

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290512** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.07.27

(22) Дата подачи заявки
2020.09.04

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 37/00 (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; 63/004,319

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

(33) US

(86) PCT/US2020/049527

(87) WO 2021/046437 2021.03.11

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

(72) Изобретатель:
Чэнь Янь, Юй Цзясинь, Шоу Саймон,
Дарвиш Ихаб, Тейлор Ванесса,
Бхамидипати Сомасекхар, Ло
Чжушоу, Коллури Рао (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 настоящем документе раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибирующие взаимодействующую с рецептором протеинкиназу-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие соединения-ингибиторы. Раскрытые соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации могут применяться для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.

A1

202290512

202290512

A1

L представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из R^a, гетероатома; C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу, включая циклоалифатическую, гетероароматическую или ароматическую группу;

каждый R¹ независимо представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶ представляет собой гетероцикл, R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² представляет собой R^a;

каждый R⁴ независимо представляет собой оксо, C₃₋₆гетероцикл или R^e;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R^a, C₁₋₁₀алифатическую, C₁₋₁₀галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую, C₃₋₆гетероциклическую или C₃₋₁₀спирогетероциклическую группу;

R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил, замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂;

R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₃₋₆циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, или C₅₋₁₀ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e;

R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C₁₋₆алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e или C₃₋₉гетероциклом; C₃₋₆циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e; C₃₋₆гетероциклическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e; C₅₋₁₀арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^b; C₅₋₁₀гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e; или две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₉гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e, или C₅₋₁₀гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e;

R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₁₀гетероарил или -OR^a; и

R^f независимо в каждом случае представляет собой -алкилфосфат, R^a, R^b или R^e, или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C₂₋₆алкенильную группу, C₃₋₆циклоалкильную группу, которая может быть замещена

одним или более R^e, или C₃₋₁₀гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

5 Раскрытые варианты осуществления также включают фармацевтические композиции, содержащие раскрытые соединения. Такие композиции могут дополнительно содержать вспомогательное вещество, дополнительный терапевтический агент или их комбинации.

Способ может включать введение субъекту раскрытого соединения или соединений, или композиции, содержащей раскрытое соединения или соединения. Частный вариант осуществления 10 относится к приведению взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) в контакт с раскрытым соединением или соединениями, или композицией, содержащей раскрытое соединение или соединения. Способ может представлять собой способ *in vitro* или способ *in vivo*, например, когда киназа RIP1 находится в организме субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение субъекту одного 15 или более раскрытых соединений или содержащей их композиции. Способ может представлять собой способ лечения заболевания у субъекта и/или может включать введение указанному субъекту (i) терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или его стереоизомера, N-оксида, таутомера или пролекарства; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. В некоторых 20 вариантах осуществления субъект может иметь или у него могут подозревать наличие или развитие заболевания, такого как заболевание, связанное с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1). Примеры заболеваний, подлежащих лечению в соответствии с этим вариантом осуществления способа, включают заболевания или нарушения, связанные с воспалением, некроптозом или и тем, и другим. В отдельных вариантах осуществления 25 заболевания, подлежащие лечению настоящими соединениями, представляют собой воспалительные или иммунорегуляторные нарушения, включая аутоиммунные и пролиферативные нарушения. Иллюстративные заболевания раскрыты в настоящем документе.

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

30

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Обзор терминов

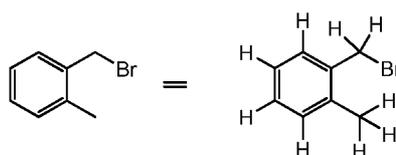
Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего 35 изобретения и для обеспечения руководства для специалистов в данной области техники при практической реализации настоящего изобретения. Формы единственного числа относятся к одному или более чем одному, если из контекста явным образом не следует иное. Термин «или» относится к одному элементу из указанных альтернативных элементов или комбинации двух или

более элементов, если из контекста явным образом не следует иное. В контексте настоящего документа «содержит» означает «включает». Таким образом, «содержащий А или В» означает «включающий А, В или А и В», без исключения дополнительных элементов. Все ссылки, включая патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

5 Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, проценты, температуры, временные промежутки и т. д., используемые в описании или формуле изобретения, следует понимать как указанные с термином «приблизительно». Соответственно, если явным или неявным образом не указано иное, приведенные численные параметры являются приблизительными и могут зависеть от искомых желаемых свойств и/или
10 пределов обнаружения при стандартных условиях/методах испытаний. Когда речь прямо и недвусмысленно идет об отличии вариантов осуществления от обсуждаемого уровня техники, числа в вариантах осуществления не являются приблизительными, если только в явном виде не указано слово «приблизительно».

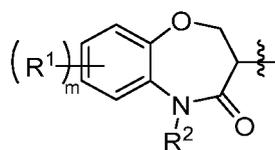
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к
15 которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что при реализации или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы методы и материалы, схожие с описанными в настоящем документе или эквивалентные им, подходящие методы и материалы описаны ниже. Материалы, методы и примеры являются лишь иллюстративными и не имеют ограничительного
20 характера.

При изображении или описании химических структур, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода включают водород, так что каждый углерод соответствует валентности, равной четырем. Например, на структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Эти девять атомов водорода изображены на структуре справа.



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 техники будет ясно, что вышеупомянутые методы описания являются обычными в области химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

30 Если группа R изображена как «плавающая» в кольцевой системе, как, например, R^1 в группе:



то, если не указано иное, заместитель R (например, R¹ выше) может располагаться при любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь с символом « \sim », при условии, что образуется стабильная структура.

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



где, в этом примере, y может составлять более одного, при условии, что каждый из них заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или однозначно определенный водород в кольце; тогда, если не указано иное, два R могут находиться при одном и том же углероде.

10 Простым примером является случай, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила при углероде изображенного кольца («кольцевом» углероде). В другом примере два R при одном и том же углероде, включая тот же самый углерод, могут быть включены в кольцо, создавая таким образом структуру спироциклического кольца («спироциклильную» группу).

15 В контексте настоящего документа термин «замещенный» относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине «замещенный арилC₁₋₈алкил» замещение может иметь место в части «C₁₋₈алкил», части «арил» или обеих частях арилC₁₋₈алкильной группы.

20 Термин «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 замещающими группами, как определено ниже. В частном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если однозначно не определены как «незамещенные» или «замещенные». Соответственно, любая из указанных в настоящем документе групп может быть незамещенной или замещенной, если из контекста не следует иное или конкретная структурная формула не исключает возможности замены. В частных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть однозначно определен как замещенный, но все же предполагается, что он является необязательно замещенным. Например, «алифатический» или «циклический» фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но «незамещенный алифатический» или «незамещенный циклический» фрагмент не является замещенным.

30 «Заместители» или «замещающие группы» для замещения одного или более атомов водорода на насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте могут представлять собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, галогеналкил, пергалогеналкил, -CN, -NO₂,
 35 =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -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
5 собой C_{1-10} алифатическую, гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, как правило,
 C_{1-6} алифатическую группу, чаще C_{1-6} алкил, где R^{60} необязательно может быть замещенным;
каждый R^{70} независимо в каждом случае представляет собой водород или R^{60} ; каждый R^{80}
независимо в каждом случае представляет собой R^{70} или, в качестве альтернативы, две группы R^{80}
вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую
10 группу, которая необязательно включает от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных
гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет замещение R^{70} , такое как
замещение H или C_1 - C_3 алкилом; и каждый M^+ представляет собой противоион с единичным
суммарным положительным зарядом. Каждый M^+ независимо в каждом случае представляет
собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+N(R^{60})_4$;
15 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 таких двухвалентных ионов
щелочноземельного металла может быть ионизированной формой соединения согласно
изобретению, а другой - типичным противоионом, таким как хлорид, или два ионизированных
20 соединения могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочноземельного
металла, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для
таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла). 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
25 водорода на одном углероде также могут быть заменены, например, на $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$
или $=S$.

Замещающие группы для замены атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в
группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано
иное, $-R^{60}$, галоген, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$,
30 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 $-$
35 $NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее. В независимом
варианте осуществления заместители не представляют собой $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ или $-S^-M^+$.

Замещающие группы для замены атомов водорода на атомах азота в группах, содержащих
такие атомы азота, представляют собой, 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^+ являются такими, как определено ранее.

В одном из вариантов осуществления замещенная группа имеет от по меньшей мере одного заместителя и вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, такого как 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, вложенность таких замещенных заместителей ограничена тремя, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащих 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, содержащей $-(\text{арил-1})-(\text{арил-2})-(\text{арил-3})$, 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 учета правил валентности, сравнения с иллюстративными соединениями и/или с учетом функциональности, если только связь группы или фрагмента с другой частью структуры не указана однозначным образом или не следует из контекста.

«**Ацил**» относится к группе $-C(O)R$, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил). Иллюстративные ацильные фрагменты включают, не ограничиваясь перечисленным, $-C(O)H$, $-C(O)$ 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 $-C(O)$ гетероцикл. Конкретные примеры включают $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$ или $-C(O)$ циклопропил.

«**Алифатический**» относится к группе или фрагменту, в основном основанным 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 конфигурации с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и позиционные изомеры. Если однозначно 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 фрагмента, 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 она однозначно не обозначена как «незамещенная алифатическая» или

5 «замещенная алифатическая». Алифатическая группа может быть замещена одним или более заместителями (до двух заместителей на каждый метиленовый углерод в алифатической цепи, или до одного заместителя на каждый углерод двойной связи $-C=C-$ в алифатической цепи, или до одного заместителя на углерод концевой метиновой группы).

10 «**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.

15 «**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 ($-OCH_2CH_3$) представляют собой иллюстративные алкоксигруппы. В замещенном алкокси R представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в раскрытых в настоящем документе соединениях включают

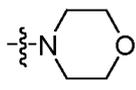
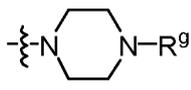
галогеналкоксигруппы, такие как $-OCF_2H$.

20 «**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.

25 «**Алкил**» относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, имеющей от 1 до по меньшей мере 25 (C_{1-25}) атомов углерода, чаще от 1 до 10 (C_{1-10}) атомов углерода, например, от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Этот термин включает в себя, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил (CH_3), этил ($-CH_2CH_3$), н-пропил ($-CH_2CH_2CH_3$), изопропил ($-CH(CH_3)_2$), 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 ($-CH_2C(CH_3)_3$).

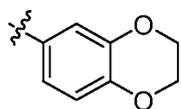
30 «**Амино**» относится к группе $-NH_2$, $-NHR$ или $-NRR$, где каждый R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической группы, включая как арил, так и гетероарил, или гетероциклоалифатической группы, или две группы R вместе с присоединенным к ним атомом азота образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец

35 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,

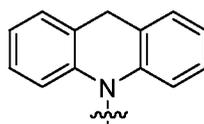
такими как $-O-$ или $-N(R^g)$, например, как в группах  и , где R^g представляет собой R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ или $-C(O)N(R^{80})_2$.

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

5 «Ароматический» относится к циклической сопряженной группе или фрагменту, состоящим, если не указано иное, из 5-15 кольцевых атомов, имеющим одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пирозолопиридинил), 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 проходит через ароматическую часть конденсированной кольцевой системы. Например,



. Однако в некоторых примерах из контекста или однозначного раскрытия может следовать, что точка присоединения проходит через неароматическую часть конденсированной



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

20 «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей, если не указано иное, из 6-15 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, 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.

25 «Арилалифатический» относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре через алифатический фрагмент. Арилалифатические группы включают аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

30 «Карбоксил» относится к $-CO_2H$.

«Карбоксамид» относится к $-C(O)$ амино.

«Сложный эфир карбоновой кислоты» или «сложный карбоксиэфир» относится к группе $-C(O)OR$, где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

«Карбоксилат» относится к $-C(O)O^-$ или ее солям.

5 «Циано» относится к группе $-CN$.

«Циклоалифатический» относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например, как в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, где кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатическую часть системы нескольких колец. Циклоалифатическая группа включает 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. Иллюстративные циклоалифатические группы включают, не ограничиваясь перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

10

15

«Галоген-», «галогенид» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

«Галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или более атомами галогена. Иллюстративные галогеналкильные фрагменты включают $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$.

20

«Гетероалифатический» относится к алифатическому соединению или группе, имеющим 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, содержащих по меньшей мере два атома углерода, заменен атомом, имеющим по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, азотом, кислородом, фосфором, кремнием или серой.

25

Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, как, например, гетероциклоалифатическая группа.

«Гетероарил» относится к ароматической группе или фрагменту, имеющим, если не указано иное, от 5 до 15 кольцевых атомов, включающих 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 замещенными или незамещенными.

30

35

«Гетероциклил», «гетероцикло» и «гетероцикл» относятся как к ароматическим, так и к неароматическим кольцевым системам и, более конкретно, относятся к стабильному кольцевому

фрагменту, состоящему из трех-пятнадцати членов, содержащему по меньшей мере один атом углерода и, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, например, от одного до пяти. Гетероатом(ы) может представлять собой атом(ы) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклический фрагмент может представлять собой

5 моноциклический фрагмент или может содержать несколько колец, например, как в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент из нескольких колец может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и любые атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклическом фрагменте могут

10 быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, те, которые определены как кольцевые ароматические атомы азота, включают их соответствующую N-оксидную форму, хотя они в явном виде не определены как представляющие собой таковые в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридиновое кольцо, соответствующий пиридинил-N-

15 оксид включен в качестве еще одного соединения согласно изобретению, если только это однозначно не исключено или не исключается 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

20 гетероциклических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксолинил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-

25 оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

35 «Гидроксил» относится к группе –ОН.

«Нитро» относится к группе –NO₂.

«Фосфат» относится к группе –O-P(O)(OR')₂, где каждый -OR' независимо представляет собой -ОН; -O-алифатическую группу, такую как –O-алкил или –O-циклоалкил; -O-

ароматическую группу, включая как -О-арил, так и -О-гетероарил; -О-арилалкил; или -OR' представляет собой -O⁻M⁺, где M⁺ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M⁺ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K⁺, Na⁺, Li⁺; ион аммония, такой как ⁺N(R'')₄, где R'' представляет собой H, алифатическую,

5 гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} или [Ba²⁺]_{0,5}. Фосфонооксиалкил относится к группе -алкилфосфат, такой как, например, -CH₂OP(O)(OH)₂, или ее соли, такой как -CH₂OP(O)(O⁻Na⁺)₂, и (((диалкоксифосфорил)окси)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфонооксиалкильной группы, такому как, например, -CH₂OP(O)(O-трет-бутил)₂.

10 «Фосфонат» относится к группе -P(O)(OR')₂, где каждый -OR' независимо представляет собой -OH; -О-алифатическую группу, такую как -О-алкил или -О-циклоалкил; -О-ароматическую группу, включая как -О-арил, так и -О-гетероарил; или -О-арилалкил; или -OR' представляет собой -O⁻M⁺, и M⁺ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M⁺ представляет собой положительно заряженный противоион и может

15 представлять собой, например, ион щелочного металла, такой 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 [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} или [Ba²⁺]_{0,5}. Фосфоноалкил относится к группе -алкилфосфонат, такой как, например, -CH₂P(O)(OH)₂ или -CH₂P(O)(O⁻Na⁺)₂, и ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к

20 диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такому как, например, -CH₂P(O)(O-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 лечении человека, так и в ветеринарии.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу,

25 отличному от активного ингредиента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. В контексте настоящего документа вспомогательное вещество может быть включено в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешано с частицами фармацевтической композиции. Вспомогательное вещество может применяться, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции.

30 Вспомогательные вещества могут включать, не ограничиваясь перечисленным, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, энтеросолюбильные покрытия, разрыхлители, вкусоароматические вещества, подсластители, красители, смазывающие вещества, скользящие вещества, сорбенты, консерванты, носители или несущие среды. Вспомогательные вещества могут представлять собой крахмалы и модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные

35 целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Примеры вспомогательных веществ включают, не ограничиваясь перечисленным, 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 E TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, натрия цитрат, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, гликолят крахмала натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

5 «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. Иллюстративные адьюванты включают, не ограничиваясь перечисленным, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адьюванты, такие как полный адьювант Фрейнда или неполный адьювант Фрейнда.

10 «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к вспомогательному веществу, которое представляет собой носитель или несущую среду, такие как суспендирующая добавка, солюбилизующая добавка или добавка для аэрозолизации. В источнике *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21-е издание (2005), включенном в настоящий документ посредством ссылки, описаны иллюстративные композиции и препараты, подходящие для доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов в фармацевтических целях.

25 Как правило, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, препараты для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин и т. п., в качестве несущей среды. 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 подлежащие введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных ингредиентов, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты и рН-буферные агенты, и т. п., например, ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

35 «Фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными различных органических и неорганических противоионов, известных специалистам в данной области техники, и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний

и т. п.; и когда молекула содержит основную функциональную группу, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п. «Фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований, при этом будучи образованными с кислотными партнерами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с различными фармацевтически приемлемыми кислотами, включая, не ограничиваясь перечисленным, неорганические кислоты, такие как соляная 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, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и т. п. «Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», получаемых с неорганическими основаниями, 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 с фармацевтически приемлемыми органическими основаниями, включают, не ограничиваясь перечисленным, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные 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, этилендиамина, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, источник S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в настоящий документ посредством ссылки.) В частных раскрытых вариантах осуществления соединения могут представлять собой формиат, трифторацетат, гидрохлорид или натриевую соль.

«Эффективное количество» применительно к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству этого соединения или фармацевтической композиции, достаточному для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В частных вариантах осуществления «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное, чтобы ингибировать RIP1; чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, субъекте или пациенте; для лечения

определенного нарушения или заболевания; для облегчения или устранения одного или более его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или нарушения. Количество соединения, которое составляет «эффективное количество», может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, патологического состояния и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т. п., что будет ясно 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 ферментативного превращения. Обычные примеры фрагментов-пролекарств включают, не ограничиваясь перечисленным, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности, алкиловые сложные эфиры (например, C₁₋₆-алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты-пролекарства включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как -CH₂-O-P(O)(OR')₂ или его соль, где R' представляет собой H или C₁₋₆-алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые сложные эфиры и арилалкиловые сложные эфиры, такие как, не ограничиваясь перечисленным, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламида (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с обычными способами.

25 Подробное обсуждение пролекарств представлено в источнике T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в источнике Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

«Сольват» относится к комплексу, образованному комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органический растворитель, неорганический растворитель или их смесь. Примеры растворителей включают, не ограничиваясь перечисленным, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалифатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; воду; и их комбинации.

35 Описанные в настоящем документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах при объединении с растворителями, будь то фармацевтически приемлемые или не фармацевтически приемлемые растворители, такими как вода, этанол и т. п.

Сольватированные формы соединений, раскрытых в настоящем документе, входят в объем раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления.

5 «Сульфаниламид» относится к группе или фрагменту $-\text{SO}_2$ амино или $-\text{N}(\text{R})$ сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

«Сульфанил» относится к группе: $-\text{SH}$, $-\text{S}$ -алифатической, $-\text{S}$ -гетероалифатической, $-\text{S}$ -ароматической (включая как $-\text{S}$ -арил, так и $-\text{S}$ -гетероарил).

10 «Сульфинил» относится к группе или фрагменту: $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})$ алифатическим, $-\text{S}(\text{O})$ гетероалифатическим или $-\text{S}(\text{O})$ ароматическим (включая как $-\text{S}(\text{O})$ арил, так и $-\text{S}(\text{O})$ гетероарил).

«Сульфони́л» относится к группе: $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2$ алифатической, $-\text{SO}_2$ гетероалифатической, $-\text{SO}_2$ ароматической (включая как $-\text{SO}_2$ арил, так и $-\text{SO}_2$ гетероарил).

15 «Осуществление лечения» или «лечение» в контексте настоящего документа относится к лечению представляющего интерес заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, человека, имеющего указанное представляющее интерес заболевание или состояние, и включает, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным:

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

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

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, ослабление симптома или регресс заболевания или состояния, или их симптома; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

25 В контексте настоящего документа термины «заболевание» и «состояние» могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретное нарушение или состояние может не иметь известного этиологического фактора (из-за чего этиология еще не определена) и, следовательно, еще не признано заболеванием, а только нежелательным состоянием или синдромом, при котором клиницисты идентифицируют более или менее
30 определенный набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не подразумевают включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 группами фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознаются специалистом в данной области техники.

35 Специалисту в данной области техники будет ясно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые раскрытые соединения могут включать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде

стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве еще одного примера, некоторые раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смеси. Поскольку различные названия соединений, формулы и схемы 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 ясно, 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 техники, в частности, с учетом настоящего изобретения. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т. п., также возможны атропоизомеры, которые также специально охватываются соединениями согласно изобретению.

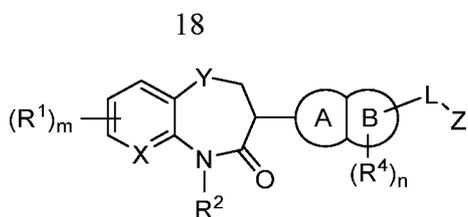
В любых вариантах осуществления атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть частично или полностью заменены дейтерием или тритием. Таким образом, указание алкила включает дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода могут быть заменены 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, как в $C_2D_xH_{5-x}$.

25 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 являются эффективными для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой селективные ингибиторы киназ. Например, иллюстративные соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3, или как RIP2, так и RIP3.

В отдельных вариантах осуществления соединения имеют формулу I

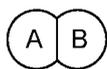


Формула I

где X представляет собой C или N;

Y выбран из O, S и CH₂;

5 кольцевая система, обозначаемая



, представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный в
кольце A, кольце B или в обоих кольцах одной или более группами R⁴;

L представляет собой гетероатом; -CH₂-, -CH₂CH₂- или C₃₋₆циклоалкил;

Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу Z представляет собой C₁₋

10 алифатическую группу, включая циклоалифатическую, гетероароматическую или
ароматическую группу;

каждый R¹ независимо представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где
линкер представляет собой связь или R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶
представляет собой гетероцикл, R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

15 R² представляет собой R^a;

каждый R⁴ независимо представляет собой оксо, C₃₋₆гетероцикл или R^e;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением
вариантов осуществления, где L представляет собой R^a, C₁₋₁₀алифатическую, C₁₋
10галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую, C₃₋₆гетероциклическую или C₃₋
20 спирогетероциклическую группу;

R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил,
замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и
необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-
25 ацилом или -C(O)NH₂;

R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e,
C₂₋₁₀алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₃₋₆циклоалкил, который
может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, или C₅₋₁₀ароматическую группу, которая может быть
30 замещена 1, 2 или 3 R^e;

R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C₁₋₆алкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e или C₃₋₉гетероциклом; C₃₋₆циклоалкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e; C₃₋₆гетероциклическую группу, которая может быть
замещена 1, 2 или 3 R^e; C₅₋₁₀арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^b; C₅₋
35 10гетероарил, 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} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e ;

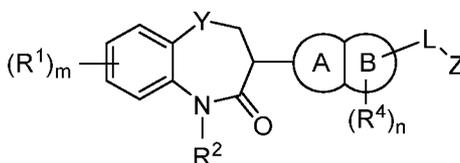
5 R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-10} гетероарил или $-OR^a$; и

10 R^f независимо в каждом случае представляет собой –алкилфосфат, R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{3-10} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

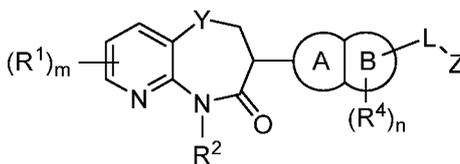
В некоторых вариантах осуществления формулы I X представляет собой CH, такие соединения могут быть представлены формулой IA:



15

Формула IA.

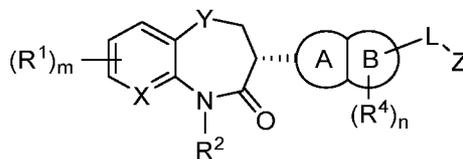
В альтернативных соединениях согласно формуле I X представляет собой N. Примеры таких соединений могут быть представлены формулой IB:



20

Формула IB.

Соединение по п. 1 формулы изобретения, соответствующее формуле

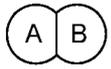


25

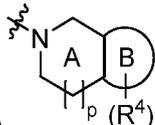
Формула IC

В одном из вариантов осуществления формул I, IA, IB и IC кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один или два кольцевых атома азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод.

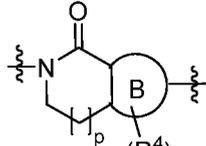
30 В отдельных вариантах осуществления формул I, IA, IB и IC кольцевая система, обозначенная



, представлена формулами 1(a) – 1(e), показанными ниже:

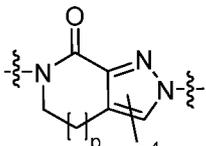


1(a) $(R^4)_n$, где p равно 0 или 1; и кольцо A, кольцо B или оба кольца необязательно замещены одним или более R^4 ;

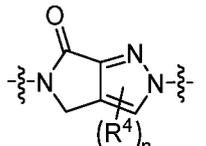


1(b) $(R^4)_n$, где p равно 0 или 1; и кольцо B необязательно замещено одним или более R^4 ;

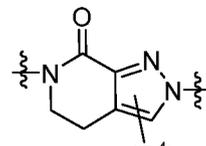
5



1(c) $(R^4)_n$, где p равно 0 или 1;



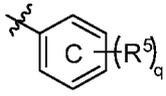
1(d) ; или



10 1(e) .

В случае формул I, IA, IB, IC и ID, и в каждой комбинации формул I, IA, IB, IC и ID с кольцевыми системами, показанными в формулах 1(a) – 1(e), Z представляет собой C_{1-10} алифатическую группу Z представляет собой C_{1-10} алифатическую группу, включая циклоалифатическую, гетероароматическую или ароматическую. Более конкретно, в таких соединениях Z, когда он является циклоалифатическим, может представлять собой циклопентил, циклогексил и т. п. В случаях, когда Z является гетероароматическим, Z может представлять собой шестичленный гетероарил, такой как пиридинил, пирозинил, пиридазинил или пиримидинил, или пятичленный гетероарил, такой как азотсодержащий пятичленный гетероарил, например, диазольный, триазольный, тетразольный, оксазольный, изоксазольный или тиазольный фрагмент.

Каждый из фрагментов Z может быть замещен, например, одним или более галогенами, алкилами, C_{3-6} циклоалкилами или их комбинацией. Фрагмент Z может быть незамещенным или замещен количеством заместителей от одного до числа возможных сайтов замещения, доступных для замещения. Например, когда Z представляет собой фенил, он может быть представлен формулой



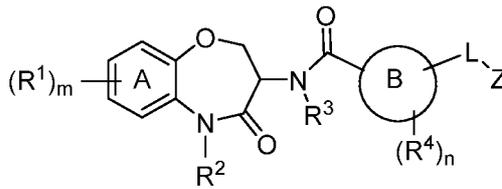
, где каждый R^5 независимо представляет собой R^e , и q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Аналогичным образом, когда Z представляет собой пиридил, он необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^5 . В примерах таких вариантов осуществления каждый R^5

независимо может представлять собой галоген или C_{1-6} -алкил, такой как метил или фтор. В

5 некоторых вариантах осуществления q равно 1 или 2, но в других вариантах осуществления q равно 0.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IA и IC соединения согласно настоящему изобретению имеют структуру согласно формуле ID



10 **Формула ID**

или ее фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет ясно, что соединения, охватываемые формулой ID, также включают их стереоизомеры, N-оксиды,

таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства, если не указано иное. В формуле ID

15 кольцо B представляет собой гетероарил, такой как 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^3

вместе с фрагментом $-N-C(O)$, к которому он присоединен, и два кольцевых атома из кольца B образуют 5- или 6-членный гетероцикл, конденсированный с кольцом B. При образовании

такого кольца R^3 может быть выбран из C_{1-10} -алифатической группы, необязательно замещенной одной или более группами R^4 . В одном из вариантов осуществления, где R^3 вместе с фрагментом -

N-C(O), к которому он присоединен, и два кольцевых атома из кольца B образуют 5- или 6-

20 членный гетероцикл, R^3 представляет собой C_{1-3} алифатическую группу, замещенную 1 или более группами R^4 . В частных примерах R^3 представляет собой $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-$, где один или более атомов водорода заменены одной или более группами R^4 . В одном из вариантов

осуществления такие соединения могут иметь формулу 1(b). В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил

25 имеет один или два кольцевых атома азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, то есть, кольцо B не является триазолом, триазином или гетероарилом, содержащим

кольцевой атом кислорода или серы, таким как оксазол, тиазол или изоксазол. В отдельных вариантах осуществления кольцо B представляет собой пиразолил, а в других частных вариантах

осуществления кольцо B представляет собой пиридинил.

30 Каждый R^1 независимо может представлять собой галоген, $-C\equiv CH$ или группу -линкер- R^6 , 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 .

Если он присутствует, каждый R^4 независимо представляет собой R^e .

L представляет собой гетероатом или R^a , при условии, что R^a не представляет собой H или D.

Z представляет собой C_{1-10} алифатическую или ароматическую группу.

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

5 R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, 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.

10 R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил, замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂.

15 R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₃₋₆циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, или C₅₋₁₀ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e.

20 R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C₁₋₆алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e или C₃₋₉гетероциклилом; C₃₋₆циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e; C₃₋₆гетероциклическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e; C₅₋₁₀арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^b; C₅₋₁₀гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e; или две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₉гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e, или C₅₋₁₀гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e.

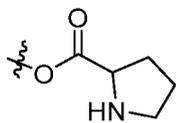
R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₁₀гетероарил или -OR^a.

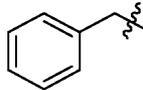
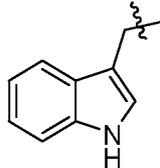
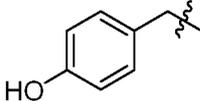
25 И R^f независимо в каждом случае представляет собой -алкилфосфат, R^a, R^b или R^e, или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C₂₋₆алкенильную группу, C₃₋₆циклоалкенильную группу, которая может быть замещена одним или более R^e, или C₃₋₁₀гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом.

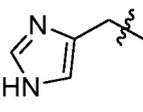
30 В отдельных вариантах осуществления формулы ID кольцо B представляет собой пиридинил или пиразолил; L представляет собой гетероатом или C₁₋₁₀алифатическую группу; Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую или ароматическую группу; каждый R¹ представляет собой гетероциклил или C₁₋₁₀алифатическую группу; R² представляет собой H или C₁₋₁₀алифатическую группу; R³ вместе с фрагментом -N-C(O), к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца B образует 5- или 6-членный гетероциклил, конденсированный с
35 кольцом B – образованный таким образом гетероциклил в отдельных вариантах осуществления является незамещенным, а в других замещен такими группами, как оксо, алкил и галоген; каждый R⁴ независимо представляет собой галоген или C₁₋₁₀алифатическую группу; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IA, IB, IC, ID и в каждой комбинации формул I, IA, IB, IC и ID с кольцевыми системами, показанными в формулах 1(a) – 1(е), каждый R¹ независимо представляет собой гетероцикл, незамещенную C₁₋₁₀алифатическую группу или C₁₋₁₀алифатическую группу, замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из -ОН, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероцикла, амина, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила, -OC(O)NH(C₁₋₄алкил)-амино, -OC(O)R⁸ или -OC(O)(CHR⁹)₂CO₂H. Фрагмент -OC(O)-R⁸ является производным аминокислоты, где фрагмент -OC(O)- в -OC(O)-R⁸ соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а R⁸ содержит -N(R¹⁰)₂ или азотсодержащий неароматический гетероцикл, где R¹⁰ представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты. И каждый R⁹ независимо представляет собой H или -O-ацил.

