 1, 2 или 3  $R^e$ );

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{5-10}$  гетероарил или  $-OR^a$ ; и

$R^f$  независимо для каждого случая представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  вместе с атомом углерода, связанного с ним, обеспечивают  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу (необязательно замещенную одним или несколькими  $R^e$ ), или  $C_{3-10}$  гетероцикл (необязательно замещенный одним или несколькими  $R^e$ );

m равно 1-4;

n равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

введение соединения или композиции субъекту, имеющему заболевание, включающее воспаление, некроптоз или оба.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное расстройство.

42. Способ по п. 40, отличающийся тем, что заболевание представляет собой расстройство, обусловленное старением.

43. Способ по п. 40, отличающийся тем, что заболевание выбирают из амиотрофического латерального склероза (АЛС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, множественного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, аллергии на пыльцу, обратимого обструктивного заболевания дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, наследственной бронхиальной астмы, приобретенной бронхиальной астмы, пылевой астмы, хронической или застарелой астмы, астмы пожилых людей и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергического заболевания, хронического обструктивного заболевания легких, эмфиземы легких,

атаксии Фридрейха, заболевания телец Леви, диабетической невропатии, полиглутаминового (полиQ) заболевания, болезни Фара, болезни Менке, болезни Вильсона, прионового расстройства, деструктивных расстройств костей, таких как заболевание резорбции кости, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; доброкачественной опухоли, пролиферативных расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных расстройств кожи, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, мультиформного дерматита, эритемы, линейного IgA-буллезного дерматита, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, альвеолярного отростка, костной ткани, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, адипоза, эозинофильного фасцита, акне, очаговой алопеции, алопеции у мужчин, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, конической роговицы, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, глазной пузырчатки, язвы Мурена, склерита, синдрома Фогтана-Коянаги-Харада, гематологических расстройств, гемобластозы, лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, ABC-диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), DLBCL, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Буркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, миелодиспластического синдрома (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмочитомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, расстройств, обусловленных IL-1, расстройств, обусловленных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как JAK резистентные к ингибиторам злокачественные новообразования и злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу, например, резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, резистентные к ибрутинибу ХЛЛ и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного

лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы, сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язвы желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, интерлейкин-1 конвертирующий фермент-ассоциированный синдром связанный с лихорадкой, периодического синдрома ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, NEMO-дефицитного синдрома, дефицита NO1-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, болезни накопления лизосом, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезнь Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, накопления свободной сиаловой кислоты у детей, дефицита ювенильной гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита алисосомальной кислой липазы, метахроматической лейкоцистозии, мукополисахаридозных расстройств, множественного дефицита сульфатазы, болезни Нимана-Пика, нейрональной цероидной липофусцинозы, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией, и CMV ретинита, такого как ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и сердечные состояния, такие как реперфузионная ишемия; аллергии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронического обструктивного заболевания легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, индуцированной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, панкреатической  $\beta$ -клеточной болезни; заболеваний, характеризующихся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориатического артрита и других артритных состояний, церебральной малярии, хронического воспалительного заболевания легких, силикоза, легочного саркоидоза, фиброза легкого, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгии вследствие

инфекции, образование келоидов, образования рубцовой ткани, лихорадки, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИДа, АРК или злокачественные новообразования, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, атеросклероза, синдрома аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемии при инсульте, органной гипоксии, гиперплазии сосудов, реперфузионного поражения сердца и почек, ишемически-реперфузионного поражения органов, возникающего при консервации, трансплантации или ишемической болезни, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксидазасинтаза-2, обыкновенной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, обыкновенной лейкопатии, фотоаллергической чувствительности, ишемически-реперфузионного повреждение, ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов Паркинсон-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного паралича, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферической нейропатии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующего заболевания, ювенильного идиопатического артрита с системным началом (ЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургической операции, острой почечной недостаточности (ОПП), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, постинфекционного аутоиммунного заболевания, ревматической лихорадки, пост-инфекционного гломерулонефрита, системной склеродермии, нарушения мозгового кровообращения (СВА), хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита основного модуляторного гена F-каппа-B (также известный как ИКК гамма или ИККГ)), злокачественного новообразования паренхиматозных органов, болезни накопления лизосом, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения сетчатки, ишемического/реперфузионного повреждения почек, катаракты, сидероза, пигментной дистрофии сетчатки, дегенерации сетчатки, отслоения сетчатки, старческой дегенерации

желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, индуцированного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС, инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионального энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионального илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, дистрофии Конне-Рода, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, нейропатии зрительного нерва, окклюзии антральной артерии сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва (например, передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва или задняя ишемическая нейропатия зрительного нерва), компрессионной нейропатии зрительного нерва, инфильтративной нейропатии зрительного нерва, травматической невропатии зрительного нерва, митохондриальной нейропатии зрительного нерва (например, нейропатия зрительного нерва Лебера), оптической нейропатии, вызванной диетой, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатальной травмы головного мозга, субклинической травмы головного мозга, травмы спинного мозга, аноксически-ишемического повреждения головного мозга, ишемии головного мозга, фокальной ишемии головного мозга, глобальной ишемии головного мозга и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного перитонеальным диализом (ПДЖ) и связанные с ПД побочные эффекты, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, обструкции, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, иммунной комплексной нефропатии, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, урологического рака, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечников, рака

щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухоли головного мозга (например, карцинома головного мозга, глиома, анапластическая олигодендроглиома, мультиформная глиобластома у взрослых и анапластическая астроцитомы у взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеального выпота, злокачественного плеврального выпота, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, рака желудка, рака яичников, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичка, рака мочеполового тракта, рака пищевода, рака гортани, рака кожи, рака кости, рака щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, рака толстой кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитомы, миксоидного рака, круглоклеточного рака, плоскоклеточного рака, плоскоклеточного рака пищевода, карциномы, карциномы полости рта, рака вульвы, рака коры надпочечников, опухолей, продуцирующих АСТН, и лейкемии, респираторных инфекционных вирусов, таких как вирус гриппа, риновирус, корона-вирус, вирус парагриппа, вирус RS, аденовирус, реовирус и им подобные), опоясывающего герпеса, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериального инфекционного заболевания, такого как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, MRS A, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, ахондроплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекция печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного аноксией, вирусного гепатита В, гепатита ни-А/ни-В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсичности ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, поздней печеночной недостаточности, «острой хронической» печеночной недостаточности, хронического заболевания почек, повреждения/травмы почек, повреждения/травмы почек, вызванного нефритом, повреждения/травмы почек, вызванного трансплантацией почки, повреждения/травмы почек, вызванного хирургическим вмешательством, повреждения/травмы почек, вызванного введением нефротоксичных препаратов, усиления химиотерапевтического

эффекта, цитомегаловирусной инфекции, HCMV-инфекции, СПИДа, рака, старческого слабоумия, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболевания, вызванного загрязнением окружающей среды, старения, гипобаропатии, заболевания, вызванного выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарствами или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного легочным кислородом или лекарствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, костного метаболизма, остеолитического заболевания костей, посттравматических операций на костях, постпротезной хирургии суставов, постпластической хирургии костей, постдентальной хирургии, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака костей, хрупких бляшек, расстройств, окклюзионного расстройства, стеноза, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, закупорки артерий, образования аневризмы, образования посттравматической аневризмы, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, Базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунная ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимото, тяжелой миастении, болезни холодных и теплых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

44. Способ по п. 40, отличающийся тем, что заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

45. Способ по п. 40, отличающийся тем, что заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит.