

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292502** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.06

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ RIP1K

(31) 63/004,404

(32) 2020.04.02

(33) US

(86) PCT/US2021/025598

(87) WO 2021/203011 2021.10.07

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

(72) Изобретатель:

**Дарвиш Ихаб, Ло Чжушоу, Тейлор
Ванесса (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.**
(RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения ингибитора киназы, взаимодействующего с рецептором белка-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. 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

202292502

202292502

A1

ИНГИБИТОРЫ RIP1K

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании более ранней даты подачи
5 предварительной заявки США № 63/004404, поданной 2 апреля 2020 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам получения и применения
указанных соединений, например, для ингибирования взаимодействующей с рецептором
10 протеинкиназы-1 («RIP1»), и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

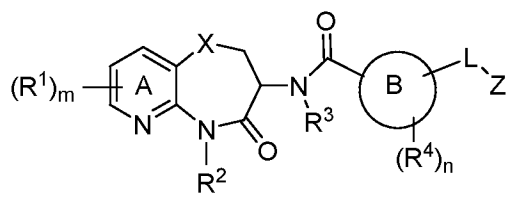
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа-1 (называемая в настоящем документе
«RIP1») принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных протеинкиназ и представляет собой
15 серин-треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета.
RIP1 играет центральную роль в регуляции передачи клеточных сигналов, и была установлена
связь между ее ролью в программируемой клеточной гибели и различными воспалительными
заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и другие заболевания
и/или состояния, связанные с воспалением и/или некроптической гибелью клеток.

20

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе раскрыты соединения согласно Формуле I



где кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;

25 X представляет собой CH₂ или O;

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

Z представляет собой C₁₋₁₀ алифатическую группу (такую как C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀
алкинил, C₃₋₆ циклоалкил); арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен
30 одной или несколькими группами R⁵;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -NR^dR^d, где две группы R^d вместе с
атомом азота, связанным с ними, образуют гетероциклическую группу C₃₋₁₀; -C≡CH или группу -
линкер-R⁶, где линкер представляет собой двухвалентный C₁₋₁₀ алифатический фрагмент (такой
как C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил) или C₁₋₁₀ циклоалифатический фрагмент, и R⁶

35 представляет собой R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂; C₅₋₁₀ ароматический или C₃₋₆ гетероциклический

фрагмент, причем каждый линкер необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, R^a или обоими;

R^2 и R^3 независимо представляют собой R^a . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород или C_{1-10} алифатическую группу, такую как H или C_{1-6} алкил, и в некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как CH_3 или CD_3 ;

R^4 и R^5 независимо представляют собой в каждом случае R^e ;

R^a независимо в каждом случае представляет собой водород, 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;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^eR^e, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c или -C(O)NR^eR^e;

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

R^d представляет собой C_{1-9} алифатическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами R^a , R^b и/или R^e ;

R^e независимо для каждого случая представляет собой оксо (=O), -OR^a, N(R^a)₂, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гетероалкил, C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^e объединяются с образованием C_{3-10} гетероциклической группы с атомом азота, с которым связаны указанные две группы R^e ;

m равен 1-4; и

n равен 0, 1 или 2.

Вышеупомянутые и другие объекты, особенности и преимущества настоящего изобретения станут более очевидными из следующего подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Обзор терминов

Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего 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 A или B» означает «включающий A, B или A и B», без исключения дополнительных элементов. Все ссылки, включая патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

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 «примерно». Соответственно, если явным или неявным образом не указано иное, приведенные численные параметры являются

5 приблизительными и могут зависеть от искомым желаемых свойств и/или пределов обнаружения при стандартных условиях/методах испытаний. Когда речь прямо и недвусмысленно идет об отличии вариантов реализации от обсуждаемого уровня техники, числа в вариантах реализации не являются приблизительными, если только в явном виде не указано слово «примерно».

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем

10 документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что при реализации или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы способы и материалы, схожие с описанными в настоящем документе или эквивалентные им, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют

15 ограничительного характера.

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.

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 реализации группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если однозначно не определены как

20 «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 реализации заместитель может быть или не быть однозначно определен как замещенный, но все же предполагается, что он является необязательно замещенным. Например, «алифатический» или

25 «циклический» фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но «незамещенный алифатический» или «незамещенный циклический» фрагмент не является замещенным.

«Заместители» или «группы заместителей» 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,

35 пергалогеналкил, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰,

$-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ и $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, где R^{60} представляет 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 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_{1-3} алкилом; и каждый M^+ представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый M^+ независимо в каждом случае представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$ (нижний индекс «0,5» означает, например, что один из противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла может быть ионизированной формой соединения согласно настоящему изобретению, а другой - типичным противоионом, таким как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла). В качестве конкретных примеров $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ включает $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -алкил, $-\text{NH}$ -пирролидин-3-ил, N -пирролидинил, N -пиперазинил, 4*N*-метил-пиперазин-1-ил, N -морфолинил и тому подобные. Любые два атома водорода на одном углероде также могут быть заменены, например, на $=\text{O}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{N}-\text{OR}^{70}$, $=\text{N}_2$ или $=\text{S}$.

Замещающими группами для замены атомов водорода на ненасыщенные атомы углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, являются, если не указано иное, $-\text{R}^{60}$, галоген, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$, пергалогеналкил, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ и $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ определены ранее. В независимом варианте реализации заместители не представляют собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$ или $-\text{S}^-\text{M}^+$.

Замещающими группами для замены атомов водорода на атомы азота в группах, содержащих такие атомы азота, являются, если не указано иное, $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$, пергалогеналкил, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$,

$-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$,
 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ и $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ определены ранее.

В одном из вариантов реализации 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.

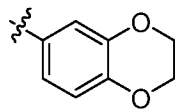
Кроме того, в вариантах реализации, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, вложенность таких замещенных заместителей ограничена тремя, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащих первую группу, которая является заместителем второй группы, которая сама является заместителем третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не являются замещенными.

Любая группа или фрагмент, определенные в настоящем документе, могут быть связаны с любой другой частью раскрытой структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно специалисту в данной области техники, например, путем 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.

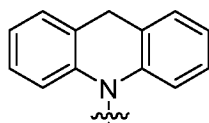
«Ацил» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил). Примеры ацильных фрагментов включают, не ограничиваясь перечисленным, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})$ циклоалкил, $-\text{C}(\text{O})$ алкенил, $-\text{C}(\text{O})$ циклоалкенил, $-\text{C}(\text{O})$ арил, $-\text{C}(\text{O})$ гетероарил или $-\text{C}(\text{O})$ гетероцикл. Конкретные примеры включают $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Et}$ или $-\text{C}(\text{O})$ 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

фенил, пиридинил или пиазолил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиазолпиридинил), то есть, по меньшей мере одно кольцо, и необязательно несколько конденсированных колец имеют непрерывную делокализованную π -электронную систему. Обычно количество π -электронов вне
5 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



кольцевой системы. Например, . Ароматическая группа или фрагмент могут
10 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.

15 «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-тетрагидрохинолин, бензодиоксол и т.п.). Если какая-либо часть ароматического кольца содержит гетероатом, группа является гетероарильной, а не арильной. Арильные группы могут
20 быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

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

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

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

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

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

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

«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
35 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. Примеры циклоалифатических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

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

«Галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных фрагментов включают $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$.

«Гетероалифатический» относится к алифатическому соединению или группе, 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.

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). Гетероарильная группа может содержать одно или более неароматических колец, слитых с ароматическим фрагментом, и такие гетероарильные группы могут быть соединены с остальной частью молекулы через ароматическое или неароматическое кольцо.

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.

«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. Гетероциклильный фрагмент может представлять собой 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 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, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-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 гетероциклических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

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

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

«Фосфат» относится к группе $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$; $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил; $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил; $-\text{O}$ -арилалкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, где M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Фосфоноксиалкил

относится к группе –алкилфосфат, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, или ее соли, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, и (((диалкоксифосфорил)окси)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфонооксикальевой группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$.

5 «Фосфонат» относится к группе $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$; $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил; $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил; или $-\text{O}$ -арилалкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, и M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ представляет собой положительно заряженный противоион и может представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой
10 как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Фосфоноалкил относится к группе –алкилфосфонат, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, и (((диалкоксифосфорил)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$.

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

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу,
20 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.

25 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
30 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,
35 поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин Е 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.

«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 состава. Примеры адьювантов 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.

«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 составы, подходящие для доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов в фармацевтических целях.

Как правило, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные 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 pH-буферные агенты, и т.п., например, ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными различных органических и неорганических противоионов, известных специалистам в данной области 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 кислотно-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, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, 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, S. M. Berge, *et al.*, «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в данный документ посредством ссылки.) В конкретных раскрытых вариантах реализации соединения могут представлять собой формиатную, трифторацетатную, гидрохлоридную или натриевую соль.

«Эффективное количество» по отношению к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточной для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В частных вариантах реализации «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, C₁₋₆алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты-пролекарства включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как $\text{-CH}_2\text{-O-P(O)(OR')}_2$ или его соль, где R' представляет собой H или C₁₋₆алкил. 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 алкиламиды (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов реализации соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с обычными способами. Подробное обсуждение пролекарств представлено в источнике T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," том 14, 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. 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 реализации.

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

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

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

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

«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;

(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.

В контексте настоящего документа термины «заболевание» и «состояние» могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретное расстройство 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 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.

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

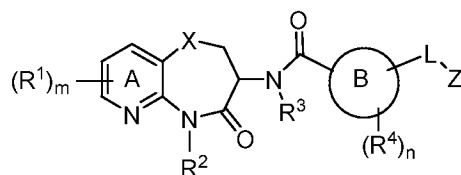
из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники будет ясно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, 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 конкретно охватываются соединениями согласно изобретению.

Как понятно специалистам в данной области техники, водород может присутствовать в любом из трех изотопов, а именно, в виде протия, дейтерия и трития. В некоторых вариантах реализации любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении, или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть обогащены дейтерием или тритием по сравнению с естественным содержанием таких изотопов. Таким образом, состав алкила включает соединения, обогащенные дейтерием относительно протия. Дейтерированная алкильная группа может иметь один или несколько атомов протия, замененных 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 $C_2D_xH_{5-x}$.

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 пригодны для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах реализации указанные соединения представляют собой селективные ингибиторы киназ. Например, иллюстративные соединения селективно ингибируют RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3, или как RIP2, так и RIP3. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может иметь структуру, соответствующую Формуле I



Формула I.

Специалисту в данной области будет понятно, что раскрытые в настоящем документе формулы включают в себя все гидраты, сольваты, физические формы, стереоизомеры, *N*-оксиды, таутомеры и пролекарства проиллюстрированных соединений.

В случае Формулы I:

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

Х представляет собой CH_2 или О;

5 L представляет собой гетероатом или R^a , при условии, что R^a не представляет собой водород;

Z представляет собой C_{1-10} алифатическую группу (такую как C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{3-6} циклоалкил); арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами R^5 ;

10 R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-\text{NR}^d\text{R}^d$, где две группы R^d вместе с атомом азота, связанным с ними, образуют C_{3-10} гетероциклическую группу; $-\text{C}\equiv\text{CH}$ или группу -линкер- R^6 , где линкер представляет собой двухвалентный C_{1-10} алифатический фрагмент (такой как C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил) или C_{1-10} циклоалифатический фрагмент, и R^6 представляет собой R^b , $-\text{C}(\text{R}^f)_3$ или $-\text{C}(\text{R}^f)=\text{C}(\text{R}^f)_2$; C_{5-10} ароматический или C_{3-6} гетероциклический фрагмент, причем каждый линкер необязательно замещен одним или несколькими атомами

15 галогена, R^a или обоими;

R^2 и R^3 независимо представляют собой R^a . В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород или C_{1-10} алифатическую группу, такую как H или C_{1-6} алкил, и в некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как CH_3 или CD_3 ;

R^4 и R^5 независимо представляют собой в каждом случае R^e ;

20 R^a независимо в каждом случае представляет собой водород, 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;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{OR}^e$, $-\text{SR}^e$, $-\text{NR}^e\text{R}^e$, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$;

25 R^e независимо представляет собой в каждом случае C_{1-10} алкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C_{2-10} алкенил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C_{2-10} алкинил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C_{3-6} циклоалкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e) или C_{5-10} ароматическую группу (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e);

30 R^d представляет собой C_{1-9} алифатическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами R^a , R^b и/или R^e ;

R^e независимо для каждого случая представляет собой оксо ($=\text{O}$), $-\text{OR}^a$, $\text{N}(\text{R}^a)_2$, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гетероалкил, C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^e объединяются с образованием C_{3-10} гетероциклической группы с атомом азота, с которым связаны указанные две группы R^e ;

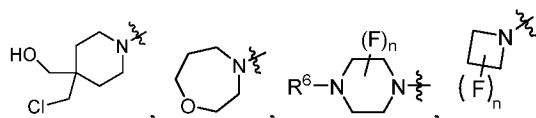
35 m равен 1-4; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации, когда R^1 представляет собой $-\text{NR}^d\text{R}^d$, где две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{3-10} гетероциклическую группу, причем

указанная C₃₋₁₀ гетероциклическая группа необязательно включает один, два или три дополнительных гетероатома, выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах реализации C₃₋₁₀ гетероциклическая группа замещена одной или несколькими группами R^e, которые объединяются вместе с образованием C₃₋₁₀ гетероциклической группы, и указанная C₃₋₁₀ гетероциклическая группа вместе с группой R^b может образовывать спироциклическую группу или мостиковую или немостиковую бициклическую группу.

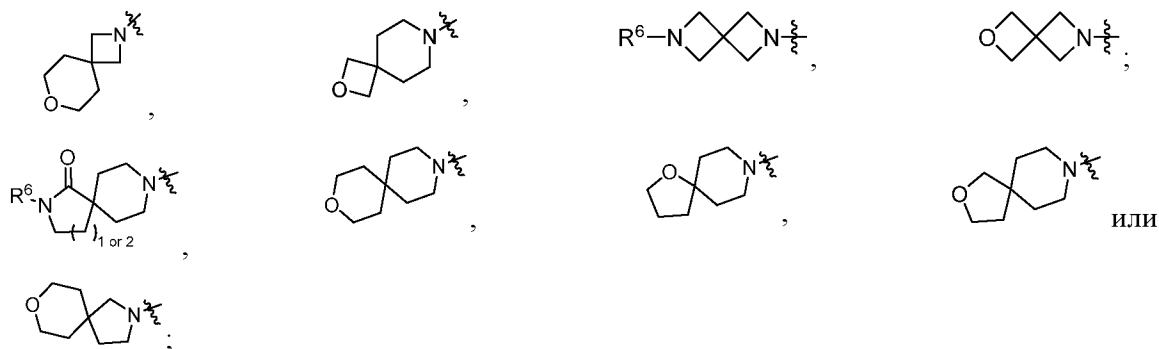
R¹ может быть расположен на любом подходящем атоме(-ах) углерода фенильного кольца А, например, в положении 1, 2, 3 или 4, как показано в Формуле I. В некоторых вариантах реализации один R¹ представляет собой R^a, где R^a представляет собой C₁₋₁₀ алкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил или децил), а второй R¹ представляет собой R^b, где R^b представляет собой галоген (например, Br, F, I или Cl) или -NR^dR^d, где две группы R^d вместе с атомом азота, связанным с ними, образуют C₄₋₉ гетероциклическую группу. В некоторых вариантах реализации C₄₋₉ гетероциклическая группа замещена одной или несколькими группами R^e и/или имеет один или несколько дополнительных гетероатомов в дополнение к атому азота, с которым связаны обе группы R^d. Некоторые варианты соединений содержат по меньшей мере одну группу R¹, которая представляет собой группу R^b, где R^b представляет собой -NR^dR^d, где (i) каждый R^d независимо представляет собой R^a или R^e; или (ii) две группы R^d вместе с атомом азота, связанным с ними, образуют C₄₋₉ гетероциклическую группу. В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой -NR^dR^d, где один R^d представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, а другой R^d представляет собой R^e, где R^e представляет собой C₁₋₆ галогеналкил. В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа содержит 1 или 2 гетероатома (включая атом азота R^b). Некоторые гетероциклические группы содержат атом азота группы R^b и либо атом кислорода, либо дополнительный атом азота. Гетероциклические группы в некоторых вариантах реализации соединений связаны с кольцом А фенильного кольца Формулы I через атом азота группы R^b. В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа замещена двумя группами R^e, где R^e независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₆ галогеналкил (например, -CH₂Cl) или C₁₋₆ гетероалкил (например, CH₂OH). Гетероциклические группы представляют собой 6-членные или 7-членные гетероциклические группы. В типичных вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой



где каждый n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, такое как 0, 1, 2, 3 или 4; и R⁶ выбран из водорода; алифатических групп, таких как C₁₋₁₀ алифатические группы; ароматических групп, таких как C₅₋₁₀ ароматические группы; или гетероалифатических групп, таких как C₁₋₁₀ гетероалифатические группы.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой R^b, где R^b представляет собой -NR^dR^d, и обе группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C₄₋₉ гетероциклическую группу, замещенную по меньшей мере двумя группами R^e, где две группы R^e

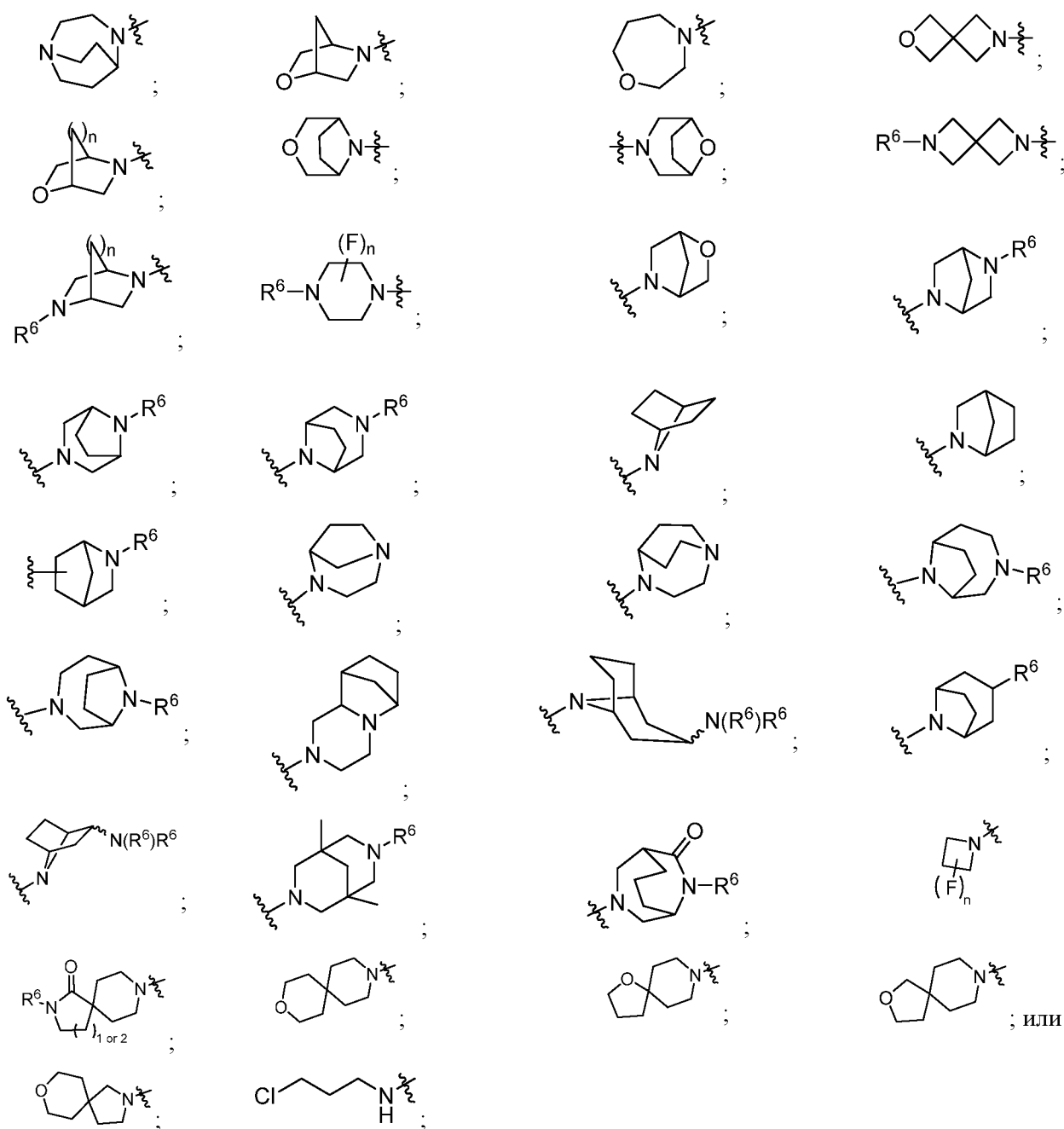
объединяются вместе, образуя C_{3-10} гетероциклическую группу с группой R^b , к которой они присоединены. В таких вариантах реализации две группы R^e могут объединяться, так что образуется бициклическая группа или спироциклическая группа (где одно кольцо бициклической группы или спироциклической группы обеспечено группой R^b , а другое кольцо бициклической группы или спироциклической группы обеспечено двумя группами R^e). В вариантах реализации, содержащих спироциклическую группу, каждое кольцо спироциклической группы может иметь одинаковое количество атомов или разное количество атомов. В конкретных вариантах реализации спироциклическая группа содержит по меньшей мере два кольца, где первое кольцо и второе кольцо спироциклической группы имеют разное количество атомов углерода, разное количество гетероатомов или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации два кольца спироциклической группы содержат одинаковое количество атомов углерода, одинаковое количество гетероатомов или и то, и другое. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо спироциклической группы содержит гетероатом в кольце, и гетероатом может быть одним и тем же в каждом кольце, или каждое кольцо спироциклической группы может иметь в кольце отличающийся гетероатом. Спироциклическая группа может содержать первое кольцо, связанное с атомом углерода кольца А фенильной группы, где первое кольцо имеет от 3 до 7 атомов, а второе кольцо имеет от 3 до 7 атомов. В некоторых вариантах реализации спироциклическая группа содержит по меньшей мере один атом кислорода в дополнение к атому азота группы R^b . Спироциклическая группа может содержать в общей сложности более 7 атомов в спироциклической системе, при этом конкретные варианты реализации включают в общей сложности 9 атомов в спироциклической системе. В типичных вариантах реализации R^b вместе с двумя группами R^e может образовывать следующие спироциклы:



где R^6 выбран из водорода; алифатические группы, такие как C_{1-10} алифатические группы; ароматические группы, такие как C_{5-10} ароматические группы; или гетероалифатические группы, такие как C_{1-10} гетероалифатические группы.

В качестве примера таких фрагментов в некоторых вариантах реализации R^1 выбран из



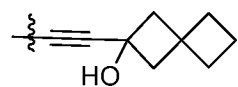
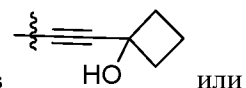


где каждый n независимо представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4, такое как 0, 1, 2, 3 или 4; и R^6 независимо выбран из водорода; алифатические группы, такие как C_{1-10} алифатические группы; ароматические группы, такие как C_{5-10} ароматические группы; или гетероалифатические группы, такие как C_{1-10} гетероалифатические группы.

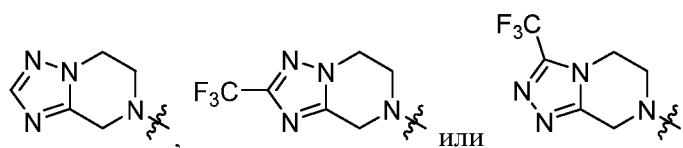
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой группу -линкер- R^6 , такую как C_{2-10} алкинильный фрагмент. Такие C_{2-10} алкинильные фрагменты могут быть линейными, разветвленными и/или циклическими и иметь один, два или три заместителя. Примеры заместителей включают циклоалкил и OH. В некоторых вариантах реализации один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, amino или фосфат, и/или в некоторых вариантах реализации один заместитель представляет собой $-OC(O)-R^8$. C_{2-10} алкин может содержать

5

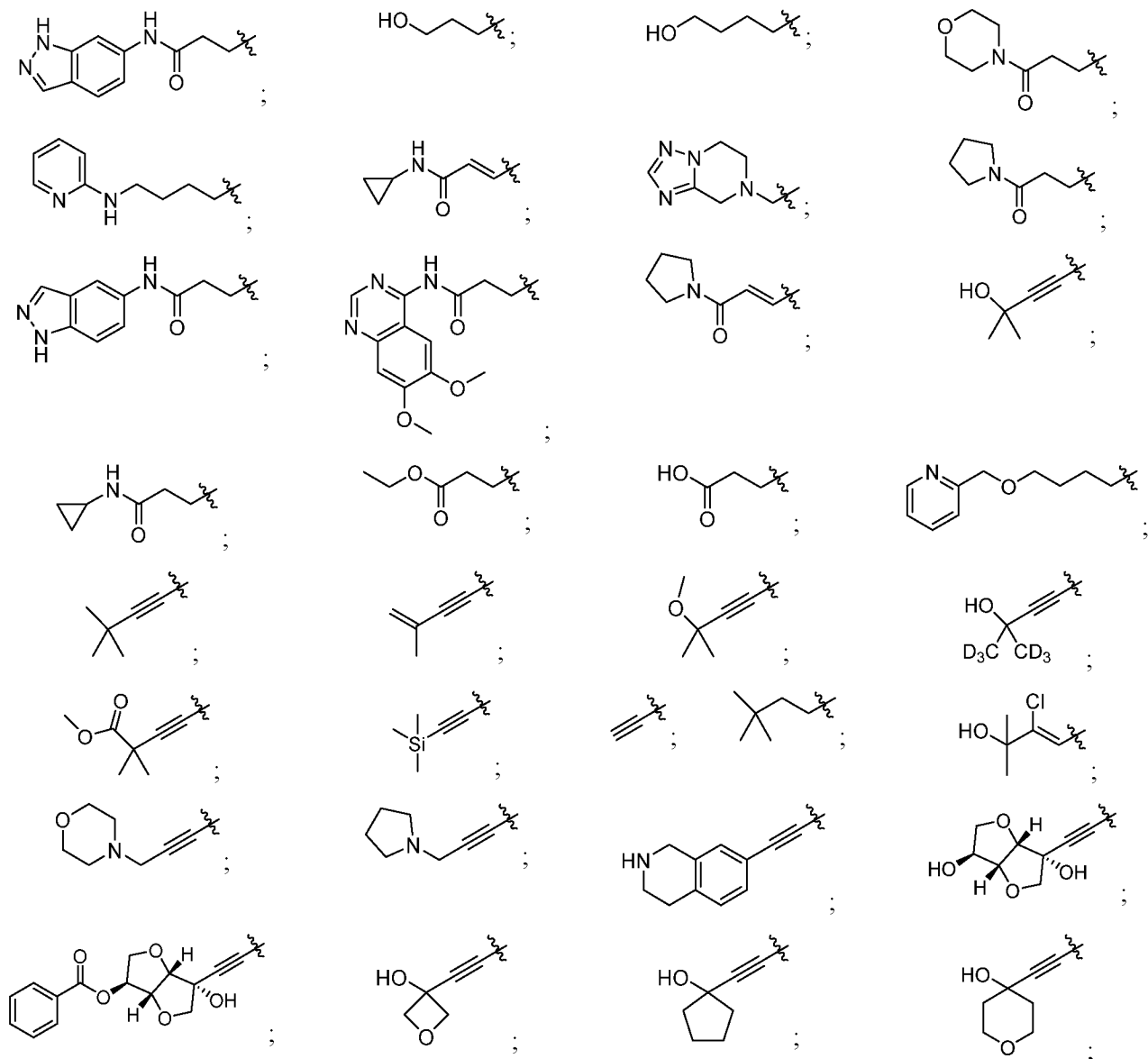
линейную и/или разветвленную часть и циклическую часть, например, как в

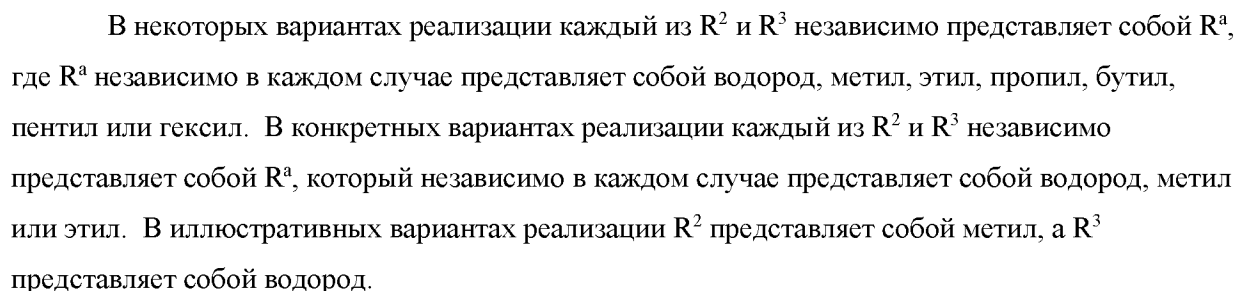


Некоторые соединения содержат линкер, который представляет собой группу C_1 и группу R^6 , которая представляет собой R^b , где R^b представляет собой $-NR^dR^d$, где один R^d представляет собой H, а другой R^d представляет собой пиридинил, или где обе группы R^d вместе с азотом, связанным с ним, образуют 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 реализации R^b представляет собой



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



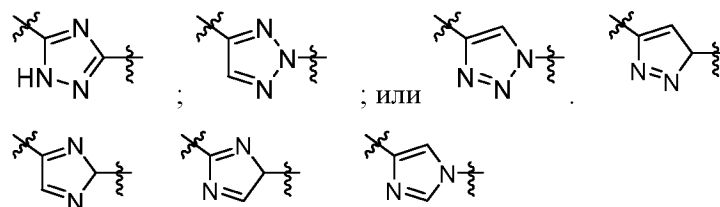


10 CH₂ или O.

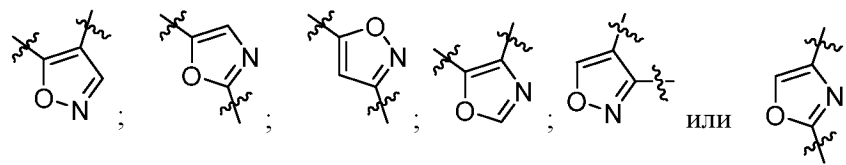
группы могут иметь структуру, соответствующую формуле $W-W^X_Z$, где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из C, -C(R^a)-, CH, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах реализации указанная 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, такой как имидазол или пиразол, оксазол или оксадиазол.

The image displays the chemical structures of four nucleobases, each with wavy lines indicating attachment points to a sugar-phosphate backbone:

- Adenine:** A purine base with an amino group at the 6-position.
- Guanine:** A purine base with a carbonyl group at the 6-position and an amino group at the 2-position.
- Cytosine:** A pyrimidine base with an amino group at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position.
- Thymine:** A pyrimidine base with methyl groups at the 5 and 6 positions and a carbonyl group at the 2-position.



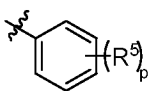
Примеры оксазолов включают любые из следующих:

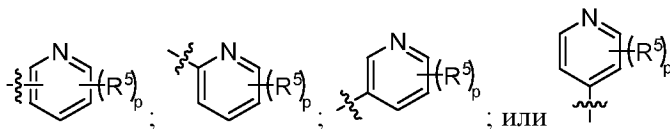


В других вариантах реализации В представляет собой шестичленный гетероарил, такой как пиридин, пиридазин, пиримидин или пиазин.

- 5 В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную C_{1-10} алифатическую группу; такую как C_1 - C_4 алкиленовый линкер (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-CH_2-$.

- 10 Продолжая ссылаться на формулу I, Z может представлять собой арил, такой как фенил, или гетероарил. В вариантах реализации, где Z представляет собой гетероарил, Z может представлять собой 5-членный или 6-членный гетероарил, такой как 5-членный или 6-членный азотсодержащий гетероарил, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиразолил, имидазолил, пирролил или триазолил. В некоторых таких вариантах реализации Z представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, и может представлять собой
- 15 пиридинил, пиримидинил или пиридазинил.

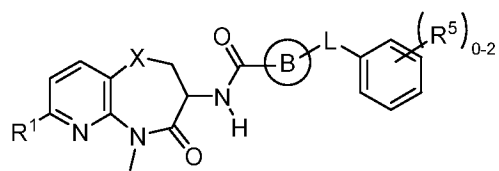
В некоторых вариантах реализации Z представляет собой арил, такой как , где R^5 независимо для каждого случая представляет собой R^e и p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В других вариантах реализации Z представляет собой гетероарил, такой как



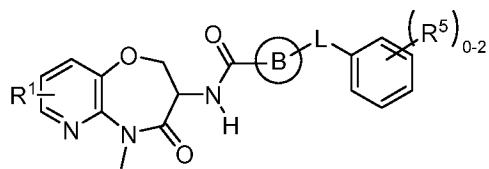
. Некоторые раскрытые соединения

- 20 содержат группу R^5 , которая представляет собой группу R^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 алифатическую группу или группу R^b , где R^b представляет собой галоген, такой как фтор, R^2 представляет собой R^a , где R^a представляет собой C_1 - C_4 алифатическую группу, а R^3 представляет собой R^a , где R^a представляет собой водород.

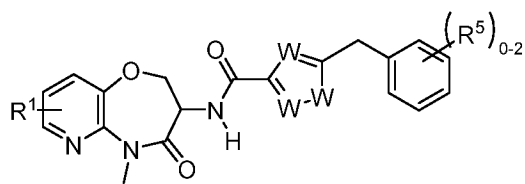
- 25 Соединения Формул I также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или более из Формул II и ПА-PIF, IIG и IIN.



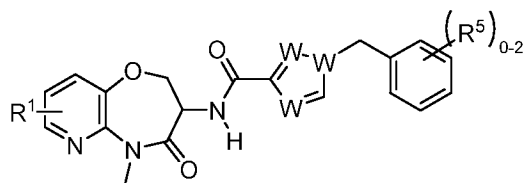
Формула II



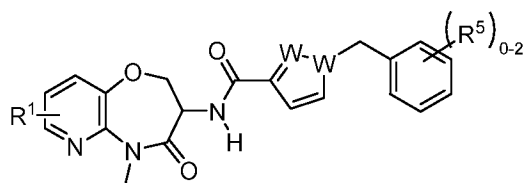
Формула IIА



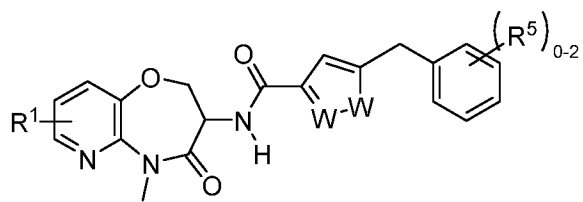
Формула IIВ



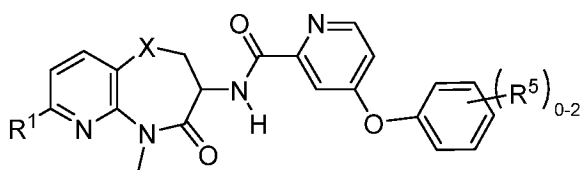
Формула IIС



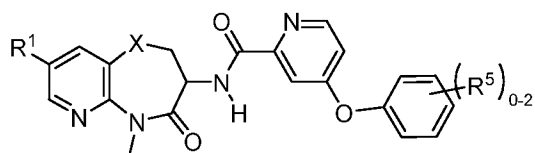
Формула IIД



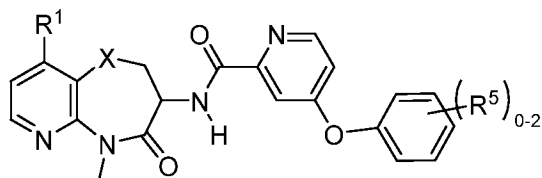
Формула IIЕ



Формула IIФ

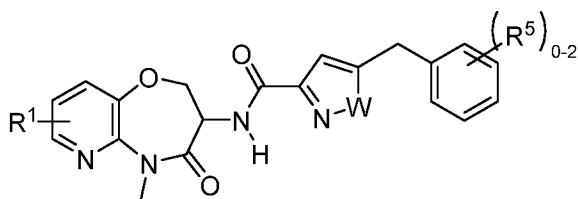


Формула II G



Формула II H

5 Что касается формул II и II A-II H, каждый из R¹, X, W и R⁵ имеет значения, указанные выше для Формулы I. В конкретных вариантах реализации присутствуют 0, 1 или 2 группы R⁵. R⁵ может представлять собой Rᵉ, где Rᵉ представляет собой фтор или хлор. В других частных вариантах реализации R⁵ отсутствует. В случае Формул II A-II F, каждый W независимо представляет собой азот или кислород и, в частности, азот. В конкретных вариантах реализации Формула II E имеет формулу II K.



Формула II K

15 где W представляет собой O или N. Как понятно специалистам в данной области техники, когда W представляет собой N в Формуле II K, N имеет открытую валентность и может быть замещен водородом или, в отношении Формулы I, группой Rᵉ. Например, подходящие группы Rᵉ для замещения азота в таких случаях включают C₁-6 алкил, C₁-6 галогеналкил, C₁-6 гетероалкил, C₃-6 циклоалкил.

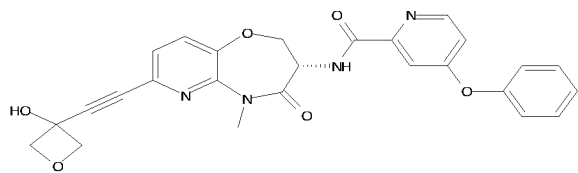
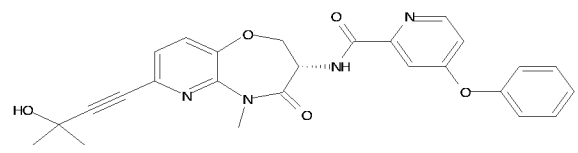
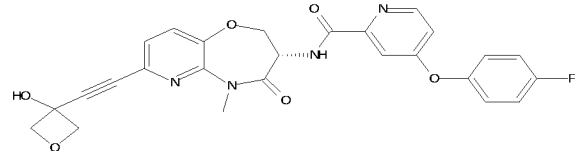
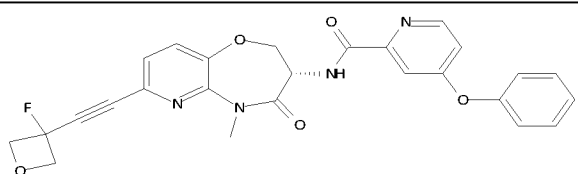
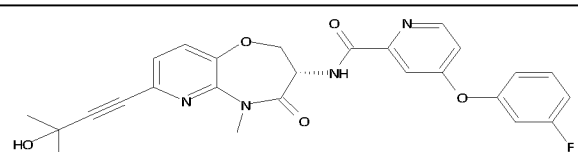
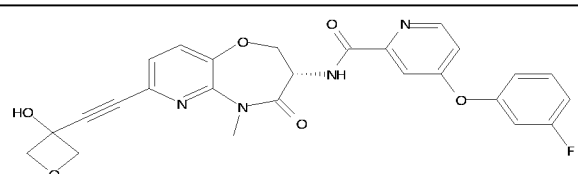
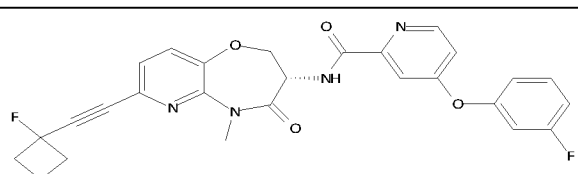
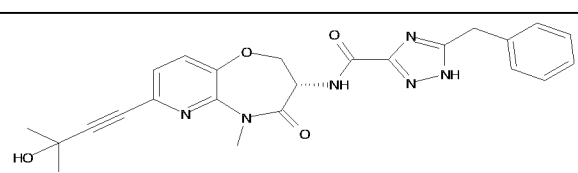
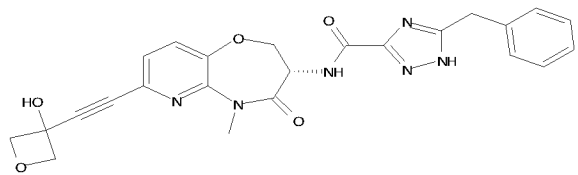
20

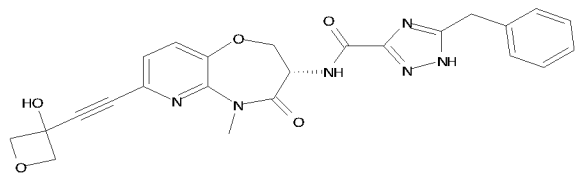
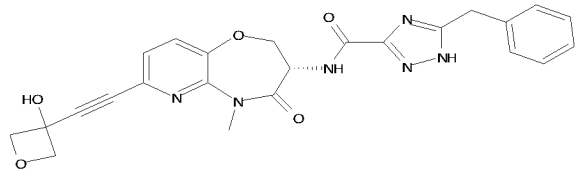
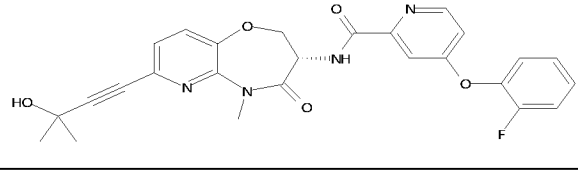
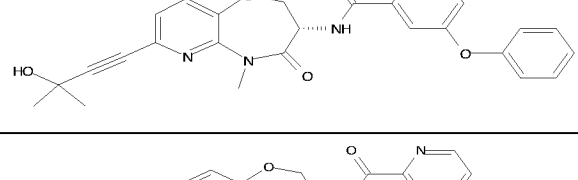
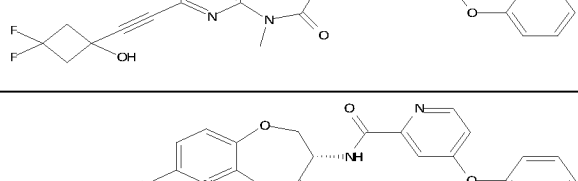
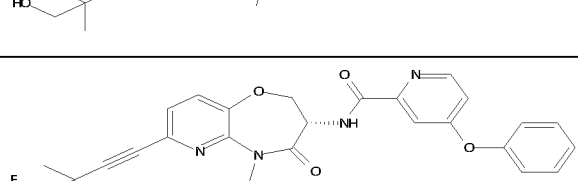
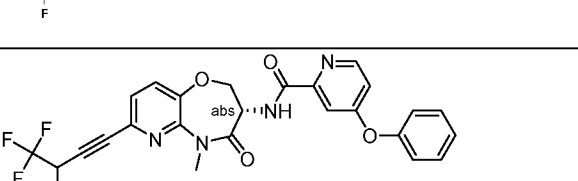
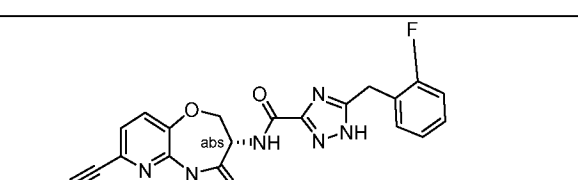
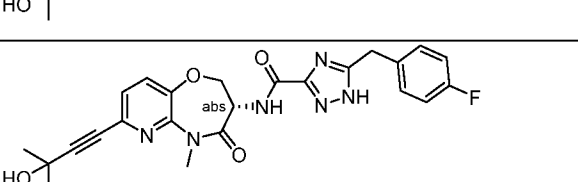
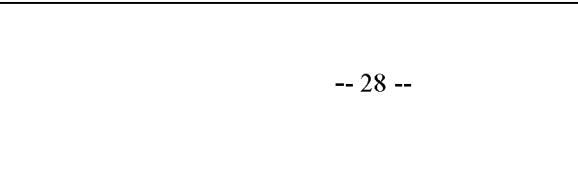
25 Некоторые иллюстративные соединения в рамках одной или нескольких Формул I, II и II A – II G, II H и II K включают:

Соединение	Структура
------------	-----------

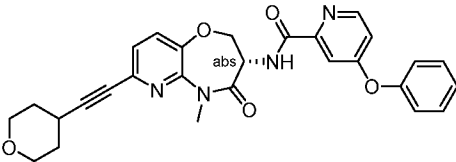
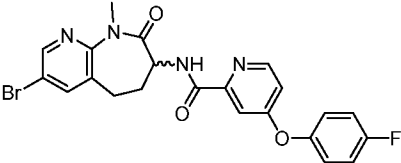
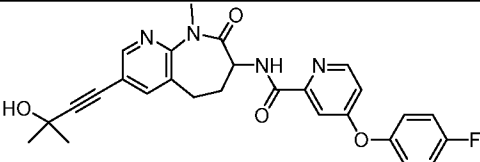
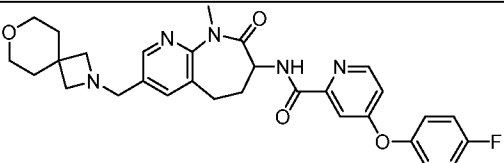
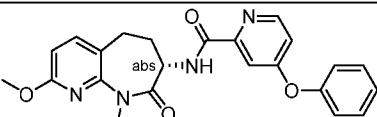
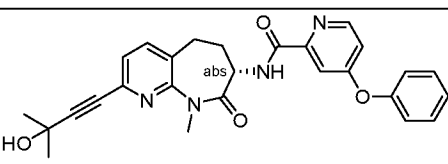
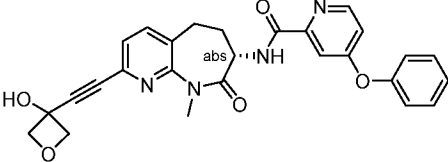
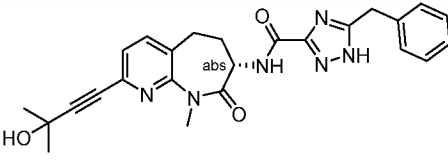
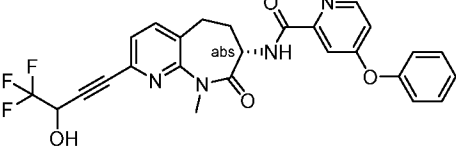
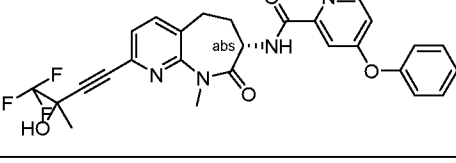
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56;	

I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

В некоторых вариантах реализации одно или более соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, и в некоторых вариантах реализации указанные соединения или соединения могут быть в форме исходного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Фармацевтическая композиция обычно включает по меньшей мере один дополнительный компонент помимо 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 обработки состава, для придания составу благоприятных физических свойств, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания составу приятного или приемлемого вкуса или консистенции, и т.п. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (вещества) может включать фармацевтически приемлемый носитель (носители). Примеры вспомогательных веществ включают, не ограничиваясь перечисленным: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, меллицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемобразующие агенты; буферы, такие как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахараиды (включая дисахарида, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза,

микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); 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.