В случае фрагмента -OC(O)-R⁸ азотсодержащий неароматический гетероцикл может представлять собой 5- или 6-членный ненасыщенный азотсодержащий гетероцикл, например, пирролидинил. Аминокислота может представлять собой любую аминокислоту, такую как природная аминокислота, и может представлять собой аминокислоту, выбранную 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 ясно, что, когда аминокислота содержит один или более 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 осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. И в отдельных вариантах осуществления

-OC(O)-R⁸ представляет собой -OC(O)CH(NH₂)R¹¹,  или -OC(O)-(CH₂)₁₋₂C(NH₂)CO₂H, где R¹¹ представляет собой боковую цепь аминокислоты и/или может представлять

собой H, -CH₃, изопропил, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)Et, -CH₂CH₂SCH₃, , , , -CH₂OH, -CH(OH)CH₃,

-CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH₂SH, -CH₂CH₂CH₂NHC(O)(NH)NH₂, , -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CO₂H или CH₂CH₂CO₂H.

Также для R¹ по меньшей мере один R¹ может представлять собой 8-12-членный спирогетероцикл или C₁₋₁₀алкин. C₁₋₁₀алкин может иметь один или два заместителя. Один заместитель может представлять собой OH. В некоторых вариантах осуществления один

заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или фосфат, и/или в некоторых вариантах осуществления один заместитель представляет собой $-OC(O)-R^8$.

5 В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2 или 3 и может быть равно 1 или 2, и в отдельных вариантах осуществления m равно 1.

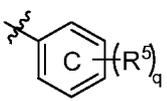
R^2 может представлять собой H или C_{1-6} алкил, такой как метил.

R^3 может представлять собой C_{1-6} алкил, и R^3 вместе с фрагментом $-N-C(O)-$, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образует 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом В.

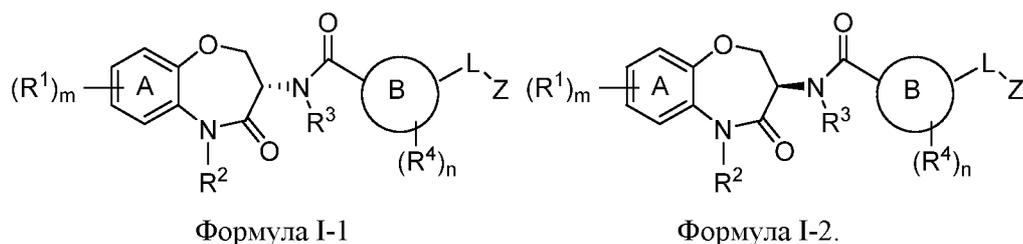
10 Каждый R^4 независимо может представлять собой галоген, такой как F, Br, Cl или I, или C_{1-10} алифатическую группу, такую как C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

В отдельных вариантах осуществления n равно 0, а в других частных вариантах осуществления n равно 1.

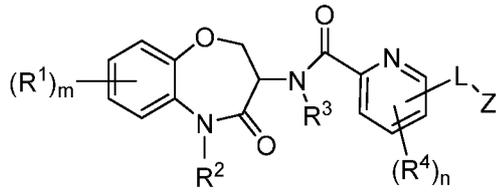
15 Также в формуле I L представляет собой гетероатом или R^a , при условии, что R^a не представляет собой H или D. L может представлять собой кислород или C_{1-10} алкил, такой как C_{1-6} алкил, более конкретно метилен ($-CH_2-$). Z представляет собой C_{1-10} алифатическую или ароматическую группу, такую как арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C_{3-6} циклоалкил, такой как циклобутил или циклопентил, или C_{1-6} алкил, такой как метил. В других вариантах осуществления Z представляет собой гетероарил, такой как

20 пиридинил, или Z представляет собой , где каждый R^5 независимо представляет собой R^e , и q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В таких вариантах осуществления каждый R^5 независимо может представлять собой галоген или C_{1-6} алкил, такой как метил или фтор. В некоторых вариантах осуществления q равно 1 или 2, но в других вариантах осуществления q равно 0. И в отдельных вариантах осуществления, например, в формулах I, IA, IB, IC и ID, 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, бензил, (6-метилпиридин-2-ил)метил или (6-фторпиридин-2-ил)метил.

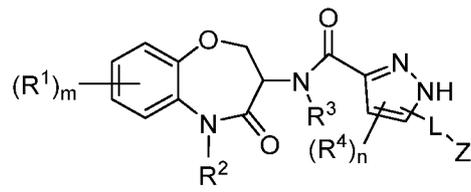
30 В некоторых вариантах осуществления формул I, IA, IB, IC и ID соединение может иметь структуру согласно формулам I-1 или I-2:



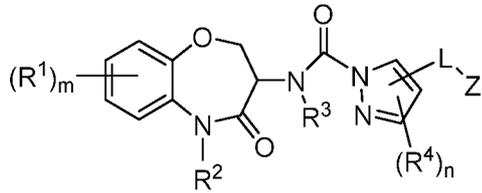
В некоторых вариантах осуществления соединение может иметь структуру согласно одной или более из следующих формул



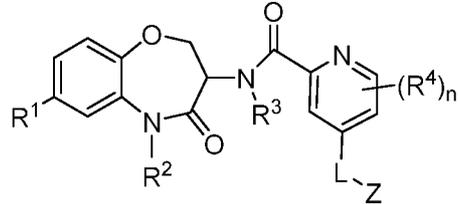
Формула I-3



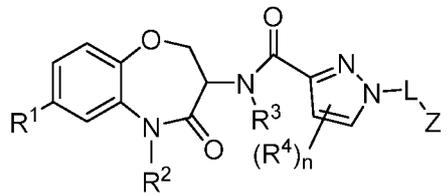
Формула I-4



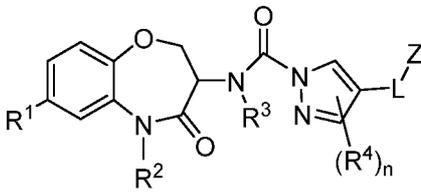
Формула I-5



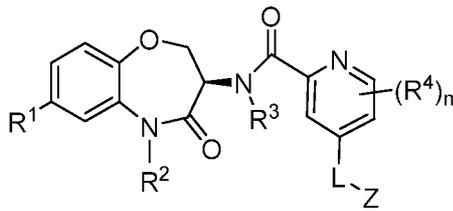
Формула I-6



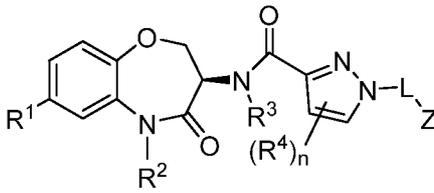
Формула I-7



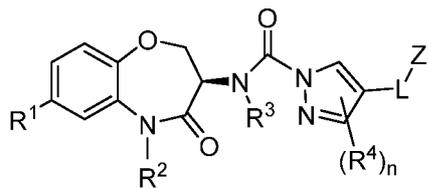
Формула I-8



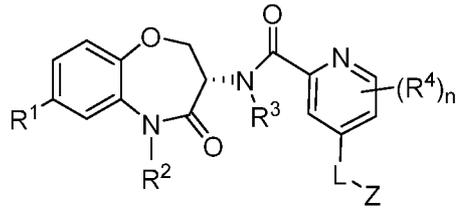
Формула I-9



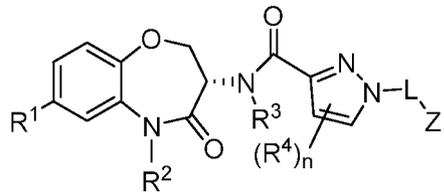
Формула I-9



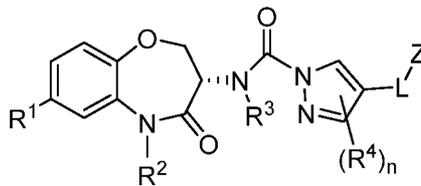
Формула I-11



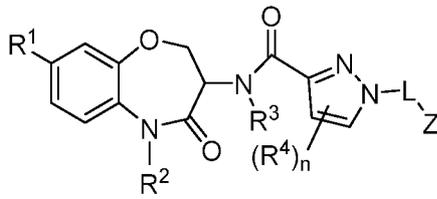
Формула I-12



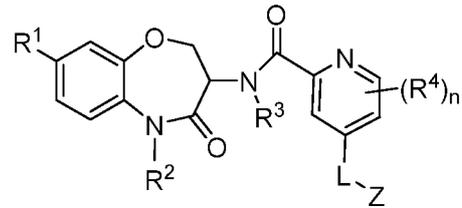
Формула I-13



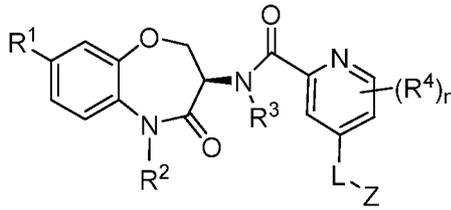
Формула I-14



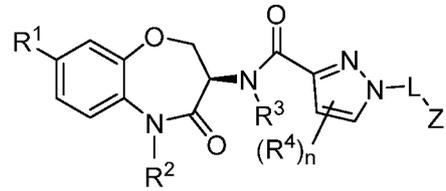
Формула I-15



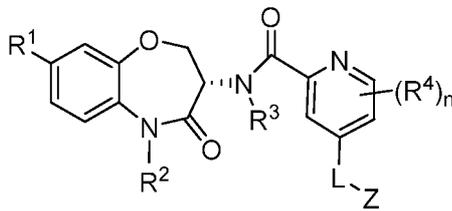
Формула I-16



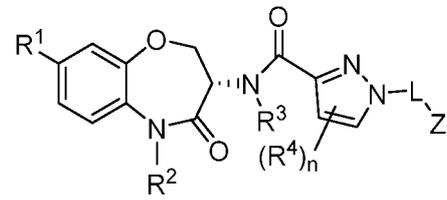
Формула I-17



Формула I-18



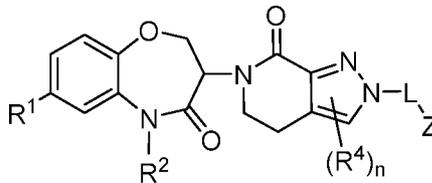
Формула I-19



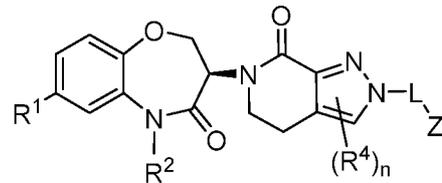
Формула I-20

или

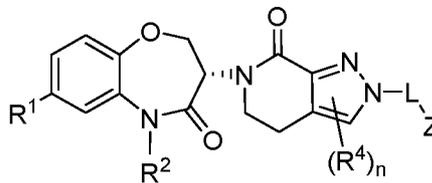
В формулах с I-1 по I-20, кольцо В, L, Z, R¹, R², R³, R⁴, m и n, если они присутствуют, являются такими, как определено в настоящем документе для формулы I. Кольцо, образованное R³ вместе с фрагментом NC(O) и двумя кольцевыми атомами из кольца В, образует гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с кольцом В. Примеры соединений согласно формулам с I-1 по I-20 имеют структуру согласно одной из следующих формул:



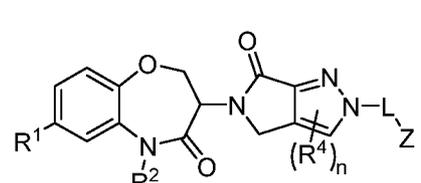
Формула I-21



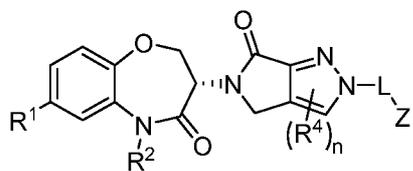
Формула I-22



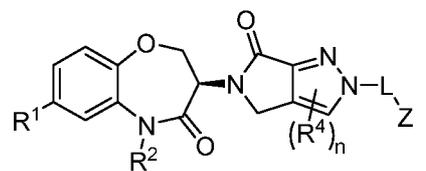
Формула I-23



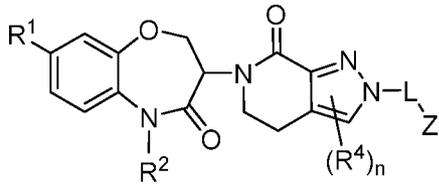
Формула I-24



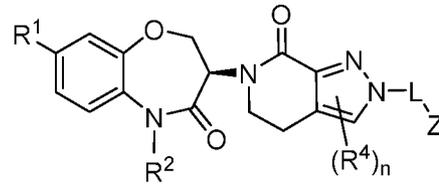
Формула I-25



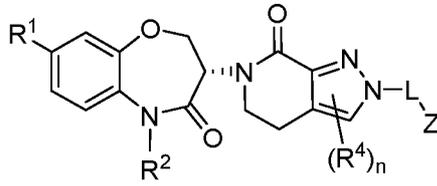
Формула I-26



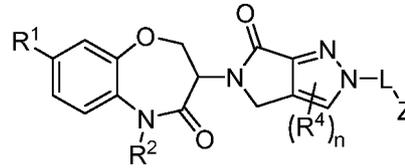
Формула I-27



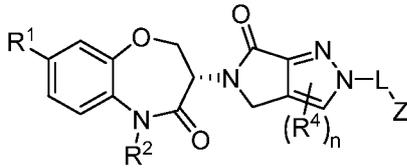
Формула I-28



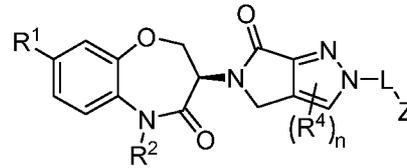
Формула I-29



Формула I-30



Формула I-31

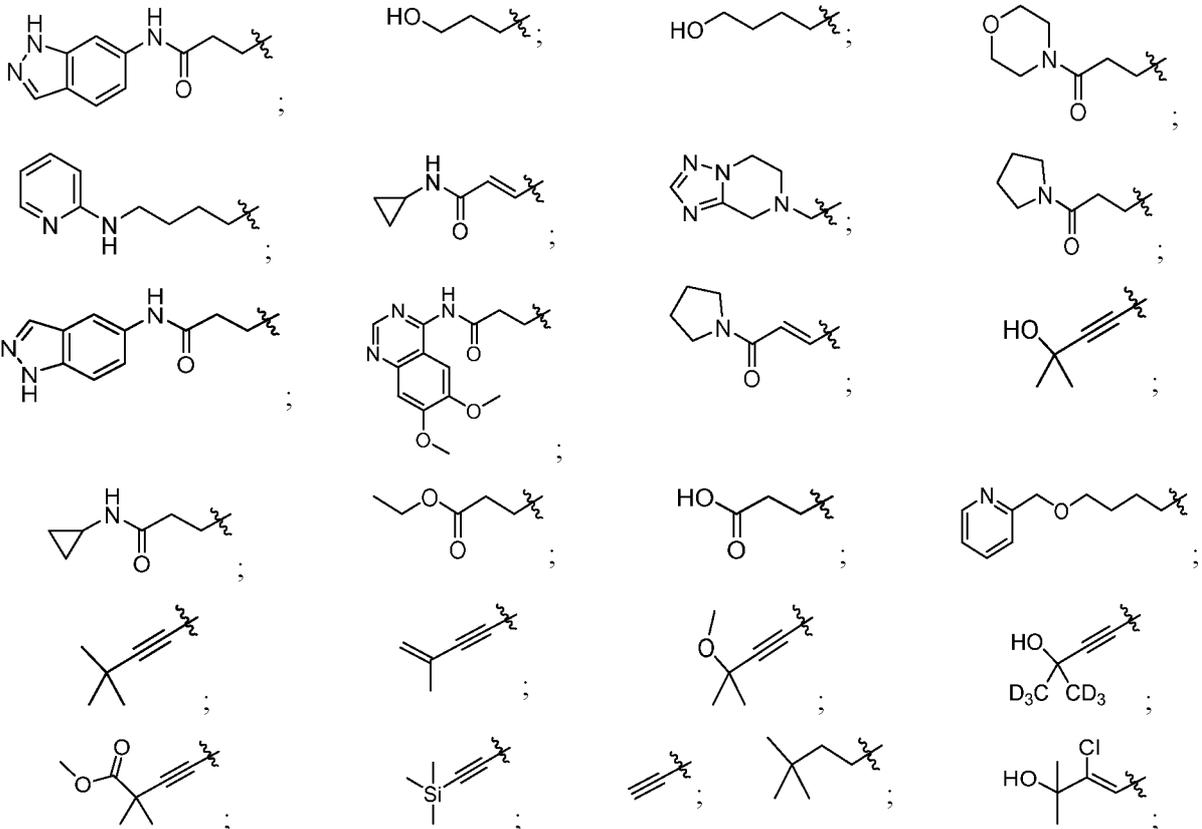


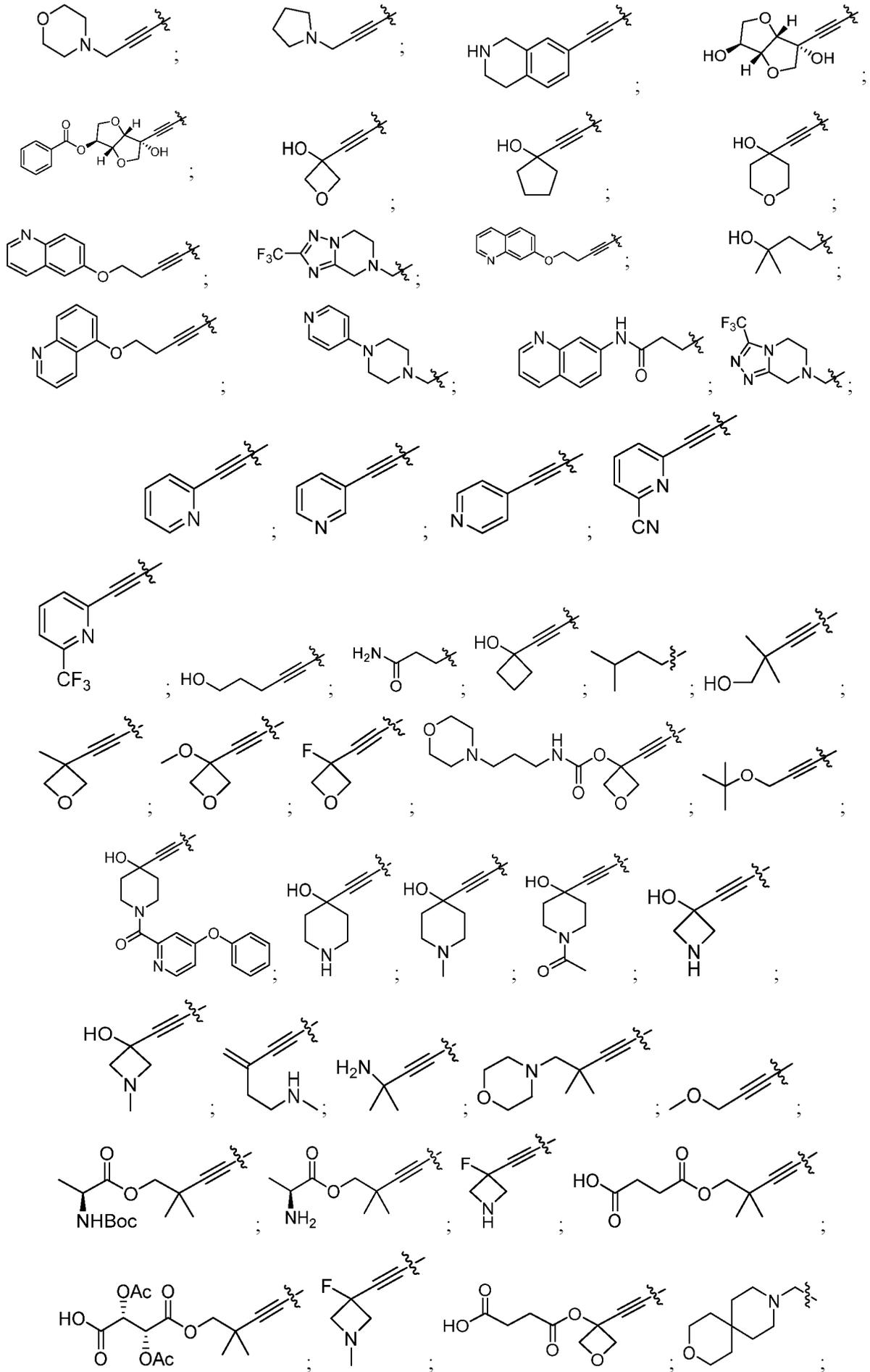
Формула I-32

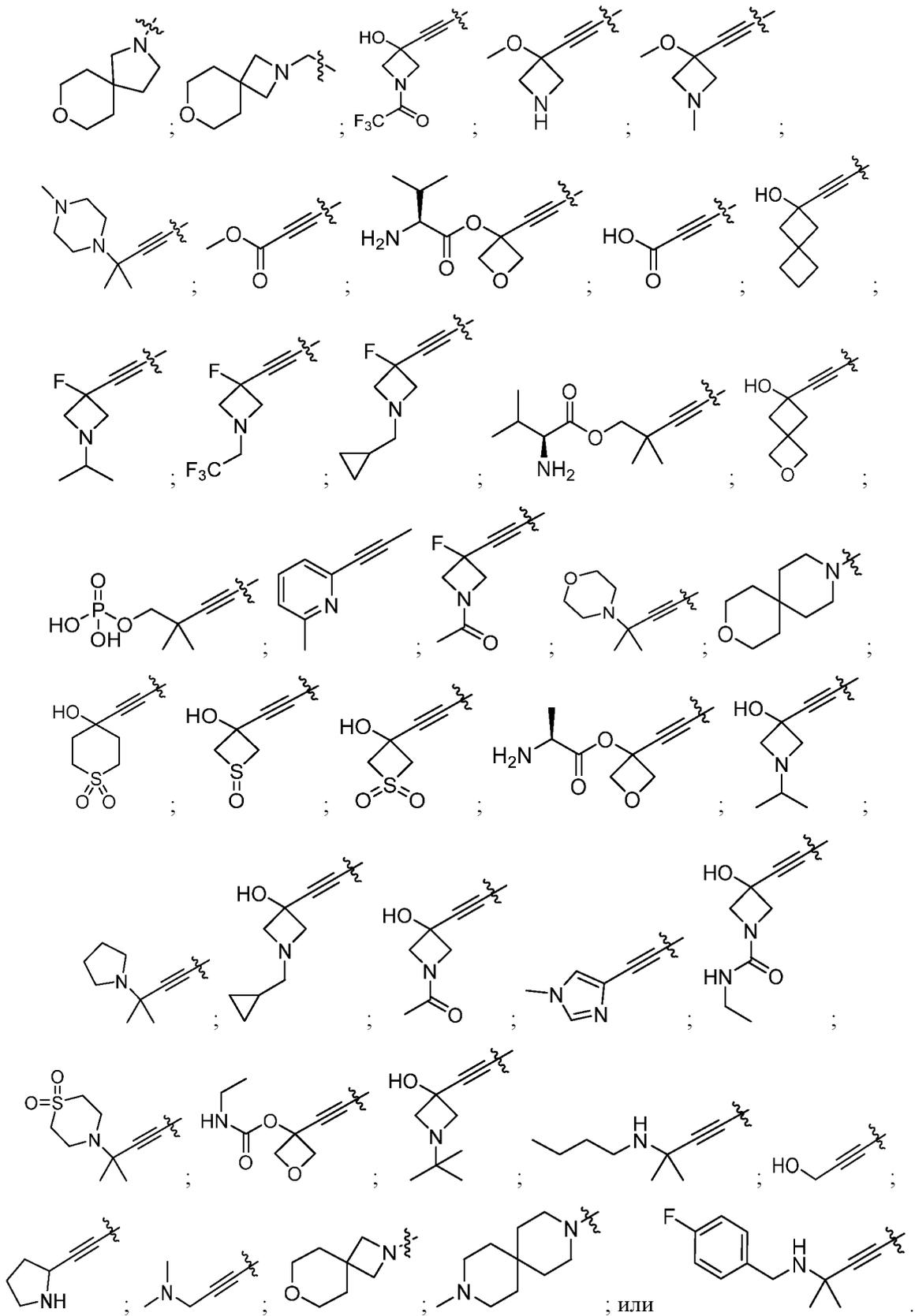
или

5 В формулах с I-21 по I-32, L, Z, R¹, R², R⁴ и n являются такими, как определено в настоящем документе для формулы I.

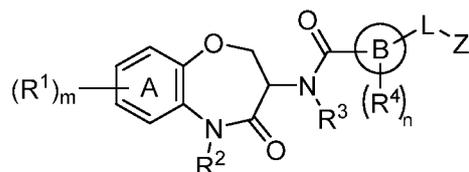
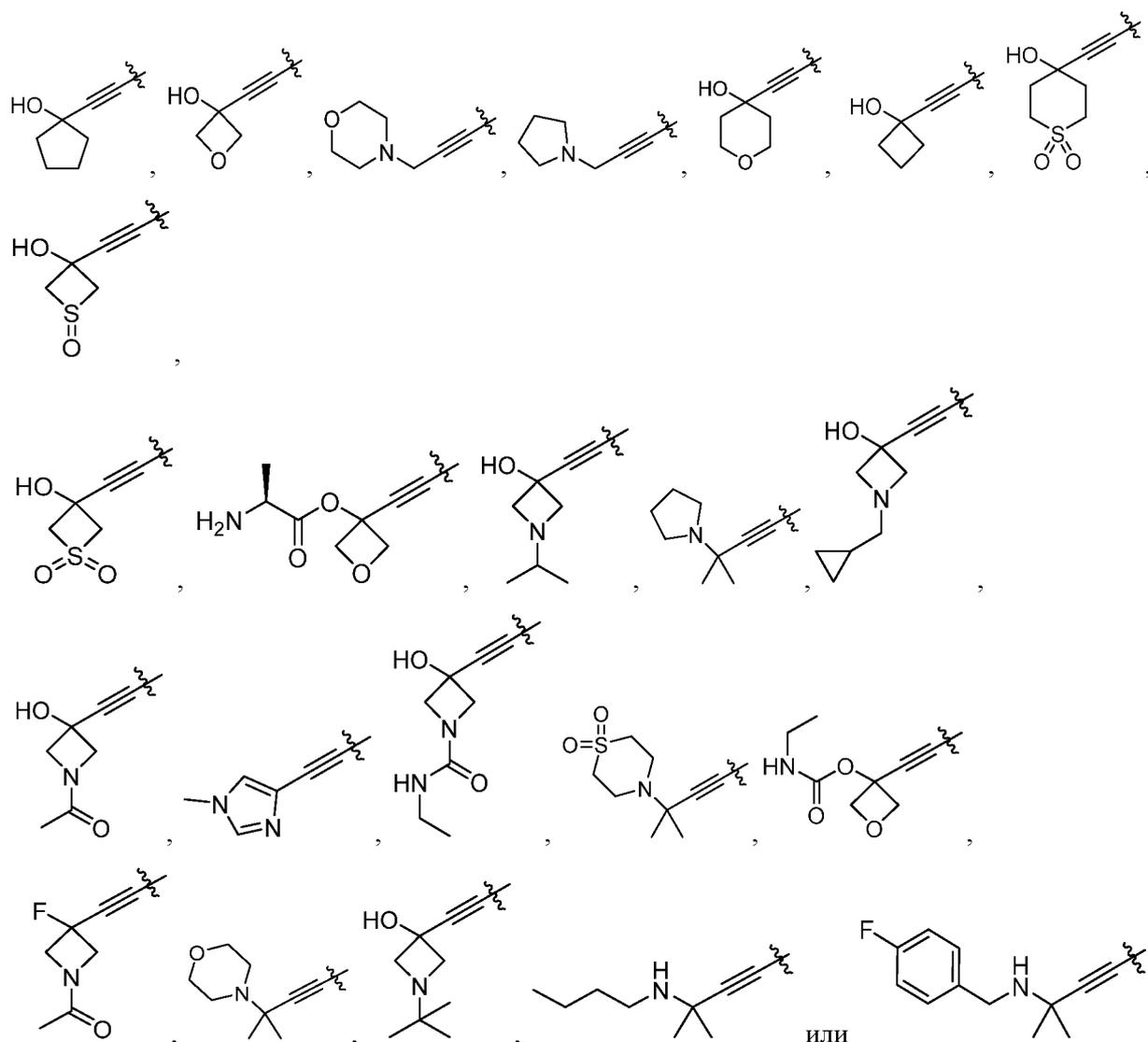
В любом из приведенных выше вариантов осуществления, касающихся формул I, IA, IB, IC и ID и/или формул с I-1 по I-32, R¹ может быть выбран из любого из следующих:







И в отдельных вариантах осуществления формулы I и/или формул с I-1 по I-32, R¹ может быть выбран из любого из следующих:



5

Формула ID

кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где R^3 вместе с фрагментом $-N-C(O)$, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом В;

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

Z представляет собой C_{1-10} алифатическую группу (такую как C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил или C_{3-6} циклоалкил); или



R^1 представляет собой галоген, $-C\equiv CH$ или группу -линкер- R^6 , где линкер представляет собой R^a , при условии, что R^a не представляет собой 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 независимо представляют собой R^a ;

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

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R^a), C_{1-10} алифатическую группу (например, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил или C_{3-6} циклоалкил), C_{1-10} галогеналифатическую, C_{5-10} ароматическую или C_{3-6} гетероциклическую группу;

10 R^b независимо в каждом случае 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 в каждом случае 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);

15 R^d независимо в каждом случае 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} гетероциклическую группу (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} гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более R^e) или C_{5-10} гетероарил (который может быть замещен одним или более R^e);

25 R^e независимо в каждом случае 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

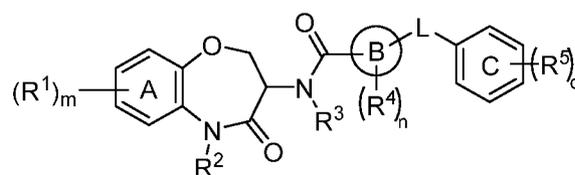
R^f независимо в каждом случае представляет собой R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C_{3-6} циклоалкильную группу (которая может быть замещена одним или более R^e) или C_{3-10} гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более R^e);

30 m равно от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, в частных вариантах осуществления равно 1 или 2;

n равно 0, 1 или 2; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

35 В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению может иметь структуру, соответствующую формуле IA



Формула I E,

или ее фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет ясно, что раскрытые общие формулы охватывают все стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства соединений, в остальном имеющих структурные особенности, требуемые такими формулами.

В случае формулы IA:

кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где R³ вместе с фрагментом -N-C(O), к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца B образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом B;

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

R¹ представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶ представляет собой R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² и R³ независимо представляют собой R^a;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой R^e;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R^a), C₁₋₁₀алифатическую группу (например, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил или C₃₋₆циклоалкил), C₁₋₁₀галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую или C₃₋₆гетероциклическую группу;

R^b независимо в каждом случае 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 в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e), C₂₋₁₀алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e), C₂₋₁₀алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e), C₃₋₆циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e) или C₅₋₁₀ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e);

R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C₁₋₆алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e); C₃₋₆циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e); C₃₋₆гетероциклическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e); C₅₋₁₀арил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^b); C₅₋₁₀гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e); или две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₉гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более R^e) или C₅₋₁₀гетероарил (который может быть замещен одним или более R^e);

R^e независимо в каждом случае 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 в каждом случае представляет собой R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C_{3-6} циклоалкильную группу (и в некоторых вариантах осуществления C_{3-6} циклоалкильная группа замещена одним или более R^e) или C_{3-10} гетероциклическую группу (и в некоторых вариантах осуществления C_{3-10} гетероциклическая группа замещена одним или более R^e);

m равно от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, в частных вариантах осуществления равно 1 или 2;

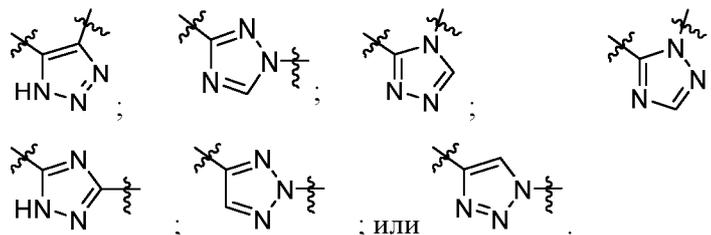
n равно 0, 1 или 2; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В частных вариантах осуществления формул I или IA 5-членная гетероарильная группа

кольца В может иметь структуру, соответствующую формуле , где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН,

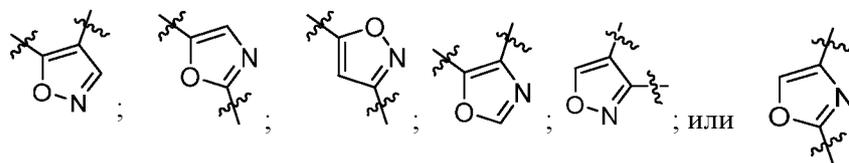
кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах осуществления 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, триазол, оксадиазол или оксазол. Примеры триазолов включают любые из следующих:



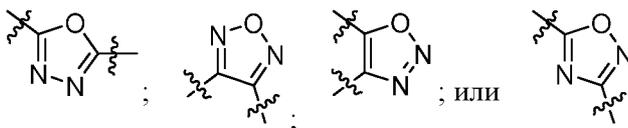
Примеры диазолов выбраны из любых из следующих:



Примеры оксазолов выбраны из любых из следующих:



Примеры оксадиазолов выбраны из любых из следующих:



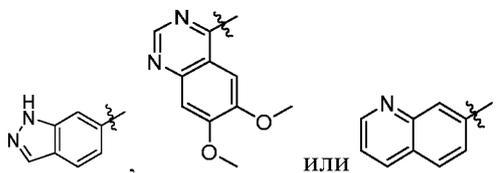
В частных вариантах осуществления формул I, IA, IB, IC, ID или IE L представляет собой кислород или R^a , где R^a представляет собой C_{1-4} алкил, такой как $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах L представляет собой $-CH_2-$ или кислород.

Линкерная группа в составе групп R^1 , 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 галогеналифатическую группу, такую как C_2 галогеналкильная группа или галогеналкенильная группа. В некоторых вариантах осуществления линкерная группа в составе 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 осуществления 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 осуществления 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 $-C\equiv C-$.

Группа R^6 в составе R^1 в некоторых вариантах осуществления представляет собой $C(R^f)_3$, где один R^f представляет собой R^e , где R^e представляет собой $-OR^a$ (например, гидроксил или OMe), и каждый из остальных R^f независимо представляет собой R^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 алифатическую группу, и предпочтительно каждый из остальных R^f представляет собой R^a , где R^a независимо в каждом случае представляет собой C_1 - C_4 алкил. В частных вариантах осуществления каждый из остальных R^f представляет собой R^a , где R^a представляет собой метил или CD_3 . В некоторых других дополнительных вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(R^f)_3$, где каждый R^f представляет собой R^a , где R^a представляет собой метил или H , или где каждый R^f представляет собой R^a , где R^a представляет собой метил, или R^b , где R^b представляет собой $-C(O)OR^c$. В некоторых дополнительных вариантах осуществления один R^f представляет собой R^e и представляет собой $-OR^a$ (например, гидроксил или OMe), а две другие группы R^f соединяются вместе с образованием алициклической (например, циклопропановой, циклобутановой, циклопентановой или циклогексановой) или гетероциклической группы (например, эпоксида, оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана или гексагидрофура[3,2-*b*]фурана) с атомом углерода, с которым они связаны. В некоторых таких вариантах осуществления алициклическая и/или гетероциклическая группа может быть замещена, при этом в некоторых частных вариантах осуществления она замещена одной или более гидроксильными группами или бензилкарбонильными группами.

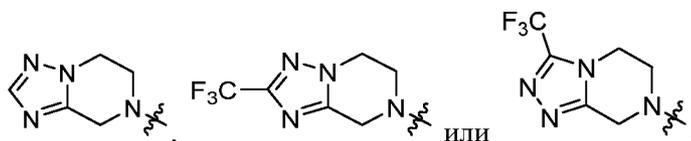
Некоторые варианты осуществления соединений имеют линкерную группу, которая представляет собой C_{2-4} группу, которая может содержать алкин. В частных вариантах осуществления R^1 представляет собой группу -линкер- R^6 , и линкер представляет собой R^a , где R^a представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-C\equiv C-$, или $-CH_2C\equiv C-$, и R^6 представляет собой R^b , где R^b представляет собой $-C(O)OEt$ или представляет собой $-C(O)NR^dR^d$ или $-NR^dR^d$, где каждый R^d независимо в каждом случае представляет собой водород, C_5 - 10 гетероарил, C_3 - 6 циклоалкил, или обе группы R^d соединяются вместе с образованием

гетероциклической группы с атомом азота, с которым они связаны, которая может дополнительно содержать один или более дополнительных гетероатомов помимо атома азота, с которым связаны группы R^d . В некоторых вариантах осуществления один R^d представляет собой водород, а другой R^d представляет собой C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e , такой как один из следующих:



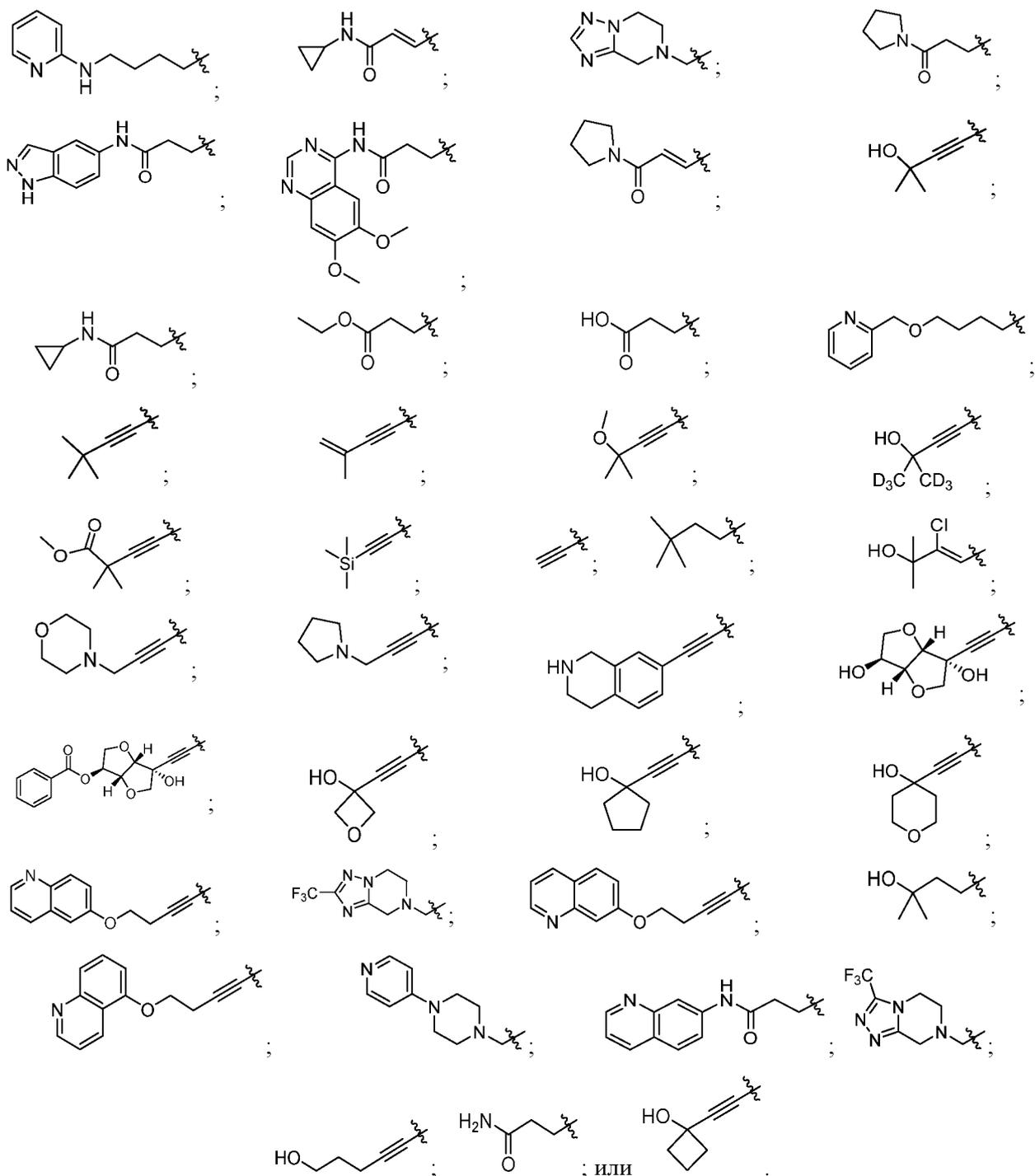
R^6 также может представлять собой R^b , где R^b представляет собой гетероциклил, такой как пиридинил, который может быть замещенным или незамещенным. В дополнительных вариантах осуществления R^6 может представлять собой R^b , где R^b представляет собой $-OH$ или $-OR^c$ (где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, и в некоторых вариантах осуществления указанный C_{1-6} алкил замещен C_{5-10} гетероарилом, таким как пиридинил; или где R^c представляет собой C_{5-10} гетероарил, такой как хиолинил), или R^b может представлять собой $-NR^dR^d$, где R^d независимо в каждом случае представляет собой H , C_{5-10} гетероарил (и в некоторых вариантах осуществления указанная C_{5-10} гетероарильная группа замещена одной или более группами R^e), или две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{3-9} гетероциклическую группу (и в некоторых вариантах осуществления указанная C_{3-9} гетероциклическая группа замещена одной или более группами R^e) или C_{5-10} гетероарильную группу (и в некоторых вариантах осуществления указанная C_{5-10} гетероарильная группа замещена одной или более группами R^e). В вариантах осуществления, где предусмотрено замещение посредством R^e , R^e независимо в каждом случае представляет собой C_{5-10} гетероарил или $-OR^a$, где R^a представляет собой C_{1-10} алкил.

Некоторые соединения содержат линкер, который представляет собой группу C_1 , и группу R^6 , 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 со связанным с ними атомом азота образуют C_{5-10} гетероарил; или R^b представляет собой OR^c , где R^c представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный пиридинильной группой. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой



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



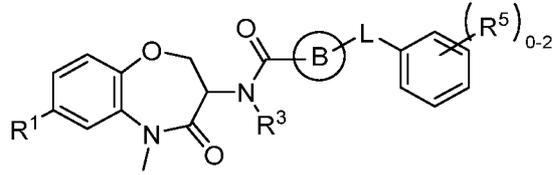


В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой R^a , где R^a независимо в каждом случае представляет собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В частных вариантах осуществления каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой R^a , который независимо в каждом случае представляет собой водород, метил или этил. В иллюстративных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил.

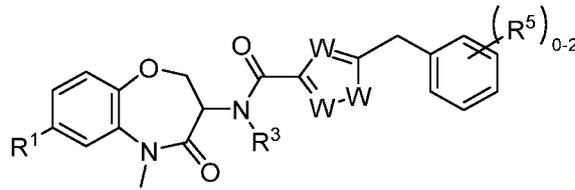
В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо и/или каждый R^5 независимо представляет собой R^e , где R^e представляет собой алкил, алкенил, алкинил, хлор, бром, иод или фтор. В частных вариантах осуществления каждый R^4 и/или каждый R^5 независимо представляет собой R^e , где R^e представляет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

В некоторых вариантах осуществления формул I, IA, IB, IC, ID и IE m равно 1; n равно 0 или 1; p равно 0 или 1; и q равно 0, 1 или 2. В частных вариантах осуществления m равно 1, n равно 0, p равно 0 или 1 и q равно 0, 1 или 2.

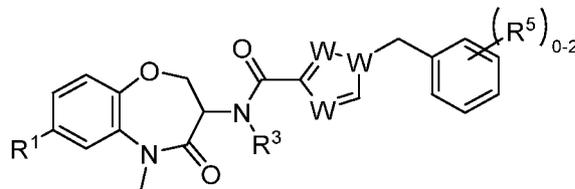
Соединения формул I или IA также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или более из формул II и IIА-IIF.



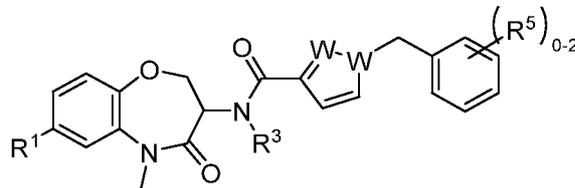
Формула II



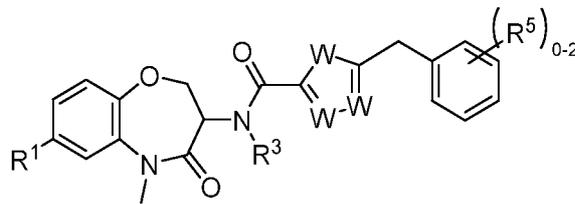
Формула IIА



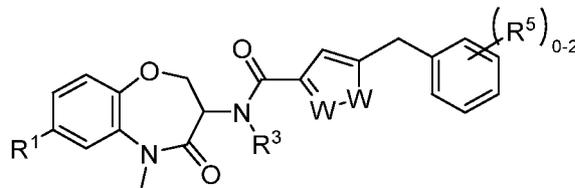
Формула IIВ



Формула IIС



Формула IIД



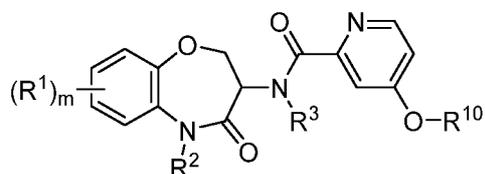
Формула IIЕ

В случае формул II и IIА-IIЕ, каждый из R^1 и R^5 является таким, как указано выше для формул I и/или IA. В частных вариантах осуществления присутствуют 0, 1 или 2 группы R^5 . R^5 может

представлять собой R^e , где R^e представляет собой фтор или хлор. В других частных вариантах осуществления R^5 отсутствует. В случае формул IIА-IIЕ, каждый W независимо представляет собой азот или кислород и, в частности, азот.

Отдельные раскрытые варианты осуществления имеют формулу IIФ.

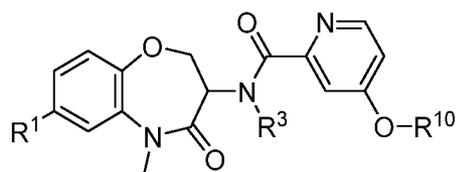
5



Формула IIФ

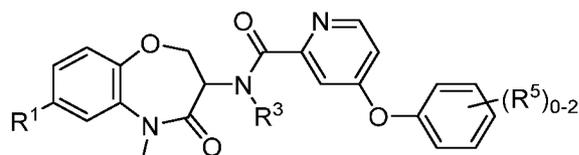
В случае формулы IIФ, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как указано выше. R^{10} представляет собой алкил, циклический алкил или арил. В частности, R^{10} представляет собой низший алкил, такой как C_{1-10} алкил, более конкретно C_{1-5} алкил, включая метил, этил, пропил, бутил и пентил.

10 Циклические алкильные группы обычно выбраны из циклобутила, циклопентила или циклогексила, в частности, циклобутила или циклопентила. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению имеют формулу IIГ.



Формула IIГ

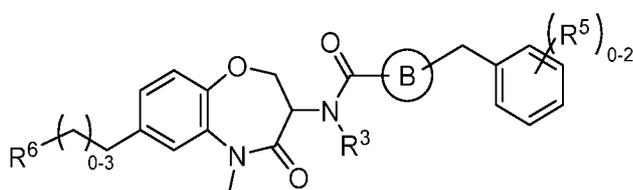
15 Во многих из раскрытых вариантов осуществления R^{10} представляет собой фенил. Соответственно, отдельные раскрытые варианты осуществления настоящего изобретения имеют формулу IIН.



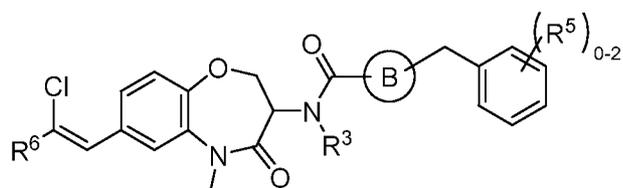
Формула IIН

20 В случае формул IIГ и IIН, каждый из R^1 и R^5 является таким, как указано выше для формул I и/или IA. R^5 представляет собой R^e . В частных вариантах осуществления присутствуют 0, 1 или 2 группы R^5 . В отдельных вариантах осуществления R^5 отсутствует или представляет собой галоген, такой как фтор или хлор, в частности, фтор, или C_{1-6} -алкил, такой как метил.

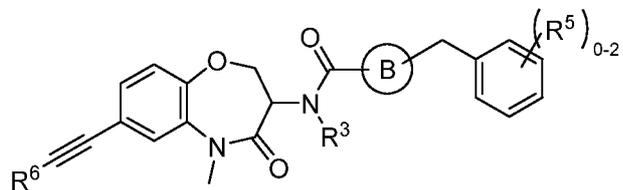
25 В некоторых вариантах осуществления соединения формул I, IA, IC, ID и IE также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или более из формул III-VI:



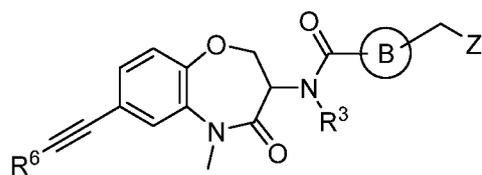
Формула III



Формула IV



Формула V

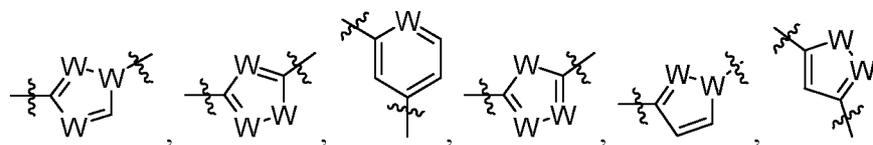


Формула VI

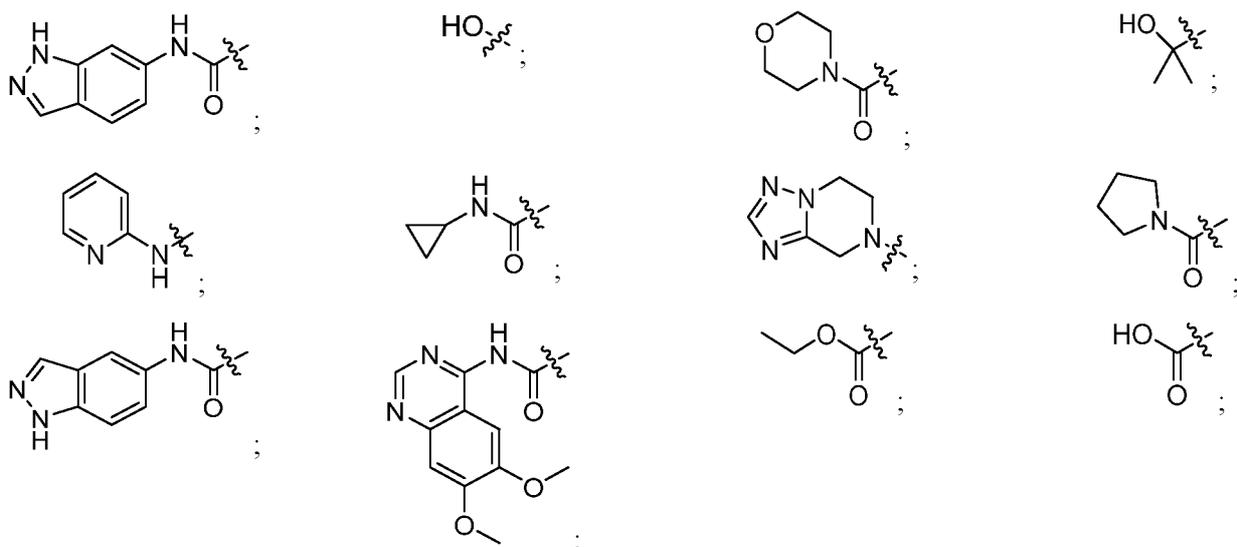
5
10

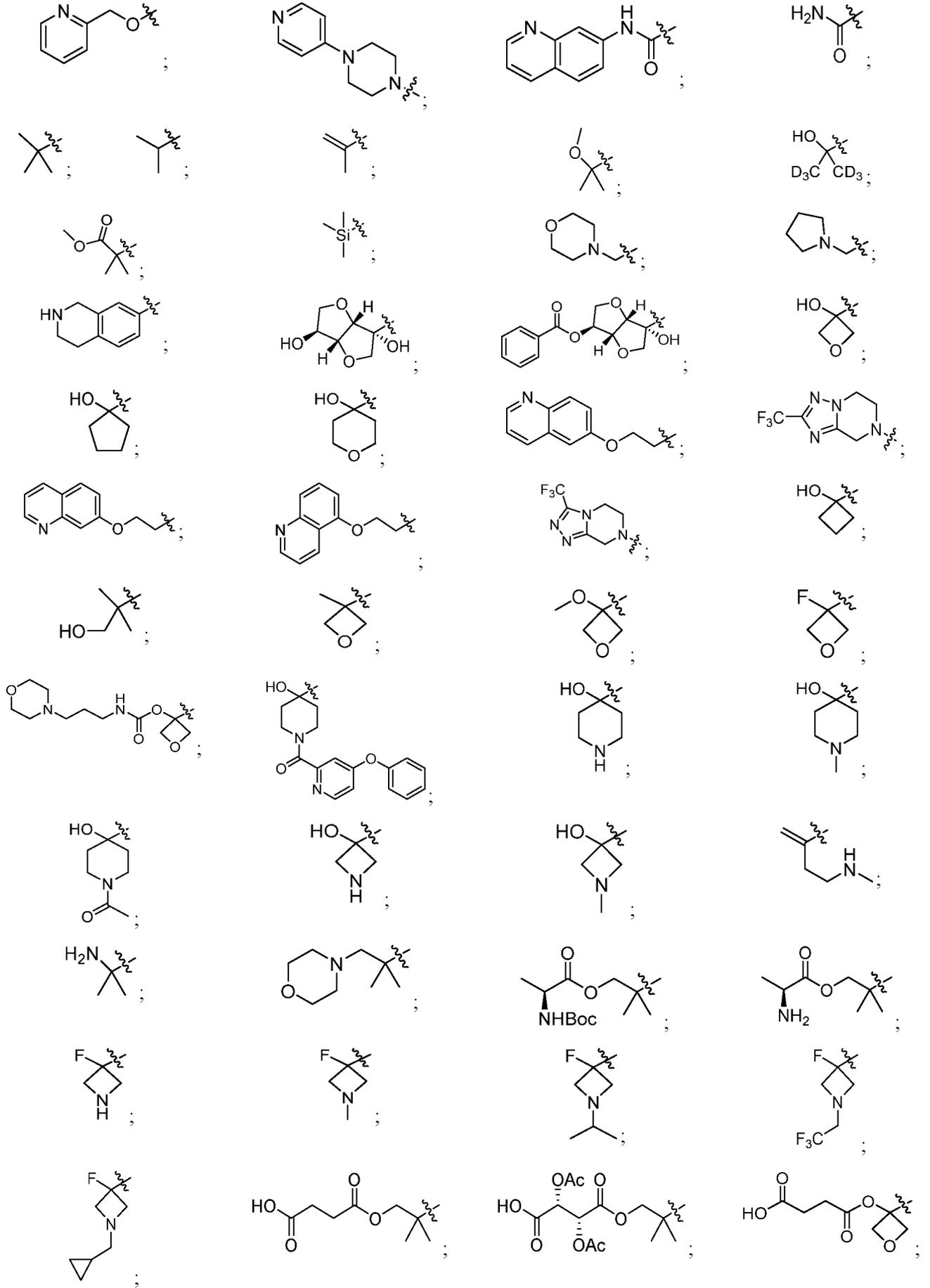
В случае формул III-VI, каждый R^5 независимо может являться таким, как указано выше, и в некоторых частных вариантах осуществления представляет собой низшую алифатическую группу (например, метил) или галоген, такой как хлор или фтор. Кроме того, кольцо В является таким, как

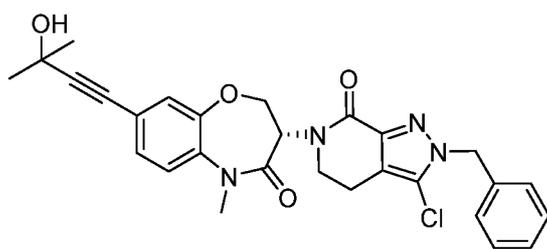
указано выше, и в некоторых вариантах осуществления выбрано из



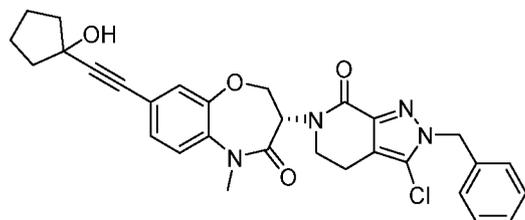
R^6 , как показано в формулах III-VI, является таким, как указано выше, и в некоторых вариантах осуществления формул I, IA, IB, IC, ID и IE выбран из одного из следующих:



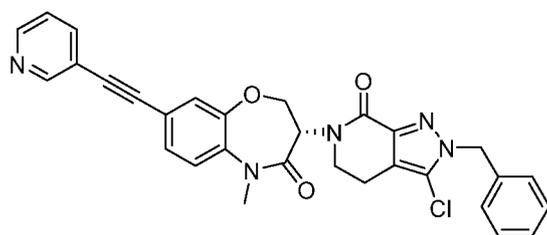




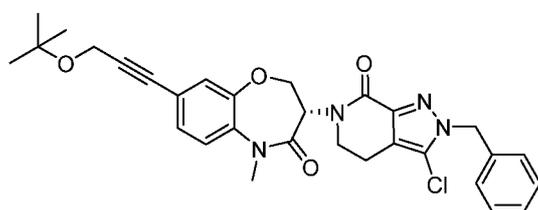
I-1;



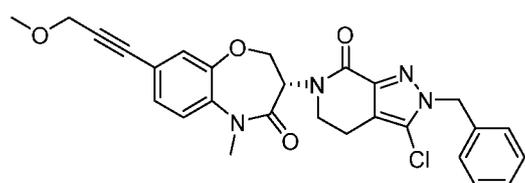
I-3;



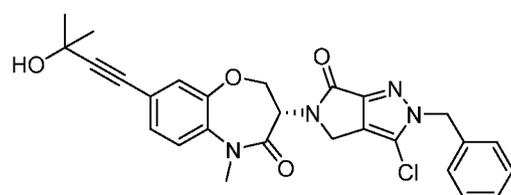
I-5;



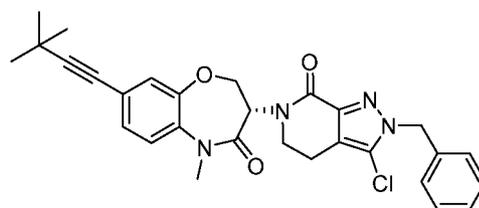
I-7;



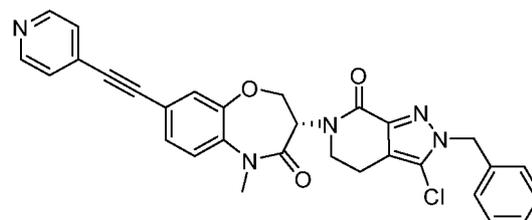
I-9;



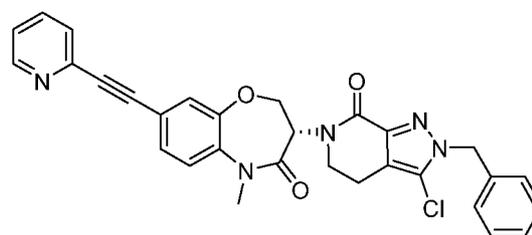
I-11;



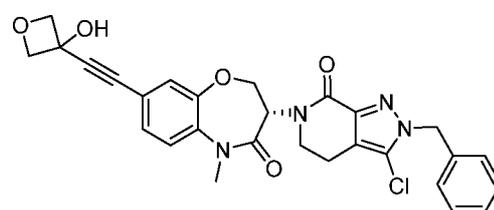
I-2;



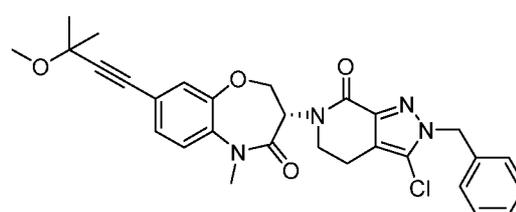
I-4;



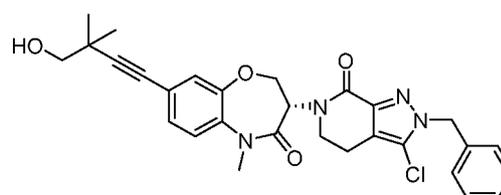
I-6;



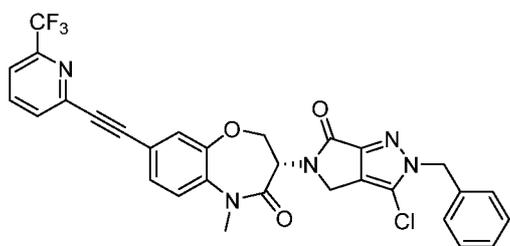
I-8;



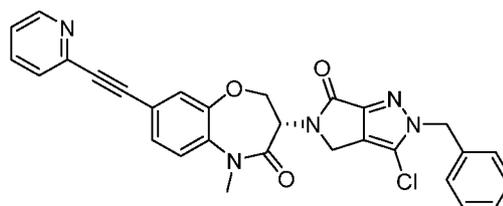
I-10;



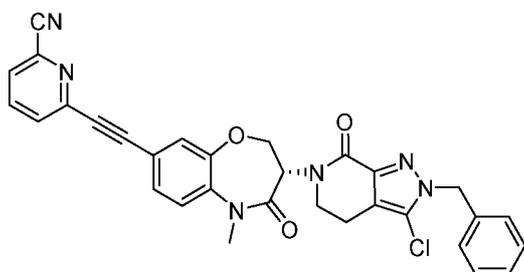
I-12;



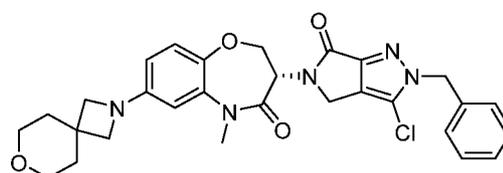
I-13;



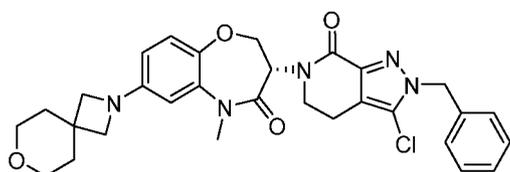
I-14;



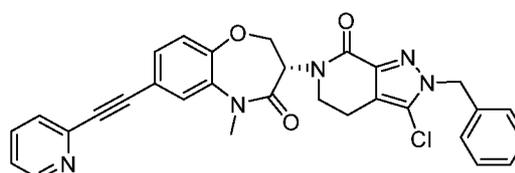
I-15;



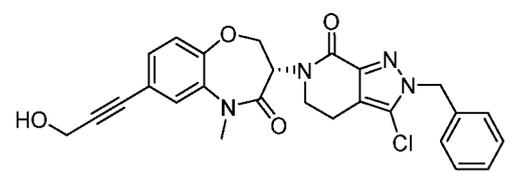
I-16;



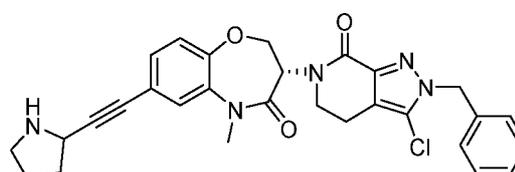
I-17;



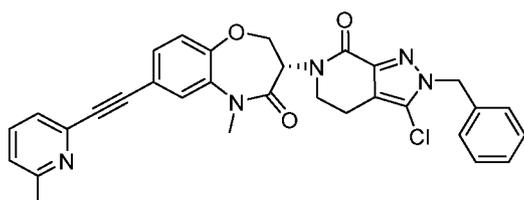
I-18;



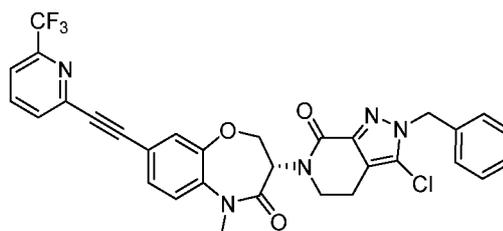
I-19;



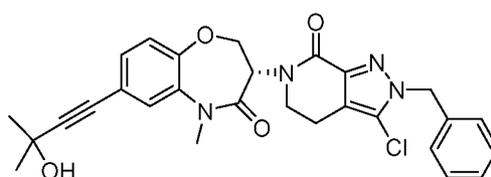
I-20;



I-21;



I-22; или



I-23.