III. Способы применения соединений

A. Заболевания/нарушения

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 соединение или соединения, также могут применяться для облегчения, лечения или предупреждения различных заболеваний и/или нарушений. В частных вариантах реализации 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 вариантах реализации соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В отдельных вариантах реализации раскрытые соединения пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных нарушений, нейродегенеративных нарушений, аллергических нарушений, респираторных заболеваний, заболеваний почек, рака, ишемических состояний, эритроцитарных недостаточностей, повреждений легких и головного мозга (например, индуцированных ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут применяться для лечения

или предупреждения аллергических заболеваний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтических композиции также могут быть пригодны для лечения иммунорегуляторных расстройств, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией «трансплантат против хозяина». Примеры воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, подлежащих лечению соединениями (или содержащими их фармацевтическими композициями или их комбинациями) включают, не ограничиваясь перечисленным, трансплантацию органов или тканей, реакции «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, синдром системной воспалительной реакции, миастению гравис, сахарный диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные кожные заболевания, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротические отеки, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, эритематозную волчанку, акне, очаговую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку конъюнктивы, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевые аллергии, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, пылевую астму, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язвы желудка, поражение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические заболевания кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, моноврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедову болезнь, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз,

пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, вульгарную лейкодермию, вульгарный ихтиоз, фотоаллергическую реакцию, кожную Т-клеточную лимфому, хронический лимфолейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию),

5 антифосфолипидный синдром, гранулема Вегенера, синдром Шегрена, ожирение, эозинофильный фасциит, поражение десен, периодонт, альвеолярный отросток, цемент зуба, гломерулонефрит, алопецию по мужскому типу или старческую алопецию за счет предотвращения эпиляции или обеспечения прорастания волос и/или стимулирования образования и роста волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное

10 повреждение органов, возникающее при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, рак легкого, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный

15 ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, возрастную дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит, многоформную эритему, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и цементный дерматит, гингивит, пародонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, канцерогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевание, вызванное

20 высвобождением гистамина или лейкотриена C4, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусным гепатитом, шоком или гипоксией, вирусный гепатит В, гепатит ни А, ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, включая алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),

25 аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, токсическое действие ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, fulminantную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, обострение хронической печеночной недостаточности, хронические заболевания почек, поражение/повреждение почек (вызванное, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, введением

30 нефротоксичных лекарственных средств, острым повреждением почек), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию HCMV (цитомегаловирус человека), СПИД, рак, сенильную деменцию, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В отдельных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению

35 пригодны для лечения болей, связанных с нервами, включая нейропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В отдельных вариантах реализации соединения пригодны для лечения лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома,

связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомных болезней накопления (например, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита

5 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 кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии,

10 Ниманна-Пика, нейронального цероидного липофусциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тей-Сакса и болезни Вольмана).

В отдельных вариантах реализации раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции пригодны для лечения и/или

15 предупреждения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности, пустулезного псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), гипериммуноглобулинемии D и синдрома периодической лихорадки,

20 криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона или болезни Паркинсона.

Пролиферативные заболевания, подлежащие лечению раскрытым соединением, комбинациями раскрытых соединений или содержащими их фармацевтическими композициями, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному

25 головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы,

30 поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному ободочной кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального

35 происхождения, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения,

опосредованные IL-1, нарушение, опосредованное MyD88 (такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемия Вальденстрема), лимфому Ходжкина, первичную кожную Т-клеточную лимфому или хронический лимфолейкоз), вялотекущую или индолентную множественную миелому или гемобластозы (включая лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВКЛ, ДВКЛ ABC-типа, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, миелодиспластические/миелопролиферативные синдромы (МДС/МПН), такие как хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ, включая ХММЛ-0, ХММЛ-1 и ХММЛ-2), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому). В частности, раскрытые в настоящем документе соединения применимы для лечения устойчивых к лекарственным препаратам злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу, включая устойчивые к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, такие как устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивый к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Несмотря на то, что ХММЛ имеет определенные клинические и патологические признаки как миелопролиферативного новообразования (МПН), так и миелодиспластического синдрома (МДС), ХММЛ классифицируется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в отдельную категорию группы перекрытия МДС/МПН. (Arber et al. "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia" Blood, том 127, номер 20, страницы 2391-2405, 19 мая 2016 г.) По данным ВОЗ, для диагностики ХММЛ в настоящее время необходимо как наличие стойкого моноцитоза периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, так и моноцитов, составляющих $\geq 10\%$ дифференциального числа лейкоцитов (WBC). Кроме того, ХММЛ может быть диагностирован в соответствии с определением только в том случае, если перестройки в генах PDGFRA, PDGFRB или FGFR1 были исключены, а в обновлении 2016 г. в качестве исключющего критерия был добавлен слитый ген PCM1-JAK2. В некоторых вариантах реализации способ лечения ХММЛ включает идентификацию субъекта, имеющего критерии диагноза ВОЗ (т.е. стойкий моноцитоз периферической крови $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и моноциты, составляющие $\geq 10\%$ дифференциального числа лейкоцитов) и исключение перестройки в генах PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 или PCM1-JAK2) и лечение субъекта путем введения ингибитора RIP1, описанного в настоящем документе, комбинаций таких соединений и/или их композиций.

Примеры аллергических нарушений, подлежащих лечению с применением раскрытого соединения, комбинаций раскрытых соединений или содержащих их фармацевтических композиций, включают, не ограничиваясь перечисленным, астму (например, atopическую астму, аллергическую астму, IgE-опосредованную atopическую 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.

В качестве другого примера, 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 первопричинного 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 Паулуса и радиографическое прогрессирование (например, шкала Шарпа).

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

В. Комбинации терапевтических агентов

5 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
10 введений. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с другими терапевтическими агентами, эффективными при подлежащем лечению нарушении или состоянии. Указанные 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
15 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 реализации комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого
20 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 реализации комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого компонента перекрывается с периодом эффективности второго
25 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 реализации периоды эффективности всех соединений и/или терапевтических агентов перекрываются друг с другом.

30 В некоторых вариантах реализации 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
35 нестероидный противовоспалительный агент. В отдельных вариантах реализации нестероидный противовоспалительный агент выбран из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотидина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона,

напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах реализации иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антитимоцитарный глобулин, анти-Т-клеточное антитело или их комбинацию. В одном из вариантов реализации антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах реализации настоящие соединения могут применяться с 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, 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 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 противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, цисплатин и карбоплатин. Типичные гормоны и соединения, родственные гормонам, включают, в качестве примера, но не ограничения, адренокортикостероиды преднизолон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглютетимид, форместан и анастрозол; прогестиновые соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение тамоксифен.

Эти и другие подходящие противораковые соединения описаны в Merck Index, 13-е изд. (O'Neil MJ et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12-е издание, Brunton LL ed., главы 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ипилимумаб, который реализуется как YERVOY® от Bristol-Myers Squibb, является одним из CTLA 4 антител, которые могут быть использованы в комбинации с описанными в данном документе ингибиторами.

Другие химиотерапевтические агенты для применения в комбинации включают иммуноонкологические агенты, такие как ингибиторы контрольных точек, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб,

MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для 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 гуманизированное 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).

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

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).

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

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 фостаматиниб; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

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

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

антибиотики, включая аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромидин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим,

цефксим, 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, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинированные пенициллины (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфацил, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пиразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин), и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупристин/далфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тинидазол;

антитела – включая антитела к ФНО- α , например, инфликсимаб (RemicadeTM), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; анти-B-клеточные антитела, например, ритуксимаб; антитела к IL-6, например, тоцилизумаб; антитела к IL-1, например, анакинра; антитела к PD-1 и/или к PD-L1, например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакизумаб, фезакинумаб, флетикумаб, мавриликумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукинумаб, торализумаб, занолимумаб;

антикоагулянты – включая варфарин (CoumadinTM), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, фениндион, гепарин, фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дабигатран, ксимелагатран, батроксобин, гементин;

противовоспалительные агенты – включая стероиды, например, будесонид, нестероидные противовоспалительные агенты, например, аминосалицилаты (например, сульфасалазин, месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, этодолак, фамотидин, фенопрофен, флурбипрофен,

кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, индометацин, меклофенат, мефеновая кислота, мелоксикам, налбуметон, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин;

иммунодепрессанты – включая меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как

5 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
10 сохранении интактным гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные анти-Т-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
15 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
20 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-С или стимуляторы секреции кишечного сока,
25 например, линаклотид, доступный на рынке под названием Linzess.

Указанные 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
30 посредством ссылки.

IV. Способы получения соединений

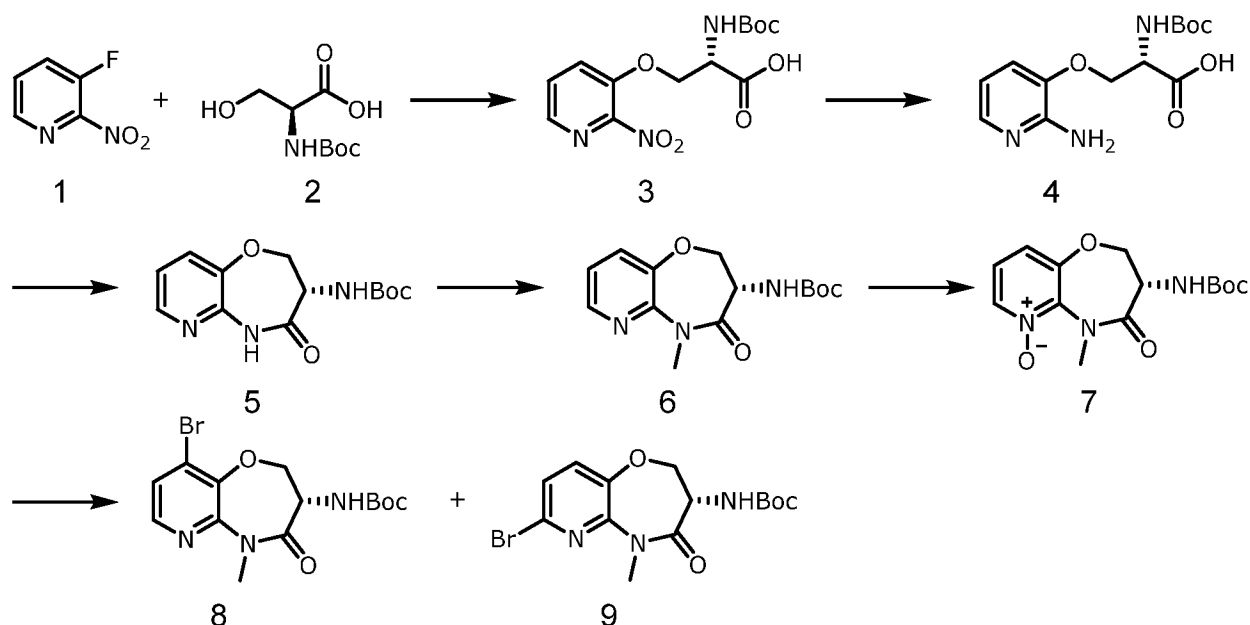
Настоящие соединения могут быть получены любым подходящим способом, который будет понятен специалисту в данной области техники. Один иллюстративный подходящий способ представлен ниже со ссылкой на конкретные соединения в примерах и может включать
35 следующую первую стадию реакции в соответствии со Схемой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



Схема 1

Что касается Схемы 1, защищенный предшественник амина **100** может быть связан с группой R¹ **102**, которая содержит группу «R⁶ -линкер», как изображено на Схеме 1, с использованием
 5 опосредованной металлом реакции кросс-сочетания для обеспечения продукта **104** реакции кросс-сочетания. В некоторых вариантах реализации опосредованная металлом реакция кросс-сочетания может быть проведена с использованием катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают, но не ограничиваются ими, катализаторы Pd(0) (например, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.) или
 10 катализаторы Pd(II) (например, XPhos Pd поколения 2 или поколения 3, PdCl₂, Pd(OAc)₂ и т.п.). В некоторых вариантах реализации палладиевый катализатор может быть использован в комбинации с другим сокатализатором, таким как CuI, для ускорения реакции кросс-сочетания, как в реакции Соногаширы. Опосредованное металлом кросс-сочетание также может включать использование основания, такого как аминовое основание (например, Et₃N) или неорганическое основание
 15 (например, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ и т.п.) и растворитель (например, диметилформамид). Что касается Схемы 1, X представляет собой подходящую группу для опосредованного металлом перекрестного связывания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой защитную группу амина, которая может быть выбрана, но не ограничивается этим, из 9-флуоренилметоксикарбонильной («Fmoc») группы, трет-бутилоксикарбонильной («Boc») группы,
 20 тритильной («Tr») группы, аллилоксикарбонильной («Alloc») группы, бензилоксикарбонильной («Cbz») группы и т.п.

Синтез *трет*-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиrido[3,2-
b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **8** и *трет*-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
 25 тетрагидропиrido[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **9**



Промежуточные соединения 8 и 9 обозначены как промежуточные соединения II и I соответственно на других схемах настоящего документа.

Синтез *N*-(трет-Бутоксикарбонил)-*O*-(2-нитропиридин-3-ил)-*L*-серина (3)

5 К раствору (*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-серина **2** (5,13 г, 25,0 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (2,0 г, 60% в масле, 50 ммоль). Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, затем добавляли 3-фтор-2-нитропиридин **1** (3,60 г, 25,3 ммоль). Полученному раствору давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 8 часов и медленно гасили водным раствором HCl (3 н., 25 мл) до достижения раствором

10 pH примерно 4. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (3×120 мл), и объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*O*-(2-нитропиридин-3-ил)-*L*-серина **3**

15 (5,35 г, 65 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 – 8,08 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,3 Гц, 2H), 5,60 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,76 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,64 (dd, *J* = 9,3, 2,9 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J* = 9,3, 3,1 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 327,1066; найдено 228,1 [M+Na]⁺.

20 Синтез *O*-(2-аминопиридин-3-ил)-*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-серина (4)

К раствору *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*O*-(2-нитропиридин-3-ил)-*L*-серина **3** (4,81 г, 14,72 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 5% палладий на углеродном носителе (950 мг). Полученный раствор гидрировали в шейкере Парра при давлении 60 фунтов на квадратный дюйм (4,08 атм.) в течение 16 часов, фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при

25 пониженном давлении с получением неочищенного продукта *O*-(2-аминопиридин-3-ил)-*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-серина **4** (4,40 г, выход >95%) в виде бледно-желтого твердого вещества,

которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР, m/e): рассчитано 297,1325; найдено 298,0 $[M+H]^+$.

Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (5)

К раствору неочищенного *O*-(2-аминопиридин-3-ил)-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-серина **4** (4,40 г, 14,72 ммоль) в безводном ДМФ (300 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,09 г, 2,80 мл, 16,19 ммоль), затем НАТУ (6,16 г, 16,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней, затем добавляли воду (200 мл), и водный раствор экстрагировали этилацетатом (4×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с градиентом от 0 до 5% метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-(*S*)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **5** (899 мг, 22% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,73 – 4,47 (m, 2H), 4,17 (dd, $J = 10,7, 9,4$ Гц, 1H), 1,46 (s, 9H). МС (ИЭР, m/e): рассчитано 279,1219; найдено 280,1 $[M+H]^+$.

Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (6)

К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **5** (796 мг, 2,85 ммоль) в безводном ДМФ (28 мл) добавляли безводный карбонат цезия (930 мг, 2,85 ммоль), а затем йодистый метил (368 мг, 162 мкл, 2,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней с последующим добавлением воды (100 мл) и этилацетата (100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Затем объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка в растворе ДМФА (примерно 12 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 0 до 50% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Требуемые фракции объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **6** (434 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Гц, 1H), 5,59 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 2H), 4,31 – 4,12 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). МС (ИЭР, m/e): рассчитано 293,1376; найдено 194,1 $[M+Na]^+$.

Синтез 6-оксида (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2- b][1,4]оксазепина (7)

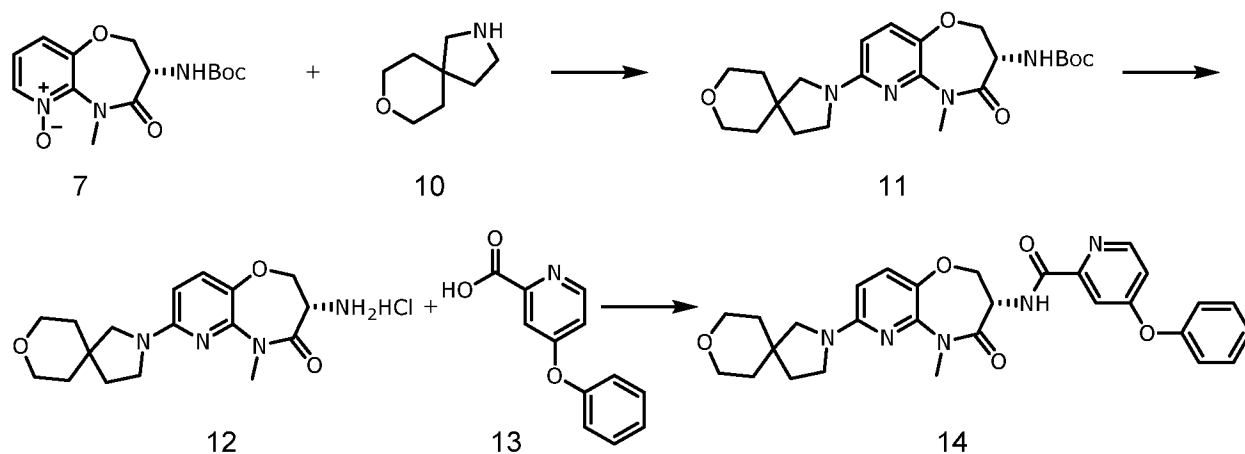
- К раствору трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **6** (429 мг, 1,46 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли mCPBA (730 мг, 5 максимальная чистота 77%, 2,93 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов, разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл) и насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
- 10 Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% метанола в дихлорметане с получением (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-6-оксида **7** (303 мг, 67%). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 309,1325; найдено 310,0 [M+H]⁺. Исходное вещество трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат **6** (139 мг, 32%) было частично
- 15 восстановлено.

Синтез трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (8) и трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата (9)

- 20 К раствору 6-оксида (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина **7** (303 мг, 0,98 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (20 мл), добавляли молекулярные сита 4Å (303 мг), а затем бромид н-тетрабутиламмония (474 мг, 1,47 ммоль). Реакционный раствор оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 10 минут, затем добавляли ангидрид 4-метилбензолсульфокислоты (480 мг, 1,47 ммоль).
- 25 Полученную реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 часов и нагревали при 65°C в течение 8 часов, охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит и промывали дихлорметаном (около 100 мл). Затем фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
- 30 Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением менее полярного изомера трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **9** (67 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,50 – 4,21 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). МС (ИЭР, *m/e*):
- 35 рассчитано 371,0481; найдено 372,0 [M+H]⁺. Дополнительные неочищенные фракции объединяли и дополнительно очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 35 до 80% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением более полярного изомера трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-

2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **8** (85 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 4,51 – 4,32 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 371,0481; найдено 372,0 [M+H]⁺. Также исходное вещество 6-оксид (*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина **7** (61 мг, 20%) было частично восстановлено.

Синтез (*S*)-*N*-(5-Метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **14**



Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **11**

К раствору 6-оксида (*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепина **7** (24,5 мг, 0,079 ммоль) и 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана **10** (14,6 мг, 0,103 ммоль) в безводном дихлорэтане (1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (41 мг, 55 мкл, 0,317 ммоль) и затем RuBrOP (48 мг, 0,103 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов, затем нагревали при 60°C в течение 2 дней. Все растворители удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 0 до 80% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, и раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **11** (2,8 мг, 8%). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 432,2373; найдено 433,2 [M+H]⁺.

Синтез гидрохлорида (S)-3-Амино-5-метил-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она 12

Раствор хлористого водорода (0,5 мл, 4,0 М в диоксане, 2 ммоль) добавляли во флакон, содержащий *трет*-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат **11** (2,8 мг), и полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта гидрохлорида (S)-3-амино-5-метил-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **12** (2,4 мг, выход >95%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

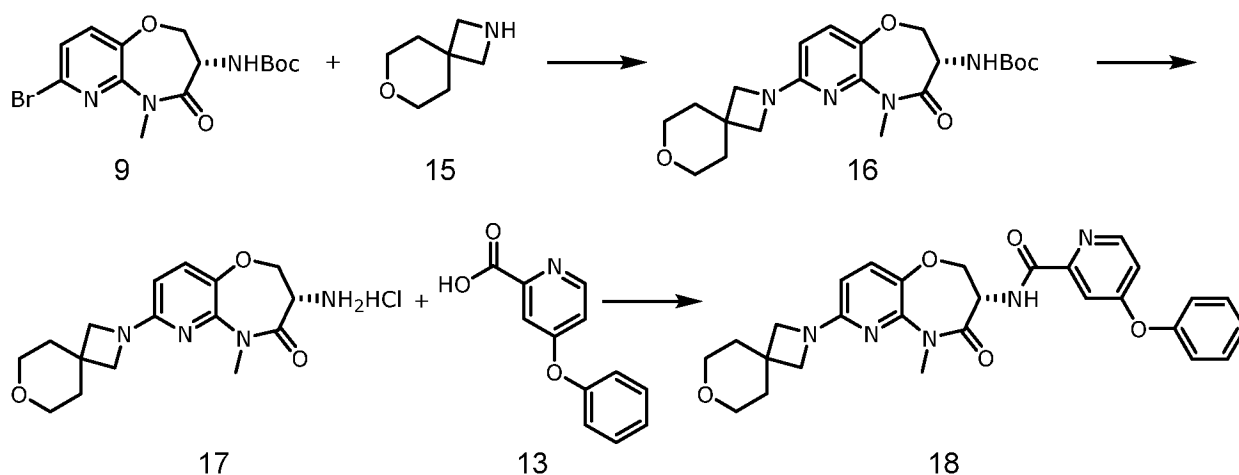
МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 332,1848; найдено 333,1 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(5-Метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 14

К раствору гидрохлорида (S)-3-амино-5-метил-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]-оксазепин-4(5*H*)-она **12** (2,4 мг, 6,48 мкмоль) и 4-феноксипиколиновой кислоты **13** (2,8 мг, 13 мкмоль) в безводном ДМФ (0,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (4,2 мг, 5,6 мкл, 32 мкмоль), а затем НАТУ (4,9 мг, 13 мкмоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли каплю воды, чтобы погасить реакцию, и полученный раствор очищали непосредственно с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 40 до 100% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и разбавляли этилацетатом (60 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **14** (2,2 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 529,2325; найдено 530,2 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(5-Метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 18



Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиرو[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата 16

К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-

- 5 *b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата 9 (32 мг, 85 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,8 мг, 8,5 мкмоль), ксанфоса (4,9 мг, 8,5 мкмоль) и карбоната цезия (56 мг, 170 мкмоль) в безводном 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан (13 мг, 102 мкмоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, герметизировали и нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (50 мл).
- 10 Полученный раствор промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 30 до 80% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым
- 15 раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата 16 (35 мг, выход >95%) в виде светлой жидкости. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 418,2216; найдено 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез гидрохлорида (*S*)-3-Амино-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она 17

Раствор хлористого водорода (0,5 мл, 4М в диоксане, 2 ммоль) добавляли во флакон, содержащий *трет*-бутил-(*S*)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-

- 25 тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата 16 (35 мг, 0,085 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением смеси 1:1 побочного продукта раскрытия цикла азетидина и целевого продукта гидрохлорида (*S*)-3-амино-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она 17, который

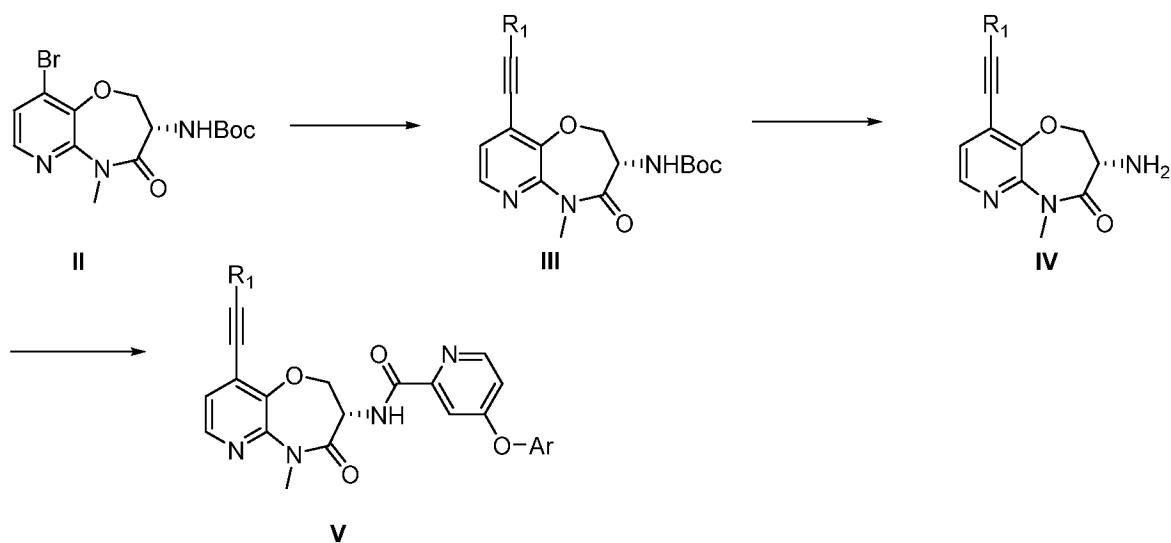
использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР, m/e): рассчитано 318,1692; найдено 319,1 $[M+H]^+$.