Примеры соединений, соответствующих одной или более из формул I, IA, IB, IC, ID, IE, с I-1 по I-32, IA, II, IIА-III и III-VI, включают:

I-1: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-2: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-3: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-4: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-5: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-6: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-7: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-(трет-бутоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-8: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-9: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-10: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-11: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-12: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-13: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

I-14: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

I-15: (S)-6-((3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)этинил)пиколинонитрил;

I-16: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

I-17: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

I-18: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

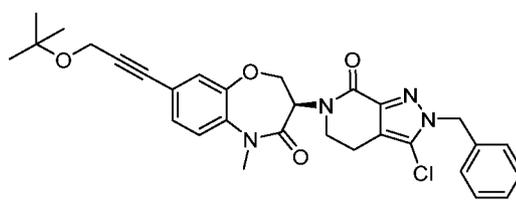
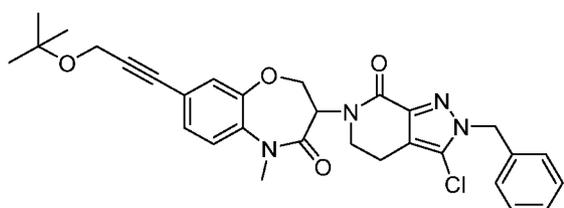
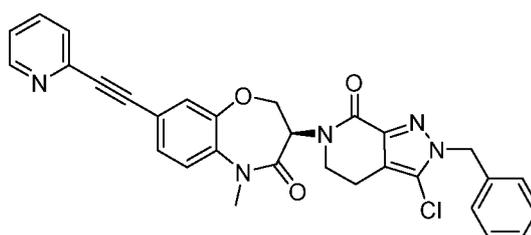
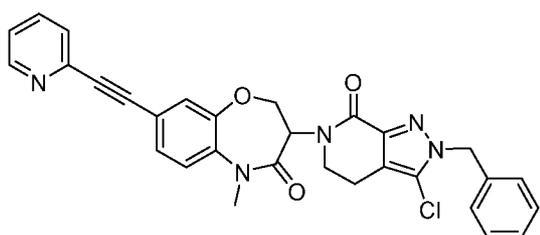
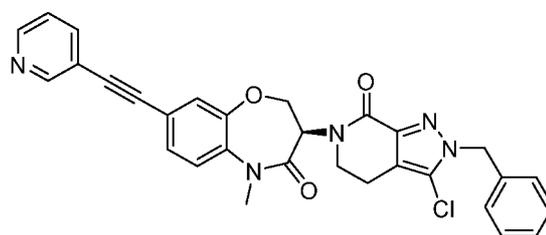
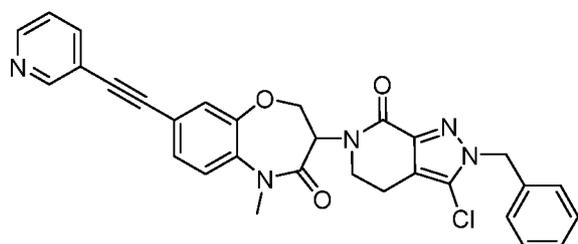
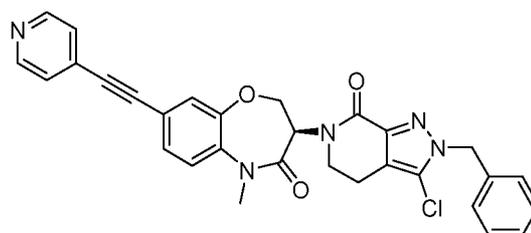
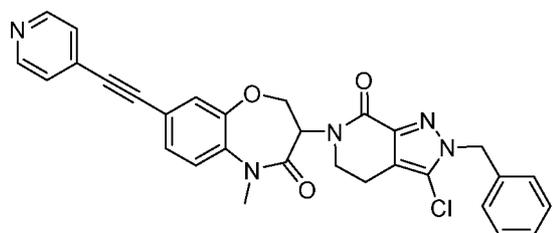
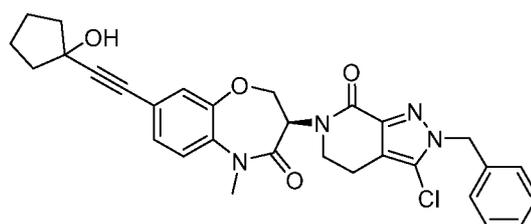
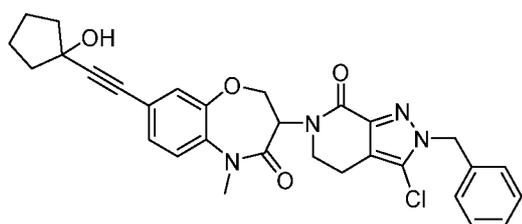
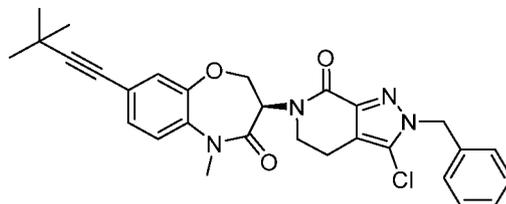
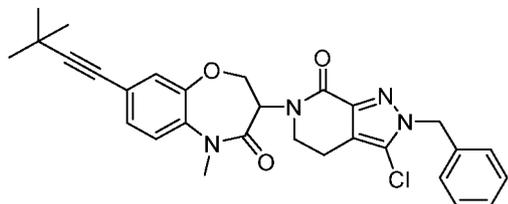
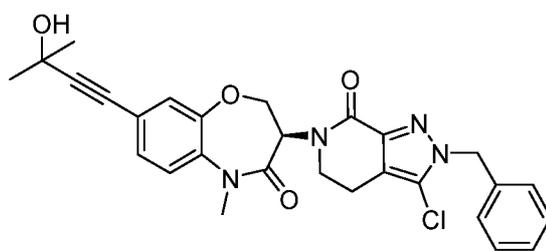
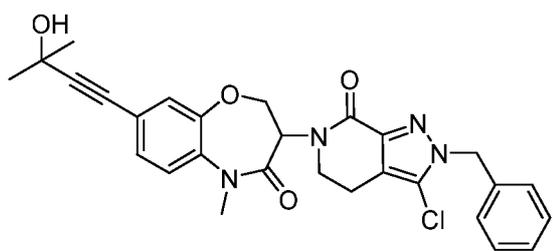
I-19: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

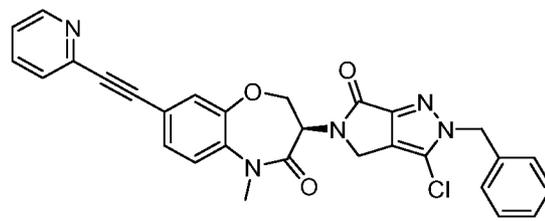
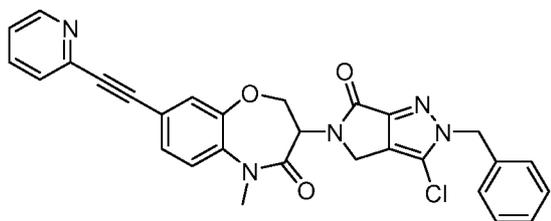
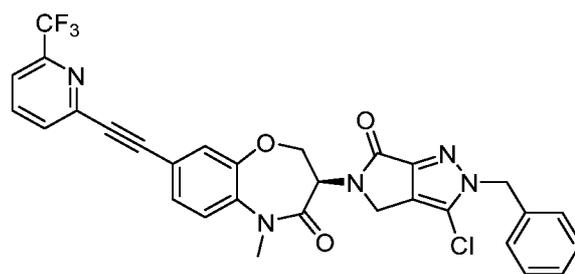
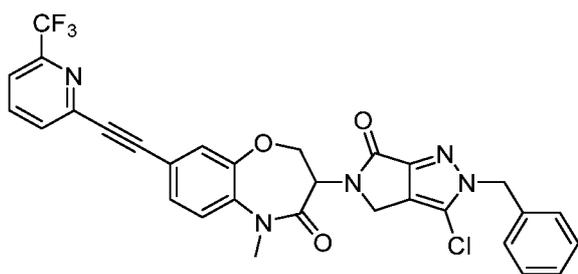
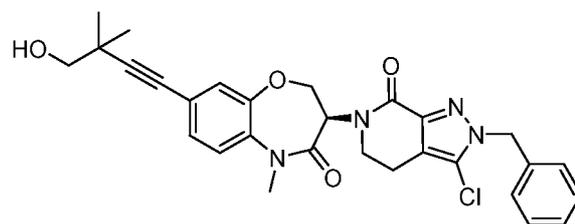
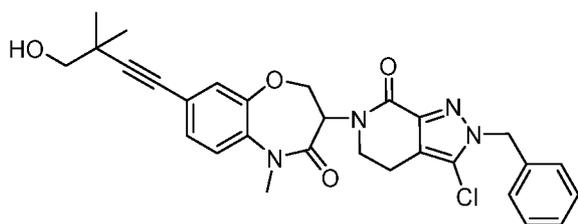
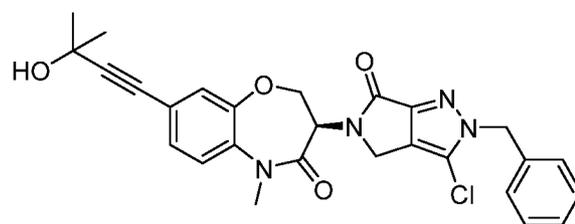
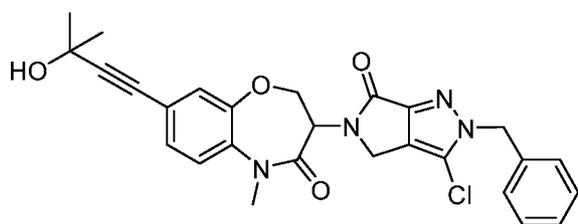
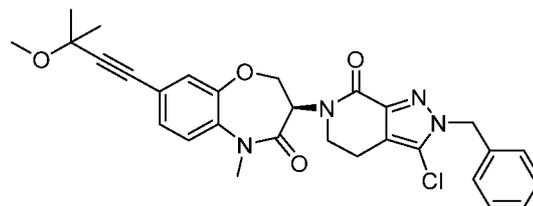
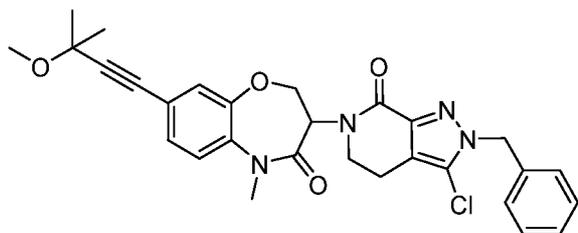
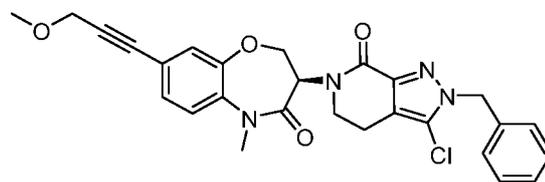
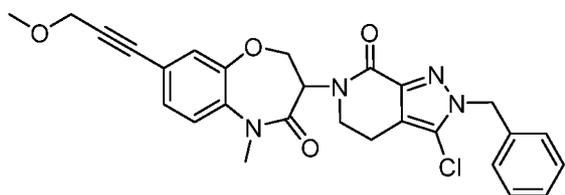
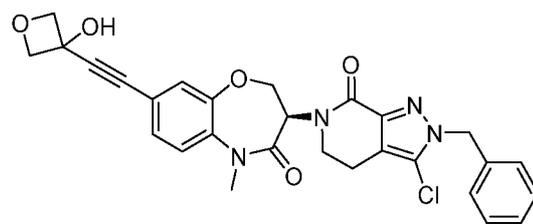
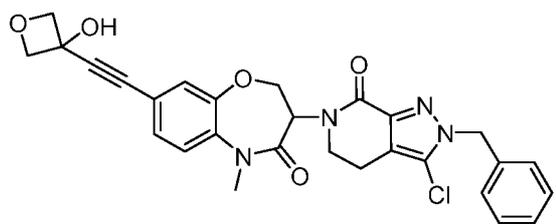
I-20: (3S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

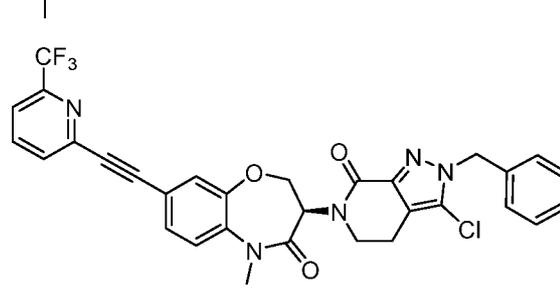
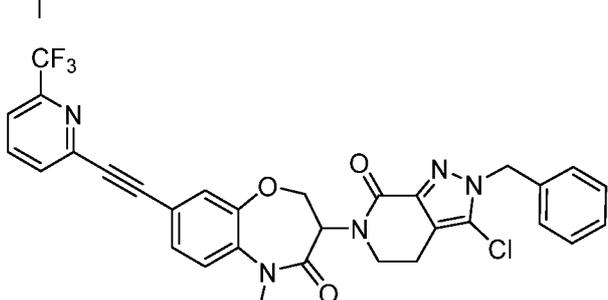
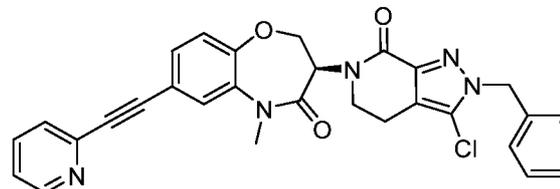
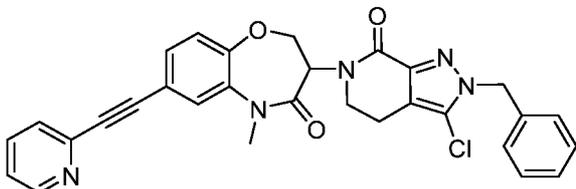
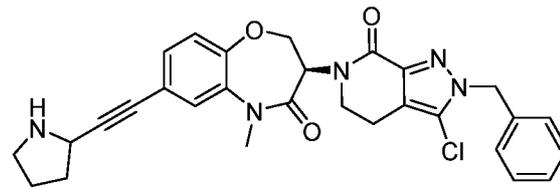
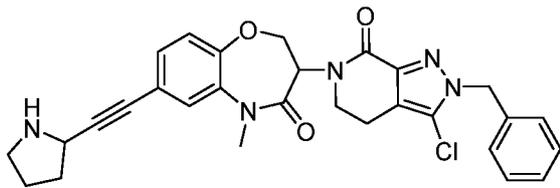
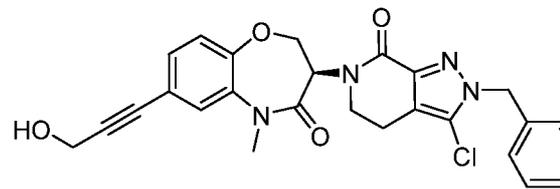
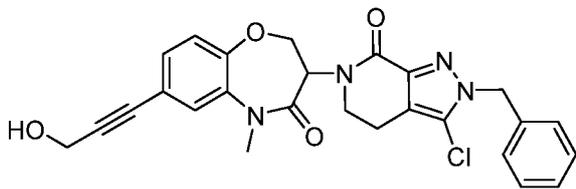
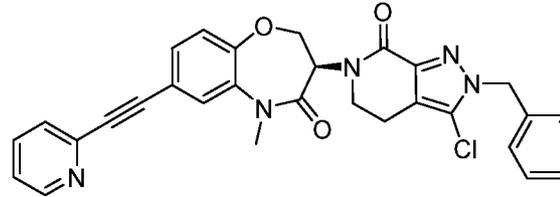
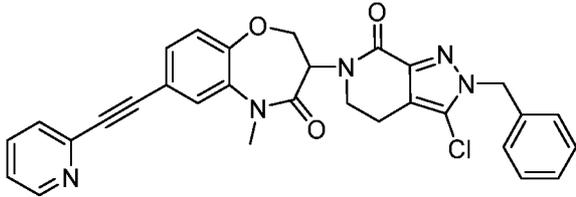
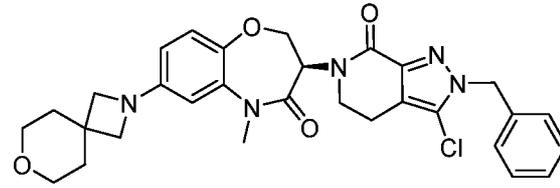
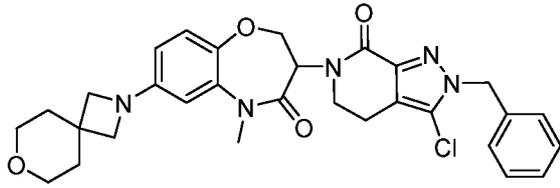
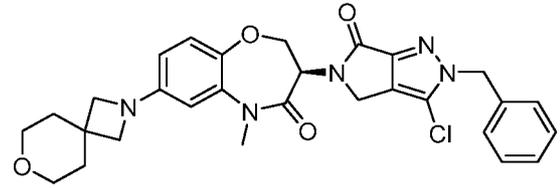
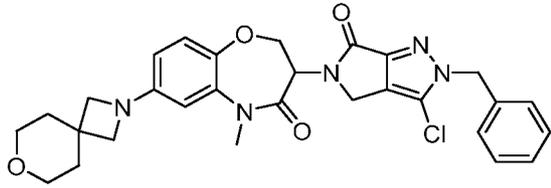
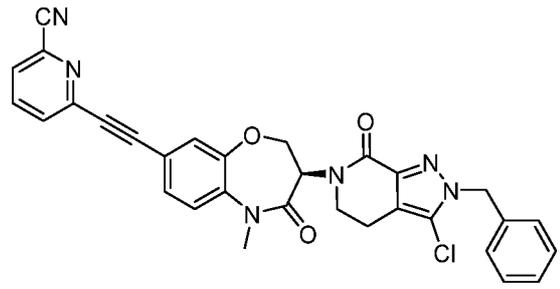
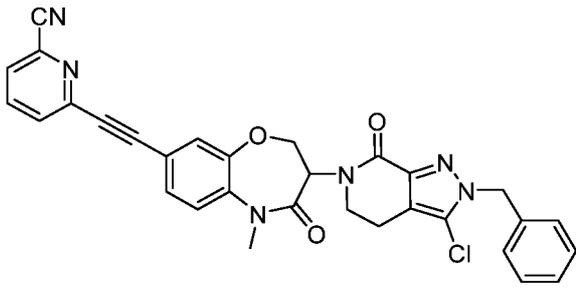
I-21: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он;

I-22: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он; или

I-23: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-он.







В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, и в некоторых вариантах осуществления 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 приемлемое вспомогательное вещество, адъювант, дополнительный терапевтический агент (описанный в следующем разделе) или любая их комбинация.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть включены в фармацевтические композиции для различных целей, например, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения процессинга препарата, для придания препарату благоприятных физических свойств, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для стабилизации препарата (например, антиоксиданты или буферы), для придания препарату приятного или приемлемого вкуса или консистенции, и т. п.

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (вещества) может включать фармацевтически приемлемый носитель (носители). Иллюстративные вспомогательные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемообразующие агенты; 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 кукурузы и желатин); регуляторы высвобождения (такие как энтеросолюбильные покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гликолят крахмала натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); вкусоароматические вещества и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, например, тальк или диоксид кремния, жиры, например, растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, например, витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, например, цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, например, метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие агенты; инкапсулирующие агенты; камеди; гранулирующие агенты; и их комбинации.

В. Комбинации терапевтических агентов

Соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одной фармацевтической композиции, или в качестве вспомогательного средства или в комбинации с другими утвержденными методами лечения. Соединение или соединения, или композиция, содержащая соединение (или соединения), могут быть введены однократно или за несколько введений. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с другими терапевтическими агентами, эффективными при подлежащем лечению нарушении или состоянии. Эти другие терапевтические агенты могут быть введены одновременно, последовательно в любом порядке, тем же путем введения, что и соединения, раскрытые в настоящем документе, или другим путем введения. Для последовательного введения соединение (соединения) и терапевтический агент (агенты) могут быть введены таким образом, чтобы период эффективности по меньшей мере одного соединения и терапевтического агента перекрывался с периодом эффективности по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического агента. В иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого компонента может перекрываться с периодами эффективности второго, третьего и четвертого компонентов, но периоды эффективности второго, третьего и четвертого компонентов независимо друг от друга могут перекрываться или не перекрываться друг с другом. В еще одном иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого компонента перекрывается с периодом эффективности второго компонента, но не периодом эффективности третьего или четвертого компонентов; период эффективности второго компонента перекрывается с периодами эффективности первого и третьего компонентов; и период эффективности четвертого компонента перекрывается только с периодом эффективности третьего компонента. В некоторых вариантах осуществления периоды эффективности всех соединений и/или терапевтических агентов перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят с другим терапевтическим агентом, таким как анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительный агент, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор секреции кишечного сока, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительный агент может представлять собой стероидный или нестероидный противовоспалительный агент. В отдельных вариантах осуществления нестероидный противовоспалительный агент выбран из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотицина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор

кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антитимоцитарный глобулин, анти-T-клеточное антитело или их комбинацию. В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящие соединения могут применяться с
5 противораковыми или цитотоксическими агентами. Различные классы противораковых и
противоопухолевых соединений включают, не ограничиваясь перечисленным, алкилирующие
агенты, антиметаболиты, ингибиторы BCL-2, алкилоиды барвинка, таксаны, антибиотики,
ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные
мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов, и гипометилирующие агенты,
10 например, ингибиторы DNMT (ДНК-метилтрансферазы), такие как азациитидин и децитабин.
Примеры алкилирующих агентов включают, не ограничиваясь перечисленным, мехлоротамин,
циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины,
алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные антиметаболиты
включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, аналог фолиевой кислоты
15 метотрексат; аналог пиримидина фторурацил, цитозин-арбинозид; аналоги пурина меркаптопурин,
тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкилоиды барвинка включают, в качестве примера, не
ограничиваясь перечисленным, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин.
Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным,
актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве
20 противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные
соединения включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, цисплатин и
карбоплатин. Иллюстративные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в
качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, адренокортикостероиды преднизон и
дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоклутетимид, форместан и анастрозол; прогестинные
25 соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение
тамоксифен.

Эти и другие подходящие противораковые соединения описаны в источниках 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., главы 60-63, McGraw Hill,
30 (2011), оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

К антителам к CTLA-4, которые могут применяться в комбинации с раскрытыми в
настоящем документе ингибиторами, относится ипилимумаб, доступный на рынке под названием
YERVOY® от Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические агенты для применения в комбинации включают
35 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

применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе соединениями включают агенты против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические агенты для применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе ингибиторами включают агенты против SLAMF7, такие как гуманизованное моноклональное антитело элотузмаб (BMS-901608), агенты против KIR, такие как моноклональное антитело против KIR лирилумаб (BMS-986015), и агенты против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513), агенты против CD123, такие как таграксофусп-ерзс, доступный на рынке под торговым наименованием Elzonris.

10 Раскрытые в настоящем документе соединения также могут эффективно применяться с CAR-T-терапией. Примером доступной в настоящее время CAR-T-терапии являются аксикабтаген силoleyсел и тисагенлеклейсел.

15 Применение настоящих соединений в комбинации с другими видами терапии особенно эффективно при лечении гиперпролиферативных нарушений. Настоящие соединения могут применяться для лечения таких нарушений, как раковые заболевания, лейкозы и лимфомы, в комбинации со стандартным лечением. Например, миелодиспластический синдром (МДС) можно лечить соединением, раскрытым в настоящем документе, наряду со стандартным лечением. Терапевтические средства для применения в комбинации с настоящими соединениями включают гипометилирующие агенты, такие как азациитидин и децитабин, и другие химиотерапевтические агенты, такие как цитарабин, даунорубин и идарубин. Иммуномодулирующая терапия, такая как терапия леналидомидом и CAR-T-терапия, также может применяться в комбинации с настоящими соединениями для лечения МДС.

25 Дополнительные антипролиферативные соединения, эффективные для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, антитела против рецепторов фактора роста (например, анти-Her2); и цитокины, такие как интерферон- α и интерферон- γ , интерлейкин-2 и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор).

30 Дополнительные химиотерапевтические агенты, эффективные для применения в комбинации с настоящими соединениями, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т. п.

35 Примеры ингибиторов киназ, эффективных для применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе соединениями, особенно при лечении злокачественных новообразований, включают: ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб; ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, 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 fostamatinib; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

В других вариантах осуществления второй терапевтический агент может быть выбран из любого из следующих:

- 5 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, 10 цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефтобипрол), гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин и телаванцин), линкозамиды (например, клиндамицин и линкомицин), 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, 15 пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинированные пенициллины (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин B), хинолоны (например, цiproфлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пипразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин), и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупристин/далфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тинидазол;
- 30 антигела – антигела к TNF- α , например, инфликсимаб (RemicadeTM), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; анти-B-клеточные антигела, например, ритуксимаб; антигела к IL-6, например, тоцилизумаб; антигела к IL-1, например, анакинра; антигела к PD-1 и/или к PD-L1, например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224,
- 35 антигела – антигела к TNF- α , например, инфликсимаб (RemicadeTM), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; анти-B-клеточные антигела, например, ритуксимаб; антигела к IL-6, например, тоцилизумаб; антигела к IL-1, например, анакинра; антигела к PD-1 и/или к PD-L1, например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224,

MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакизумаб, фезакинумаб, флетикумаб, маврилимумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукинумаб, торализумаб, занолимумаб;

антикоагулянты – варфарин (Coumadin™), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин,
 5 фениндион, гепарин, фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, аликсабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дабигатран, ксимелагатран, батроксобин, гементин;
 противовоспалительные агенты – стероиды, например, будесонид, нестероидные
 противовоспалительные агенты, например, аминосалицилаты (например, сульфасалазин,
 месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы ЦОГ-2, такие как
 10 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, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как
 15 циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфат-дегидрогеназы (ИМФ), такие как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении интактным гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG),
 20 моноклональные анти-T-клеточные антитела (ОКТ3)) и облучение. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым наименованием Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым наименованием Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее
 25 время доступен от Wyeth-Ayerst под торговым наименованием Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговым наименованием Prograf; циклоспорин в настоящее время доступен от Novartis под торговым наименованием Sandimmune и от Abbott под торговым наименованием Gengraf; ингибиторы ИМФ, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым наименованием Cellcept и от Novartis
 30 под торговым наименованием Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговым наименованием Imuran; и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым наименованием Orthoclone, от Novartis под торговым наименованием Simulect (базиликсимаб) и от Roche под торговым наименованием Zenarax (даклизумаб); и агонисты рецептора гуанилатциклазы-C или стимуляторы секреции кишечного сока,
 35 например, линаклотид, доступный на рынке под названием Linzess.

Эти различные агенты могут применяться в соответствии с их стандартными или обычными дозировками, как указано в инструкции по применению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкции по применению в издании The

Physician's Desk Reference от 2006 г.), содержания которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

III. Способы получения соединений

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



10

Схема 1

В случае схемы 1, защищенный предшественник амина **100** может быть подвергнут реакции сочетания с группой R^1 **102**, которая содержит группу « R^6 -линкер», как показано на схеме 1, с использованием опосредуемой металлами реакции кросс-сочетания с получением продукта **104** реакции кросс-сочетания. В некоторых вариантах осуществления опосредуемая металлами реакция кросс-сочетания может быть проведена с использованием катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор. Иллюстративные палладиевые катализаторы включают, не ограничиваясь перечисленным, катализаторы Pd(0) (например, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ и т. п.) или катализаторы Pd(II) (например, XPhos Pd 2-го поколения или 3-го поколения, PdCl₂, Pd(OAc)₂ и т. п.). В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор может быть использован в комбинации с другим сокатализатором, таким как CuI, для ускорения реакции кросс-сочетания, как в реакции Соногаширы. Опосредуемое металлами кросс-сочетание также может включать использование основания, такого как аминное основание (например, Et₃N) или неорганическое основание (например, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ и т. п.), и растворителя (например, диметилформамида). В случае схемы 1, X представляет собой подходящую группу для опосредуемого металлами кросс-сочетания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой аминозащитную группу, которая может быть выбрана, не ограничиваясь перечисленным, из 9-флуоренилметоксикарбонильной («Fmoc») группы, трет-бутилоксикарбонильной («Boc») группы, тритильной («Tr») группы, аллилоксикарбонильной («Alloc») группы, бензилоксикарбонильной («Cbz») группы и т. п.

30

Репрезентативные примеры стадий способа, показанных на схеме 1, представлены ниже на схемах 2A-2F. Способ, аналогичный показанному на схеме 2A, может быть использован для получения соединений с I-14 по I-17 и I-35 путем замены пропаргилового спирта на схеме 2A

После получения продукта **104** реакции кросс-сочетания он может быть подвергнут необязательной стадии восстановления линкерной группы, на которой линкерные группы, содержащие один или более сайтов ненасыщенности, могут быть восстановлены до насыщенных линкерных групп и/или линкерных групп, имеющих меньшую степень ненасыщенности. В случае восстановления линкерной группы за ним 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 **104** реакции кросс-сочетания может быть подвергнут снятию защиты и превращен в амидное соединение **302**.