Синтез (*S*)-*N*-(5-Метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-

5 тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **18**

Неочищенный продукт гидрохлорида (*S*)-3-амино-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **17** и 4-феноксипиколиновую кислоту **13** (27,5 мг, 0,128 ммоль) растворяли в безводном ДМФ (1 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (55 мг, 74 мкл, 0,425 ммоль) с последующим по НАТУ (48,5 мг, 0,128 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли две капли воды, чтобы погасить реакцию, и полученный раствор очищали напрямую с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 40 до 80% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (60 мл) и полученный органический раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл), соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в 80% ацетонитриле в воде и лиофилизировали с получением (*S*)-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **18** (5,7 мг, 13% за 2 стадии). МС (ИЭР, m/e): рассчитано 515,2169; найдено 516,1 $[M+H]^+$.

Общая методика получения соединений 9-замещенного пиридоксазепина



Примеры соединений 9-замещенного пиридоксазепина получали в соответствии с общей методикой, изложенной выше. Универсальное промежуточное соединение II может быть связано с различными группами с помощью катализируемых металлом (например, катализируемых

палладием) реакций перекрестного сочетания, как это известно специалистам в данной области. В частности, алкинильные группы могут быть легко присоединены к пиридоксепиновому кольцу в соответствии с указанной общей схемой путем адаптации процедур, изложенных ниже. Например, при помощи указанного способа были синтезированы соединения I-14, I-15 и I-16.

5 Стадия 1: Синтез промежуточного соединения (III)

Промежуточное соединение II (0,1 ммоль, 1 экв.), замещенный этин (0,2–0,3 ммоль, 2–3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,01 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,01 ммоль, 0,1 экв.) в безводном ДМФА (1 мл) во флаконе добавляли Et₃N (0,4 ммоль, 4 экв.). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали при 70 °C в течение 14-24 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением промежуточного соединения III.

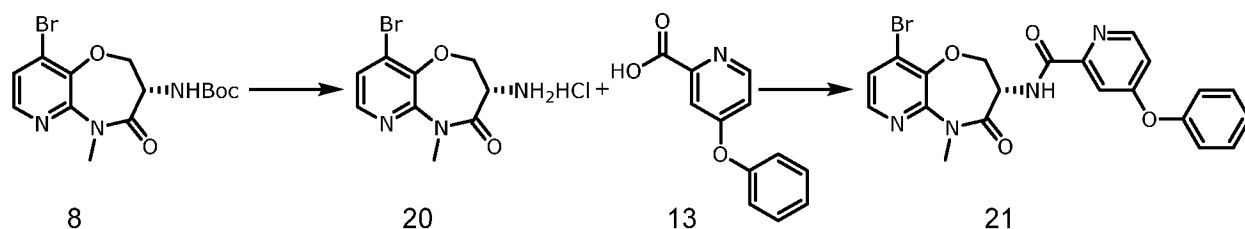
15 Стадия 2: Синтез промежуточного соединения (IV)

Промежуточное соединение III (1 экв.) растворяли в дихлорметане, затем добавляли ТФУ (концентрация: 10% в дихлорметане) или HCl (40 экв., 4 н. в диоксане). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока не исчезало все исходное вещество (контролировали с помощью обратной ВЭЖХ). Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта промежуточного соединения IV, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Синтез конечного продукта (V)

Промежуточное соединение IV (1 экв.), соответствующую кислоту (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (5 экв.) растворяли в ДМФ (концентрация от 0,05 М до 0,1 М), затем добавляли NATU (1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14-24 часов. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и этилацетат. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением конечного продукта (V).

Синтез (S)-N- (9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 21



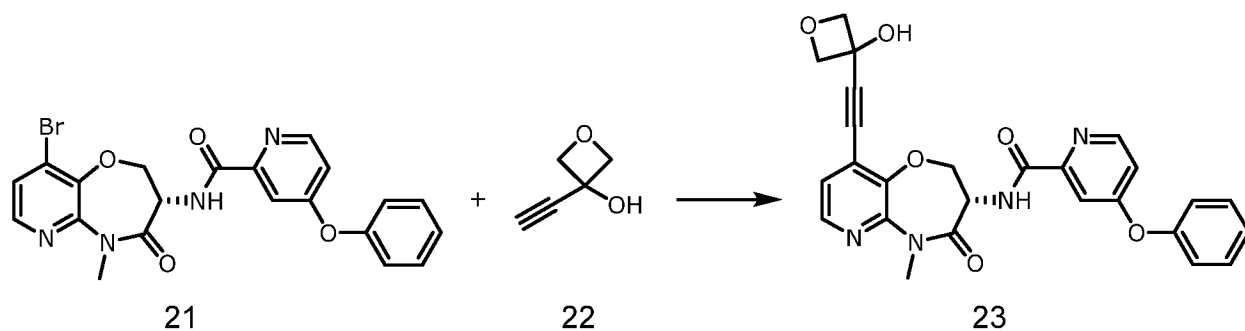
Синтез гидрохлорида (*S*)-3-амино-9-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **20**

Раствор хлороводорода (1 мл, 4М в диоксане, 4 ммоль) добавляли во флакон, содержащий *трет*-бутил-(*S*)-((9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат **8** (52 мг, 0,139 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида (*S*)-3-амино-9-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **20** (43 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 270,9956; найдено 272,0 [M+H]⁺.

(*S*)-*N*-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид **21**

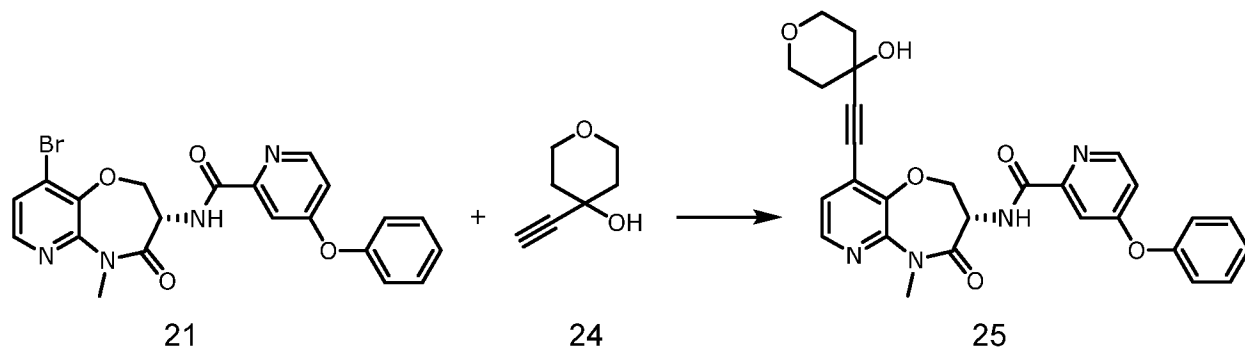
К раствору гидрохлорида (*S*)-3-амино-9-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **20** (43 мг, 85,8 мкмоль) и 4-феноксипиколиновой кислоты **13** (45 мг, 0,209 ммоль) в безводном ДМФ (1,4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (135,2 мг, 0,18 мл, 1,05 ммоль), а затем НАТУ (79,5 мг, 0,209 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли воду (0,1 мл), и раствор очищали непосредственно с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 37 до 90% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (100 мл), и полученный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **21** (50 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 468,0433; найдено 469,0 [M+H]⁺.

Синтез (*S*)-*N*-(9-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **23** (I-15)



К раствору (*S*)-*N*-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **21** (25 мг, 53 мкмоль), 3-этинил оксетан-3-ола **22** (15,7 мг, 0,160 ммоль), CuI (1 мг, 5,3 мкмоль) и Pd(PPh₃)₄ (6,2 мг, 5,3 мкмоль) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламин (32,4 мг, 45 мкл, 0,320 ммоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, герметизировали и нагревали при 70°C в течение 16 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (60 мл). Затем разбавленную реакционную смесь промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 27 до 67% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (*S*)-*N*-(9-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **23** (8,5 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 486,1539; найдено 487,1 [M+H]⁺.

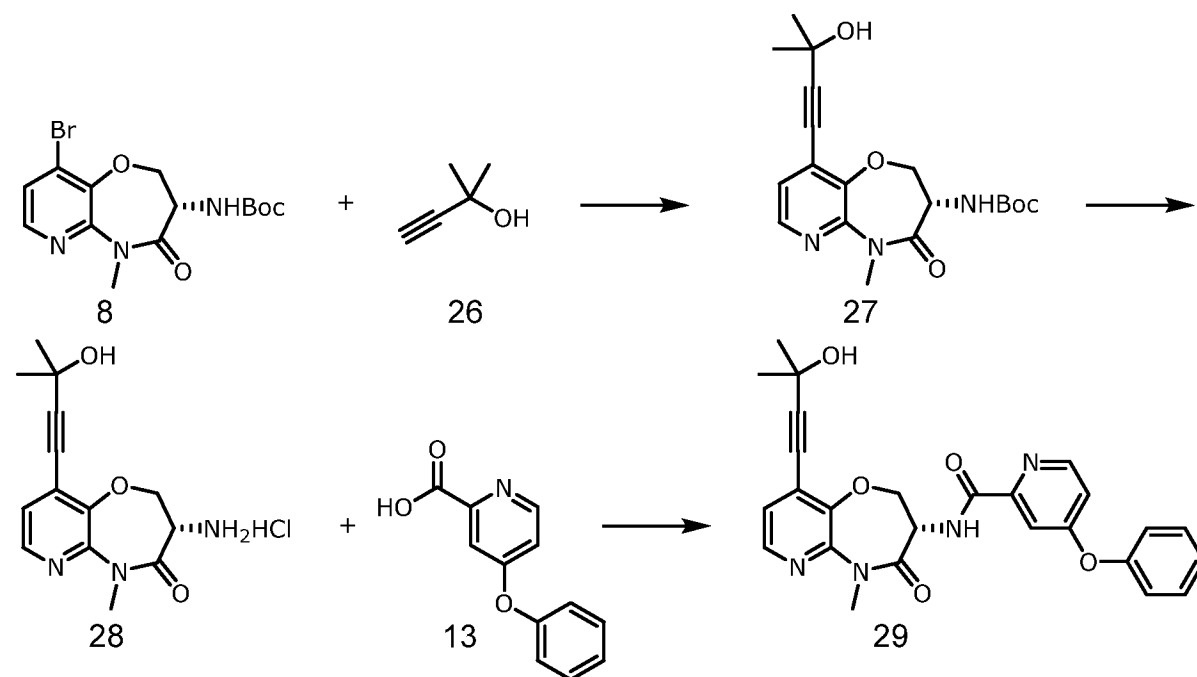
Синтез (*S*)-*N*-(9-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **25 (I-16)**



К раствору (*S*)-*N*-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **21** (24 мг, 51 мкмоль), 4-этинилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ола **24** (19,4 мг, 0,153 ммоль), CuI (1 мг, 5,1 мкмоль) и Pd(PPh₃)₄ (5,9 мг, 5,1 мкмоль) в безводном ДМФ (1 мл) добавляли триэтиламин (31 мг, 43 мкл, 0,307 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 1 минуты, герметизировали и нагревали при 70°C в течение 16 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (60 мл). Реакционную смесь промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью

обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 27 до 67% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (*S*)-*N*-(9-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **25** (13,6 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 514,1852; найдено 515,1 [M+H]⁺.

Синтез (*S*)-*N*-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **29** (I-14)



Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **27**

К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ила)карбамата **8** (32 мг, 0,086 ммоль) и 2-метилбут-3-ин-2-ола **26** (22 мг, 0,257 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (9,9 мг, 8,6 мкмоль), CuI (1,6 мг, 8,6 мкмоль) и триэтиламин (52 мг, 72 мкл, 0,515 ммоль). Затем реакционную смесь продували азотом в течение 1 минуты, герметизировали и нагревали при 70°C в течение 22 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (80 мл). Полученную органическую смесь промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 20 до 70% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*S*)-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-

метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **27** (32 мг, выход >95%). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 375,1794; найдено 320,0 [M-¹Bu+H]⁺.

Синтез гидрохлорида (S)-3-Амино-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-она **28**

К раствору трет-бутил-(S)-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамата **27** (32 мг, 0,086 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) добавляли раствор хлороводорода (0,2 мл, 4М в диоксане, 0,8 ммоль).

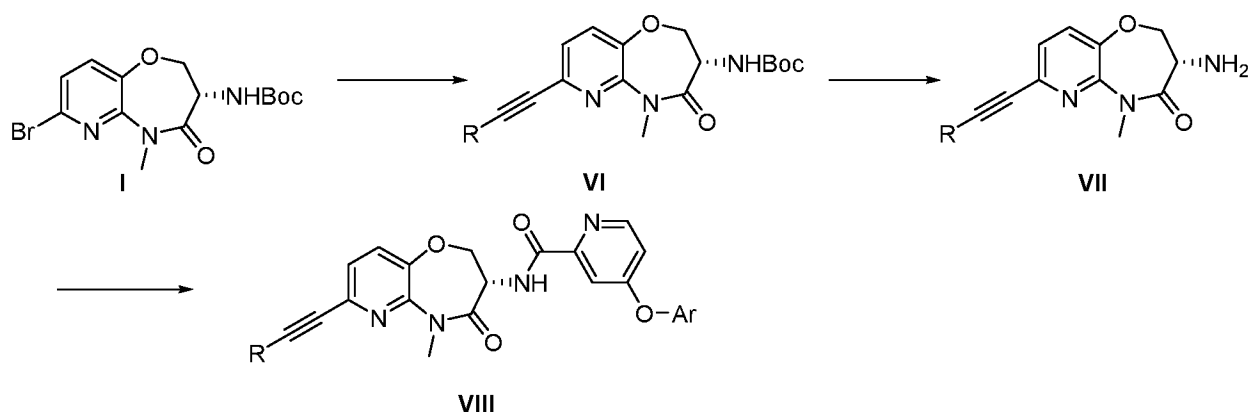
Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов, затем добавляли дополнительное количество раствора хлороводорода (0,6 мл, 4М в диоксане, 2,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 9 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида (S)-3-амино-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-она **28** (27 мг, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 275,1270; найдено 276,1 [M+H]⁺.

Синтез (S)-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **29**

К раствору гидрохлорида (S)-3-амино-9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-она **28** (27 мг, 0,0858 ммоль) и 4-феноксипиколиновой кислоты **13** (28 мг, 0,129 ммоль) в безводном ДМФ (1,4 мл) добавляли диизопропилэтиламин (55,5 мг, 74 мкл, 0,429 ммоль), а затем НАТУ (48,9 мг, 0,129 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Добавляли каплю воды, и раствор очищали непосредственно с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 40 до 80% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (S)-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4, 5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **29** (22,1 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,46 (dd, *J* = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, *J* = 11,3, 7,2 Гц, 1H), 4,89 (dd, *J* = 9,6, 7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, *J* = 11,3, 9,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 472,1747; найдено 473,1 [M+H]⁺.

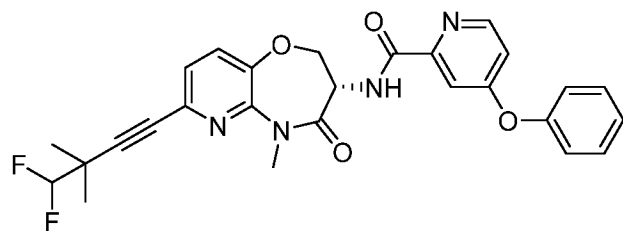
Общая методика получения соединений 7-замещенного пиридооксазепина VIII

Способ А:



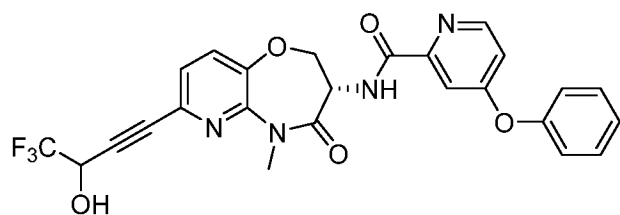
Соединения 7-замещенного пиридооксазепина получали в соответствии с общей процедурой
 5 Способа А, изложенной выше. Универсальное промежуточное соединение I может быть связано с различными группами с помощью катализируемых металлом (например, катализируемых палладием) реакций перекрестного сочетания, как это известно специалистам в данной области. В частности, алкинильные группы могут быть легко присоединены к пиридоксепиновому кольцу в соответствии с указанной общей схемой путем адаптации процедур, изложенных ниже.
 10 Например, соединения, полученные способом А, включают I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46 и I-47.

(S)-N-(7-(4,4-дифтор-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-32)



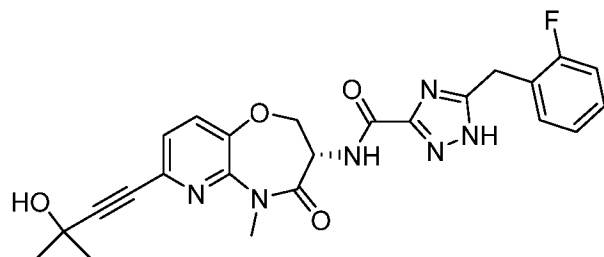
Это соединение было получено из соответствующего альдегида, полученного окислением (S)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 506,1766; Найдено [M+1]⁺ 507,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (dd, J = 48,3, 10,7 Гц, 1H), 5,02 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (ddd, J = 9,7, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,62 – 1,59 (m, 3H), 1,55 – 1,51 (m, 3H).
 20

N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-33)



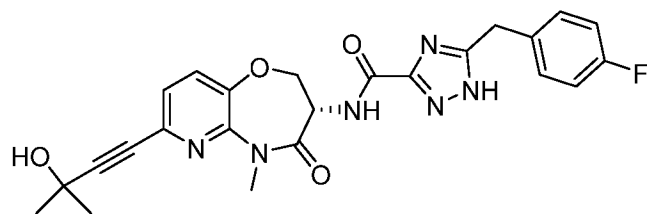
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 512,1308; Найдено $[M+1]^+$ 513,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 9,03 – 8,89 (m, 1H), 8,45 (dt, J = 5,7, 0,6 Гц, 1H), 7,61 (dt, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,1, 4,8 Гц, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,18 – 4,99 (m, 1H), 4,94 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,81 (dt, J = 9,7, 7,2 Гц, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 3H), 3,23 – 2,86 (m, 1H).

(S)-5-(2-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-34)



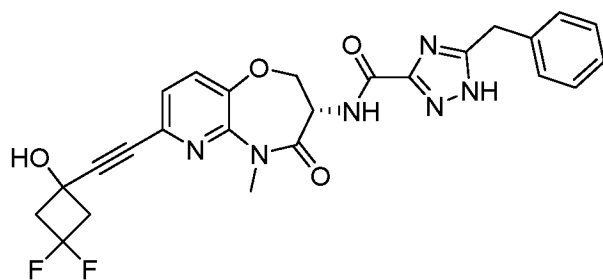
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 478,1765; Найдено $[M+1]^+$ 479,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 12,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 5,01 (dt, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 4,75 (dd, J = 9,8, 7,0 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 11,4, 9,8 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

(S)-5-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-35)



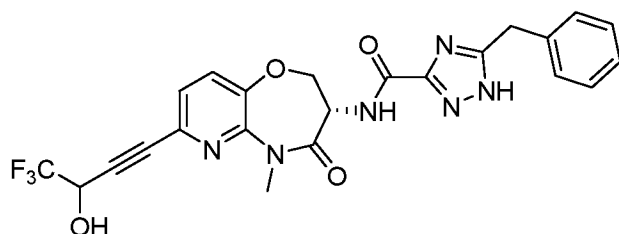
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 478,1765; Найдено $[M+1]^+$ 479,1.

(S)-5-бензил-N-(7-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-36)



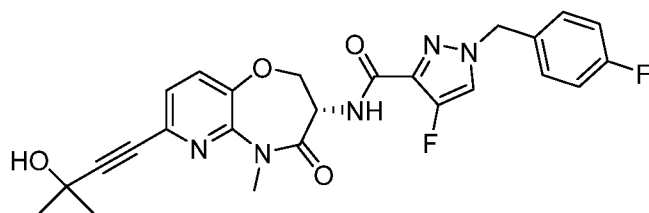
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 508,1671; Найдено $[M+1]^+$ 509,5. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 12,33 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 6H), 5,02 (dt, $J = 11,3, 6,9$ Гц, 1H), 4,73 (dd, $J = 9,8, 6,9$ Гц, 1H), 4,33 (dd, $J = 11,4, 9,8$ Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,99 (dtd, $J = 13,0, 11,7, 4,0$ Гц, 2H).

5-Бензил-N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-37)



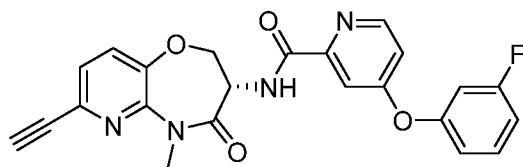
10 МС (ИЭР, m/z): рассчитано 500,1420; Найдено $[M+1]^+$ 501,5. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 9,20 (s, 0,5H), 8,11 (dd, $J = 6,9, 3,2$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 6,27 (q, $J = 5,7$ Гц, 0,5H), 5,13 – 4,89 (m, 2H), 4,78 (ddd, $J = 9,8, 6,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,35 (ddd, $J = 11,3, 9,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 3H).

15 **(S)-4-Фтор-1-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-38)**



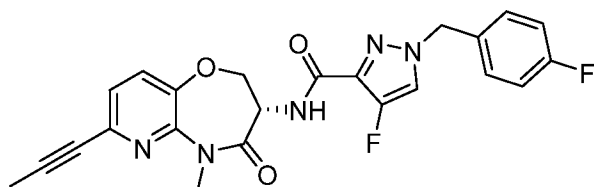
20 МС (ИЭР, m/z): рассчитано 495,1718; Найдено $[M+1]^+$ 496,5. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 7,64 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 4H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,00 (dt, $J = 11,3, 6,7$ Гц, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,7, 6,9$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J = 11,3, 9,7$ Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

(S)-N-(7-этинил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-фторфенокси)пиколинамид (I-39)



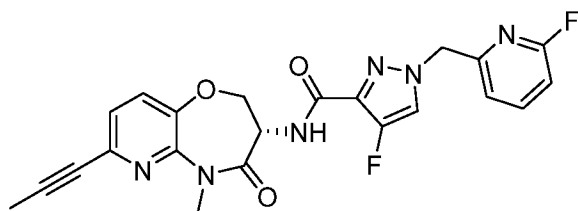
Это соединение было получено десилированием (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсилил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 432,1234; Найдено $[M+1]^+$ 433,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,94 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 6,88 (ddt, J = 8,1, 2,2, 0,8 Гц, 1H), 6,82 (dt, J = 9,3, 2,3 Гц, 1H), 5,03 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,17 (s, 1H).