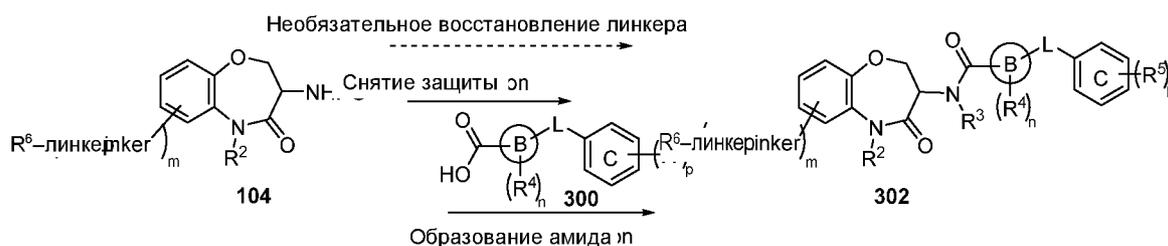
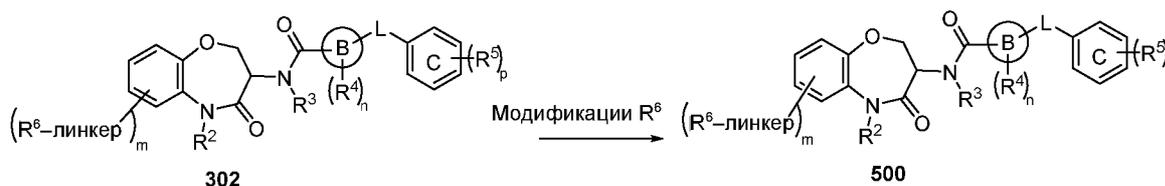


Схема 3

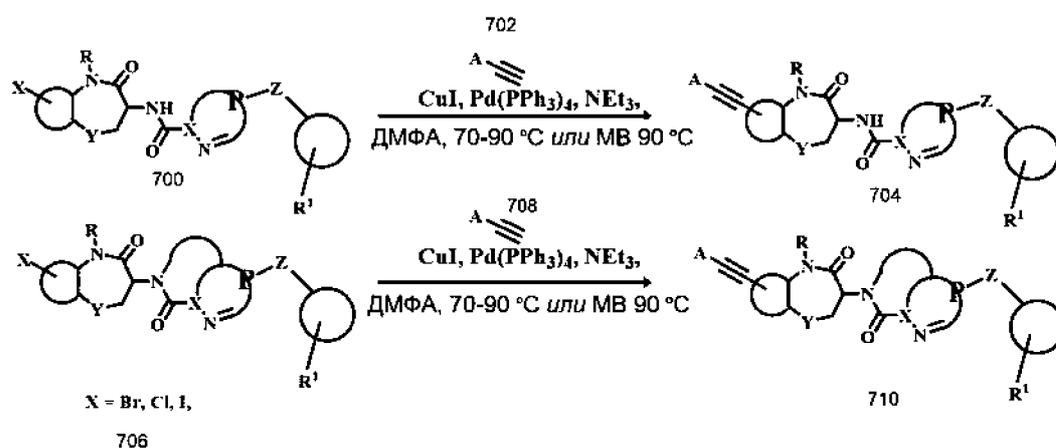
В случае схемы 3, может быть проведена необязательная стадия восстановления линкера. Например, если линкер содержит сайт ненасыщенности (например, двойную или тройную связь), этот сайт ненасыщенности может быть восстановлен, чтобы он стал полностью насыщенным (например, восстановление двойной связи и/или тройной связи до одинарной связи) или чтобы он имел меньшую степень ненасыщенности (например, восстановление тройной связи до двойной связи). Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии восстановления линкера известны специалистам в данной области техники с учетом настоящего изобретения; однако один иллюстративный набор условий включает воздействие на продукт **104** реакции кросс-сочетания H_2 в присутствии Pd на угле. Поскольку эти стадии являются необязательными, их не обязательно проводить во всех вариантах осуществления. Вместо этого в некоторых вариантах осуществления продукт **104** реакции кросс-сочетания может быть подвергнут снятию защиты с получением амина, который затем превращают в амидное соединение **302** путем подвергания амина взаимодействию с подходящим кислотным партнером **300** по реакции сочетания, как показано на схеме 3. В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать осуществление одной или более 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 4.



Схема

В случае схемы 5, могут быть осуществлены одна или более модификаций группы R⁶. Например, если R⁶ представляет собой сложноэфирную группу, она может быть превращена в карбоновую кислоту или в первичный спирт. Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии модификации известны специалистам в данной области техники с учетом настоящего изобретения; однако один иллюстративный набор условий включает воздействие на сложноэфирную группу R⁶ LiOH с получением соответствующей кислоты.

Ряд иллюстративных раскрытых соединений представляют собой алкинилзамещенные аналоги. Эти соединения могут быть получены с использованием стратегии на основе опосредуемого металлами сочетания, как обсуждается выше со ссылкой на схему 1. Схема 5 иллюстрирует более подробный общий способ получения алкинилзамещенных аналогов согласно настоящему изобретению.



15 **Схема 5**

В случае схемы 5, азот барботировали через перемешиваемый раствор арила/гетероарилгалогенида (1 эквивалент), одного из соединений 700 или 706, CuI (0,1-0,2 эквивалента) и Pd(PPh₃)₄ (0,05-0,1 эквивалента) в сухом ДМФА (3-4 мл/ммоль) в течение 3 минут во флаконе. Затем к темному реакционному раствору быстро последовательно добавляли NEt₃ (10 эквивалентов), а затем соответствующий алкин (1,5-3 эквивалента), одно из соединений 702 или 708. Через реакционную смесь барботировали азот в течение 2 минут и закрывали флакон. Реакционную смесь перемешивали при эффективной температуре реакции, например, 70-90 °C, в течение эффективной продолжительности реакции, например, 3-6 часов. В качестве альтернативы, реакционная смесь может быть нагрета в микроволновом реакторе (30-45 минут) до тех пор, пока не израсходуется арил/гетероарилгалогенид 700 или 706. Темный реакционный раствор обрабатывали одним из следующих способов: а) выделяли продукт реакции разбавлением смесью ледяная вода/органический растворитель; б) концентрировали досуха с последующим выделением продукта реакции после разбавления смесью ледяная вода/органический растворитель; или с) разбавляли неочищенный остаток ледяной водой, обрабатывали ультразвуком и давали суспензии

нагреться до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite® (целита)/силикагеля и промывали этот слой ТГФ. Затем неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией или нормально-фазовой колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением соответствующих алкинилзамещенных аналогов (выход: 25-69%), соединения 704 или 710.

IV. Способы применения соединений

A. Заболевания/нарушения

10 Раскрытые соединения, а также их комбинации и/или содержащие их фармацевтические композиции могут применяться для ингибирования киназы RIP1 путем приведения указанной киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему изобретению. Раскрытое соединение или соединения, или композиции, содержащие раскрытое

15 соединение или соединения, также могут применяться для облегчения, лечения или предупреждения различных заболеваний и/или нарушений. В частных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут быть эффективны для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, в котором участвует RIP1, обеспечивает терапевтическую пользу. В некоторых

20 вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. Примеры заболеваний, подлежащих лечению в соответствии с этим вариантом осуществления способа, включают заболевания или нарушения, связанные с воспалением, некроптозом или и тем, и другим. В отдельных вариантах осуществления заболевания, подлежащие лечению настоящими соединениями, представляют собой воспалительные или иммунорегуляторные нарушения,

25 включая аутоиммунные и пролиферативные нарушения.

В одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединением или соединениями согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему изобретению, выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника,

30 в том числе болезни Крона и язвенного колита, билиарного цирроза, рассеянного склероза, буллезного пемфигоида, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, бронхиальной астмы, спондилоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) или болезни Стилла, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, аутоиммунной тромбоцитопении (ИТП), нарушения мозгового

35 кровообращения, инфаркта миокарда, аллергических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, сердечного приступа, ВИЧ-ассоциированной деменции, глаукомы, атаксии Фридрейха, болезни телец Леви, повреждения спинного мозга, диабетической нейропатии, полиглутаминовых (полиQ) заболеваний, инсульта, болезни Фара, болезни Менкеса, болезни

Вильсона, церебральной ишемии, прионного заболевания, деструктивных костных нарушений, таких как заболевание, связанное с резорбцией костей, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; пролиферативных нарушений, таких как гиперпролиферативные кожные нарушения и гематологические нарушения, такие как лимфомы, например, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемия Вальденстрема, первичная кожная Т-клеточная лимфома или хронический лимфолейкоз, вялотекущая или индолентная множественная миелома, или гемобластозы, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВКЛ, ДВКЛ ABC-типа, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническая лимфоцитарная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинная полицитемия, саркома Капоши, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, множественная миелома, плазмочитома, внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома, лекарственно-устойчивые злокачественные новообразования, такие как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования и устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как младенческие гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как метастатическая меланома, нейродегенерация, связанная с ВИЧ-инфекцией и цитомегаловирусным ретинитом, например, связанные нейрокогнитивные нарушения или деменция, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и кардиологических заболеваний, таких как ишемия-реперфузия; аллергий, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, вызванной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, заболевания β -клеток поджелудочной железы; заболеваний, характеризующихся выраженной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориатического артрита и других состояний, относящихся к артритам, церебральной малярии, хронической воспалительной болезни легких, силикоза, легочного саркоидоза, отторжений аллотрансплантата, лихорадки и миалгий вследствие инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, язвенного колита, жара, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных нарушений, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию вирусом гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, САК (СПИД-ассоциированный комплекс) или злокачественное

новообразование, герпес; инсульта, ишемии миокарда, ишемического инсульта, органической гипоксии, сосудистой гиперплазии, реперфузионного повреждения сердца и почек, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, вульгарной 5 пузырьчатки, ишемически-реперфузионного повреждения, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга вследствие инсульта, ишемически-реперфузионное повреждение сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов, относящихся к паркинсонизму-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного синдрома, 10 прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферических нейропатий, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующих заболеваний, спондилоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), 15 трансплантации почки, хирургического вмешательства, острой почечной недостаточности (ОПН), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, нарушения мозгового кровообращения (НМК), легочного саркоидоза, лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом (ICE, также известным как каспаза-1), 20 хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пародонтита, синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита гена незаменимого модулятора F-каппа-B (также известного как ИКК-гамма или ИККG)), гемобластозов и злокачественных новообразований солидных органов, лизосомных болезней накопления, глаукомы, спондилоартрита, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения 25 почки, септического шока, вызванного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС (липополисахаридом), инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионарного энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионарного илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной красной волчанки, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни 30 Беста, вителлиформной макулодистрофии взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, колбочко-палочковой дистрофии, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, 35 диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни Беста, вителлиформной макулодистрофии взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, оптических нейропатий, диабетической ретинопатии, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемической оптической нейропатии (например, связанной или не

связанной с артериитом передней ишемической нейропатии и задней ишемической оптической нейропатии), компрессионной оптической нейропатии, инфильтративной оптической нейропатии, травматической оптической нейропатии, митохондриальной оптической нейропатии (например, оптической нейропатии Лебера), нутритивной оптической нейропатии, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатального поражения головного мозга, субклинического поражения головного мозга, повреждения спинного мозга, гипоксически-ишемического поражения головного мозга, очаговой церебральной ишемии, глобальной церебральной ишемии и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного раствором для перитонеального диализа (РПД) и связанными с ПД побочными действиями, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, окклюзии, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, нефропатии с отложением иммунных комплексов, гепатоклеточного рака, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (например, глиомы, анапластической олигодендроглиомы, мультиформной глиобластомы взрослых и анапластической астроцитомы взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластом, нейробластом, перитонеальных выпотов, злокачественных плевральных выпотов, мезотелиом, опухолей Вильмса, трофобластических новообразований, гемангиоперицитом, миксоидной карциномы, круглоклеточной карциномы, плоскоклеточных карцином, плоскоклеточных карцином пищевода, карцином полости рта, рака вульвы, раковых заболеваний коры надпочечников, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующих опухолей, лимфомы и лейкоза, респираторных вирусных инфекций, таких как вирус гриппа, риновирус, коронавирусы, вирус парагриппа, РС (респираторно-синцитиальный)-вирус, аденовирус, реовирус и т. п.), опоясывающего лишая, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериальных инфекционных заболеваний, таких как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, МРЗС (метициллин-резистентный золотистый стафилококк), *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, хондродисплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, резорбции костной ткани, остеолитического поражения костей, пародонтита, лечения после травматической хирургической операции на кости, лечения после операции по эндопротезированию сустава, лечения после костной пластики, лечения после стоматологической хирургической операции, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака кости, нестабильной атеросклеротической бляшки, нарушения, окклюзионного заболевания, стеноза, заболеваний коронарных артерий, заболеваний

периферических артерий, окклюзии артерий, образования аневризм, посттравматического образования аневризм, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунной ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, болезней холодových и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП) и вульгарной пузырчатки.

В еще одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединением или соединениями согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему изобретению, выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса, астмы, отторжения костного мозга, отторжения трансплантатов органов, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, трансплантации органов или тканей, реакций «трансплантат против хозяина», вызванных трансплантацией, аутоиммунных синдромов, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, рассеянного склероза, системного склероза, синдрома системной воспалительной реакции, миастении гравис, сахарного диабета I типа, увеита, заднего увеита, аллергического энцефаломиелиита, гломерулонефрита, постинфекционных аутоиммунных заболеваний, ревматизма, постинфекционного гломерулонефрита, воспалительных и гиперпролиферативных кожных заболеваний, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротических отеков, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, эритематозной волчанки, акне, очаговой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, увеита, связанного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, пузырчатки глаз, язвы Мурена, склерита, офтальмопатии Грейвса, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоза, пыльцевых аллергий, обратимой обструктивной болезни дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, врожденной астмы, приобретенной астмы, пылевой астмы, хронической или трудноизлечимой астмы, поздней астмы и гиперреактивности дыхательных путей, бронхита, язв желудка, поражения сосудов, вызванного ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемических заболеваний кишечника, ишемически-реперфузионных повреждений, воспалительных заболеваний кишечника, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, язвенного колита, мигрени, ринита, экземы, интерстициального нефрита, синдрома Гудпасчера, гемолитико-уремического синдрома, диабетической нефропатии, множественного миозита, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера,

полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, базедовой болезни, истинной эритроцитарной аплазии, апластической анемии, гипопластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии, остеопороза, саркоидоза, пневмофиброза, идиопатической интерстициальной пневмонии, дерматомиозита, вульгарной лейкодермии, вульгарного ихтиоза, фотоаллергической реакции, кожной Т-клеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза, артериосклероза, атеросклероза, аортита, узелкового полиартериита, миокардоза или инфаркта миокарда, склеродермии, системной склеродермии, антифосфолипидного синдрома, гранулемы Вегенера, синдрома Шегрена, ожирения, эозинофильного фасциита, поражения десен, периодонта, альвеолярного отростка, цемента зуба, гломерулонефрита, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции за счет предотвращения эпиляции или обеспечения прорастания волос и/или стимулирования образования и роста волос, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, эндотоксического шока, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарственным средством или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, рака легкого, эмфиземы легких, катаракты, сидероза, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, отслойки сетчатки, возрастной дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, щелочного ожога роговицы, дерматита, многоформной эритемы, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, сепсиса, панкреатита, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старением, канцерогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевания, вызванного высвобождением гистамина или лейкотриена C4, болезни Бехчета, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, частичной резекции печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного гипоксией, вирусного гепатита В, гепатита ни А, ни В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, токсического действия ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, печеночной недостаточности с поздним началом, обострения хронической печеночной недостаточности, хронических заболеваний почек, поражения/повреждения почек, поражения/повреждения почек, вызванного нефритом, поражения/повреждения почек, вызванного трансплантацией почки, поражения/повреждения почек, вызванного хирургическим вмешательством, поражения/повреждения почек, вызванного введением нефротоксичных лекарственных средств, поражения/повреждения почек, вызванного острым повреждением почек, усилением химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекцией, инфекцией HCMV

(цитомегаловирус человека), СПИДом, раком, сенильной деменцией, болезнью Паркинсона, травмой или хронической бактериальной инфекцией, лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита NOIL-1, синдрома дефицита

5 комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомных болезней накопления, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты,

10 ювенильной формы дефицита гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных нарушений, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейронального цероидного липофусциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тей-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, доброкачественных и злокачественных опухолей, солидных

15 опухолей, карциномы головного мозга, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечника, карциномы мочевого пузыря, карциномы молочной железы, карциномы желудка, опухолей желудка, карциномы яичника, карциномы ободочной кишки, карциномы прямой кишки, карциномы предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, карциномы легкого,

20 карциномы влагалища, карциномы шейки матки, карциномы яичка, карциномы мочеполового тракта, карциномы пищевода, карциномы гортани, карциномы кожи, карциномы кости, карциномы щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рака желудочно-кишечного тракта, карциномы ободочной кишки, колоректальной аденомы, опухоли шеи и/или головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии

25 предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального происхождения, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, нарушений, опосредованных IL-1, нарушений,

30 опосредованных MyD88, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза, вялотекущей множественной миеломы, индолентной множественной миеломы, гемобластозов, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), ДВКЛ, ДВКЛ ABC-типа, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной

35 лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфолейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы,

плазмоцитомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ или устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

5 В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем документе соединения могут применяться для замедления наступления последствий старения. Например, настоящие соединения уменьшают выраженное хроническое воспаление, связанное с пожилым возрастом («инфламэйджинг»). С инфламэйджингом связано множество симптомов и состояний, в качестве
10 примера, такие состояния, подлежащие лечению соединениями согласно настоящему изобретению, включают нейродегенеративные нарушения, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера, гемопоэтические новообразования и миелопролиферативные нарушения. Дополнительные состояния, подлежащие лечению или облегчению с помощью настоящих соединений, включают состояния, описанные в Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation
15 (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-S9. В еще одном аспекте настоящие соединения могут применяться для уменьшения влияния старения на репродуктивную систему. Например, Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 и Chaudhary et al. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:11 установили, что некроптоз, индуцированный передачей сигналов RIP1, вовлечен в старение репродуктивных органов, таким
20 образом, настоящие соединения могут применяться для лечения симптомов, связанных со старением, таких как снижение уровней тестостерона, снижение фертильности и гиперплазия предстательной железы.

Для частных вариантов осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению
25 вводят субъекту, имеющему атопический дерматит или предрасположенному к его развитию. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему ревматоидный артрит или предрасположенному к его развитию. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию,
30 содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему анкилозирующий спондилит или предрасположенному к его развитию. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему миелодиспластический синдром или предрасположенному к его развитию,
35 такому как субъект, имеющий миелофиброз или истинную полицитемию.

Примеры аллергических заболеваний, которые можно лечить с применением раскрытого соединения, комбинаций раскрытых соединений или содержащих их фармацевтических композиций, включают, не ограничиваясь перечисленным, астму (например, атопическую астму,

аллергическую астму, IgE-опосредованную атопическую бронхиальную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, врожденную астму, вызванную патофизиологическими нарушениями, эссенциальную астму неизвестной или неясной этиологии, эмфизематозную астму, астму физического усилия, астму, вызванную эмоциональным состоянием, приобретенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхиолит, кашлевую астму или лекарственную астму), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, синдром постназального затекания, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит, и синусит решетчатых, лобных, верхнечелюстных или клиновидных пазух.

Ревматоидный артрит является еще одним примером нарушения, подлежащего лечению настоящими соединениями. Ревматоидный артрит (РА) обычно приводит к припухлости, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой с высокой плотностью лимфоцитов. Синовиальная оболочка, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, претерпевает интенсивную клеточную инфильтрацию 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. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут применяться для лечения, облегчения или предупреждения любого одного, нескольких или всех из этих симптомов РА. Таким образом, в контексте РА считается, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или облегчение любого из симптомов, обычно связанных с РА, независимо от того, обеспечивает ли проводимая терапия параллельное лечение исходного РА и/или снижение количества циркулирующего ревматоидного фактора («РФ»).

Американская коллегия ревматологов (ACR) разработала критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при РА. Один такой параметр, ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует 20% улучшения количества болезненных и припухших суставов, а также 20% улучшения по 3 из следующих 5 параметров: общая оценка пациентом, общая оценка врачом, оценка боли пациентом, степень ограничения трудоспособности и уровень белка острой фазы воспаления. Эти критерии были расширены для 50% и 70% улучшения в ACR50 и ACR70, соответственно. Другие критерии включают критерии Паулюса и радиографическое прогрессирование (например, шкала Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих РА, достигается, когда у пациента наблюдается ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут быть достигнуты улучшения ACR на уровне ACRC50 или даже ACR70.

В. Препараты и введение

5 Фармацевтические композиции, содержащие одно или более активных соединений согласно изобретению, могут быть изготовлены любым подходящим способом, таким как смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, захват или лиофилизация. Фармацевтические композиции могут быть составлены с использованием одного или более физиологически приемлемых
10 вспомогательных веществ (например, разбавителей, носителей или вспомогательных ингредиентов), одного или более адъювантов или их комбинаций для получения препаратов, которые могут применяться в фармацевтических целях.

Активное соединение (соединения) может быть включено в состав фармацевтических композиций как таковое или в форме его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-
15 оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Обычно такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, но также могут быть образованы соли с меньшей растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

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

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

Системные препараты включают препараты, предназначенные для введения путем
30 инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, субарахноидальной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, предназначенные для трансдермального, трансмукозального, перорального или ингаляционного введения.

Подходящие препараты для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или
эмульсии активного соединения (соединений) в водных или масляных несущих средах. Фармацевтические композиции могут также содержать препаратобразующие агенты, такие как
35 суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент. Препараты для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

В качестве альтернативы, препарат для инъекций может предоставляться в виде порошка для восстановления подходящей несущей средой, включая, не ограничиваясь перечисленным, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и т. д., перед применением. С этой целью активное соединение (соединения) может быть высушено любым известным в данной области техники способом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед использованием.

В случае трансмукозального введения в составе препарата используют обеспечивающие проникновение агенты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение агенты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пастилок, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, 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 гликолят крахмала натрия); и/или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты хорошо известными в данной области техники 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 другой подходящей несущей средой перед применением. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как: суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или аравийская камедь); неводные несущие среды (например, миндальное масло, сложные эфиры жирных кислот, этиловый спирт, cremophoreTM или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты могут также по мере необходимости содержать буферные соли, консерванты, вкусоароматические вещества, красители и подсластители.

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

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

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

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное соединение (соединения), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть удобно доставлены в виде аэрозольного спрея из упаковки 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 (изготовленные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, например, лактозы или крахмала.

Конкретный пример состава водной суспензии, пригодной для назального введения с использованием имеющихся в продаже устройств для впрыскивания в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение (0,5 20 мг/мл); хлорид бензалкония (0,1 0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5 5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлоза или микрокристаллическая целлюлоза (1 15 мг/мл); фенилэтанол (1 4 мг/мл); и декстроза (20 50 мг/мл). pH конечной суспензии может быть отрегулирован в пределах от приблизительно pH 5 до pH 7, при этом обычно значение pH равно приблизительно 5,5.

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

Для глазного введения активное соединение (соединения) может быть приготовлено в виде раствора, эмульсии, суспензии и т. д., подходящих для введения в глаз. В данной области техники известно множество несущих сред, подходящих для введения соединений в глаз. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США № 6261547, 6197934, 6056950, 5800807, 5776445, 5698219, 5521222, 5403841, 5077033, 4882150 и 4738851, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки активное соединение (соединения) может быть приготовлено в виде депо-препарата для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть объединен 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 могут быть использованы трансдермальные системы доставки, изготовленные в виде липкого диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное соединение (соединения) для чрескожной абсорбции. С этой целью могут быть использованы усилители проницаемости для облегчения чрескожного проникновения активного соединения (соединений). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например,

в патентах США № 5407713, 5352456, 5332213, 5336168, 5290561, 5254346, 5164189, 5163899, 5088977, 5087240, 5008110 и 4921475, которые в настоящий документ посредством ссылки.

В качестве альтернативы могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами средств для доставки, 5 которые могут быть использованы для доставки активного соединения (соединений). Некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), также могут быть использованы, хотя обычно обладают недостатком большей токсичности.

Фармацевтические композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных 10 форм, содержащих активное соединение (соединения). Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, как в случае блистерной упаковки. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Существует несколько подходов к транспортировке молекул через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся, не ограничиваясь перечисленным, физические методы, методы на основе 15 липидов и методы на основе рецепторов и каналов. Физические способы транспортировки соединения через гематоэнцефалический барьер включают, не ограничиваясь перечисленным, доставку в обход гематоэнцефалического барьера и/или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере. Методы доставки в обход включают, не ограничиваясь 20 перечисленным, непосредственную инъекцию (например, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), инфузию в интерстициальное пространство/конвекционную усовершенствованную доставку (Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994) и имплантацию устройства для доставки в головной мозг (см., например, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003). Отверстия в гематоэнцефалическом барьере включают, не ограничиваясь перечисленным, ультразвук, осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита и пермеабилзации, 25 например, брадикинином или пермеабиллизатором А-7 (см., например, патенты США № 5112596, 5268164, 5506206 и 5686416)). Соединения также могут быть инкапсулированы в липосомы с присоединенными к ним связывающими фрагментами антител, которые связываются с рецепторами на эндотелии сосудов гематоэнцефалического барьера.

В отдельных вариантах осуществления соединения могут быть введены непрерывно путем 30 инфузии в содержащие жидкость резервуары ЦНС или путем болюсной инъекции. Соединения могут быть введены с помощью постоянного катетера и средств для непрерывного введения, таких как помпа, или с помощью имплантации носителя с замедленным высвобождением. Например, соединения можно инъецировать через постоянно имплантированные канюли или постоянно осуществлять инфузию с помощью осмотических миниасосов. Подкожные насосы могут 35 доставлять соединения в желудочки головного мозга.

С. Дозировки

Раскрытое соединение, фармацевтические композиции или комбинации раскрытых соединений, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения требуемого результата, например, в количестве, эффективном для ингибирования киназы RIP1 и/или для лечения, предотвращения или облегчения конкретного состояния. Раскрытое соединение (соединения) или содержащие его фармацевтические композиции могут быть введены терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или облегчение основного нарушения, лечение которого осуществляют, и/или устранение или облегчение одного или более симптомов, связанных с основным нарушением, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать основным нарушением. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда основная аллергическая реакция устранена или облегчена, но также когда пациент сообщает об уменьшении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после контакта с аллергеном. В качестве еще одного примера, терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала астматического приступа или снижение частоты или тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигается ли при этом улучшение.

Как известно специалистам в данной области техники, предпочтительная дозировка раскрытых соединений может зависеть от различных факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья и тяжесть состояния пациента или субъекта, проходящего лечение. Дозировку также может быть необходимо адаптировать к полу индивидуума и/или емкости легких индивидуума при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть адаптирована для индивидуумов, страдающих более чем одним заболеванием, или для индивидуумов, имеющих другие состояния, влияющие на емкость легких и способность нормально дышать, например, эмфизему, бронхит, пневмонию, респираторный дистресс-синдром, хроническую обструктивную болезнь легких и респираторные инфекции. Дозировка и частота введения раскрытого соединения (соединений) или содержащих его фармацевтических композиций также будет зависеть от того, представлено ли раскрытое соединение (соединения) в виде препарата для лечения острых эпизодов состояния или в виде препарата для профилактического лечения нарушения. Специалист в данной области техники сможет определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фармацевтических композиций могут быть введены пациенту или субъекту, подверженному риску развития одного из ранее описанных состояний. Например, если неизвестно, есть ли у пациента или субъекта аллергия на определенное лекарственное средство, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фармацевтические композиции могут быть введены перед введением этого лекарственного средства, чтобы избежать

аллергической реакции на это лекарственное средство или ослабить ее. В качестве альтернативы, профилактическое введение может быть использовано для предотвращения или облегчения появления симптомов у пациента, у которого диагностировано основное нарушение. Например, раскрытое соединение (соединения) или содержащая его фармацевтическая композиция могут
5 быть введены страдающему аллергией до ожидаемого контакта с аллергеном. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции также могут быть введены профилактически здоровым индивидуумам, которые систематически подвергаются воздействию агентов, связанных с одним из вышеописанных нарушений, для предотвращения проявления нарушения. Например, раскрытое соединение,
10 комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут быть введены здоровому индивидууму, который систематически подвергается воздействию аллергена, о котором известно, что он вызывает аллергии, такого как латекс, с целью предотвращения развития аллергии у этого индивидуума. В качестве альтернативы, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические
15 композиции могут быть введены пациенту, страдающему астмой, до участия в действиях, вызывающих приступы астмы, чтобы уменьшить тяжесть астматического эпизода или полностью избежать его.

Эффективные дозировки могут быть первоначально оценены по данным анализов *in vitro*. Например, начальная дозировка для применения у субъектов может быть выбрана для достижения
20 концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, равной или превышающей IC_{50} или EC_{50} конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*. Дозировки могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения. В источнике Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, глава 1,
25 стр. 1-46, Pergamon Press, и цитируемых в нем ссылочных материалах содержатся дополнительные сведения относительно эффективных дозировок.

В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения имеют EC_{50} 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 чем 0 до 0,1 мкМ или от более чем 0 до 0,05 мкМ.

Начальные дозировки могут также быть оценены по данным, полученным *in vivo*, например, на животных моделях. Животные модели, подходящие для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-
35 9, обсуждение 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 техники могут адаптировать такую информацию для определения дозировок, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие методы анализа могут быть использованы для оценки эффективности вариантов осуществления соединений, раскрытых в настоящем документе, и/или они могут быть использованы для определения количеств/дозировок вариантов осуществления соединений, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах осуществления анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, в котором оценивают способность соединения варианта осуществления ингибировать RIP1. В других вариантах осуществления могут быть проведены анализы в цельных клетках с использованием мышинных и/или человеческих клеток, такие как анализы некроптоза клеток U937 и/или L929, для определения безопасных и эффективных доз соединений, которые могут быть использованы в исследованиях *in vivo* на людях. С помощью этих анализов в цельных клетках может быть оценена активность соединения против человеческого и/или мышинового RIP1 в контексте *in vitro*, что затем позволяет специалисту в данной области техники определить безопасные и эффективные дозировки для применения *in vivo*. Еще один анализ, который может быть использован для оценки активности вариантов осуществления соединений, описанных в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с RIP1, представляет собой мышиную модель острой гипотермии, на которой оценивают способность соединения ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию. Каждый из этих анализов и различные результаты, полученные в результате использования этих анализов, подробно описаны в разделе «Примеры» настоящего описания.

Размеры дозировок раскрытых соединений обычно находится в диапазоне от более чем 0 мг/кг/сут, например, 0,0001 мг/кг/сут, или 0,001 мг/кг/сут, или 0,01 мг/кг/сут, до по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг/сут. Чаще дозировка (или эффективное количество) может варьировать от приблизительно 0,0025 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, вводимых по меньшей мере один раз в сутки, например, от 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг. Общая суточная дозировка обычно составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг или до приблизительно 20 мг/кг в сутки, например, от 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки или от приблизительно 0,7 мг/кг в сутки до приблизительно 2,5 мг/кг/сут. Размеры дозировок могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности раскрытого соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Размер дозировки и частота дозирования могут быть скорректированы для индивидуумов, чтобы обеспечить уровни раскрытого соединения в плазме, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения могут быть введены один раз в сутки, несколько раз в сутки, 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, среди

прочего, способа введения, конкретного состояния, лечение которого осуществляют, и заключения лечащего врача. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные местные дозировки, не затрачивая чрезмерных усилий на проведение экспериментов.

5 Фармацевтические композиции, содержащие одно или более из раскрытых соединений, обычно содержат от более чем 0 до 99 мас.% раскрытого соединения или соединений и/или другого терапевтического агента относительно общей массы. Как правило, фармацевтические композиции, содержащие одно или более раскрытых соединений, содержат от приблизительно 1 до приблизительно 20 мас.% раскрытого соединения и другого терапевтического агента и от 10 приблизительно 80 до приблизительно 99 мас.% фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества относительно общей массы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

Предпочтительно раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции обеспечат терапевтический или профилактический эффект, не вызывая выраженной токсичности. Токсичность раскрытого соединения может быть 15 определена с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительными являются раскрытые соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы.