10 **(S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-41)**



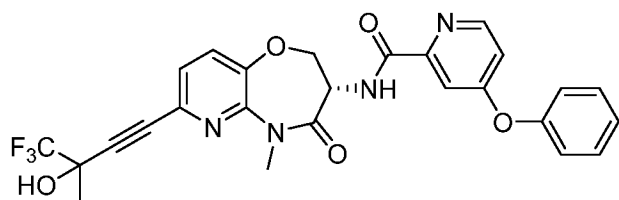
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 451,1456; Найдено $[M+1]^+$ 452,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,66 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,21 (td, J = 4,3, 1,4 Гц, 3H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (dt, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 11,3, 9,7 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

(S)-4-фтор-1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-42)



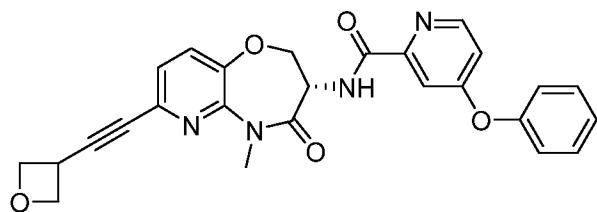
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 452,1408; Найдено $[M+1]^+$ 453,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (dt, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 11,2, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-43)



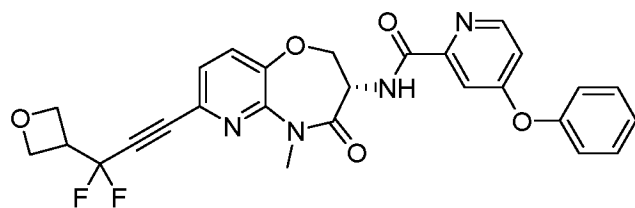
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 526,1464; Найдено $[M+1]^+$ 527,3. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 9,01 (dd, $J = 23,0, 6,7$ Гц, 1H), 8,44 (dt, $J = 5,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (ddd, $J = 3,3, 2,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,07 (dq, $J = 7,3, 1,0$ Гц, 2H), 6,94 (ddd, $J = 5,6, 2,5, 1,5$ Гц, 1H), 5,19 (ddt, $J = 51,2, 11,3, 6,7$ Гц, 1H), 4,85 (ddd, $J = 19,7, 9,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,35 (ddd, $J = 11,5, 9,7, 1,8$ Гц, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 3H).

(S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2- b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-44)



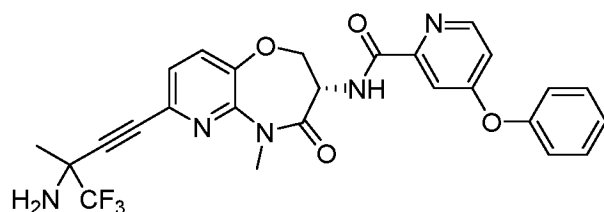
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 470,1590; Найдено $[M+1]^+$ 471,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 8,92 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 5,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 5,6, 2,6$ Гц, 1H), 5,01 (dt, $J = 11,4, 7,0$ Гц, 1H), 4,86 (dq, $J = 7,4, 5,6$ Гц, 4H), 4,78 (dd, $J = 9,7, 6,9$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,4, 9,7$ Гц, 1H), 4,11 (tt, $J = 8,5, 7,4$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H).

(S)-N-(7-(3,3-дифтор-3-(оксетан-3-ил)проп-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2- b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-45)



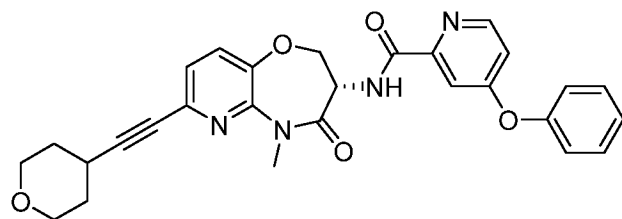
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 520,1558; Найдено $[M+1]^+$ 521,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 8,92 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 5,02 (dt, $J = 11,4, 6,8$ Гц, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 5H), 4,39 (dd, $J = 11,4, 9,8$ Гц, 1H), 3,73 (dtdd, $J = 14,6, 12,5, 8,1, 6,5$ Гц, 1H), 3,54 (s, 3H).

N-((3S)-7-(3-амино-4,4,4-трифтор-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2- b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-46)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 525,1624; Найдено $[M+1]^+$ 526,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,91 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,78 (dd, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,66 (s, 3H).

(S)-N-(5-Метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-47)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 498,1903; Найдено $[M+1]^+$ 499,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,92 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,01 (dt, J = 11,3, 6,9 Гц, 1H), 4,78 (dd, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,96 (ddd, J = 11,7, 5,3, 3,8 Гц, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 5H), 2,88 (tt, J = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,81 (ddt, J = 13,7, 9,2, 4,4 Гц, 2H).

Стадия 1: Синтез промежуточного соединения (VI)

Промежуточное соединение I (0,1 ммоль, 1 экв.), замещенный этин (от 0,2 до 0,3 ммоль, от 2 до 3 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,01 ммоль, 0,1 экв.) в безводном ДМФ (1 мл) во флакон добавляли Et_3N (0,4 ммоль, 4 экв.). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали при 70 °С в течение 14-24 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH ; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением промежуточного соединения VI.

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения (VII)

Промежуточное соединение VI (1 экв.) растворяли в дихлорметане, затем добавляли ТФУ (концентрация: 10% в дихлорметане) или HCl (40 экв., 4 н. в диоксане). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока не исчезло все исходное

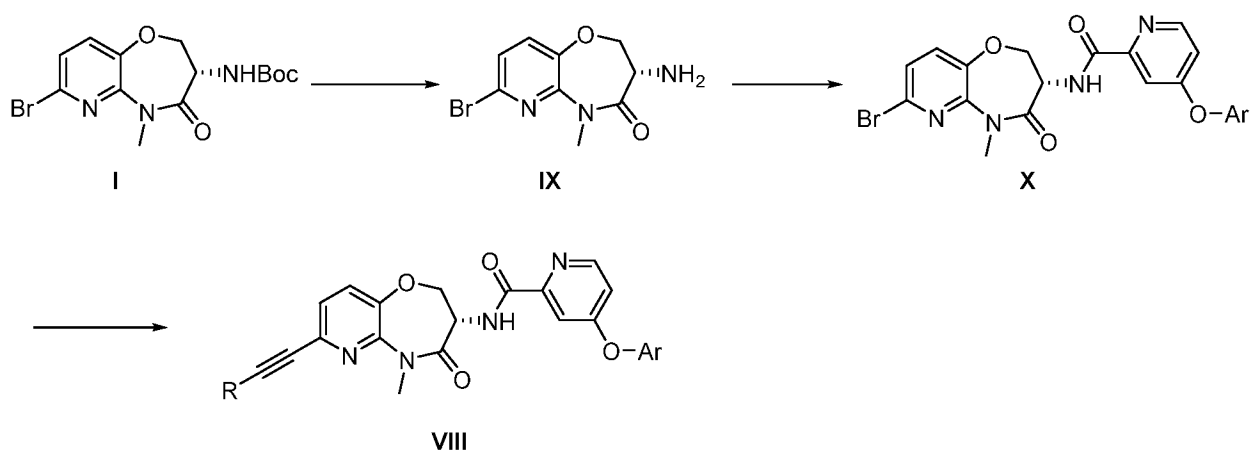
вещество (контролировали с помощью обратной ВЭЖХ). Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта промежуточного соединения VII, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Синтез конечного продукта (VIII)

- 5 Промежуточное соединение VII (1 экв.), соответствующую кислоту (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (5 экв.) растворяли в ДМФ (концентрация от 0,05 М до 0,1 М), затем добавляли HATU (1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14-24 часов. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и этилацетат. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
- 10 концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением конечного продукта (VIII).

Примеры соединений 7-замещенного пиридоксаазепина также получали в соответствии с общей методикой Способа В, изложенной ниже.

15 Способ В:



Стадия 1: Синтез промежуточного соединения IX

- Промежуточное соединение I растворяли в 10% трифторуксусной кислоте в дихлорметане (0,1 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 3 часов. Все растворители
- 20 удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной соли трифторуксусной кислоты соединения IX, которую использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 270,9956; Найдено $[M+1]^+$ 271,9.

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения X

- Промежуточное соединение IX (1 экв.), соответствующую кислоту (1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (5 экв.) растворяли в ДМФА (концентрация от 0,05 М до 0,1 М), затем добавляли HATU (1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14-24 часов. К реакционному раствору добавляли солевой раствор и этилацетат. Органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
- 25 концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на

силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением промежуточного соединения (X).

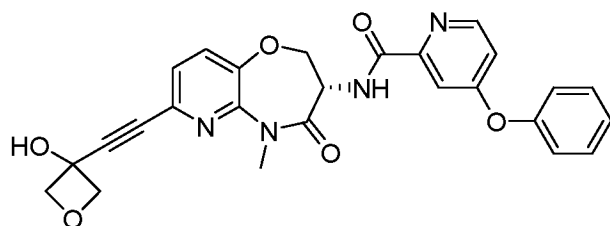
Стадия 2: Синтез конечного продукта VIII

5 Промежуточное соединение X (0,1 ммоль, 1 экв.), замещенный этин (от 0,2 до 0,3 ммоль, от 2 до 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,01 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,01 ммоль, 0,1 экв.) в безводном ДМФ (1 мл) во флакон добавляли Et₃N (0,4 ммоль, 4 экв.). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали при 70 °С в течение 14-24 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и
10 концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% HCOOH; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% HCOOH) с получением конечного продукта VIII.

Соединения, синтезированные при помощи способа В, включают соединения I-17, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30 и I-40.

15

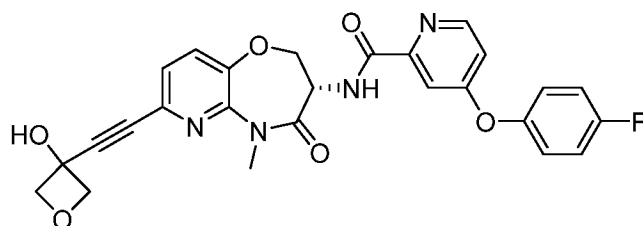
((S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-17)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 486,1539; Найдено [M+1]⁺ 487,1.

20

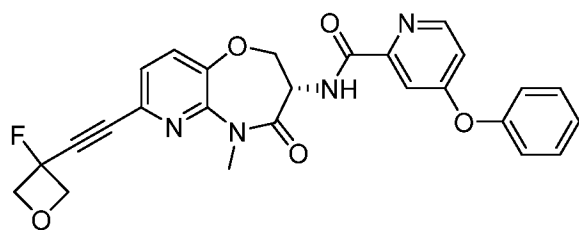
(S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-19)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 504,1445; Найдено [M+1]⁺ 505,1.

25

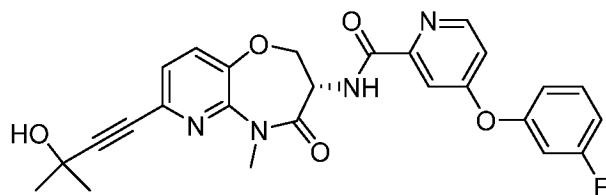
(S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2,b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-20)



К раствору ((S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (9,5 мг, 0,0195 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) при -78 °С добавляли Деохо-Fluor (8,6 мг, 7,2 мкл, 0,039 ммоль).

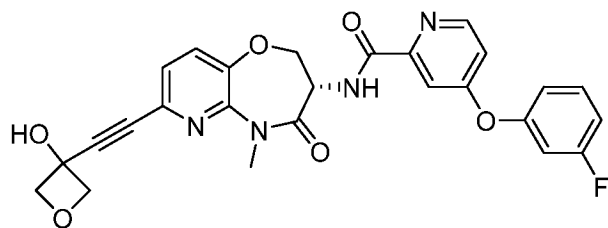
- 5 Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем добавляли дополнительное количество Деохо-Fluor (4,3 мг, 3,6 мкл, 0,020 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 15 минут. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (0,1 мл), а затем дихлорметан (60 мл). Раствор промывали водой (15 мл), солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
- 10 Остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 40 до 70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, промывали небольшим количеством насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2,b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (2,5 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 488,1496; Найдено [M+1]⁺ 489,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,98 – 8,87 (m, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 2,0, 1,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,12 – 4,86 (m, 5H), 4,79 (dd, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,55 (m, 3H).
- 20

(S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-21)



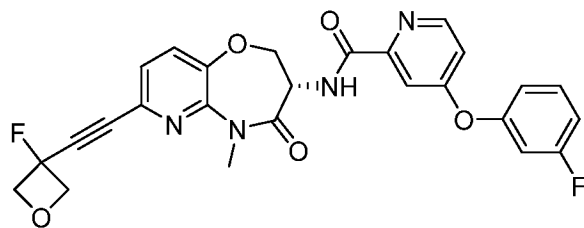
- 25 МС (ИЭР, m/z): рассчитано 490,1652; Найдено [M+1]⁺ 491,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 5,6, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,87 (ddt, J = 8,2, 2,2, 0,8 Гц, 1H), 6,81 (dt, J = 9,4, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (dt, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

(S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-22)



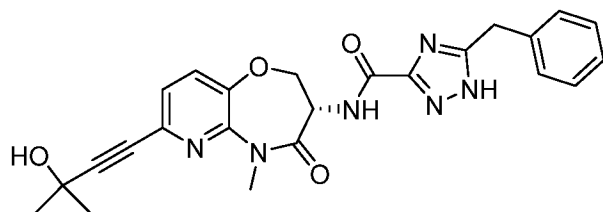
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 504,1445; Найдено $[M+1]^+$ 505,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 9,01 – 8,86 (m, 1H), 8,53 – 8,41 (m, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (td, J = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 2H), 6,87 (ddt, J = 8,2, 2,3, 0,8 Гц, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 1H), 5,06 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,97 (td, J = 6,2, 5,8, 0,9 Гц, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 3H), 4,71 (dt, J = 6,9, 0,7 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 13,5 Гц, 3H).

(S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-фторфенокси)пиколинамид (I-23)



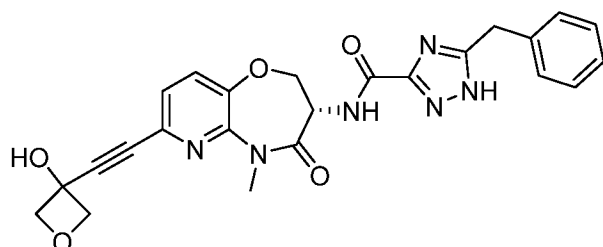
К раствору (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида (12,4 мг, 0,0246 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) при -78°C добавляли Deохо-Fluor (16,3 мг, 14 мкл, 0,0737 ммоль). Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (0,2 мл), а затем дихлорметан (80 мл). Раствор промывали водой (15 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 40 до 70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-фторфенокси)пиколинамида (4,7 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 506,1402; Найдено $[M+1]^+$ 507,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 8,99 – 8,85 (m, 1H), 8,53 – 8,41 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 5,10 – 4,88 (m, 5H), 4,81 (dd, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,65 – 3,40 (m, 3H).

(S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-24)



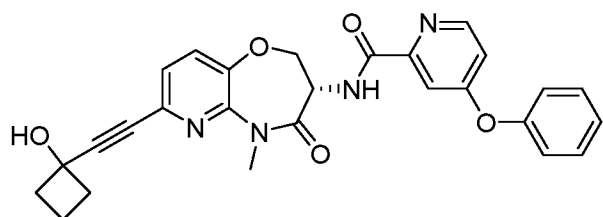
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 460,1859; Найдено $[M+1]^+$ 461,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ (ppm) 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,15 (m, 5H), 5,03 (dd, J = 11,5, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 9,8, 7,1 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 11,6, 9,8 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

(S)-5-бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-25)



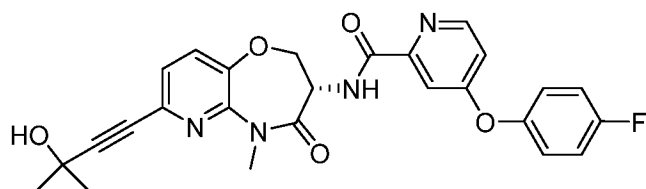
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 474,1652; Найдено $[M+1]^+$ 475,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ (ppm) 7,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 5,04 (dd, J = 11,5, 7,0 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 0,9 Гц, 2H), 4,73 – 4,69 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,52 (dd, J = 11,6, 9,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

(S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-26)



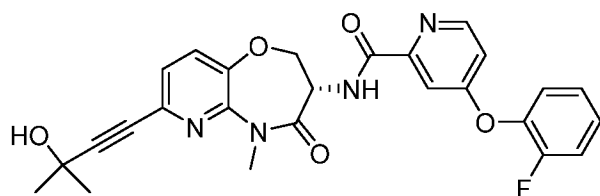
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 484,1747; Найдено $[M+1]^+$ 485,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H).

(S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-27)



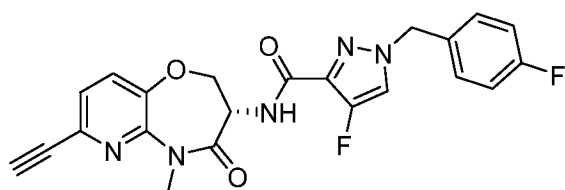
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 490,1652; Найдено $[M+1]^+$ 491,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,92 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,45 (dd, J = 5,6, 0,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (dt, J = 11,3, 7,0 Гц, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 1,3 Гц, 3H).

(S)-4-(2-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-28)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 490,1652; Найдено $[M+1]^+$ 491,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,95 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,59 (dt, J = 2,6, 0,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,98 (ddd, J = 5,6, 2,6, 0,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, J = 11,4, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J = 9,7, 6,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

(S)-N-(7-этинил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-40)



Это соединение было получено десилилированием (S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсилил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 437,1299; Найдено $[M+1]^+$ 438,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,66 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,03 (dt, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 4,84 (dd, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 4,32 (dd, J = 11,3, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16 (s, 1H).

Chemical reaction scheme for the synthesis of compound XI:

- 2-aminophenol reacts with Br_2 and NaOH to form 2-amino-6-bromo-3-methoxyphenyl methyl ether.
- 2-amino-6-bromo-3-methoxyphenyl methyl ether reacts with NaH and allylamine to form a pyridine intermediate.
- The pyridine intermediate reacts with H_2 and Pd/C to form a saturated pyridine derivative.
- The saturated pyridine derivative reacts with H_2 and Pd/C to form a bicyclic intermediate.
- The bicyclic intermediate reacts with H_2 and Pd/C to form a bicyclic intermediate with a benzyl group.
- The bicyclic intermediate with a benzyl group reacts with H_2 and Pd/C to form a bicyclic intermediate with a triflate group.
- The bicyclic intermediate with a triflate group reacts with H_2 and Pd/C to form the final product XI.

5 6-Амино-5-бромпиридин-2-ол

10

15

Неочищенный 6-амино-5-бромпиридин-2-ол (8,3 г, 43,9 ммоль) растворяли в ацетоне (130 мл), затем добавляли гидроксид калия (7,4 г, 0,132 моль), а затем диметилсульфат (7,20 г, 5,4 мл, 57,1 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток добавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 30% этилацетата в гексане, с получением 3-бром-6-метоксипиридин-2-амин (4,09 г, 20% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 201,9742; Найдено [M+1]⁺ 202,9. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

6-Метокси-3-винилпиридин-2-амин

К раствору 3-бром-6-метоксипиридин-2-амин (4,09 г, 20,3 ммоль) и трибутил(винил)станнана (9,64 г, 30,4 ммоль) добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,17 г, 1,01 ммоль) в безводном толуоле (66 мл). Раствор продували азотом в течение 1 мин, затем герметизировали и нагревали при 110 °C в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли водный раствор фторида калия (100 мл, 1 М), а затем этилацетат (500 мл). Раствор фильтровали через целит, промывали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 10% этилацетата в гексане, с получением 6-бром-3-винилпиридин-2-амин (2,09 г, 69%) в виде бледно-желтой жидкости. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 150,0793; Найдено [M+1]⁺ 150,9. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,46 (dd, J = 8,2, 0,6 Гц, 1H), 6,57 (ddt, J = 17,4, 11,1, 0,6 Гц, 1H), 6,14 (dd, J = 8,2, 0,6 Гц, 1H), 5,49 (dd, J = 17,4, 1,2 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 11,1, 1,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

трет-Бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еноат

К раствору (S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановой кислоты (20 г, 59,3 ммоль) в безводном бензоле (600 мл) добавляли ацетат меди(II) (2,7 г, 14,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 2 часов, затем добавляли тетраацетат свинца (55,3 г, 0,119 моль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 14 часов, после чего охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционный раствор фильтровали через целит и промывали этилацетатом (1200 мл). Органический промывали водой (2 x 300 мл), промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еноата (4,3 г, 25 %) в виде бледно-желтой жидкости. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 291,1471; Найдено [M-¹Bu +1]⁺ 236,0. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ

(ppm) 7,44 – 7,27 (m, 5H), 5,90 (ddd, J = 16,3, 10,4, 5,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,34 (ddd, J = 17,2, 1,8, 0,7 Гц, 1H), 5,24 (ddd, J = 10,4, 1,8, 0,7 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

5 (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еновая кислота

К раствору трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еноата (4,3 г, 14,8 ммоль) в безводном дихлорметане (340 мл) при 0 °С добавляли трифторуксусную кислоту (50,5 г, 34 мл, 0,443 моль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением (S)-2-
10 (((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еновой кислоты (3,3 г, 95%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 235,0845; Найдено [M-1]⁺ 234,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) δ 12,80 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 5H), 5,91 (ddd, J = 16,8, 10,4, 6,1 Гц, 1H), 5,33 (dt, J = 17,2, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (dt, J = 10,4, 1,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,62 (ddt, J = 7,8, 6,1, 1,7 Гц, 1H).

15 Бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-винилпиридин-2-ил)амино)-1-оксобут-3-ен-2-ил)карбамат

К мутному раствору (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)бут-3-еновой кислоты (1,75 г, 7,55 ммоль) в безводном дихлорметане (35 мл) при 0 °С по каплям добавляли 1-хлор- N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,01 г, 1 мл, 7,55 г) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли 6-метокси-3-винилпиридин-2-амин (1,03 г, 6,87 ммоль) в
20 безводном дихлорметане (5 мл), а затем триэтиламин (0,76 г, 1,05 мл, 7,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды еще 2 часа и добавляли дихлорметан (150 мл). Раствор промывали небольшим количеством водного раствора HCl (1 н.), водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали
25 хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% этилацетата в гексане, с получением бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-винилпиридин-2-ил)амино)-1-оксобут-3-ен-2-ил)карбамата (568 г, 23%) в виде бледно-желтой жидкости. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 367,1532; Найдено [M+1]⁺ 368,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 6,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 17,5, 11,1 Гц, 1H), 6,02 (ddd, J = 16,9, 10,2, 6,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 17,4, 0,9 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 1,3 Гц, 2H), 3,98 – 3,72 (s, 3H).

Бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамат

К суспензионному раствору бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-винилпиридин-2-ил)амино)-1-оксобут-3-ен-2-ил)карбамата (573 мг, 1,56 ммоль) в безводном толуоле (78 мл) добавляли катализатор Грабба
35 2-го поколения (133 мг, 0,156 ммоль). Раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем нагревали при 80 °С в атмосфере азота в течение 15 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 30%

этилацетата в гексане, с получением бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамата (343 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 339,1219; Найдено $[M+1]^+$ 340,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 6,63 – 6,53 (m, 2H), 6,22 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 5,67 (dd, J = 10,0, 4,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

трет-Бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамат

К раствору бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамата (341 мг, 1 ммоль) в MeOH добавляли добавили 10% палладий на углеродном носителе (110 мг) и ди-трет-бутилкарбонат (537 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении водорода 50 фунтов на квадратный дюйм (3,4 атм.) в шейкере Парра в течение 15 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит и промывали MeOH. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 40% этилацетата в гексане, с получением трет-бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамата (151 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 307,1532; Найдено $[M+1-\text{Boc}]^+$ 208,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,82 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,29 (dt, J = 11,5, 7,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

трет-бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамат

К раствору трет-бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамата (150 мг, 0,489 ммоль) в безводном ДМФ (4 мл) добавляли метилиодид (69,3 мг, 30,4 мкл, 0,489 ммоль), а затем карбонат цезия (159 мг, 0,489 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)карбамата (147 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 321,1689; Найдено $[M+1-\text{Boc}]^+$ 222,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,26 (dt, J = 11,2, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,77 – 2,56 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 12,3, 6,4 Гц, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

(S)-7-Амино-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиридо[2,3-b]азепин-8-он

К раствору трет-бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ила)карбамата (35 мг, 0,11 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Затем добавляли безводный 1,2-дихлорэтан (1 мл). Все

растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной соли трифторуксусной кислоты (S)-7-амино-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиридо[2,3-b]азепин-8-она. Полученный остаток использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 221,1164; Найдено [M+1]⁺ 222,1.

5

(S)-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид

К раствору неочищенной соли трифторуксусной кислоты (S)-7-амино-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагидро-8Н-пиридо[2,3-b]азепин-8-она (0,11 ммоль) и 4-феноксипиколиновой кислоты (28 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл), добавляли диизопропилэтиламин (56 мг, 75 мкл, 0,43 ммоль), а затем НАТУ (49,4 мг, 0,13 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Для гашения реакции добавляли каплю воды. Раствор сразу очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 30 до 70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамида (43 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 418,1641; Найдено [M+1]⁺ 419,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,66 (dt, J = 11,4, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H).

(S)-N-(2-Гидрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид

К раствору (S)-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамида (29 мг, 0,069 ммоль) в безводном ацетонитриле (1 мл) добавляли трибромид фосфора (56 мг, 20 мкл, 0,21 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и осторожно добавляли метанол, чтобы погасить реакцию. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растворяли в ДМСО и очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 20 до 56% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (S)-N-(2-гидрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамида (24 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 404,1485; Найдено [M+1]⁺ 405,1.

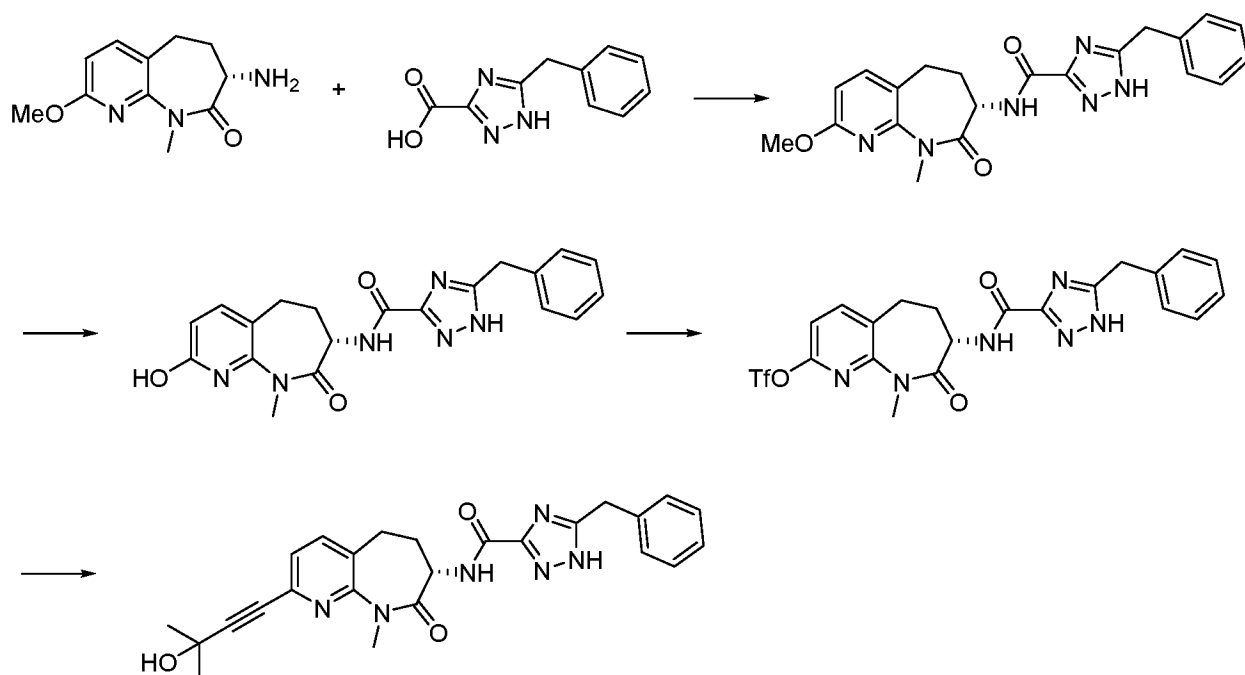
(S)-9-Метил-8-оксо-7-(4-феноксипиколинамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфонат

К раствору (S)-N-(2-гидрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrido[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамида (24,2 мг, 0,06 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (25,6 мг, 0,072 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли безводный карбонат калия (17,4 мг, 0,126 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% этилацетата в гексане, с получением (S)-9-метил-8-оксо-7-(4-феноксипиколинамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrido[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфоната (30 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 536,0977; Найдено $[M+1]^+$ 537,0.

Общая методика получения 7-этинилпиридоазепина, соединения XI

(S)-9-метил-8-оксо-7-(4-феноксипиколинамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrido[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфонат (0,03 ммоль, 1 экв.), замещенный этин (от 0,06 до 0,09 ммоль, от 2 до 3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (0,01 ммоль, 0,1 экв.) в безводном ДМФА (0,5 мл) во флаконе добавляли Et_3N (0,4 ммоль, 4 экв.). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали при 70 °С в течение 14-24 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле или обратной ВЭЖХ (подвижная фаза А: вода с 0,1% $HCOOH$; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% $HCOOH$) с получением промежуточного соединения конечного продукта XI. Соединения I-52, I-53, I-54, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59 и I-60 являются примерами соединений, синтезированных указанным общим способом. Пиколинамидное кольцо (кольцо «В» в соответствии с представленными здесь формулами) может быть заменено другими гетероарильными группами в общем синтезе XI, представленном выше, что будет очевидно специалистам в данной области. Например, фрагмент пиколинамида может быть заменен другим 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, описанным в настоящем документе. В качестве примера такой замены соединение I-54 содержит триазол в положении кольца «В». Общий синтез, представленный выше, был адаптирован в соответствии со следующим рабочим примером.

Синтез (S)-5-бензил-N-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиrido[2,3-b]азепин-7-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-54)



Стадия 1 (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

К раствору неочищенной соли трифторуксусной кислоты (S)-7-амино-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагидро-8H-пиридо[2,3-b]азепин-8-она (0,0523 ммоль) и 5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (10,6 мг, 0,0523 ммоль) в безводном ДМФ (0,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (27 мг, 37 мкл, 0,209 ммоль) и затем HATU (21,9 мг, 0,0575 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Для гашения реакции добавляли каплю воды. Раствор очищали напрямую с помощью обратной ВЭЖХ (от 15 до 52% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (21 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 406,1753; Найдено $[M+1]^+$ 407,1.

Стадия 2 (S)-5-бензил-N-(2-гидрокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

К раствору (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (21 мг, 0,051 ммоль) в безводном ацетонитриле (1 мл) добавляли трибромид фосфора (41 мг, 14 мкл, 0,15 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и осторожно добавляли метанол, чтобы погасить реакцию. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество растворяли в ДМСО и очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 10 до 40% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислоты). Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (S)-5-бензил-N-(2-гидрокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (18 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 392,1597; Найдено $[M+1]^+$ 393,1.

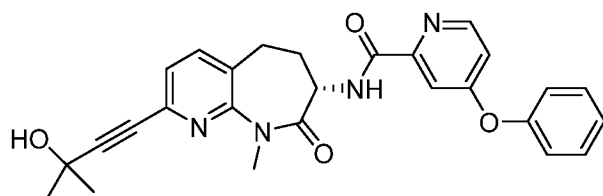
Стадия 3 (S)-7-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфонат

К раствору (S)-5-бензил-N-(2-гидрокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (18 мг, 0,046 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (19,7 мг, 0,055 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) добавляли безводный карбонат калия (15,2 мг, 0,11 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% ацетона в гексане, с получением (S)-7-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфоната (22 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 524,1090; Найдено $[M+1]^+$ 525,0.

Стадия 4 (S)-5-бензил-N-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

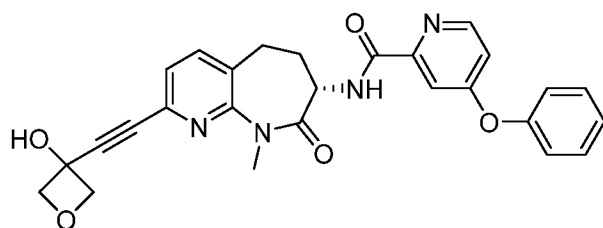
(S)-7-(5-Бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-2-илтрифторметансульфонат (22 мг, 0,0422 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-ол (11,6 мг, 0,0138 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (5,3 мг, 0,0046 ммоль) и CuI (0,9 мг, 0,0046 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) во флакон добавляли Et_3N (18,6 мг, 26 мкл, 0,184 ммоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали при 70 °C в течение 14-24 часов. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обратной ВЭЖХ (от 15% к 47% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой). Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-5-бензил-N-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (4,0 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): рассчитано 458,2066; Найдено $[M+1]^+$ 459,1. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,12 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 5H), 7,23 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,57 (dt, J = 12,1, 6,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,90 – 2,73 (m, 2H), 2,71- 2,57 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,63 (s, 6H).

(S)-N-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-52)



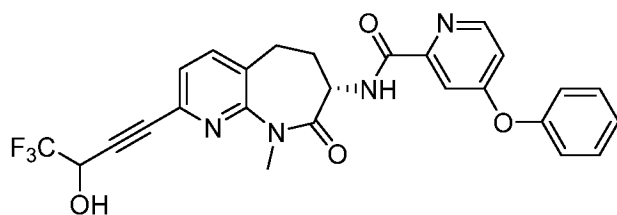
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 470,1954; Найдено $[M+1]^+$ 471,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 5,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 5,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,59 (dt, $J = 11,1, 7,2$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,93 – 2,73 (m, 2H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,65 (s, 6H).

(S)-N-(2-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-53)



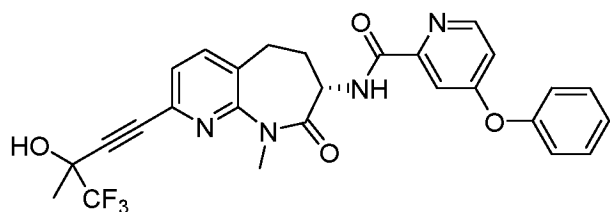
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 484,1747; Найдено $[M+1]^+$ 485,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,94 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 5,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,98 (dd, $J = 6,6, 1,0$ Гц, 2H), 4,80 (dt, $J = 6,8, 0,7$ Гц, 2H), 4,61 (dt, $J = 11,1, 7,3$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H).

N-((7S)-9-метил-8-оксо-2-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-55)



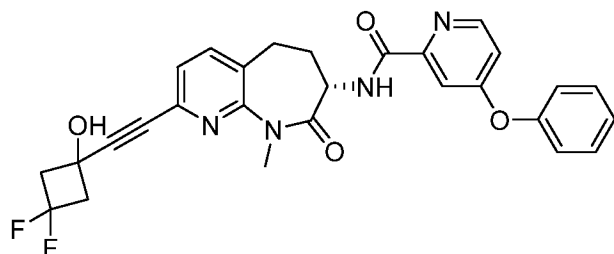
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 510,1515; Найдено $[M+1]^+$ 511,0. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 9,01 (dd, $J = 20,7, 7,2$ Гц, 1H), 8,42 (dd, $J = 5,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,91 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,80 – 4,52 (m, 1H), 3,97 – 3,77 (m, 0,5H), 3,66 – 3,52 (m, 0,5H), 3,52 – 3,34 (m, 3H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,76 – 2,59 (m, 1H), 2,19 – 2,00 (m, 1H).

N-((7S)-9-Метил-8-оксо-2-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-56)



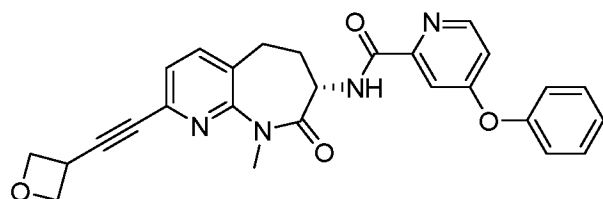
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 524,1671; Найдено $[M+1]^+$ 525,2. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,97 (dd, $J = 12,6, 7,2$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 4,64 (ddt, $J = 20,4, 11,3, 7,1$ Гц, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 3,5 H), 3,23 (s, 0,5H), 2,93 – 2,76 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).

(S)-N-(2-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)этинил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-57)



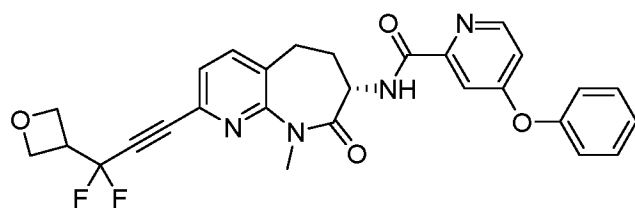
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 518,1766; Найдено $[M+1]^+$ 519,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,95 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 5,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,61 (dt, $J = 11,1, 7,1$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 3,07 – 2,92 (m, 2H), 2,84 (dtd, $J = 15,2, 7,5, 5,6$ Гц, 2H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H).

(S)-N-(9-Метил-2-(оксетан-3-илэтинил)-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-58)



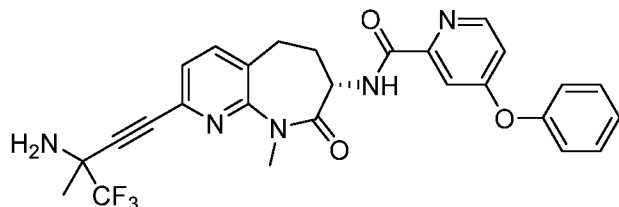
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 468,1798; Найдено $[M+1]^+$ 469,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,94 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 5,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 5,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 4H), 4,60 (dt, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,12 (tt, $J = 8,5, 7,4$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,94 – 2,73 (m, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H).

(S)-N-(2-(3,3-дифтор-3-(оксетан-3-ил)проп-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-59)



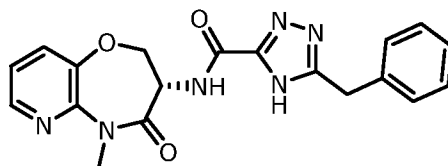
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 518,1766; Найдено $[M+1]^+$ 519,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,90 – 4,74 (m, 4H), 4,59 (dt, $J = 11,3, 7,2$ Гц, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,72 (dd, $J = 11,9, 6,2$ Гц, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 1H).

10 N-((7S)-2-(3-амино-4,4,4-трифтор-3-метилбут-1-ин-1-ил)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)-4-феноксипиколинамид (I-60)



МС (ИЭР, m/z): рассчитано 523,1831; Найдено $[M+1]^+$ 524,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ (ppm) 8,93 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,43 (dd, $J = 5,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,58 (dt, $J = 11,1, 7,2$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,81 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H).

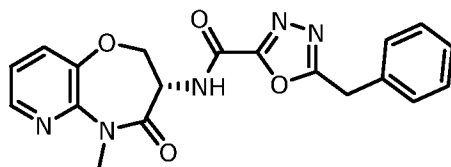
20 (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-1)



^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,30 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 5H), 7,18 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,99 (dt, $J = 11,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J = 9,8, 7,1$ Гц, 1H), 4,32 (dd, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 3,49 (s, 3H). МСВР

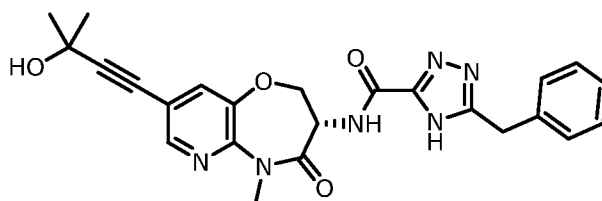
25 (TOFMS ES⁺) точная масса $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$ 378,1440, найдено 379,1566.

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (I-2)



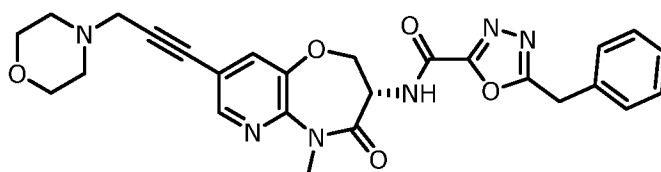
5 MS (ИЭР, *m/e*): рассчитано 379,1281; найдено 380,0 [M+H]⁺.

(S)-5-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-3)



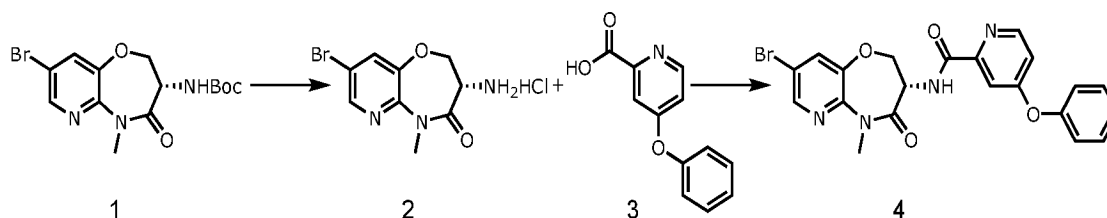
10 MS (ИЭР, *m/e*): рассчитано 460,1859; найдено 443,1 [M-H₂O+H]⁺.

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-8-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (I-5)



15 MS (ИЭР, *m/e*): рассчитано 502,1965; найдено 503,1 [M+H]⁺.

Синтез гидрохлорида (S)-3-амино-8-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она (I-6)



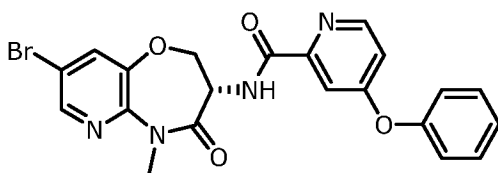
20 Соединение 8-брома, показанное на схеме выше как структура **4**, представляет собой соединение I-6 согласно настоящему изобретению. Соединение I-6, помимо проявления ингибирующей активности RIP1K, полезно в качестве промежуточного соединения для синтеза 8-замещенных пиридоксазепинов. Например, соединение I-6 может быть перекрестно шито, например, в условиях катализа палладием с аминогруппами, а также с ненасыщенными группами, как известно
25 специалистам в данной области.

Раствор хлористого водорода (1 мл, 4М в диоксане, 4 ммоль) добавляли во флакон, содержащий *трет*-бутил(*S*)-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамат **1** (получен, как описано в WO 2020239074, 52 мг, 0,139 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Все растворители удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида (*S*)-3-амино-8-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **2** (43 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 270,9956; найдено 272,0 [M+H]⁺.

Синтез (*S*)-*N*-(8-Бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (**4**)

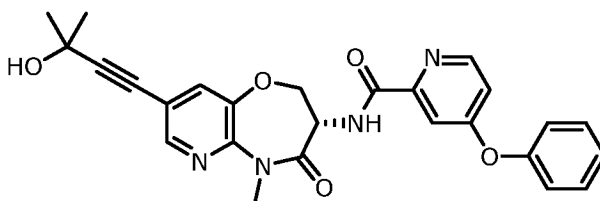
К раствору гидрохлорида (*S*)-3-амино-8-бром-5-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она **2** (43 мг, 86 мкмоль) и 4-феноксипиколиновой кислоты **3** (45 мг, 0,21 ммоль) в безводном ДМФА (1,4 мл), добавляли диизопропилэтиламин (135 мг, 0,18 мл, 1,1 ммоль), а затем НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Затем добавляли воду (0,1 мл), и раствор очищали непосредственно с помощью обратной ВЭЖХ с использованием градиента от 37 до 90% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (100 мл) и полученный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида **4** (50 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 468,0433; найдено 468,9 [M+H]⁺.

(*S*)-*N*-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (**I-6**)



МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 468,0433; найдено 468,9 [M+H]⁺. (**I-6**)

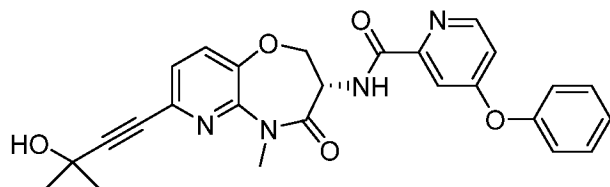
(*S*)-*N*-(8-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (**I-7**)



МС (ИЭР, *m/e*): рассчитано 472,1747; найдено 473,1 [M+H]⁺.

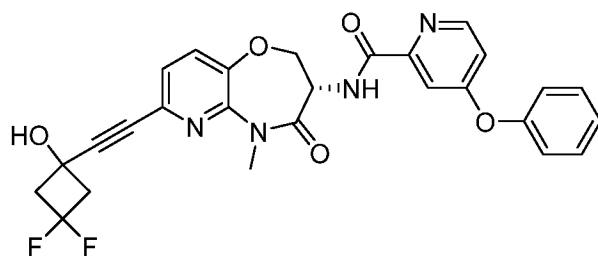
(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

5 тетрагидропиридо[3,2b][1,4] оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-18)



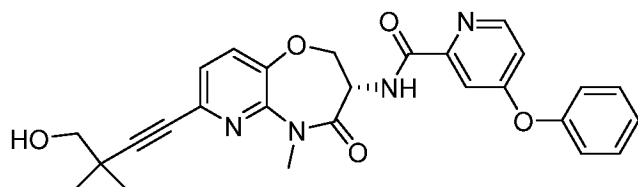
МС (ИЭР, m/z): рассчитано 472,1747; Найдено $[M+1]^+$ 473,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ (ppm) 8,52 (dd, J = 5,7, 0,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, J = 11,5, 7,0 Гц, 1H), 4,69 (dd, J = 9,8, 7,0 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

(S)-N-(7-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-30)



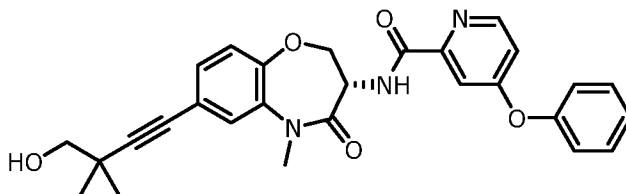
15 МС (ИЭР, m/z): рассчитано 520,1558; Найдено $[M+1]^+$ 521,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 8,97 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,09 (dt, J = 11,4, 6,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, J = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (tdd, J = 11,9, 9,3, 3,7 Гц, 2H), 3,08 – 2,86 (m, 3H).