20 V. Примеры

Пример 1

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием подходящего исходного соединения, такого как соединение **200** или соединение **206**, показанные на схемах выше. Репрезентативный способ получения соединения **200** показан на схеме 6А, а 25 репрезентативный способ получения соединения **206** показан на схеме 6В.

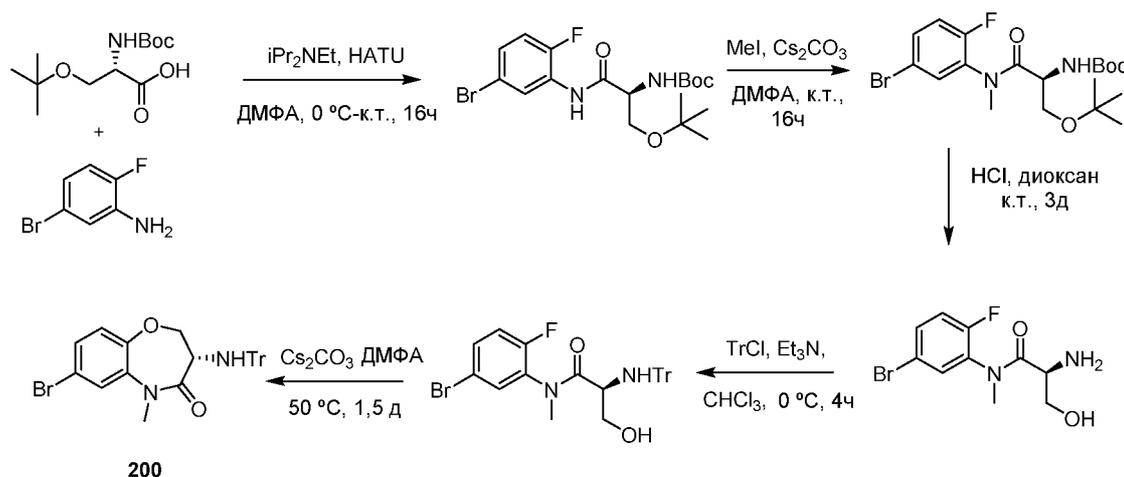


Схема 6А

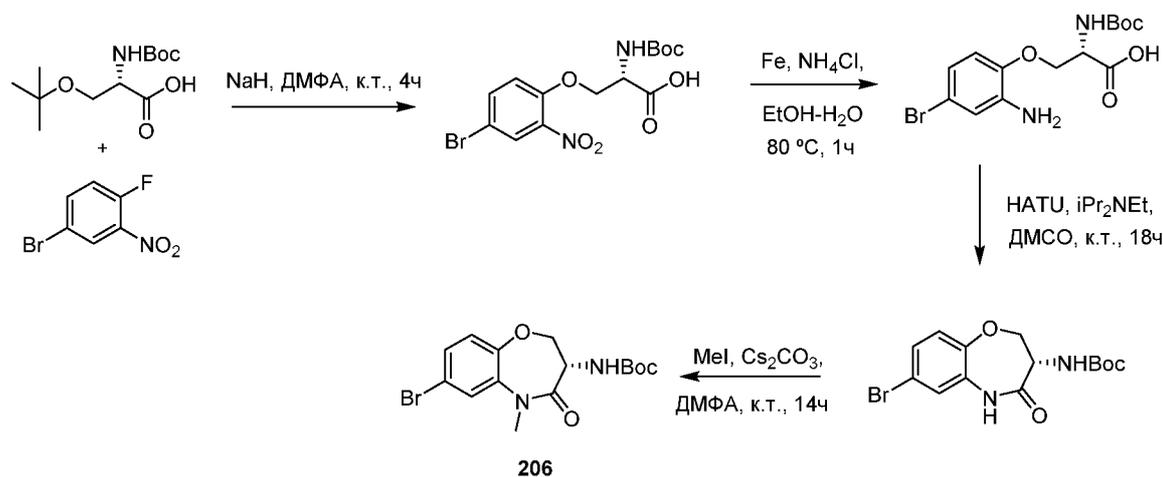


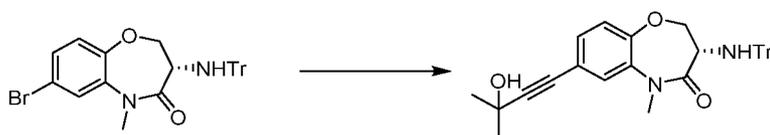
Схема 6В

Спектральные характеристики для 3-(*S*)-*N*-тримил-амино-7-бром-5-метил-4-

- 5 оксобензоксазина (**200**): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,38 (6H, m, 6H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7,25-7,15 (10H, m, H-8 оксобензоксазина, 9H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7,00 (1H, d, J 2,5 Гц, H-6 оксобензоксазина), 6,91 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксазина), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазина), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазина), 3,53 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазина), 3,30 (1H, br s, NH), 2,87 (3H, s, NCH_3).

- 10 Описание характеристик и конкретные способы получения репрезентативных соединений, раскрытых в настоящем документе, представлены ниже.

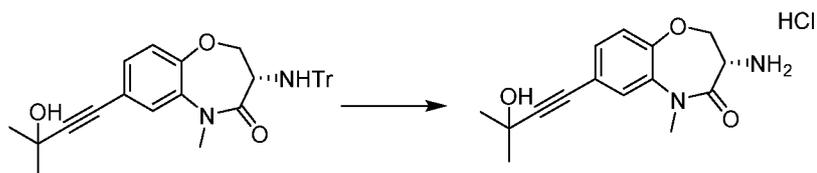
Пример 2



Синтез (*S*)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-3-(триметиламино)-2,3-

- 15 дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(*5H*)-она: смесь бромоксазепина (0,210 г, 0,410 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (0,566 г, 4,101 ммоль, 10,0 экв.) и иодида меди(I) (0,008 г, 0,041 ммоль, 0,1 экв.) в диметилформамиде (3,0 мл) дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли 2-метил-2-гидроксибут-3-ин (0,052 г, 0,060 мл, 0,615 ммоль, 1,5 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,024 г, 0,021 ммоль, 0,05 экв.) и герметично закрывали
- 20 реакцию перед нагреванием в микроволновой печи до 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (80 мл) и водой (80 мл). Органические слои промывали солевым раствором (80 мл), водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью жидкостной хроматографии среднего давления (ЖХСД) (10→80% EtOAc-гексан) получили исходное вещество (0,091 г) и
- 25 указанное в заголовке соединение (0,079 г) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,38 (6H, m, 6H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7,24-7,7,14 (9H, m, 9H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазепина), 6,96 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепина), 6,95 (1H, d, J 2,5 Гц,

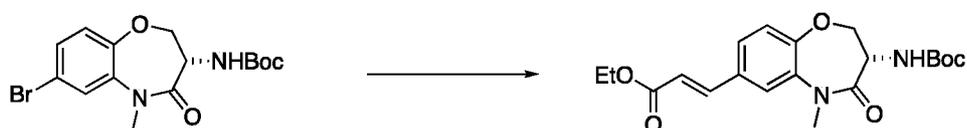
H-6 оксобензоксазепина), 4,48 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 3,55 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепина), 2,78 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂); *m/z*: 555 [M+K]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



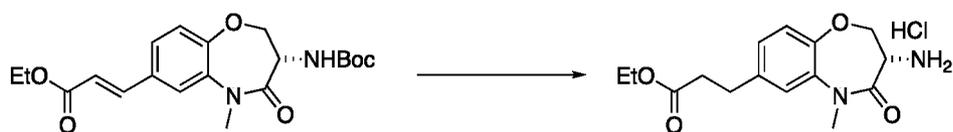
- 5 **Снятие тритильной защитной группы:** к раствору тритил-защищенного амина (0,079 г, 0,153 г, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли раствор хлористого водорода (0,15 мл 4М раствора в диоксане, 0,614 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем концентрировали досуха с получением белого твердого вещества, которое использовали без очистки; *m/z*: 275 [M+H]⁺.

10

Пример 3



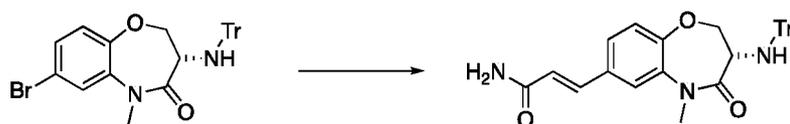
- 15 **Синтез этил-(*S,E*)-3-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)акрилата:** суспензию *трет*-бутил-(*S*)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (0,500 г, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (8 мл) дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли этилакрилат (0,270 г, 0,29 мл, 2,70 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (0,272 г, 0,37 мл, 2,0 экв.), а затем тетраakis(трифенилфосфин) (0,156 г, 0,14 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновой печи до 100 °С в течение 1 часа и 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (70 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (70 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью колоночной хроматографии (10→40% EtOAc-гексан) получили указанное в заголовке соединение (0,250 г, %) в виде желтой пены; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (1H, d, J 16,0 Гц, ArCH=CHCO), 7,35 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазепина), 7,33 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазепина), 7,14 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепина), 6,37 (1H, d, J 16,0 Гц, ArCH=CHCO), 5,49 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 4,65 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Гц, H-3 оксобензоксазепина), 4,57 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 4,27 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 4,19 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 3,41 (3H, s, NCH₃), 1,39 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,34 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); *m/z*: 291 [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺.



Синтез этил-(*S*)-3-(3-амино-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноата: к раствору α,β -ненасыщенного сложного эфира (0,25 г, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий на угле (0,23 г). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 14 часов. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через celite®, элюируя этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04-6,82 (3H, m, H-6, H-8, H-9 оксобензоксазепина), 5,50 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 4,61 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепина), 4,52 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 4,14-4,07 (1H, m, 1H соотв. H-2 оксобензоксазепина), 4,12 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,36 (3H, s, NCH_3), 2,91 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H соотв. $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,59 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H соотв. $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1,37 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); m/z : 337 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 293 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_4\text{H}_8]^+$. Неочищенное вещество растворяли в дихлорметане (10 мл). Хлористый водород (0,80 мл 4M раствора в диоксане, 3,21 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов перед добавлением дополнительного количества раствора хлористого водорода (0,8 мл, 5,0 экв.). После перемешивания в течение еще 2 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки; m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

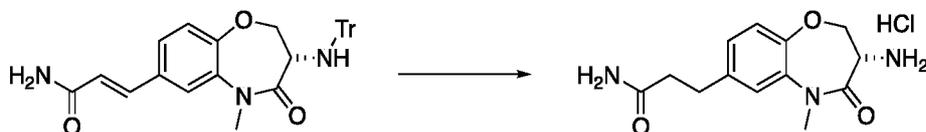
20

Пример 4



Синтез (*S,E*)-3-(5-метил-4-оксо-3-(тритиламино)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)акриламида: к смеси бромкодобензоксазапина (0,300 г, 0,586 ммоль, 1,0 экв.) и акриламида (0,062 г, 0,879 ммоль, 1,5 экв.) добавляли диметилформамид (5 мл) и дегазировали смесь барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли триэтиламин (0,178 г, 0,24 мл, 1,758 ммоль, 3,0 экв.), затем X-PhosPd G2 (0,046 г, 0,059 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 120 °C в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и NaHCO_3 (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (80 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью ЖХСД (0→10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) получили указанное в заголовке соединение (0,267 г, 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (1H, d, J 15,5 Гц, $\text{ArCH}=\text{CHCO}$), 7,39-7,36 (7H, m, 6H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, H-8 оксобензоксазепина), 7,25-7,13 (9H, m, 9H соотв. $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 7,01 (1H, d, J 8,5

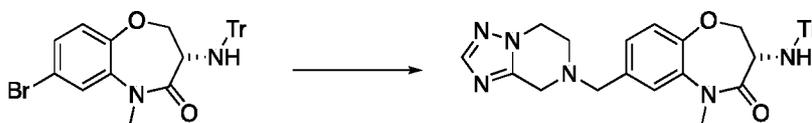
Гц, Н-9 оксобензоксазепина), 6,97 (1H, d, J 2,0 Гц, Н-6 оксобензоксазепина), 6,39 (1H, d, J 15,5 Гц, ArCH=CHCO), 5,95 (2H, br s, NH₂), 4,51 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Гц, 1H соотв. Н-2 оксобензоксазепина), 4,39 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H соотв. Н-2 оксобензоксазепина), 3,54 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазепина), 3,31 (1H, d, J 8,5 Гц, NH), 2,94 (3H, s, NCH₃); *m/z*: 526 [M+Na]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



Синтез (S)-3-(3-амино-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропанамида: раствор α,β -ненасыщенного карбоксиамида (0,267 г, 0,532 ммоль, 1,0 экв.) в смеси этилацетат-метанол (5:2, 7 мл) продували азотом и добавляли палладий на угле (0,100 г).

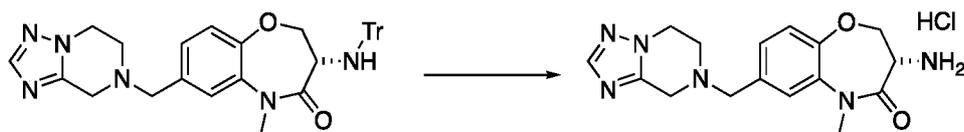
10 Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целит, элюируя EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли хлористый водород (0,66 мл 4М раствора в диоксане, 2,659 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, в результате
15 чего образовалось белое твердое вещество. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без очистки; *m/z*: 265 [M+H]⁺.

Пример 5

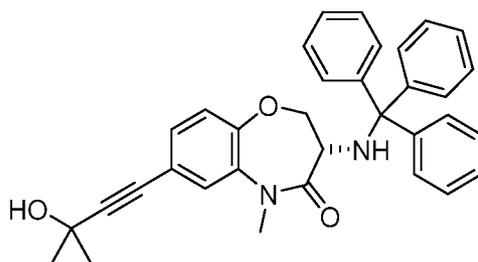


Образование (S)-7-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазол[1,5-*a*]пиразин-7(8H)-ил)метил)-5-метил-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-она: диоксан (4 мл) и воду (2 мл) добавляли к смеси бромбензоксазапина (0,270 г, 0,527 ммоль, 1,0 экв.), 7-((трифтор- λ^4 -боранил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразина, калиевой соли (0,180 г, 0,738 ммоль, 1,4 экв.) и карбоната цезия (0,515 г, 1,581 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение десяти минут. Добавляли X-PhosPd G2 (0,021 г, 0,026 ммоль, 0,05 экв.), реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновой
25 печи до 140 °C в течение 45 минут. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (80 мл) и NaHCO₃ (80 мл). Органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью ЖХСД (0→10% MeOH [2M NH₃]-CH₂Cl₂) получили указанное в заголовке соединение (0,255 г, %) в виде желтого масла; ¹H ЯМР
30 (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (1H, s, Н-3 триазола), 7,38-7,35 (6H, m, 6H соотв. C(C₆H₅)₃), 7,21-7,11 (9H, m, 9H соотв. C(C₆H₅)₃), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, Н-8 оксобензоксазапина), 6,97 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапина), 6,87 (1H, d, J 2,0 Гц, Н-6 оксобензоксазапина), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. Н-2 оксобензоксазапина), 4,36 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. Н-2 оксобензоксазапина), 4,16 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H соотв. NCH₂CH₂N), 3,82 (2H, s, ArCH₂N или

NCH_2CN), 3,69 (2H, s, ArCH_2N или NCH_2CN), 3,51 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина), 2,91 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H соотв. $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,88 (3H, s, NCH_3); m/z : 593 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 243 $[\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]^+$.

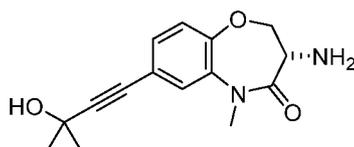


5 **Снятие тритильной защитной группы:** к раствору тритил-защищенного амина (0,255 г, 0,447 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) добавляли хлористый водород (0,56 мл 4М раствора в диоксане, 2,237 ммоль, 5,0 экв.). Образовался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без очистки; m/z : 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 **(S)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он**

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,38 (6H, m, 3 x 2H соотв. C_6H_5), 7,24-7,20 (6H, m, 3 x 2H соотв. C_6H_5), 7,18-7,12 (4H, m, 3 x 1H соотв. C_6H_5 , 1H соотв. H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапина), 6,97-6,95 (2H, m, 2H соотв. H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапина), 4,48 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 3,55 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина), 3,28 (1H, d, J 8,5 Гц, NH), 2,88 (3H, s, NCH_3), 1,63 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 561 $[\text{M}+\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^+$.



20 **(S)-3-амино-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он**

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазапина), 7,22 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапина), 7,06 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапина), 4,41 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 4,12 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 3,72 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина); m/z : 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$
25 (найдено $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275,1390, для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ необходимо $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1404).

Пример 6

Этот пример относится к способу получения (*S*)-*N*-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида согласно схеме 7.

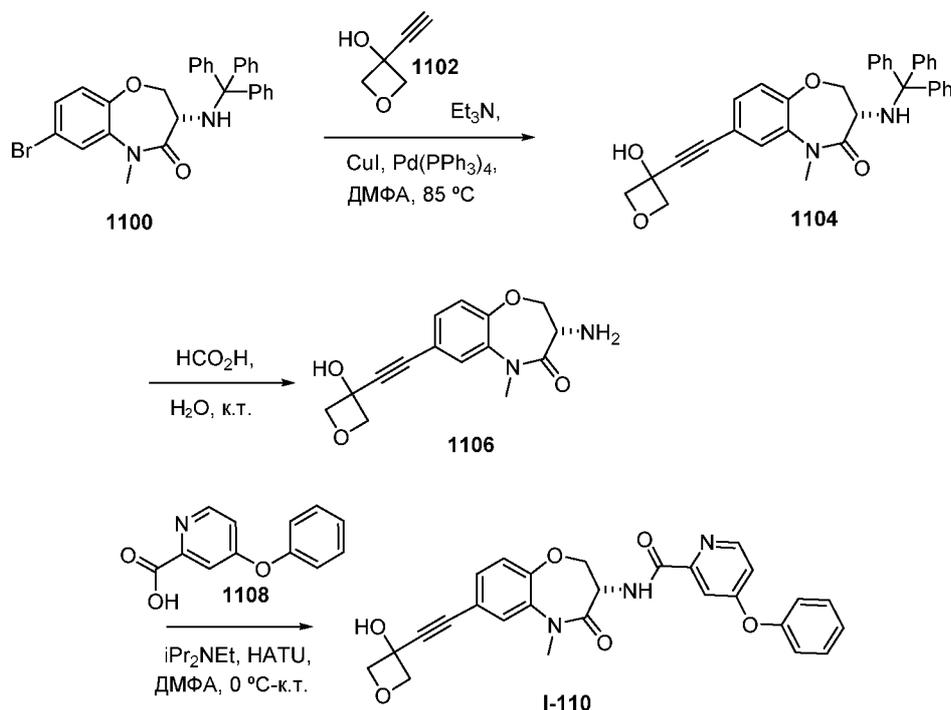


Схема 7

5
10
15
20

Диметилформамид (80 мл) добавляли к смеси бромкобензоксазапина **1100** (8,36 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) и иодида меди (0,31 г, 1,6 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли триэтиламин (11,4 мл, 81,6 ммоль, 5,0 экв.), затем гидроксиэтинилокетан **1102** (3,20 г, 32,7 ммоль, 2,0 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,94 г, 0,8 ммоль, 0,05 экв.). Полученный коричневый раствор нагревали до 80 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органические слои промывали солевым раствором (150 мл), водой (200 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью ЖХСД (10→70% EtOAc-гексан) получили соединение **1104** (6,18 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 7,41-7,39 (6H, m, 6H соотв. C(C₆H₅)₃), 7,25-7,15 (10H, m, 9H соотв. C(C₆H₅)₃, H-8 оксобензоксазапина), 7,00-6,98 (2H, m, H-6, H-9 оксобензоксазапина), 4,94 (2H, d, J 7,0 Гц, 2H соотв. H-2, H-4 оксетана), 4,80 (2H, d, J 7,5 Гц, 2H соотв. H-2, H-4 оксетана), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 4,39 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 3,59-3,52 (1H, m, H-3 оксобензоксазапина), 3,29 (1H, d, J 9,0 Гц, NH), 2,89 (3H, s, NCH₃).

25

Муравьиную кислоту (50 мл) добавляли к тритил-защищенному амину **1104** (7,49 г, 14,1 ммоль, 1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (50 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления некоторого количества муравьиной кислоты перед разбавлением водой (100 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (50 мл) и

отставляли в сторону. Водную фазу нейтрализовали добавлением NaOH (5M, по частям до примерно 40 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (4×150 мл). Объединенные нейтрализованные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-амино-7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-

5 дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **1106** (3,78 г, 93%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMCO) δ 7,51 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазапина), 7,29 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапина), 7,14 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапина), 4,74 (2H, d, J 7,0 Гц, 2H соотв. H-2, H-4 оксетана), 4,58 (2H, d, J 7,0 Гц, 2H соотв. H-2, H-4 оксетана), 4,25 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 4,01 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 3,59 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина), 3,28 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, D₆-DMCO) δ 173,7, 150,7, 137,7, 130,2, 126,2, 126,6, 123,3, 119,1, 90,9, 84,5, 83,7, 80,3, 66,3, 51,1, 35,1; m/z: 289 [M+H]⁺.

15 Раствор аминоксобензоксазапина **1106** (3,78 г, 13,13 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (70 мл) дегазировали барботированием азота в течение пяти минут. Добавляли гидрохлорид 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты **1108** (3,30 г, 13,13 ммоль, 1,0 экв.) и охлаждали раствор до 0 °C перед добавлением диизопропилэтиламина (5,7 мл, 32,81 ммоль, 2,5 экв.). Добавляли NATU (5,49 г, 14,44 ммоль, 1,1 экв.) по частям и перемешивали реакцию смесь при 0 °C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь выливали в

20 ледяную воду (500 мл) с образованием осадка, который после перемешивания в течение 15 минут выделяли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали EtOAc (150 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), водой (150 мл) и солевым раствором (100 мл), объединяли с выделенным осадком, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью ЖХСД (30→70% EtOAc-гексан) получили (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид

25 I-110 (5,20 г, 82%) в виде белой пены. ИК-спектроскопия (пленка): ν 3357, 2941, 2875, 1662, 1582, 1501, 1488, 1469, 1388, 1360, 1291, 1214, 1192, 1020, 979, 838, 730 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, d, J 5,5 Гц, H-6 пиридина), 7,61 (1H, d, J 2,5 Гц, H-3 пиридина), 7,44-7,40 (2H, m, 2H соотв. C₆H₅), 7,32-7,29 (2H, m, 2H соотв. C₆H₅ или H-6, H-8 оксобензоксазапина), 7,27-7,23 (1H, m, 1H соотв. C₆H₅ или H-6, H-8 оксобензоксазапина), 7,15 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазапина), 7,08-7,06 (2H, m, 2H соотв. C₆H₅ или H-6, H-8 оксобензоксазапина), 6,50 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, H-5 пиридина), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина), 4,93 (2H, dd, J 4,0, 0,5 Гц, H-2, H-4 оксетана), 4,79 (2H, dt, J 6,5, 1,0 Гц, H-2, H-4 оксетана), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 4,32 (1H, dd, J 11,0,

30 9,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксазапина), 3,42 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 166,1, 163,7, 153,7, 151,2, 150,5, 150,1, 136,4, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,3, 120,7, 119,3, 114,5, 110,7, 88,6, 84,8, 84,5, 77,2, 67,4, 49,3, 35,4; m/z: 486 [M+H]⁺ (найдено [M+H]⁺, 486,1651, для C₂₇H₂₃N₃O₆ необходимо [M+H]⁺ 486,1660).

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

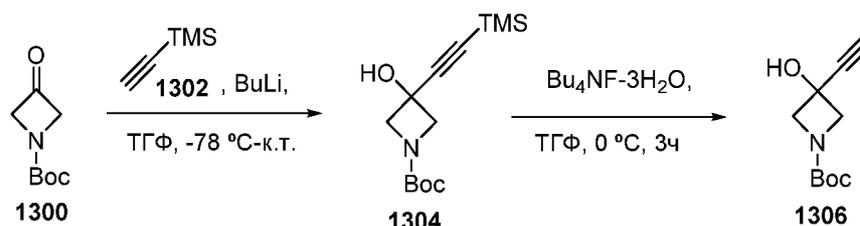


Схема 8

5
 Раствор (триметилсилил)ацетилена **1302** (0,71 г, 1,00 мл, 6,28 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -78 °С 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 °С 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 °С до комнатной температуры в течение 20 часов перед остановкой реакции добавлением NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и смесью NH₄Cl-вода (1:1, 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении.

15
 Остаток, содержащий **1304**, растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до 0 °С перед добавлением тригидрата фторида тетрабутиламмония (1,80 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов перед добавлением NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и смесью NH₄Cl-вода (1:1, 100 мл). Органические слои промывали NH₄Cl (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением **1306** в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (2H, dd, J 9,0, 1,0 Гц, 2H соотв. Н-2, Н-4 азетидина), 4,02 (2H, dd, J 9,0, 1,0 Гц, 2H соотв. Н-2, Н-4 азетидина), 2,68 (1H, s, ССН), 1,44 (9H, s, C(CH₃)₃).

Пример 7

25
 В этом примере приведен способ получения вариантов осуществления раскрытых алкинилзамещенных соединений согласно схеме 8 ниже.

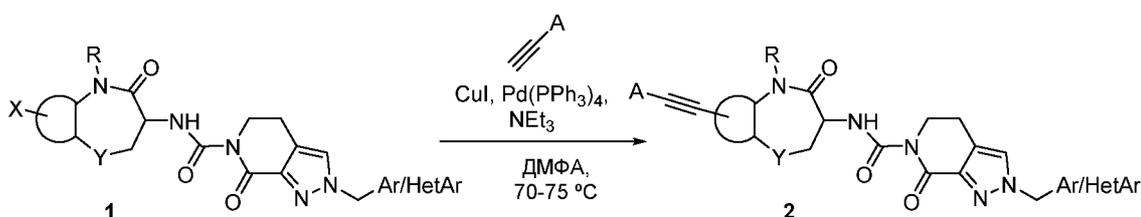
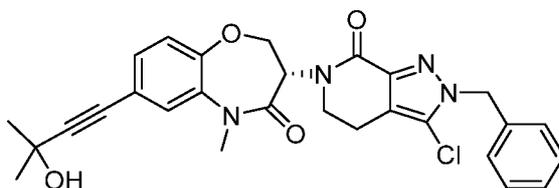


Схема 8

30
 Азот барботировали через перемешиваемый раствор арила/гетероарилгалогенида **1** (1 экв.) и CuI (0,1-0,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,05-0,1 экв.) в сухом ДМФА (3-4 мл/ммоль) в течение 3 минут во флаконе. Затем к темному реакционному раствору добавляли NEt₃ (10 экв.), после чего быстро

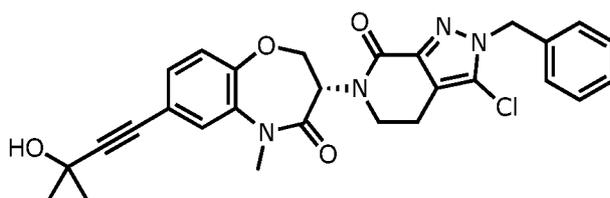
добавляли соответствующий алкин (1,5-3 экв.). Через реакционную смесь в течение 2 минут барботировали азот, флакон закрывали, и перемешивали реакционную смесь при 70-75 °С в течение 5-6 часов. Темный реакционный раствор концентрировали досуха после наблюдения за ходом реакции с помощью ЖХ/МС-анализа. Неочищенный остаток разбавляли ледяной водой, обрабатывали ультразвуком и нагревали суспензию до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite®/силикагеля и промывали этот слой ТГФ. После концентрирования фильтрата неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с получением алкинилзамещенных аналогов **2** (выход: 25-69%).

10 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-23).



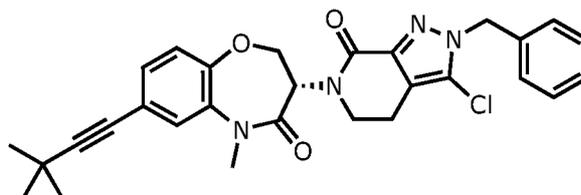
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 – 7,25 (m, 7H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,89 (dd, *J* = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,63 (dd, *J* = 11,8, 9,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 10,0, 8,0 Гц, 1H), 4,23 (dt, *J* = 12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,60 – 3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,04 (ddd, *J* = 15,5, 10,4, 5,1 Гц, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 15,6, 5,4, 4,4 Гц, 1H), 1,63 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,43, 160,87, 149,99, 142,32, 136,85, 135,21, 130,66, 128,89, 128,35, 127,87, 126,64, 122,87, 120,70, 118,18, 94,60, 80,97, 74,87, 65,78, 53,99, 51,26, 45,48, 35,72, 31,59, 31,58, 19,91. МС (ESI, *m/e*): рассчитано 518,1721; найдено 519,1 [M+H]⁺.

20 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-1



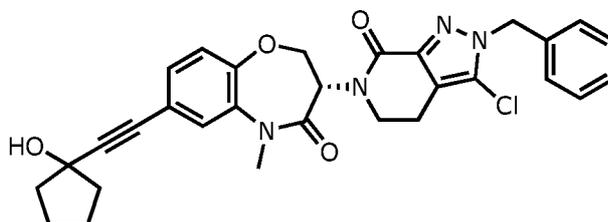
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,47 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,84 (dd, *J* = 12,0, 10,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,1, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (dt, *J* = 12,4, 6,2 Гц, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 4,9 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 11,9, 8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,47 (s, 6H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 518,1721; найдено 519,1 [M+H]⁺.

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-2



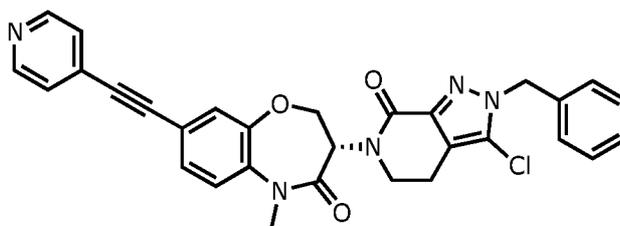
- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,45 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 3H), 5,52 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dd, *J* = 12,0, 10,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,0, 7,9 Гц, 1H), 4,00 (dt, *J* = 12,2, 5,7 Гц, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 12,8, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 516,1928; найдено 517,1 [M+H]⁺.

(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (R938188)



- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,1, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (dt, *J* = 12,4, 6,1 Гц, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 12,8, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 5H), 1,81 – 1,61 (m, 2H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 544,1877; найдено 545,1 [M+H]⁺.

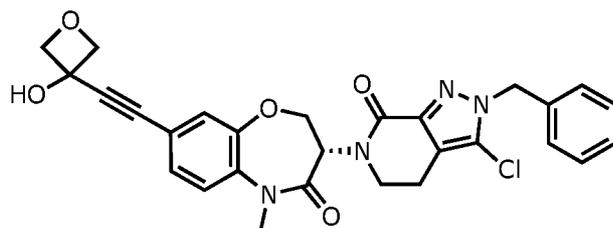
- (*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-4



- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,68 – 8,61 (m, 2H), 7,67 – 7,48 (m, 5H), 7,33 (dt, *J* = 14,2, 7,0 Гц, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 5,56 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,98 – 4,79 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Гц, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 12,7, 8,3, 4,7 Гц, 1H), 2,81 (ddd, *J* = 14,2, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 537,1568; найдено 538,0 [M+H]⁺.