20 **(S)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2 - b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-31)**



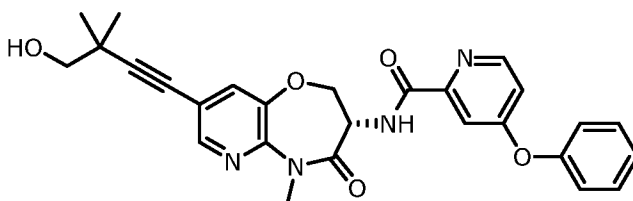
25 МС (ИЭР, m/z): рассчитано 486,1903; Найдено $[M+1]^+$ 487,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ (ppm) 8,92 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (dt, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 4,78 (dd, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 4,34 (dd, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,34 (s, 6H).

(S)-N-(7-(4-Гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-31)



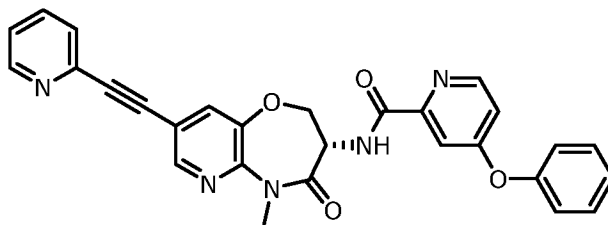
5 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,74 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 5,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 5,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,97 (dt, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,69 (dd, $J = 9,7, 7,3$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,3, 9,7$ Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,29 (s, 6H). МСВР (TOFMS ES+) точная масса $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ 485,1951, найдено 486,2024.

10 **(S)-N-(8-(4-Гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-8)**



15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,91 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,41 (td, $J = 8,9, 7,2$ Гц, 2H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 5,00 (dt, $J = 11,4, 7,0$ Гц, 1H), 4,76 (dd, $J = 9,7, 7,0$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,4, 9,7$ Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,33 (s, 6H). МСВР (TOFMS ES+) точная масса $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ 486,1903, найдено 487,1988.

20 **(S)-N-(5-Метил-4-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-9)**



МСВР (TOFMS ES+) точная масса $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ 491,1594, найдено 492,1680.

25 Ингибирование киназы

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

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

5 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 реакции, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ DTT и 4 мМ MnCl₂.

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

15 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 (Anaspec, 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/лунку. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

20 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. Значение относительных световых единиц (RLU) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с использованием люминометра Wallace Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC₅₀, полученные в этом примере, приведены в таблице 1.

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-1	0,0375
I-2	0,038
I-3	0,0627
I-4	0,0229
I-5	0,0728
I-6	0,0221
I-7	0,0693
I-8	0,034

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-9	1,845
I-10	0,0538
I-11	12,03
I-12	0,1482
I-13	0,0257
I-14	3,723
I-15	0,2192
I-16	6,255
I-17	0,024
I-18	0,0227
I-19	0,0162
I-20	0,0099
I-21	0,023
I-22	0,0172
I-23	0,0261
I-24	0,0291
I-25	0,1104
I-26	0,0265
I-27	0,026
I-28	0,0188
I-29	0,0211
I-30	0,0179
I-31	0,0196
I-32	0,0381
I-33	0,013
I-34	0,0269
I-35	0,0201
I-36	0,0335
I-37	0,0377
I-38	0,0208
I-39	0,0217
I-40	0,012
I-41	0,0189
I-42	0,018
I-43	0,0112

Таблица 1	
Соединение	Киназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-44	0,0116
I-45	0,0598
I-46	0,0108
I-47	0,0321
I-48	0,0344
I-49	0,1097
I-50	5,058
I-51	0,0167
I-52	0,0178
I-53	0,0117
I-54	0,1016
I-55	0,0135
I-56;	0,0157
I-57	0,0079
I-58	0,0172
I-59	0,0205
I-60	0,0085

Данные анализа цельных клеток

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

Клетки U937 и L929 были получены из Американской коллекции типовых культур (Манассас, Вирджиния, США). Оба типа 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/лунка среды по 10 тыс. клеток/лунку в 96-луночных планшетах Costar с черным прозрачным дном (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Хэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунку среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария) при 50 тыс. клеток/лунку. Среду клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунку новой среды, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение согласно настоящему изобретению, оцененное в данном примере, серийно разбавляли в ДМСО от 2,5 мМ в 4-кратных разведениях, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 50 мкл/лунку 2х раствора соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37°C с 5% CO₂ и до

добавления 10 мкл/лунка 11х ФНОа (Perprotech, Роки-Хилл, Нью-Джерси, США) для получения конечной концентрации 2 нг/мл ФНОа. Относительное количество клеток, 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 ФНОа при 37 °С с 5% CO₂. Результаты, полученные в этом примере, обобщенно представлены в таблице 2. Этот пример показывает, что варианты реализации 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 человека.

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, ФНОа+zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНОа+zVAD (IC ₅₀)
I-1	2,197	0,0054
I-2	1,735	0,0088
I-3	0,7303	0,0114
I-4	0,5818	0,0452
I-5	0,848	0,0025
I-6	0,2323	0,0024
I-7	1,004	0,0022
I-8	0,5385	0,0033
I-9	14,67	0,514
I-10	0,8896	0,1658
I-11	9999	9999
I-12	12,65	0,0352
I-13	4,111	0,0115
I-14	9999	3,64
I-15	7,396	19,19
I-16	9999	7,11
I-17	0,3923	0,0025
I-18	0,8655	0,0043
I-19	0,6463	0,0166
I-20	0,7101	0,0024
I-21	2,631	0,0097
I-22	0,6688	0,0017

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-СТГ-анализе, ФНО _a +zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в СТГ-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО _a +zVAD (IC ₅₀)
I-23	2,354	0,0023
I-24	0,6616	0,003
I-25	8,816	0,0273
I-26	0,3244	0,0013
I-27	9,421	0,0706
I-28	1,553	0,0067
I-29	0,626	0,0027
I-30	0,6477	0,001
I-31	2,197	0,0054
I-32	1,735	0,0088
I-33	0,204	0,0014
I-34	0,2158	0,0063
I-35	0,7077	0,0114
I-36	0,0159	0,0009
I-37	0,0318	0,0034
I-38	0,0066	0,0021
I-39	4,199	0,021
I-40	0,7748	0,0276
I-41	0,3381	0,0033
I-42	0,9114	0,0196
I-43	0,3231	0,0036
I-44	0,0597	0,0011
I-45	0,9454	0,0162
I-46	0,1986	0,0027
I-47	0,0065	0,0003
I-48	3,403	0,0543
I-49	30,3	0,2435
I-50	67,61	6,142
I-51	5,134	0,0874
I-52	0,0475	0,0128
I-53	0,0221	0,0057
I-54	0,4367	0,0128
I-55	0,0755	0,0045
I-56;	0,0582	0,0041

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, ФНО _α +zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО _α +zVAD (IC ₅₀)
I-57	0,1357	0,008
I-58	0,0813	0,003
I-59	0,0582	0,0056
I-60	0,2034	0,0057

Острый анализ *in vivo*

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

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 состав. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мыши делали внутрибрюшинную (в/б) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α, 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 ФНО-α 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 ФНО_α/zVAD-FMK. Соединения согласно настоящему изобретению ингибировали гипотермию, индуцированную ФНО-альфа.

Проникновение в мозг

В отдельных вариантах реализации изобретения предложено соединение, соединения или содержащие их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Раскрытые варианты реализации соединений и композиций демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг, чтобы выступать в качестве потенциальных терапевтических средств при неврологических заболеваниях. Проникновение в мозг можно оценить путем оценки соотношения мозг/плазма (В/Р), измеренного в ходе фармакокинетических исследований *in vivo* на грызунах и определения свободной фракции в мозге грызунов *in vitro*. Например, соединение I-44 имеет соотношение В/Р, равное 1,6, а соединение I-58 имеет соотношение В/Р, равное 0,44. Другие примеры показали более высокие коэффициенты распределения. Не ограничиваясь теорией, считают, что соединения с более высокими коэффициентами распределения мозг/плазма могут быть более фармакологически активными в отношении неврологических нарушений. 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.

Проницаемость II-MDR1. В этом методе пассивную проницаемость мембраны (Papp) и потенциал оттока субстрата P-gr (P-гликопротеина) определяют с использованием клеточной линии MDCKII-MDR1 в качестве модели *in vitro* эффективной проницаемости соединения через ГЭБ. Соединения с коэффициентом оттока MDCKII-MDR1, меньшим или равным 2,5, скорее всего, продемонстрируют способность преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Свободная мозговая фракция является прогностическим маркером для оценки потенциальных терапевтических возможностей в ЦНС. См. Read K. D.; Braggio S. Assessing brain free fraction in early drug discovery. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* **2010**, 6, 337–344.

Соответственно, свободная мозговая фракция для репрезентативных соединений представлена в таблице 3:

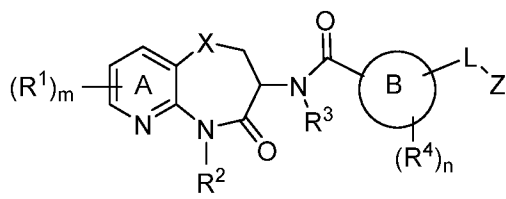
Таблица 3	
Соединение	% Несвязанных
I-18	2,7
I-21	2,19
I-33	0,57
I-44	1,70
I-46	0,89
I-56	0,93
I-58	1,84

Определение свободной мозговой фракции известно таким образом, что специалисты в данной области могут определить такую фракцию для дополнительных соединений, раскрытых в настоящем документе. См. Srinivas, Nithya et al. “Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in the Central Nervous System.” *Clinical pharmacokinetics* том 57,9 (2018): 1059-1074. doi:10.1007/s40262-018-0632-y. Свободная мозговая фракция, описанная в таблице 3, указывает на то, что примеры соединений проявляют характеристики ЦНС-активных соединений.

Ввиду множества возможных вариантов реализации, к которым могут быть применены принципы раскрытого изобретения, следует признать, что проиллюстрированные варианты реализации являются только предпочтительными примерами изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Напротив, объем настоящего изобретения определяется следующей формулой изобретения. Поэтому авторы изобретения заявляют, что все, что входит в объем и сущность указанных пунктов формулы изобретения, является их изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно Формуле I



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

X представляет собой CH₂ или O;

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

10 Z представляет собой C₁₋₁₀ алифатическую группу (такую как C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил); арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами R⁵;

15 R¹ независимо в каждом случае представляет собой -NR^dR^d, где две группы R^d вместе с атомом азота, связанным с ними, образуют C₃₋₁₀ гетероциклическую группу; -C≡CH или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой двухвалентный C₁₋₁₀ алифатический фрагмент (такой как C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил) или C₁₋₁₀ циклоалифатический фрагмент, и R⁶ представляет собой R^b, -C(R^f)₃ или -C(R^f)=C(R^f)₂; C₅₋₁₀ ароматический или C₃₋₆ гетероциклический фрагмент, причем каждый линкер необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена, R^a или обоими;

R² и R³ независимо представляют собой R^a;

20 R⁴ и R⁵ независимо представляют собой в каждом случае R^e;

R^a независимо для каждого случая представляет собой водород, C₁₋₁₀ алифатическую, C₁₋₁₀ галогеналифатическую, C₅₋₁₀ ароматическую или C₃₋₆ гетероциклическую группу;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^eR^e, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c или -C(O)NR^eR^e;

25 R^c независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₁₀ алкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C₂₋₁₀ алкенил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C₂₋₁₀ алкинил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e), C₃₋₆ циклоалкил (необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^e) или C₅₋₁₀ ароматическую группу (необязательно замещенную 1, 2 или 3 R^e);

30 R^d представляет собой C₁₋₉ алифатическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 группами R^a, R^b и/или R^e;

R^e независимо для каждого случая представляет собой оксо (=O), -OR^a, N(R^a)₂, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ гетероалкил, C₃₋₆ циклоалкил, или две группы R^e объединяются с образованием C₃₋₁₀ гетероциклической группы с атомом азота, с которым связаны указанные две группы R^e;

35 m равен 1-4; и

n равен 0, 1 или 2.

2. Способ ингибирования RIP-киназы, включающий приведение указанной киназы в контакт с соединением по п. 1.

5

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил.

10 4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой триазол, диазол, оксазол или оксадиазол.

15 6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой пиразолил, а фрагмент $-N(R^3)C(O)-$ присоединен к кольцу В по кольцевому атому азота в кольце В.

20 7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил.

8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой пиридинил.

25 9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что R^2 представляет собой CD_3 .

30 12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

13. Соединение по п. 1, в котором n равен 0.

14. Соединение по п. 1, в котором n равен 1.

35

15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^4 представляет собой фтор.

5 17. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{1-6} алкил или фтор.

18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой O.

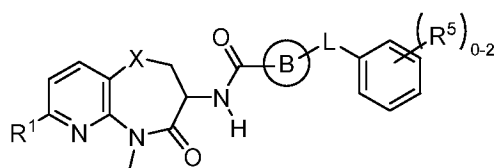
10 19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой $-CH_2-$.

20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L представляет собой гетероатом.

21. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что L представляет собой O.

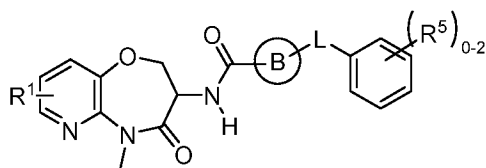
15 22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что L представляет собой C_{1-6} алкил.

23. Соединение по п. 1, имеющее Формулу II



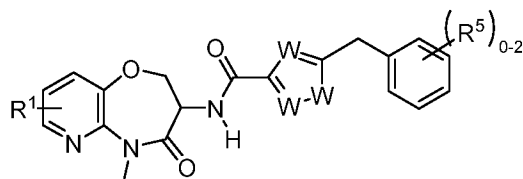
20 **Формула II.**

24. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIА

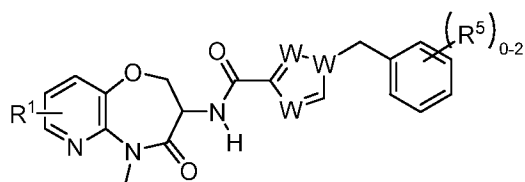


25 **Формула IIА.**

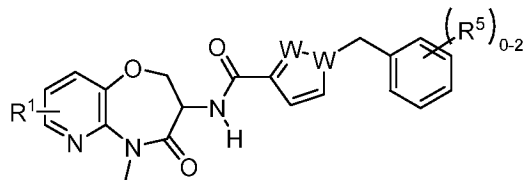
25. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIВ, IIС, IIД или IIЕ



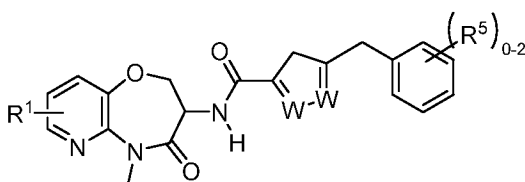
Формула IIВ



Формула IIС



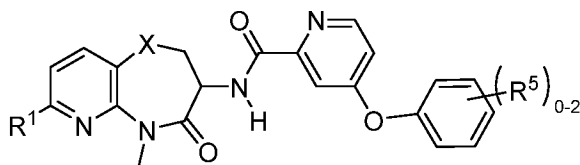
Формула IID



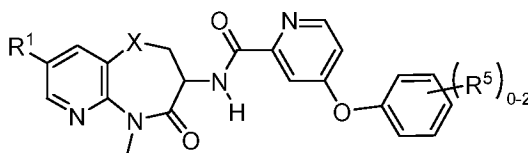
Формула IIE,

где каждый W независимо представляет собой N или O.

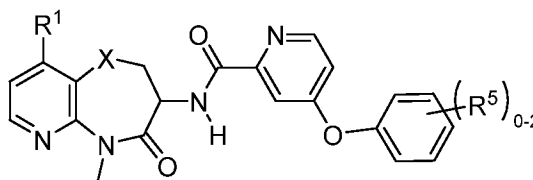
26. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIF, IIG, IIH



Формула IIF

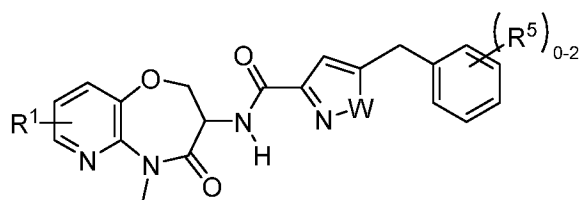


Формула IIG



Формула IIH.

27. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIК



Формула ПК.

28. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что m равен 1.

5

29. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^1 представляет собой галоген.

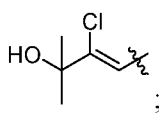
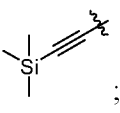
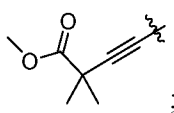
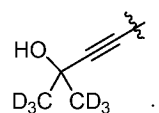
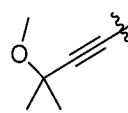
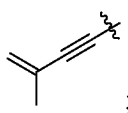
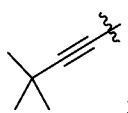
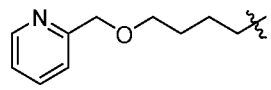
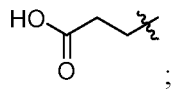
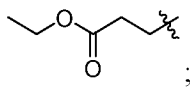
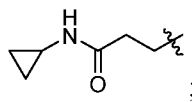
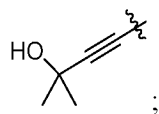
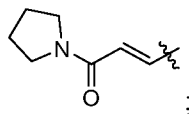
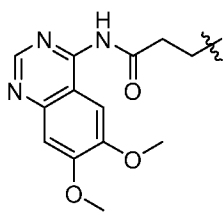
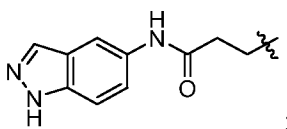
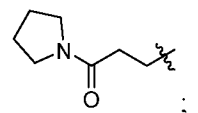
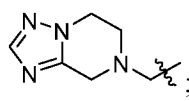
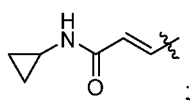
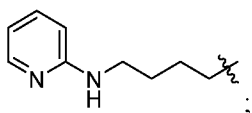
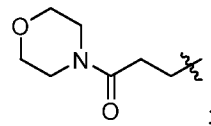
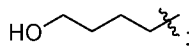
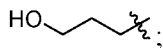
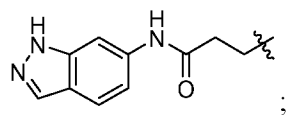
30. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^1 представляет собой -линкер- R^6 .

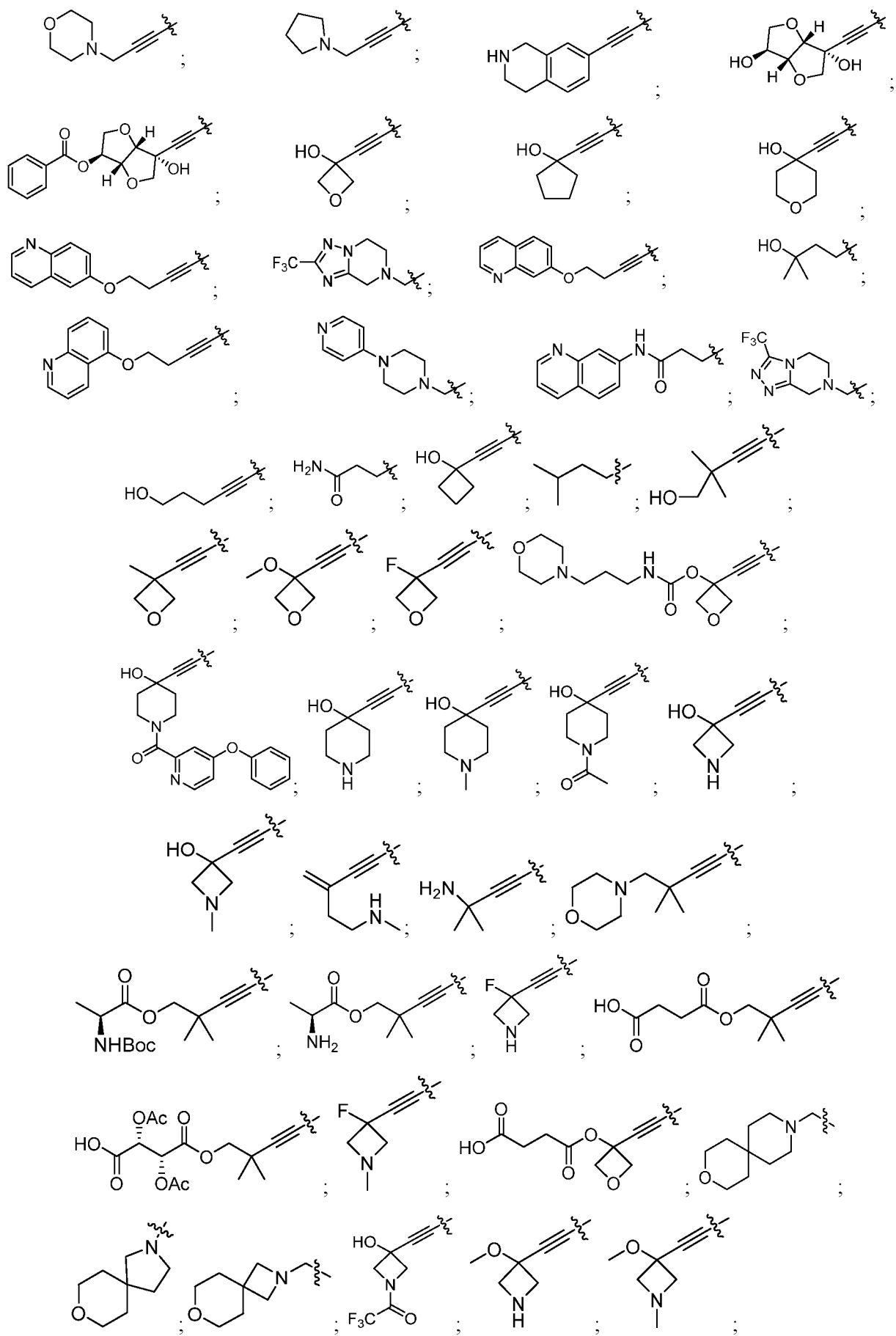
10

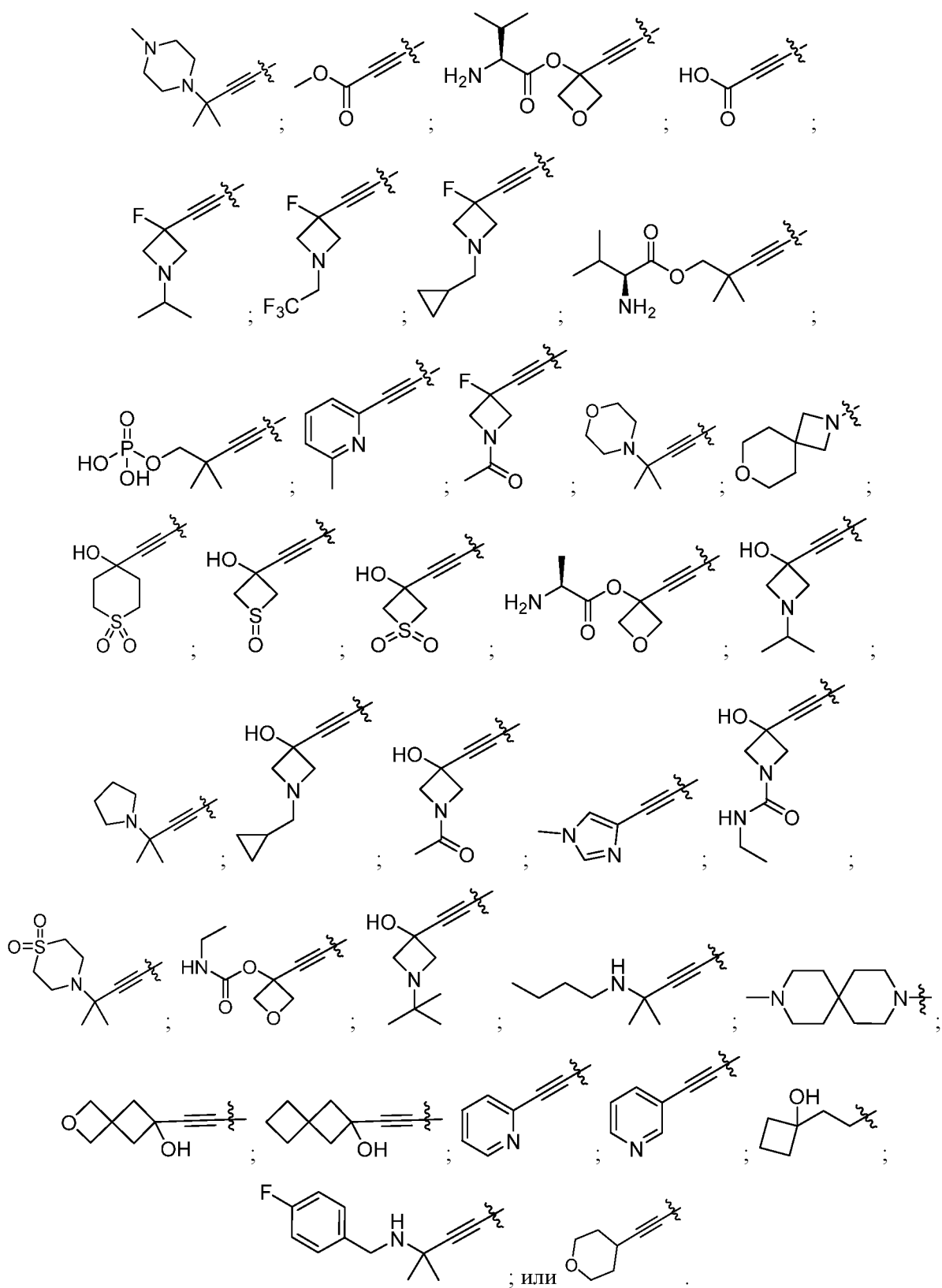
31. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^1 представляет собой 8-12-членный спирогетероцикл, C_{1-10} алкил или C_{2-10} алкин.

32. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^1 выбран из следующего:

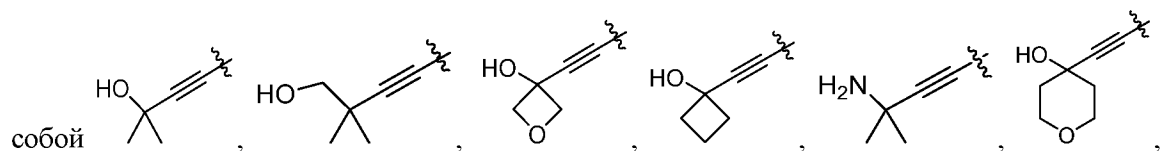
15



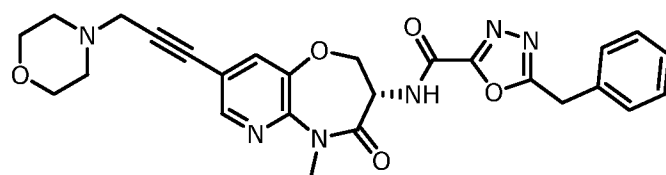




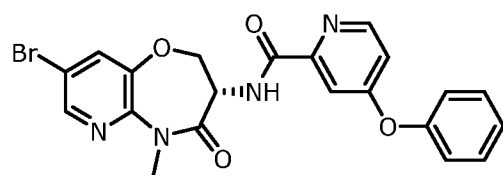
33. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^1 представляет



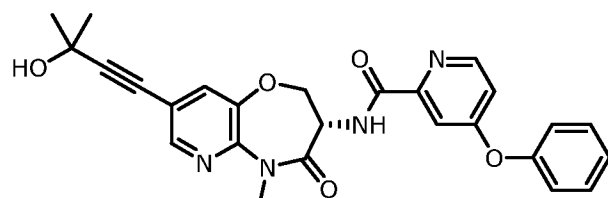
I-5



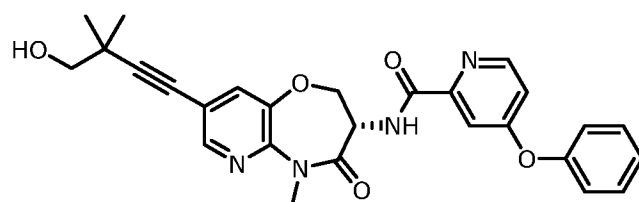
I-6



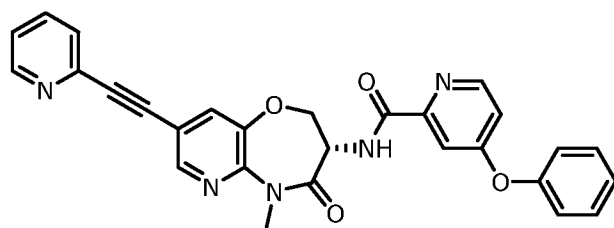
I-7



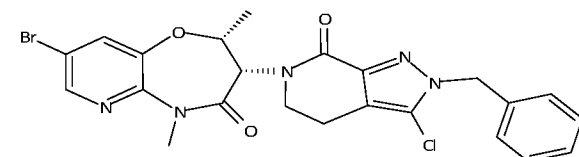
I-8



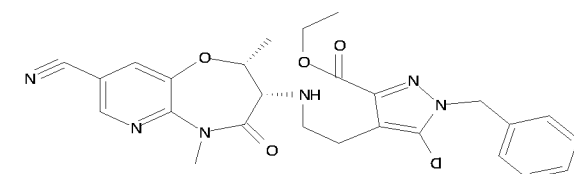
I-9



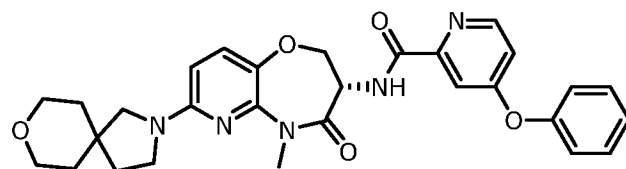
I-10



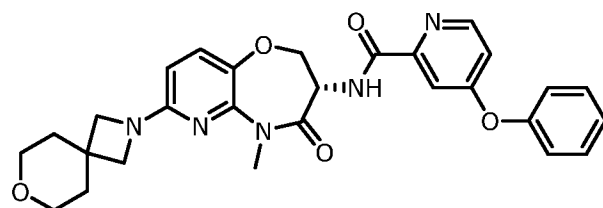
I-11



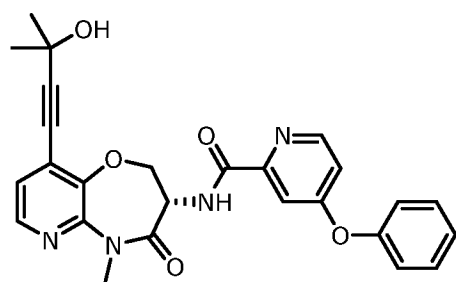
I-12



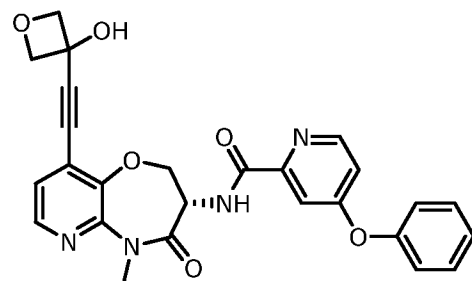
I-13



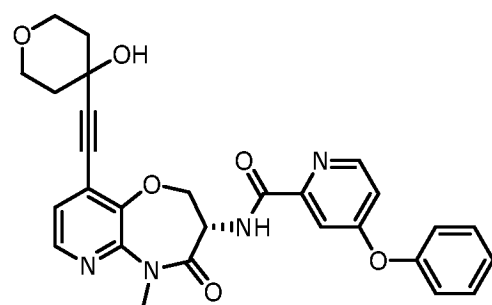
I-14



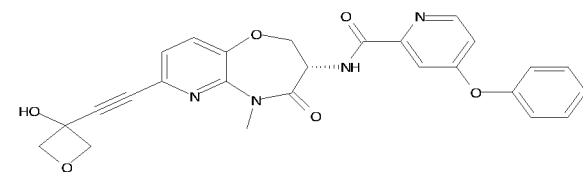
I-15



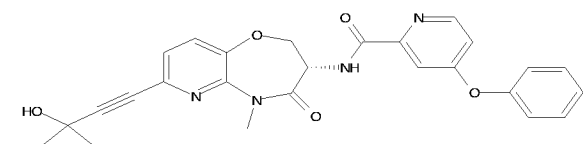
I-16



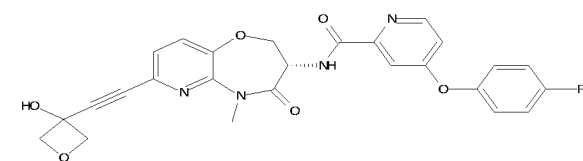
I-17



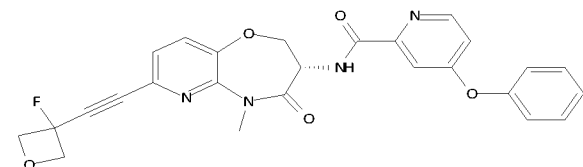
I-18



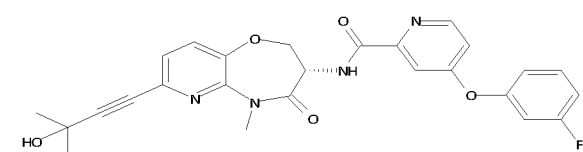
I-19



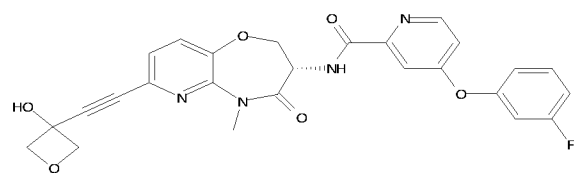
I-20



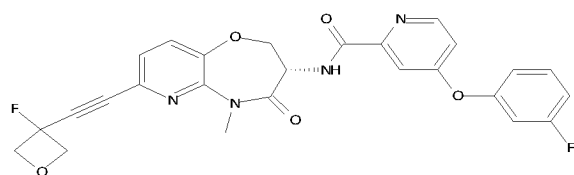
I-21



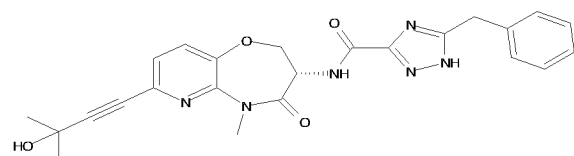
I-22



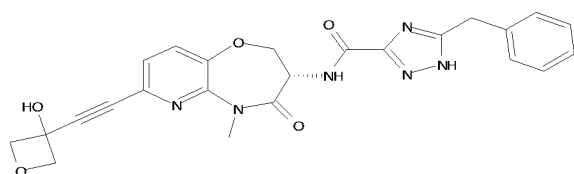
I-23



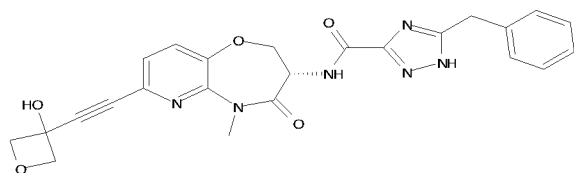
I-24



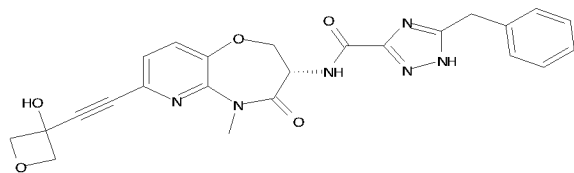
I-25



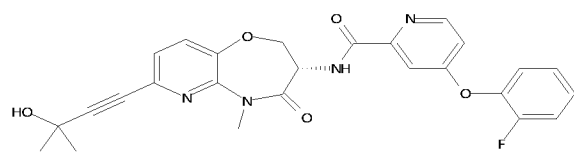
I-26



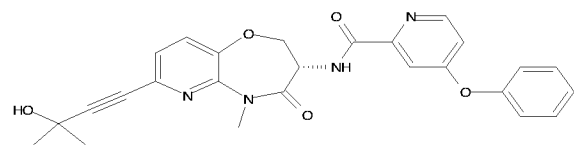
I-27



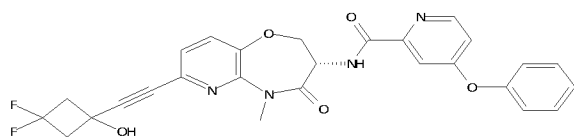
I-28



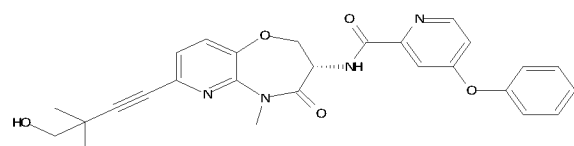
I-29



I-30

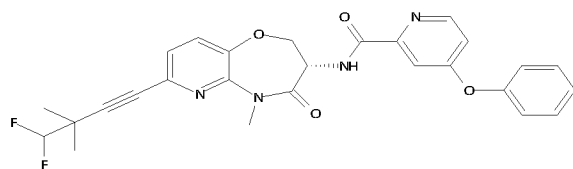


I-31



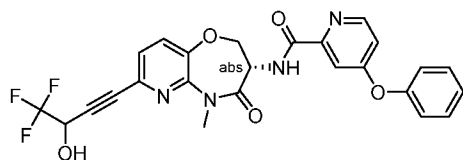
или

I-32

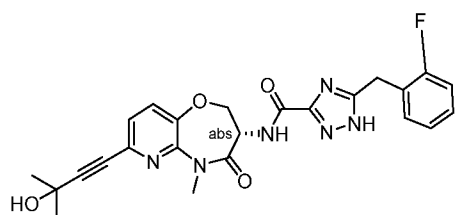


37. Соединение по п. 1, имеющее формулу

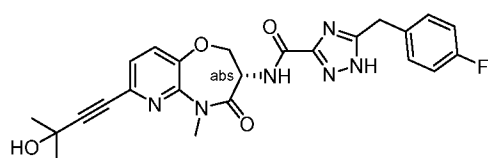
I-33



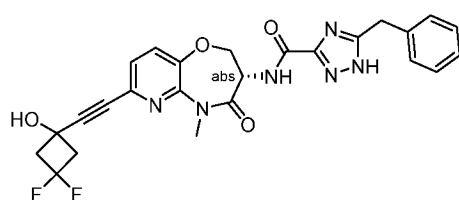
I-34



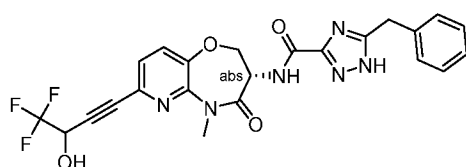
I-35



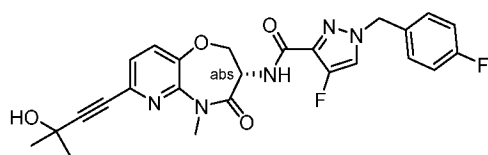
I-36



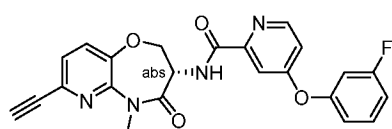
I-37



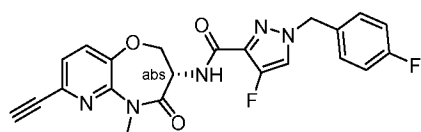
I-38



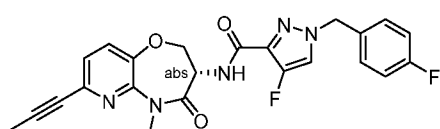
I-39



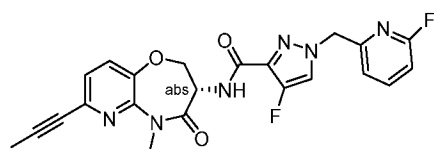
I-40



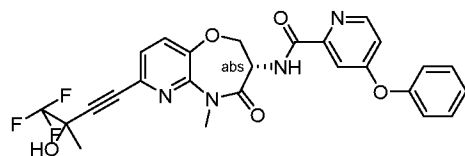
I-41



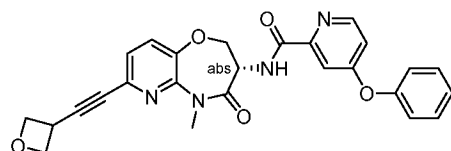
I-42



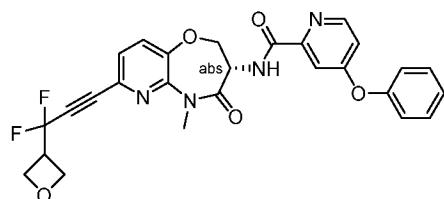
I-43



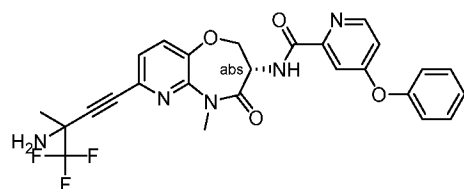
I-44



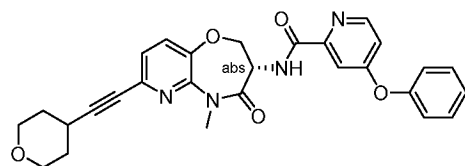
I-45



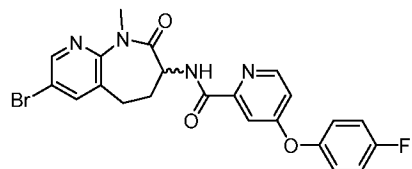
I-46



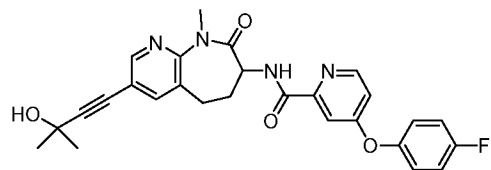
I-47



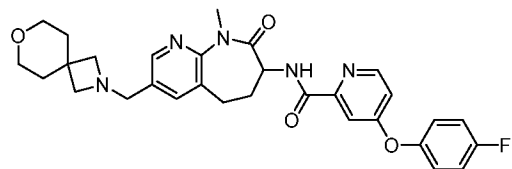
I-48



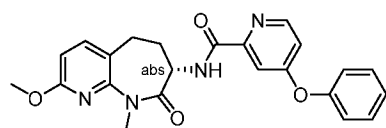
I-49

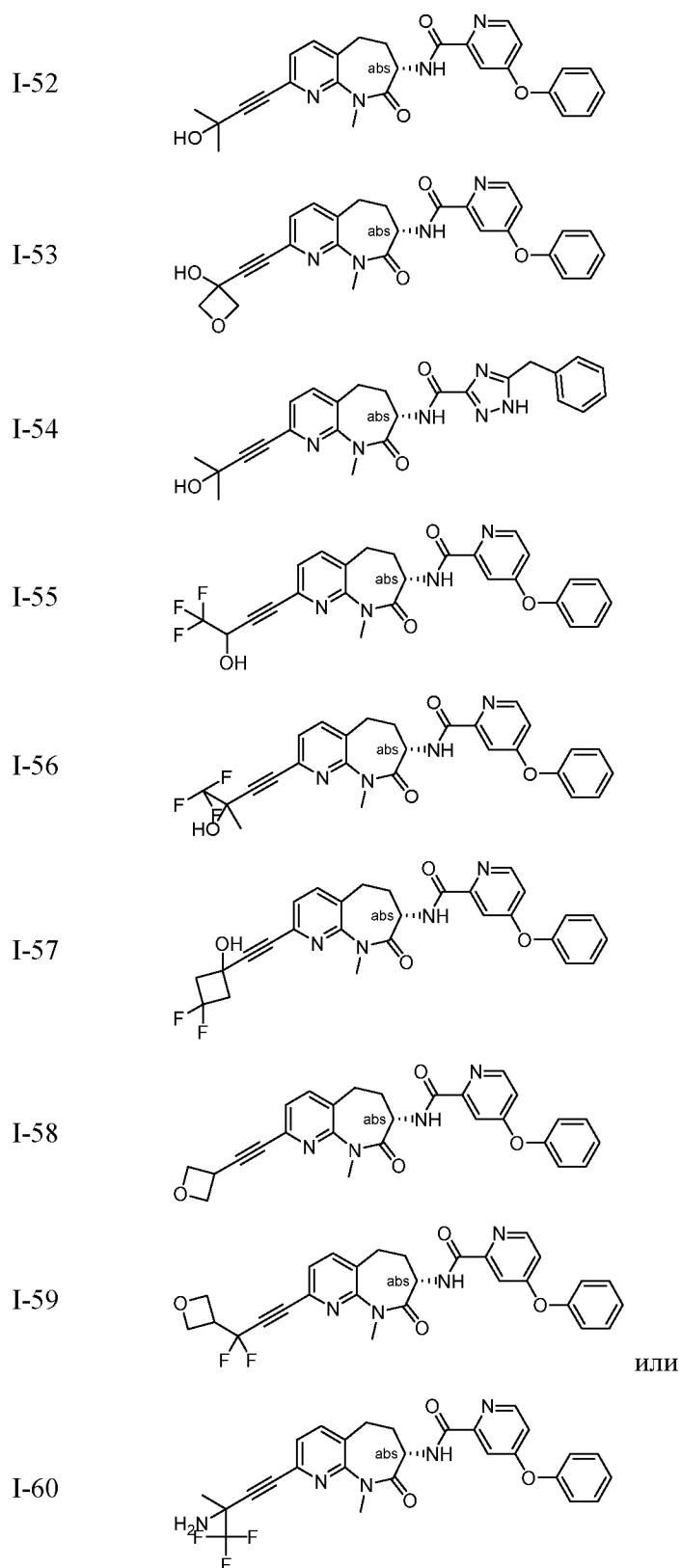


I-50



I-51





38. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38; 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).

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное нарушение.

5 40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой нарушение, обусловленное старением.

41. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанное заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, 10 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 15 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, 20 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 25 дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, дерматита, многоформной эритемы, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, альвеолярного отростка, цемента зуба, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротических отеков, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, ожирения, 30 эозинофильного фасциита, акне, очаговой алопеции, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, связанного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, пузырчатки конъюнктивы, язвы Мурена, склерита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, гематологических нарушений, злокачественных 35 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, лимфоплазмочитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС),

5 миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмочитомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, нарушений, опосредованных IL-1, нарушений, опосредованных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK

10 злокачественные новообразования и устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, устойчивые к ибрутинибу гемобласты, 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

15 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

20 Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы A, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы A, болезни Краббе, дефицита лизосомальной

25 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,

30 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,

35 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, пневмофиброза, идиопатической интерстициальной пневмонии,

5 отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгий вследствие инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, 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

10 новообразование, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, атеросклероза, аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемического инсульта, органной гипоксии, сосудистой гиперплазии, реперфузионного повреждения сердца и почек, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином

15 агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, вульгарной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, обыкновенной лейкодермии, фотоаллергической реакции, ишемически-реперфузионного повреждения, ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной

20 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,

25 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),

30 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 IKK-гамма или IKKG)), злокачественных новообразований солидных органов, лизосомных болезней

35 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 энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелимита, 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 BEST, вителлиформной 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 BEST, вителлиформной макулодистрофии 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, 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, церебральной ишемии, 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, интерстициального нефрита, окклюзии, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, нефропатии с отложением иммунных комплексов, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоклеточного рака, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой 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 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, карциномы яичников, 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, 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 коры надпочечников, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующих опухолей и лейкоза, респираторных вирусных инфекций, таких как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, 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, 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, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, инфекции HCMV (цитомегаловирус человека), СПИДа, рака, сенильной деменции, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старением, гипобаропатией, заболевания, вызванного высвобождением гистамина или лейкотриена С4, 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.
42. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.
43. Способ по п. 37, отличающийся тем, что заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.