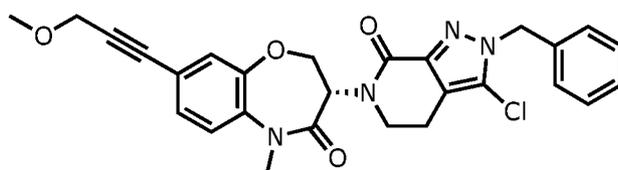
(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-5

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-8



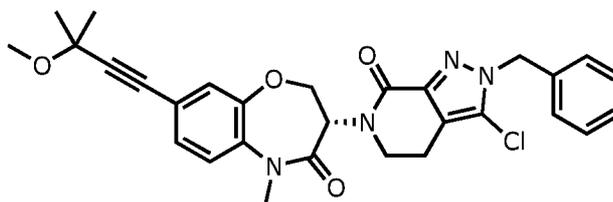
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,52 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,86 (dd, *J* = 11,9, 10,1 Гц, 1H), 4,76 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 4,60 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,38 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Гц, 1H), 4,01 (ddd, *J* = 12,4, 7,0, 5,0 Гц, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 12,9, 8,3, 4,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 15,4, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 15,7, 7,0, 4,8 Гц, 1H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 532,1513; найдено 533,0 [M+H]⁺.

10 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-9



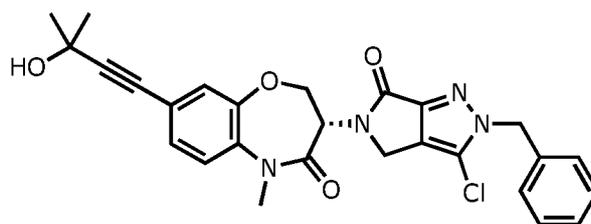
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 – 4,77 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,1, 7,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,00 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Гц, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 12,8, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 14,0, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 504,1564; найдено 505,0 [M+H]⁺.

20 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-8-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-10



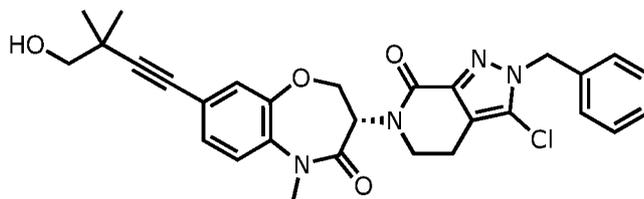
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 5H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 7,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,89 – 4,80 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Гц, 1H), 3,63 (ddd, *J* = 12,9, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 13,8, 8,5, 5,1 Гц, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 0,8 Гц, 6H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 532,1877; найдено 533,1 [M+H]⁺.

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-11)



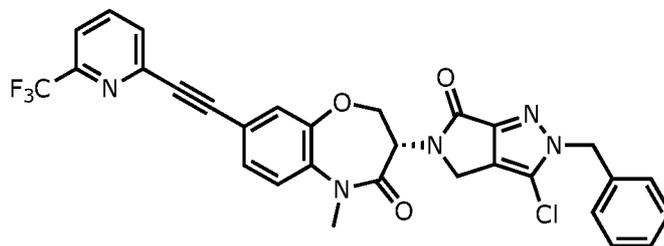
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,51 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H),
5 7,24 – 7,21 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,05 (dd, *J* = 12,2, 7,5 Гц, 1H), 4,93 (dd, *J* = 12,2, 9,8 Гц, 1H), 4,84 (d,
J = 15,8 Гц, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 504,1564;
найдено 527,0 [M+Na]⁺.

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-12)



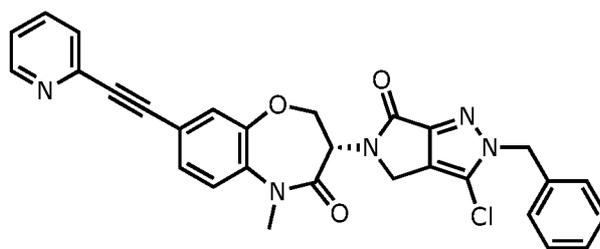
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,45 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H),
7,21 – 7,17 (m, 2H), 5,52 (dd, *J* = 11,9, 7,9 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dd, *J* = 11,9, 10,1 Гц, 1H), 4,36
15 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Гц, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 12,8, 8,5, 4,8 Гц, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,28 (s,
3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 1,20 (s, 6H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 532,1877;
найдено 533,1 [M+H]⁺.

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-13)



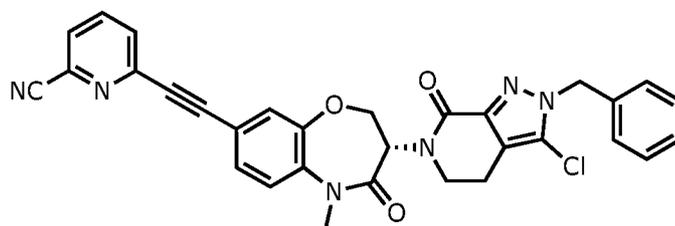
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,96 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 8,00 (dd, *J* =
8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 2H),
5,51 (s, 2H), 5,10 (dd, *J* = 12,1, 7,5 Гц, 1H), 4,98 (dd, *J* = 12,2, 9,8 Гц, 1H), 4,84 (d, *J* = 15,8 Гц, 1H),
4,57 – 4,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). МС (ESI, *m/e*): рассчитано 591,1285; найдено 592,1 [M+H]⁺.

(S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-14)



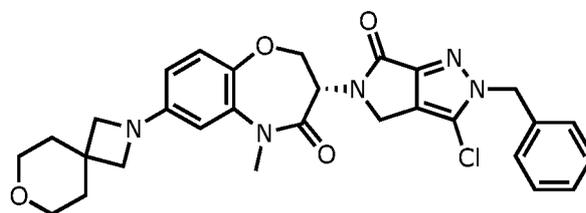
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,88 (td, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,44 (ddd, $J = 7,7, 4,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 3H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,10 (dd, $J = 12,2, 7,5$ Гц, 1H), 4,98 (dd, $J = 12,2, 9,8$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). МС (ESI, m/e): рассчитано 523,1411; найдено 524,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*S*)-6-((3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)этинил)пиколинитрил (I-15)



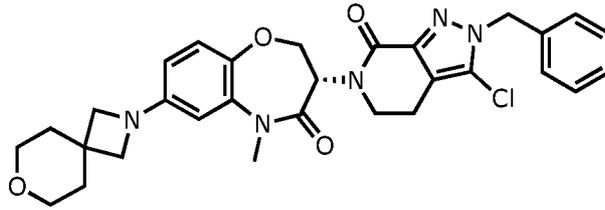
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,6, 1,2$ Гц, 2H), 7,55 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 5,56 (dd, $J = 11,9, 7,8$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 (dd, $J = 12,0, 10,1$ Гц, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,1, 7,8$ Гц, 1H), 4,01 (dt, $J = 12,3, 6,3$ Гц, 1H), 3,65 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 4,9$ Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,81 (ddd, $J = 13,7, 8,3, 5,1$ Гц, 1H), 2,69 (ddd, $J = 15,3, 6,8, 4,7$ Гц, 1H). МС (ESI, m/e): рассчитано 562,1520; найдено 563,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-5(4*H*)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-16)



^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,41 – 7,22 (m, 5H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,13 (dd, $J = 15,2, 0,6$ Гц, 1H), 4,65 (dd, $J = 12,1, 9,7$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J = 9,7, 7,9$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 0,8$ Гц, 4H), 3,66 – 3,62 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 4H). МС (ESI, m/e): рассчитано 547,1986; найдено 548,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

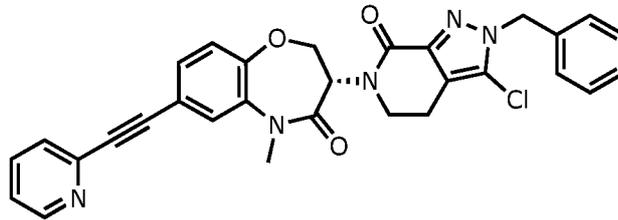
(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-17)



МС (ESI, *m/e*): рассчитано 561,2143; найдено 562,2 [M+H]⁺.

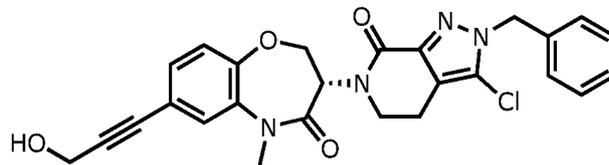
5

(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-18)



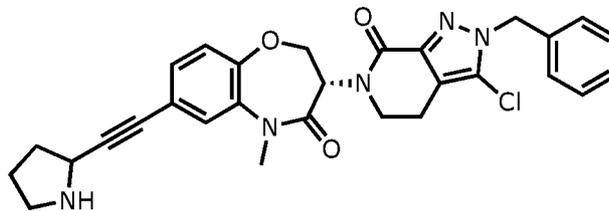
10 МС (ESI, *m/e*): рассчитано 537,1568.

(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-19)



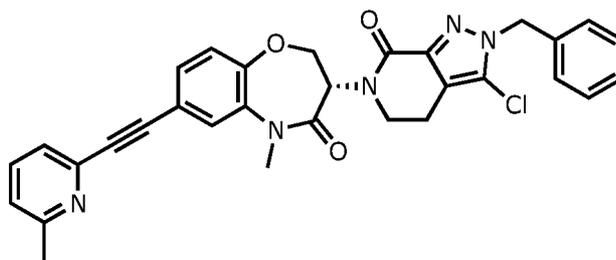
15 МС (ESI, *m/e*): рассчитано 490,1408.

(3*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]рпиридин-6-ил)-5-метил-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-20)



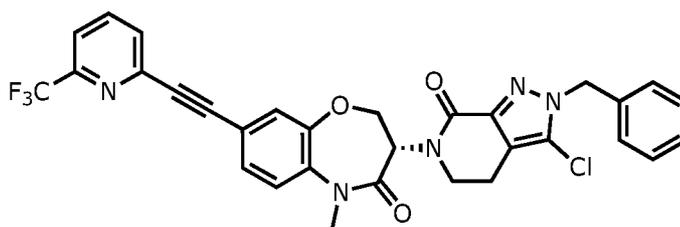
20 МС (ESI, *m/e*): рассчитано 529,1881.

(*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он (I-21)



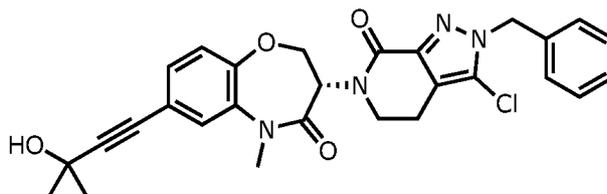
МС (ESI, m/e): рассчитано 551,1724.

5 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-22)



10 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (td, $J = 7,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 5,56 (dd, $J = 11,9, 7,9$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,98 – 4,82 (m, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,1, 7,8$ Гц, 1H), 4,01 (p, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,65 (ddd, $J = 12,8, 8,4, 4,8$ Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,81 (ddd, $J = 13,9, 8,3, 5,0$ Гц, 1H), 2,69 (dt, $J = 15,4, 5,2$ Гц, 1H). МС (ESI, m/e): рассчитано 605,1442; найдено 606,1 [M+H] $^+$.

15 (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-23)



20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34 – 7,23 (m, 7H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 11,7, 8,0$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,63 (dd, $J = 11,8, 10,0$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J = 10,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,23 (dt, $J = 12,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,04 (ddd, $J = 15,5, 10,4, 5,1$ Гц, 1H), 2,66 (ddd, $J = 15,6, 5,4, 4,4$ Гц, 1H), 1,63 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 169,4, 160,9, 150,0, 142,3, 136,9, 135,2, 130,7, 128,9, 128,4, 127,9, 126,6, 122,9, 120,7, 118,2, 94,6, 81,0, 74,9, 65,8, 54,0, 51,3, 45,5, 35,7, 31,6, 31,6, 19,9. МС (ESI, m/e): рассчитано 518,1721; найдено 519,1 [M+H] $^+$.

Пример 8

25 В этом примере представлены общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе. Иллюстративные соединения были получены согласно схеме 9.

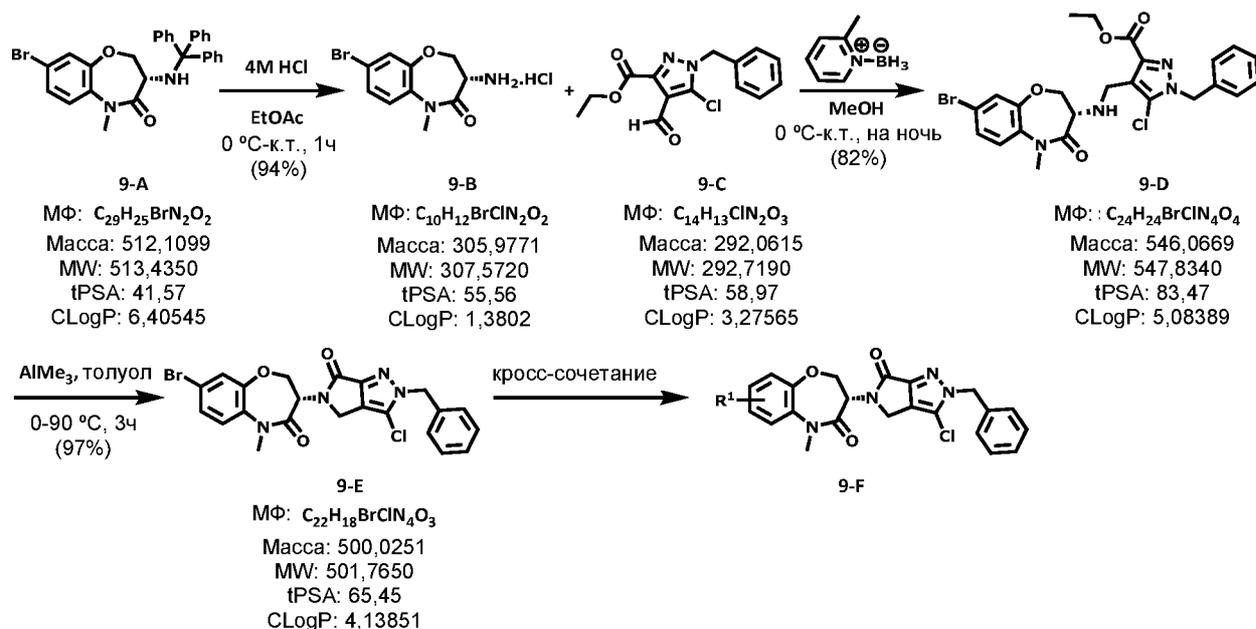


Схема 9

В случае схемы 9, изомеры и аналоги 6-бромзамещенного промежуточного соединения 9-E могут быть получены, например, начиная с аналога, такого как 7-бромзамещенное соединение, согласно процедуре, известной специалистам в данной области техники. Примеры, полученные согласно общим способам схемы 9, включают I-11, I-13, I-14 и I-16.

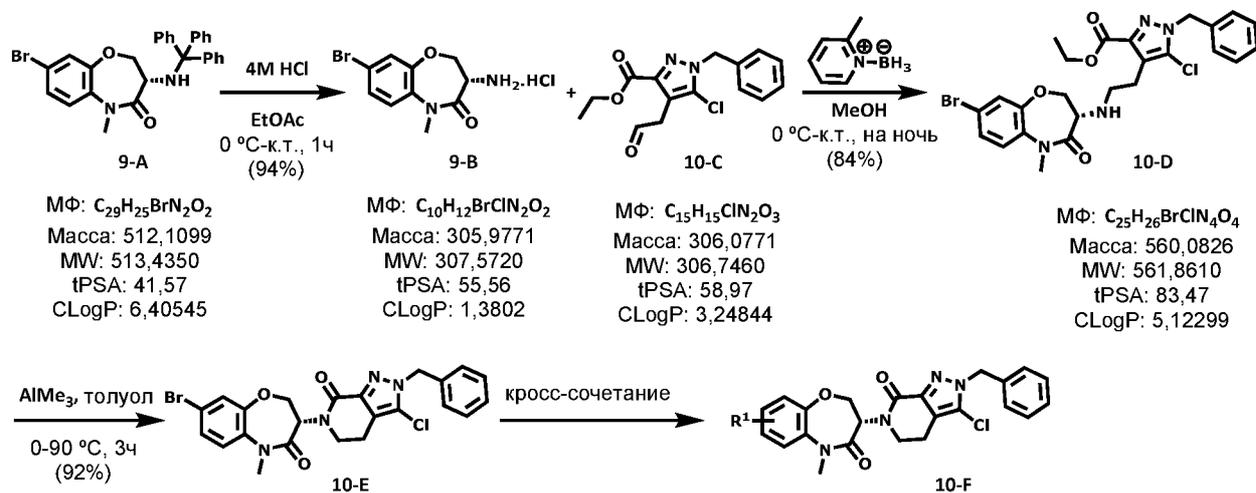
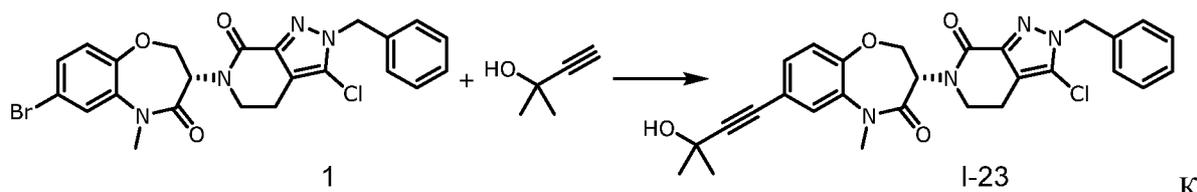


Схема 10

10
15

Дополнительные примеры были получены согласно общим способам схемы 10, включая соединения с I-1 по I-10, I-12, I-15 и с I-17 по I-23. Как и на схеме 9, положение заместителей R1 можно варьировать, варьируя исходное вещество 9-A, например, заменяя проиллюстрированное 6-бромсоединение 9-A, например, соответствующим 7-бромизомером. Подробная процедура согласно схеме 10 и раскрытым в настоящем документа способом представляет собой следующую: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-4(5H)-он (I-23).



раствору (*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-7-
 бром-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она 1 (460 мг, 0,9 ммоль) и 2-метилбут-3-ин-
 2-ола (0,2 мл, 174 мг, 2,1 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (55 мг, 48
 5 мкмоль), CuI (17 мг, 89 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,78 мл, 580 мг, 4,55 ммоль). Затем
 из герметично закрытого реакционного сосуда откачивали воздух, заполняли его аргоном (3х) и
 нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры
 окружающей среды, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью
 10 колоночной хроматографии, элюируя посредством 0 → 100% этилацетата в гексане. Желаемые
 фракции объединяли и лиофилизировали с получением (*S*)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-
 тетрагидро-6*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ин-1-ил)-2,3-
 дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она в виде грязно-белого твердого вещества (380 мг,
 выход 82%).

15

Пример 9

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

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

Готовили исходный объем 500 мл 5X буфера для киназной реакции путем смешивания
 1000 мкл 1M MgCl₂, 500 мкл 1M Tris-HCL pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA и 3475 мкл
 дистиллированной H₂O. Готовили 3 мл 2X рабочего исходного объема буфера для киназной
 25 реакции, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ DTT и 4 мМ MnCl₂.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Южный Сан-Франциско,
 Калифорния, США) размораживали на льду. Готовили разбавленный RIPK1 в 1X киназном
 реакционном буфере (разведенном из 2X буфера) до 31 нг/лунку. Готовили 166 мкМ рабочий
 исходный раствор АТФ для анализа в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X
 30 буфера).

Соединения последовательно разбавляли в ДМСО, начиная с 250 мкМ, посредством
 разбавлений в 4 раза, затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0
 мкл разбавленного соединения добавляли в 384-луночный планшет в двух экземплярах. В 384-
 луночный планшет добавляли 2 мкл разбавленного активного RIPK1 (не добавляли в колонку 1), в

колонку 1 добавляли 2X буфер для киназной реакции. АКТ (Анаспес, Фремонт, Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим раствором АТФ в равном объеме и добавляли в 384-луночный планшет в количестве 2 мкл/луночку. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

- 5 Планшет быстро центрифугировали и инкубировали реакционную смесь при 30 °С в течение 30 минут. Добавление 5 мкл ADP-Glo™ останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали и инкубировали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназы и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Относительную световую единицу (RLU) киназной реакции
- 10 определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с использованием люцинометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC₅₀, полученные в этом примере, приведены в таблице 1.

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIPK1 методом ADP-Glo (IC ₅₀)
I-1	0,0396
I-2	0,3517
I-3	0,0839
I-4	0,1052
I-5	0,0488
I-6	0,0698
I-7	0,4265
I-8	0,0499
I-9	0,0728
I-10	0,1597
I-11	0,084
I-12	0,0621
I-13	0,7832
I-14	0,0814
I-15	0,2405
I-16	0,0604
I-17	0,0704
I-18	0,0956
I-19	0,0418
I-20	0,0633
I-21	0,1728
I-22	0,1541

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIPK1 методом ADP-Glo (IC ₅₀)
I-23	0,0504

Пример 10

В этом примере клетки U937 и L929 подвергали воздействию соединений согласно настоящему изобретению и проводили анализ некроптоза клеток для оценки активности соединений против человеческой RIP1 и мышинной RIP1.

- 5 Клетки U937 и L929 были получены из Американской коллекции типовых культур (Манассас, Вирджиния, США). Обе линии клеток 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% CO₂. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 ч в 100 мкл среды/лунку по 10 тыс. клеток/лунку в черные
- 10 96-луночные планшеты Costar с прозрачным дном (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Гэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунку среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария), по 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 согласно настоящему изобретению, оцененное в этом примере,
- 15 последовательно разбавляли в ДМСО, начиная 2,5 мМ, посредством разбавлений в 4 раза, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 50 мкл/лунку 2х раствора соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37 °C с 5% CO₂ и до добавления 10 мкл/лунку 11х TNFα (Peprotech, Рокки Хилл, Нью-Джерси, США) с получением конечной концентрации 2 нг/мл TNFα. Относительное количество клеток,
- 20 претерпевших некроптоз, определяли по люминесценции с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) и реагента для анализа жизнеспособности клеток по люминесценции CellTiter-Glo® (Promega, Мэдисон, Висконсин, США), который добавляли в соответствии с инструкциями производителя через 18 часов стимуляции TNFα при 37 °C с 5% CO₂. Результаты, полученные в этом примере, кратко изложены в таблице 2. Этот пример
- 25 показывает, что варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, обладают неожиданно высокой активностью против человеческой RIP1 и мышинной RIP1, что позволяет провести их оценку на мышинных моделях заболевания *in vivo*. Эти результаты полезны при определении безопасных и эффективных доз для людей.

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-СТГ-анализе, TNFa+zVAD (IC₅₀)	Результат для U937 в СТГ-анализе в U937 с Zvad и TNF, TNFa+zVAD (IC₅₀)
I-1	0,0061	0,0022
I-2	0,0376	0,0391
I-3	0,0063	0,0028
I-4	0,0224	0,0161
I-5	0,0188	0,0106
I-6	0,0263	0,011
I-7	0,0264	0,0237
I-8	0,0096	0,006
I-9	0,0156	0,0032
I-10	0,0098	0,0032
I-11	0,3872	0,0046
I-12	0,0052	0,0026
I-13	6,126	0,0508
I-14	2,372	0,0262
I-15	0,0026	0,0031
I-16	0,1006	0,0234
I-17	0,0016	0,007
I-18	0,0017	0,0035
I-19	0,0027	0,0036
I-20	0,0151	0,0058
I-21	0,0018	0,0047
I-22	0,0388	0,0418
I-23	0,0016	0,0037

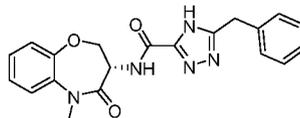
*НД означает, что активность не обнаружена или что кривая ингибирования демонстрировала артефакты. Это значение не обязательно указывает на неактивное соединение, но указывает на то, что по какой-то причине в эксперименте не были получены данные. Например, нерастворимое соединение или другой экспериментальный артефакт может привести к значению «НД».

Пример 11

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

5 Самок мышей C57BL/6 случайным образом распределяли на группы и взвешивали в -1 день. В день исследования (0 день) мышам через желудочный зонд вводили носитель или тестируемый препарат. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мыши делали внутрибрюшинную (в/б) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF-а, 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряли в 0 часов (до в/б инъекций) и затем ежечасно с помощью устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через три (3) часа после в/б инъекций TNF-а и zVAD/FMK мышей умерщвляли путем асфиксии CO₂ и собирали кровь посредством пункции сердца. Сыворотку и плазму собирали для определения уровней цитокинов и соединений, соответственно. Отдельные группы мышей («сателлитные» мыши) были включены для определения уровней соединения в плазме во время введения TNFα/zVAD-FMK.

15 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (WO 2014/125444), имеющий структуру, показанную ниже, использовали в качестве сравнительного соединения и исследовали с использованием аналогичного протокола, как описано в WO 2014/125444. Согласно WO 2014/125444 это сравнительное соединение продемонстрировало 93% ингибирование в дозе 30 мг/кг; однако при тестировании авторами настоящего изобретения соединение ингибировало только 70% при 30 мг/кг. Для сравнения, соединения согласно настоящему изобретению достигли большего ингибирования в более низких дозах при использовании аналогичного протокола анализа, описанного выше.



Сравнительное соединение

25 В отдельных вариантах осуществления изобретения предложено соединение, соединения или содержащие их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Раскрытые варианты осуществления соединений и композиций демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг, чтобы выступить в качестве потенциального терапевтического средства при неврологических заболеваниях. Проникновение в головной мозг можно оценить, рассчитав соотношение свободного препарата в головном мозге и плазме (Bu/Pi), измеренное в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на грызунах. Другие способы оценки проникновения в головной мозг известны специалистам в данной области техники. См., например, Liu, X. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008.

35 Ввиду множества возможных вариантов осуществления, к которым могут быть применены принципы настоящего изобретения, следует отметить, что проиллюстрированные варианты

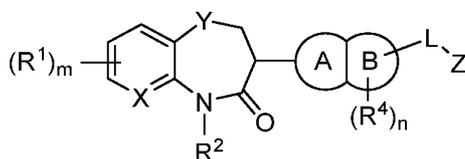
осуществления являются только предпочтительными примерами и не должны рассматриваться как имеющие ограничительный характер. Скорее, объем настоящего изобретения определяется следующей далее формулой изобретения. Таким образом, авторы полагают, что все, что соответствует объему и сущности этих пунктов формулы изобретения, является созданным ими

5 изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I

5



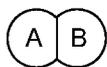
Формула I

где X представляет собой C или N;

Y выбран из O, S и CH₂;

10

кольцевая система, обозначаемая



, представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный в кольце A, кольце B или в обоих кольцах одной или более группами R⁴;

L представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из R^a, гетероатома; -CH₂-, -CH₂CH₂- или C₃₋₆циклоалкила;

15

Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую, гетероароматическую или ароматическую группу;

каждый R¹ независимо представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶ представляет собой гетероцикл, R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

20

R² представляет собой R^a;

каждый R⁴ независимо представляет собой оксо, C₃₋₆гетероцикл или R^e;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R^a, C₁₋₁₀алифатическую, C₁₋₁₀галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую, C₃₋₆гетероциклическую или C₃₋₁₀спирогетероциклическую группу;

25

R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил, замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂;

30

R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₃₋₆циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, или C₅₋₁₀ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e;

35

R^d независимо в каждом случае 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} гетероциклическую группу, 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} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e ;

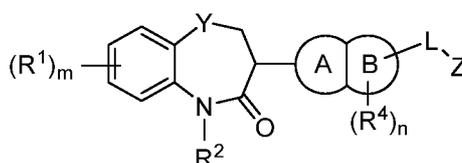
R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-10} гетероарил или $-OR^a$; и

R^f независимо в каждом случае представляет собой –алкилфосфат, R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{3-10} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

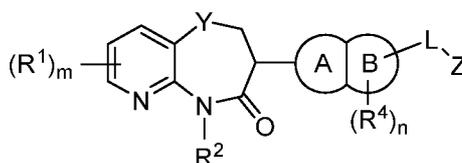
n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, соответствующее формуле



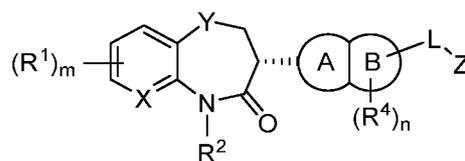
Формула IA.

3. Соединение по п. 1, соответствующее формуле



Формула IB.

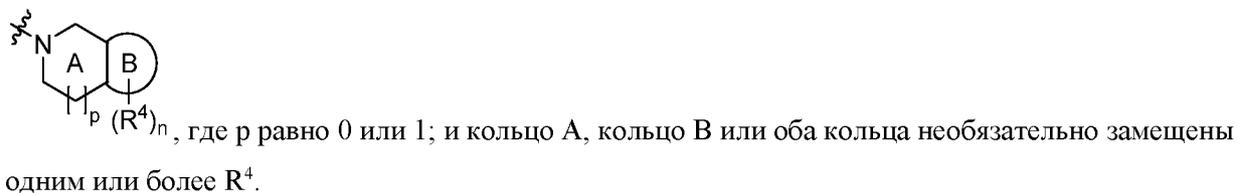
4. Соединение по п. 1, соответствующее формуле



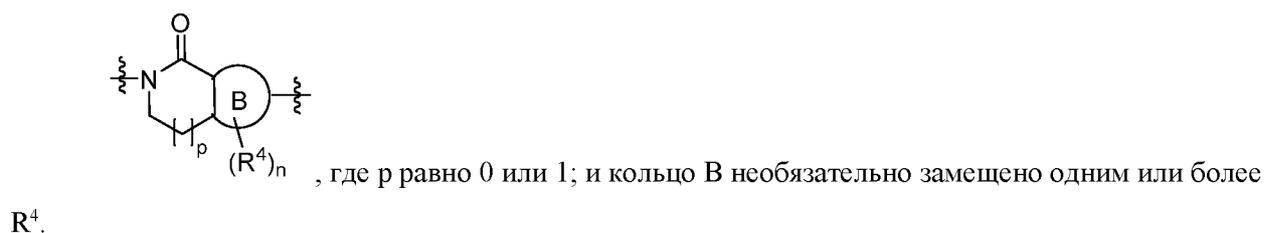
Формула IC.

5. Соединение по п. 1, где кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один или два кольцевых атома азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод.

5 6. Соединение по п. 1, где кольцевая система, обозначаемая

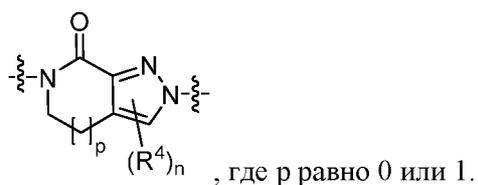


10 7. Соединение по п. 1, где кольцевая система, обозначаемая



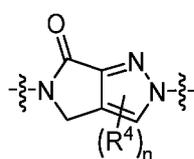
15

8. Соединение по п. 1, где кольцевая система, обозначаемая

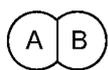


20

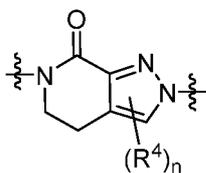
9. Соединение по п. 1, где кольцевая система, обозначаемая



10. Соединение по п. 1, где кольцевая система, обозначаемая

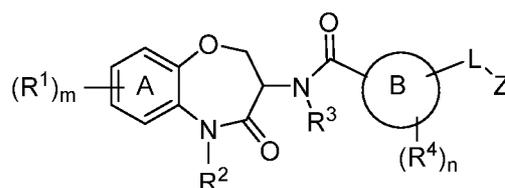


, имеет формулу



5

11. Соединение по п. 1, соответствующее формуле



ID,

где кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один или два кольцевых атома азота, а остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

10

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

Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую или ароматическую группу;

15

каждый R¹ независимо представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶ представляет собой гетероцикл, R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² представляет собой R^a;

R³ вместе с фрагментом -N-C(O)-, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образует 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом

20

В;

каждый R⁴ независимо представляет собой R^c;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R^a, C₁₋₁₀алифатическую, C₁₋₁₀галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую, C₃₋₆гетероциклическую или C₃₋₁₀спирогетероциклическую группу;

25

R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил, замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂;

30

R^c независимо в каждом случае 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 в каждом случае представляет собой H; C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e или C_{3-9} гетероциклом; C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e ; C_{3-6} гетероциклическую группу, 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} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e ;

R^e независимо в каждом случае 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 в каждом случае представляет собой –алкилфосфат, R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R^e , или C_{3-10} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где Y представляет собой O.

13. Соединение по любому из пп. 1-11, где кольцо В представляет собой пиразолил или пиридинил.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, где:

кольцо В представляет собой пиридинил или пиразолил;

L представляет собой гетероатом или C_{1-10} алифатическую группу;

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

каждый R^1 представляет собой гетероцикл или C_{1-10} алифатическую группу;

R^2 представляет собой H или C_{1-10} алифатическую группу;

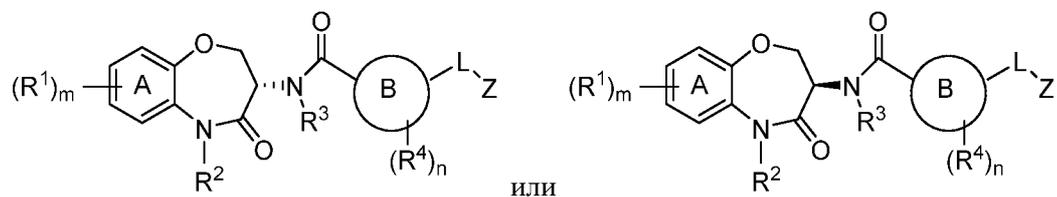
$R^3 R^3$ вместе с фрагментом $-N-C(O)-$, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образует 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом В;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген или C_{1-10} алифатическую группу;

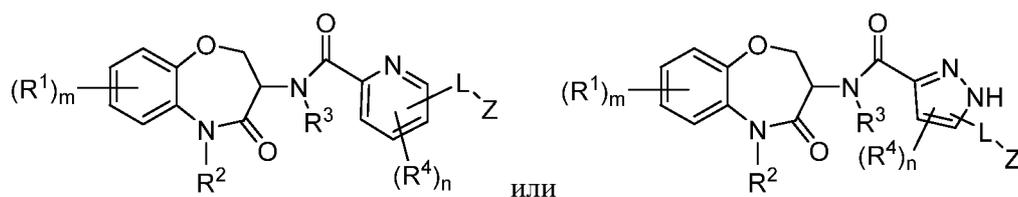
m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2.

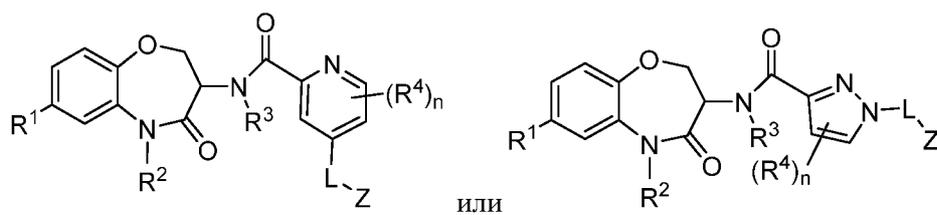
15. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-11, которое имеет формулу



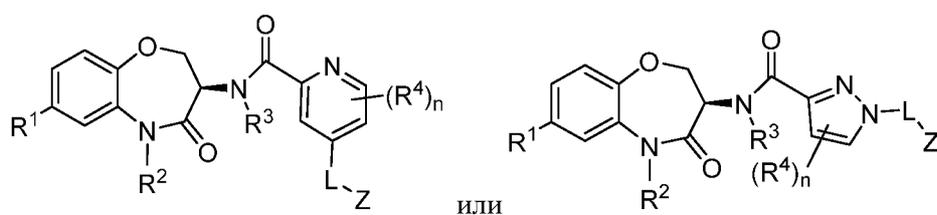
16. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-11, которое имеет формулу:



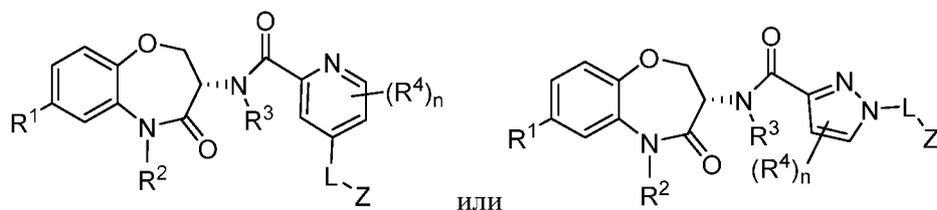
17. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-11, которое имеет формулу:



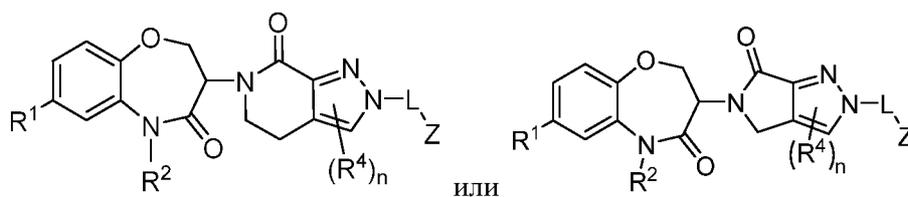
18. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 5-11, которое имеет формулу:



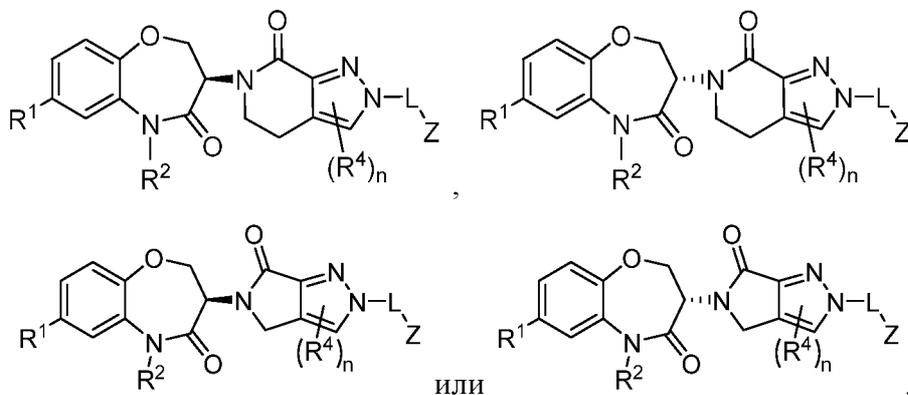
19. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-11, которое имеет формулу:



20. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-11, которое имеет формулу



21. Соединение по п. 20, которое имеет формулу



22. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^2 представляет собой H или C_{1-6} -алкил.

23. Соединение по п. 22, где R^2 представляет собой метил.

24. Соединение по любому из пп. 1-11, где каждый R^4 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} -алкил.

25. Соединение по п. 24, где каждый R^4 независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

26. Соединение по п. 24, где n равно 0 или 1.

27. Соединение по любому из пп. 1-11, где L представляет собой C_{1-6} -алкил.

28. Соединение по п. 27, где L представляет собой $-CH_2-$.

29. Соединение по любому из пп. 1-11, где Z представляет собой арил или C_3 -циклоалкил.

30. Соединение по п. 21, где:



каждый R^5 независимо представляет собой R^6 ; и
 q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

- 5 31. Соединение по п. 22, где каждый R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил.
32. Соединение по п. 23, где каждый R^5 независимо представляет собой метил или фтор.
- 10 33. Соединение по п. 31, где n равно 0, 1 или 2.
34. Соединение по п. 29, где Z представляет собой циклобутил или циклопентил.
- 15 35. Соединение по любому из пп. 1-11, где Z представляет собой C_{1-6} алкил.
36. Соединение по п. 35, где Z представляет собой метил.
37. Соединение по любому из пп. 1-11, где Z представляет собой гетероарил.
- 20 38. Соединение по п. 37, где Z представляет собой пиридинил.
39. Соединение по любому из пп. 1-11, где 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, бензил, (6-метилпиридин-2-ил)метил или (6-фторпиридин-2-ил)метил.
- 25 40. Соединение по любому из пп. 1-11, где 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 $-OH$, 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 $-OC(O)(CHR^9)_2CO_2H$;
 $-OC(O)-R^8$ является производным аминокислоты, где фрагмент $-OC(O)-$ в $-OC(O)-R^8$ соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а R^8 содержит $-N(R^{10})_2$ или азотсодержащий неароматический гетероциклил, где R^{10} представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты; и
каждый R^9 независимо представляет собой H или $-O$ -ацил.
- 30
- 35

41. Соединение по п. 40, где аминокислота представляет собой природную аминокислоту.

42. Соединение по п. 41, где 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.

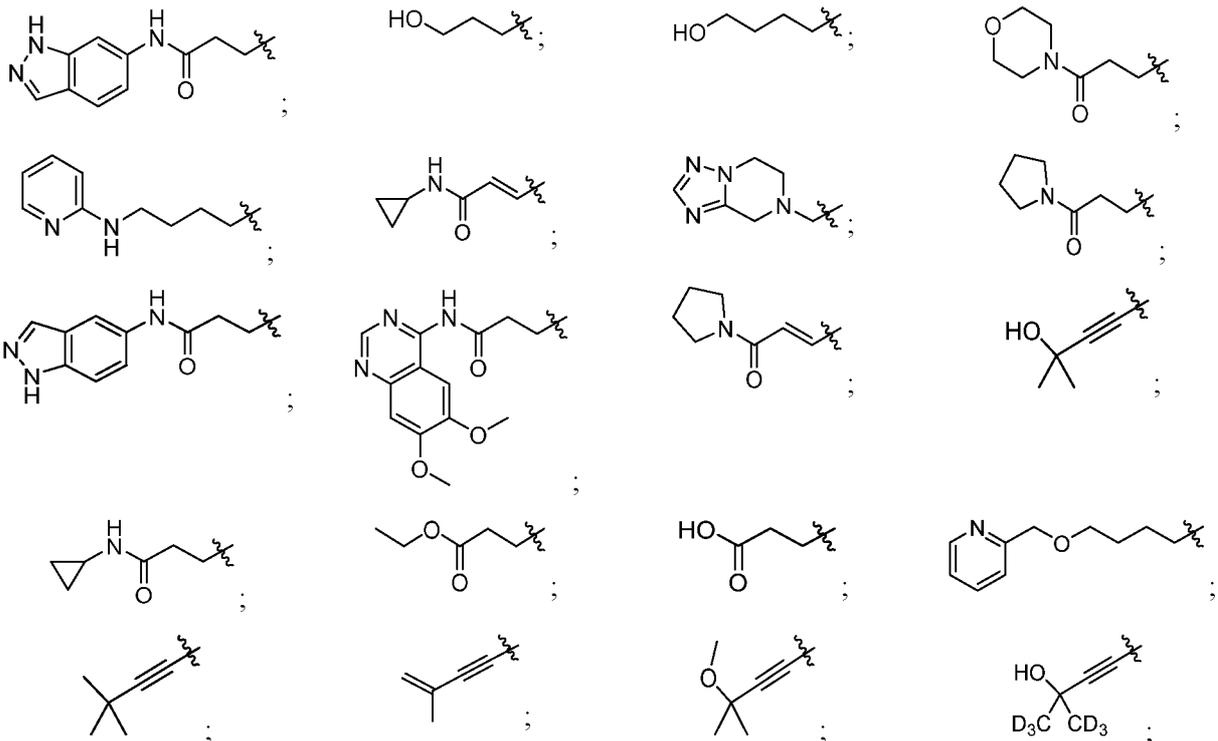
43. Соединение по любому из пп. 1-11, где по меньшей мере один R^1 представляет собой 8-12-членный спирогетероцикл.

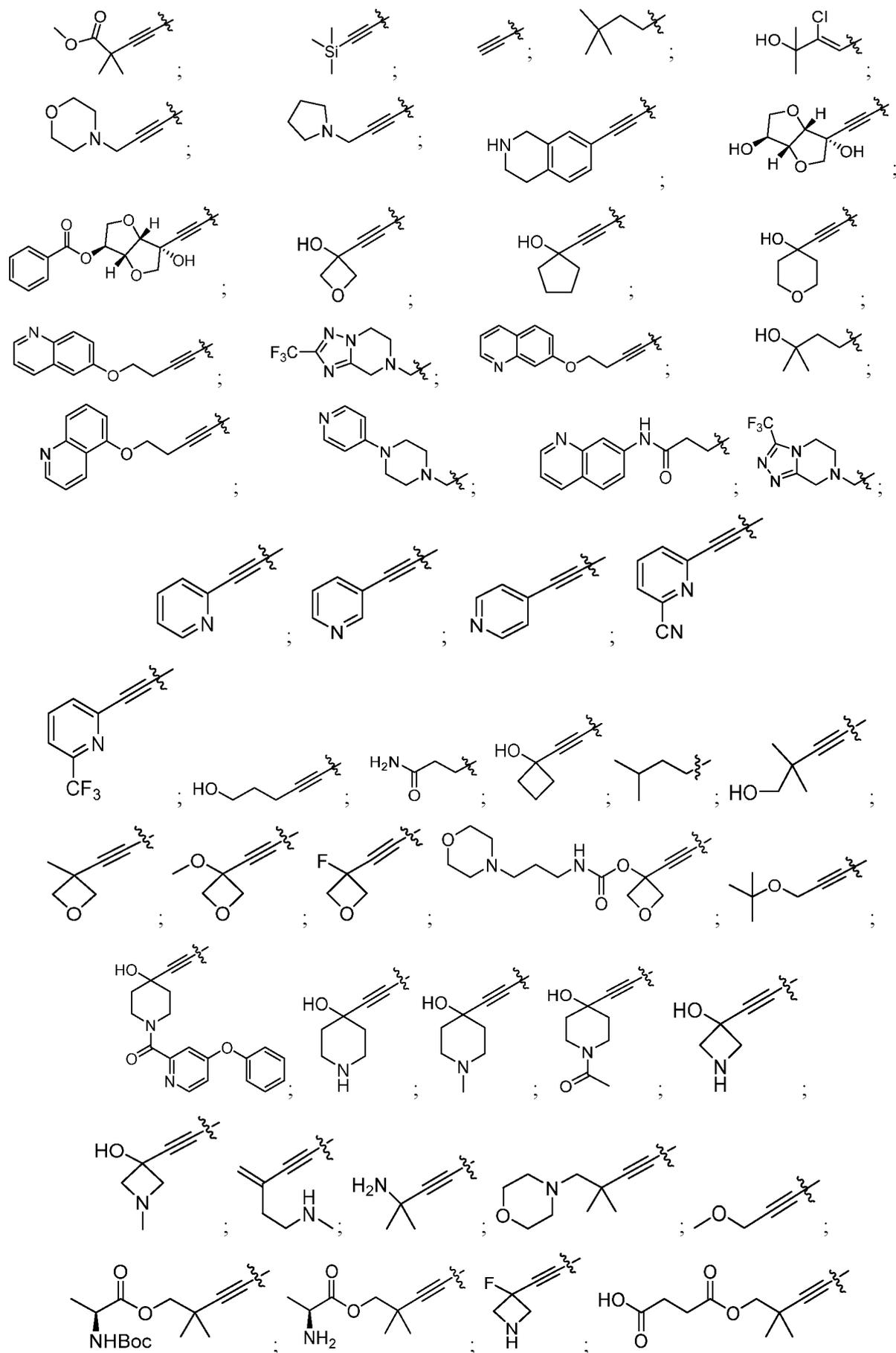
44. Соединение по любому из пп. 1-11, где по меньшей мере один R^1 представляет собой C_{1-10} алкин.

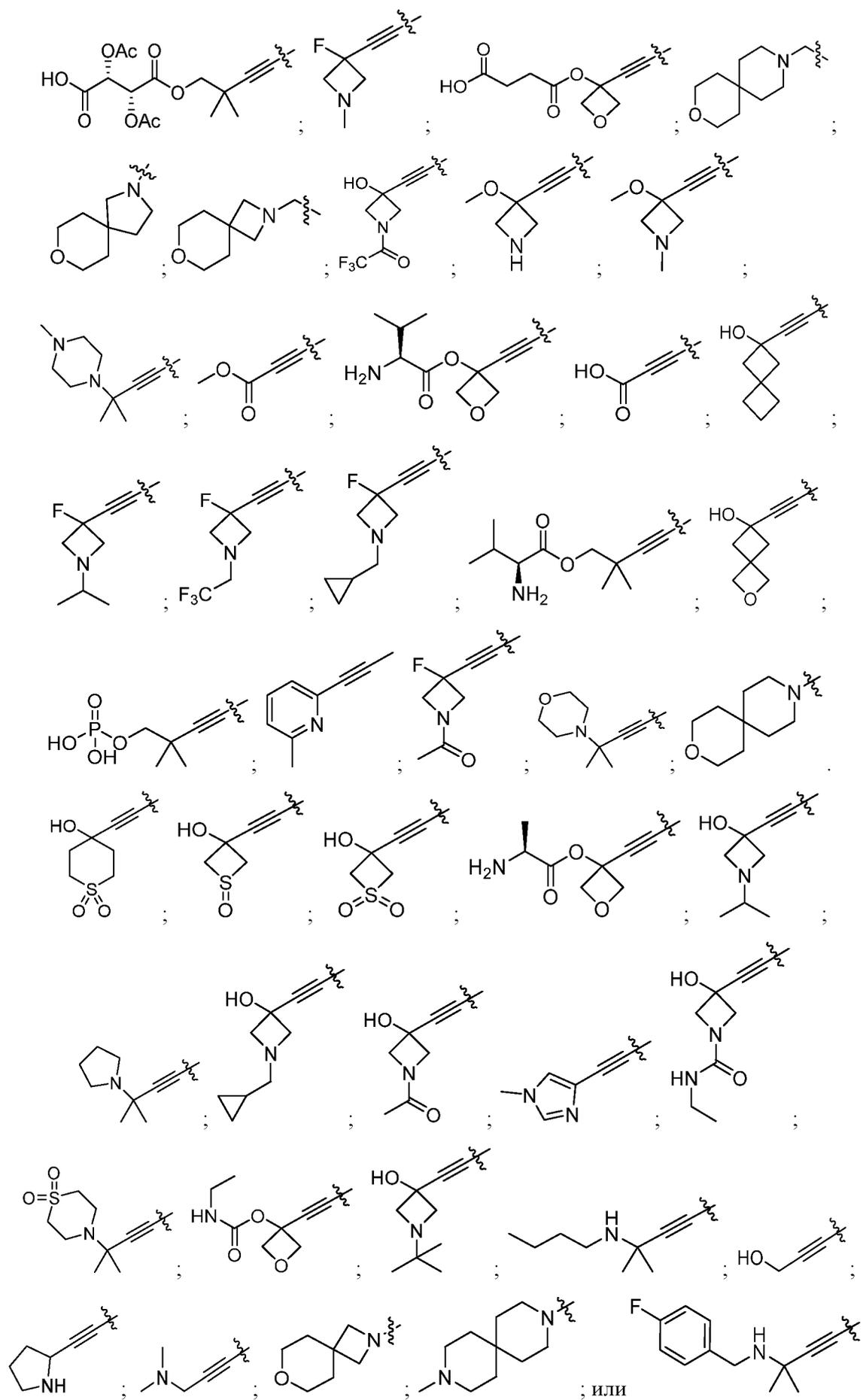
45. Соединение по п. 44, где C_{1-10} алкин имеет один или два заместителя, и один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или фосфат.

46. Соединение по п. 44, где по меньшей мере один R^1 представляет собой C_{1-10} алкин, замещенный одним или двумя заместителями, и один заместитель представляет собой $-OC(O)-R^8$.

47. Соединение по любому из пп. 1-11, где по меньшей мере один R^1 выбран из любого из следующих:







48. Соединение по любому из пп. 1-11, которое выбрано из

I-1: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-2: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-3: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-4: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-5: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-6: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-7: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-(трет-бутоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-8: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-9: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-10: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-11: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-12: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-13: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-14: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-15: (S)-6-((3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)этинил)пиколинонитрила;

I-16: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4Н)-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-17: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-18: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5Н)-она;

I-19: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-20: (3S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-21: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-22: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она; и

I-23: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

49. Соединение, выбранное из:

I-1: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-2: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-3: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-4: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-4-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-5: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-3-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-6: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-7: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-(трет-бутоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-8: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-9: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-10: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-11: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-12: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-13: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-14: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-15: (S)-6-((3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-8-ил)этинил)пиколинонитрила;

I-16: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-17: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-18: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-19: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

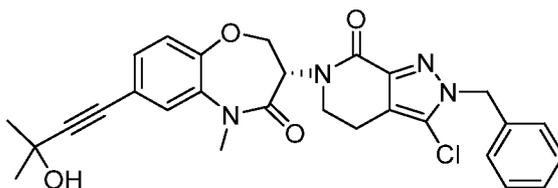
I-20: (3S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-21: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она;

I-22: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-5-метил-8-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она; и

I-23: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она.

50. Соединение, имеющее формулу



5

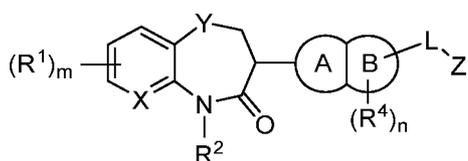
51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-44 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, терапевтический агент или их комбинации.

10 52. Способ, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-49 или композиции по п. 51.

15 53. Способ, включающий приведение взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) в контакт с соединением по любому из пп. 1-44 или фармацевтической композицией по пп. 45-46.

20 54. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение; где указанный субъект имеет, или у него подозревают наличие или развитие заболевания, где указанное заболевание представляет собой заболевание, связанное с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1).

25 55. Способ, включающий: обеспечение соединения, имеющего формулу I

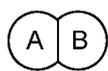


Формула I

где X представляет собой C или N;

Y выбран из O, S и CH₂;

5 кольцевая система, обозначаемая



, представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный в
кольце A, кольце B или в обоих кольцах одной или более группами R⁴;

L представляет собой двухвалентный фрагмент, выбранный из R^a, гетероатома; -CH₂-, -
CH₂CH₂- или C₃₋₆циклоалкила;

10 Z представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу Z представляет собой C<sub>1-
10</sub>алифатическую, гетероароматическую или ароматическую группу;

каждый R¹ независимо представляет собой галоген, -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где
линкер представляет собой связь или R^a, при условии, что R^a не представляет собой H или D, и R⁶
представляет собой гетероцикл, R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂;

15 R² представляет собой R^a;

каждый R⁴ независимо представляет собой оксо, C₃₋₆гетероцикл или R^e;

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением
вариантов осуществления, где L представляет собой R^a, C₁₋₁₀алифатическую, C<sub>1-
10</sub>галогеналифатическую, C₅₋₁₀ароматическую, C₃₋₆гетероциклическую или C<sub>3-
10</sub>спирогетероциклическую группу;

20 R^b независимо в каждом случае 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)C₁₋₁₀алкил,
замещенный одним или двумя NR^dR^d, карбоксилем или их комбинацией, и
необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-
25 ацилом или -C(O)NH₂;

R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀алкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₂₋₁₀алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e,
C₂₋₁₀алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, C₃₋₆циклоалкил, который
может быть замещен 1, 2 или 3 R^e, или C₅₋₁₀ароматическую группу, которая может быть
30 замещена 1, 2 или 3 R^e;

R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C₁₋₆алкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e или C₃₋₉гетероциклом; C₃₋₆циклоалкил, который может
быть замещен 1, 2 или 3 R^e; C₃₋₆гетероциклическую группу, которая может быть
замещена 1, 2 или 3 R^e; C₅₋₁₀арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^b; C<sub>5-
35 10</sub>гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e; или две группы R^d вместе со

связанным с ними атомом азота образуют C₃₋₉гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e, или C₅₋₁₀гетероарил, который может быть замещен одним или более R^e;

R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил, C₅₋₁₀гетероарил или -OR^a; и

R^f независимо в каждом случае представляет собой –алкилфосфат, R^a, R^b или R^e, или две группы R^f вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C₂₋₆алкенильную группу, C₃₋₆циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R^e, или C₃₋₁₀гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R^e или ацилом;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1 или 2; и введение указанного соединения субъекту, имеющему заболевание, связанное с воспалением, некроптозом или и тем, и другим.

57. Способ по п. 55, где заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

58. Способ по п. 55, где заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.

56. Способ по п. 55, где заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное нарушение.

57. Способ по п. 38, где заболевание представляет собой нарушение, обусловленное старением.

58. Способ по п. 55, где заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, рассеянного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, пыльцевых аллергий, обратимой обструктивной болезни дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, врожденной астмы, приобретенной астмы, пылевой астмы, хронической или трудноизлечимой астмы, поздней астмы и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, болезни телец Леви, диабетической нейропатии, полиглутаминовых (полиQ) заболеваний, болезни Фара, болезни Менкеса, болезни Вильсона, прионного заболевания, деструктивных костных

нарушений, таких как заболевание, связанное с резорбцией костей, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; доброкачественной опухоли, пролиферативных нарушений, воспалительных и гиперпролиферативных кожных нарушений, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, дерматита, многоформной эритемы, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, периодонта, альвеолярного отростка, цемента зуба, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротических отеков, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, ожирения, эозинофильного фасциита, акне, очаговой алопеции, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, дерматита, болезни Бехчета, увеита, связанного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, пузырчатки глаз, язвы Мурена, склерита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, гематологических нарушений, гемобластозов, лимфом, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), ДВКЛ, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфолейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмоцитомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, нарушений, опосредованных IL-1, нарушений, опосредованных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования и устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как младенческие гемангиомы; сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язв желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита NOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомной болезни накопления, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии,

болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной

5 кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных нарушений, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейронального цероидного липофусциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона,

10 болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией и цитомегаловирусным ретинитом, например, связанных нейрокогнитивных нарушений или деменции, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и кардиологических заболеваний, таких как ишемия-реперфузия; аллергий, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких, гломерулонефрита, эритематоза,

15 хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, вызванной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, заболевания β -клеток поджелудочной железы; заболеваний, характеризующихся выраженной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидного

20 спондилита, подагрического артрита, псориазического артрита и других состояний, относящихся к артритам, церебральной малярии, хронической воспалительной болезни легких, силикоза, легочного саркоидоза, пневмофиброза, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгий вследствие инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, жара, гриппа, хронического

25 миелогенного лейкоза; ангиогенных нарушений, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию вирусом гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, САК (СПИД-ассоциированный комплекс) или злокачественное новообразование, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемического инсульта, органной гипоксии,

30 сосудистой гиперплазии, реперфузионного повреждения сердца и почек, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, вульгарной пузырчатки,

35 аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, вульгарной лейкодермии, фотоаллергической реакции, ишемически-реперфузионного повреждения, ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов, относящихся к паркинсонизму-плюс, лобно-височной деменции,

внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного синдрома, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферических нейропатий, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующих заболеваний,

5 системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургического вмешательства, острой почечной недостаточности (ОПН), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС),

10 ОРДС в результате COVID-19, постинфекционных аутоиммунных заболеваний, ревматизма, постинфекционного гломерулонефрита, системного склероза, нарушения мозгового кровообращения (НМК), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита гена незаменимого модулятора F-каппа-B (также известного как ИКК-гамма или ИККG)), злокачественных новообразований солидных органов, лизосомных болезней

15 накопления, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения почки, катаракты, сидероза, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, отслойки сетчатки, возрастной дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, вызванного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС (липополисахаридом), инфекционной

20 энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионарного энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионарного илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни Беста, вителлиформной

25 макулодистрофии взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, колбочко-палочковой дистрофии, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни Беста, вителлиформной макулодистрофии

30 взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, оптических нейропатий, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемической оптической нейропатии (например, связанной или не связанной с артериитом передней ишемической нейропатии и задней ишемической оптической нейропатии), компрессионной оптической нейропатии, инфильтративной оптической нейропатии, травматической оптической нейропатии,

35 митохондриальной оптической нейропатии (например, оптической нейропатии Лебера), нутритивной оптической нейропатии, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельдта-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного

спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатального поражения головного мозга, субклинического поражения головного мозга, повреждения спинного мозга, гипоксически-ишемического поражения головного мозга, церебральной ишемии, очаговой церебральной ишемии, глобальной церебральной ишемии и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины,

5 вызванного раствором для перитонеального диализа (РПД) и связанными с ПД побочными действиями, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, окклюзии, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, нефропатии с отложением иммунных комплексов, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоклеточного рака, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой

10 системы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечника, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака

15 ЦНС, опухолей головного мозга (например, карциномы головного мозга, глиомы, анапластической олигодендроглиомы, мультиформной глиобластомы взрослых и анапластической астроцитомы взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластом, нейробластом, перитонеальных выпотов, злокачественных плевральных выпотов, мезотелиом, опухолей Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, карциномы желудка,

20 карциномы яичника, карциномы прямой кишки, карциномы предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, карциномы легкого, карциномы влагалища, карциномы шейки матки, карциномы яичка, карциномы мочеполового тракта, карциномы пищевода, карциномы гортани, карциномы кожи, карциномы кости, карциномы щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы,

25 эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, карциномы ободочной кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитом, миксоидной карциномы, круглоклеточной карциномы, плоскоклеточных карцином, плоскоклеточных карцином пищевода, карцином полости рта, рака вульвы, раковых заболеваний

30 коры надпочечников, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующих опухолей и лейкоза, респираторных вирусных инфекций, таких как вирус гриппа, риновирус, короновирин, вирус парагриппа, РС (респираторно-синцитиальный)-вирус, аденовирус, реовирус и т. п.), опоясывающего лишая, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериальных инфекционных заболеваний, таких как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, МРЗС (метициллин-

35 резистентный золотистый стафилококк), *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, хондродисплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекции печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного гипоксией, вирусного

гепатита В, гепатита ни А, ни В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсического действия ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, печеночной недостаточности с поздним началом, обострения хронической печеночной недостаточности, хронических заболеваний почек, поражения/повреждения почек, поражения/повреждения почек, вызванного нефритом, поражения/повреждения почек, вызванного трансплантацией почки, поражения/повреждения почек, вызванного хирургическим вмешательством, поражения/повреждения почек, вызванного введением нефротоксичных лекарственных средств, усилением химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекцией, инфекцией HCMV (цитомегаловирус человека), СПИДом, раком, сенильной деменцией, травмой, хронической бактериальной инфекцией, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старением, гипобаропатией, заболевания, вызванного высвобождением гистамина или лейкотриена C4, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарственным средством или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, резорбции костной ткани, остеолитического поражения костей, лечения после травматической хирургической операции на кости, лечения после операции по эндопротезированию сустава, лечения после костной пластики, лечения после стоматологической хирургической операции, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака кости, нестабильной атеросклеротической бляшки, нарушения, окклюзионного заболевания, стеноза, заболеваний коронарных артерий, заболеваний периферических артерий, окклюзии артерий, образования аневризм, посттравматического образования аневризм, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунной ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимото, миастении гравис, болезней холодových и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.