- (43) Дата публикации заявки 2023.05.15
- (22) Дата подачи заявки 2021.06.25

(51) Int. Cl. A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

# (54) ИНГИБИТОРЫ RIP1K

- (31) 63/047,194
- (32) 2020.07.01
- (33) US
- (86) PCT/US2021/039112
- (87) WO 2022/005898 2022.01.06
- (71) Заявитель: РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)
- (72) Изобретатель:

Бхамидипати Сомасекхар, Дарвиш Ихаб, Ирвинг Марк, Коллури Рао, Масуда Эстебан, Шо Саймон, Тейлор Ванесса, Юй Цзясинь (US)

A61K 31/554 (2006.01)

(74) Представитель: Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.,

Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибирующие взаимодействующую с рецептором протеинкиназу 1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. Описанные соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации можно применять для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

#### ИНГИБИТОРЫ RIP1K

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

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

15

20

25

10

5

В настоящем документе описаны соединения в соответствии с формулой

где

X выбран из CH<sub>2</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NR<sup>a</sup>;

 $R^{a}$  в каждом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  ацила;

 $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(R<sup>a</sup>), O, C(R<sup>b</sup>)<sub>1-2</sub> и C=O; R<sup>b</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub> алкила и галогена;

Z представляет собой  $C(R^c)$  или  $NR^c$ ;

 $R^{c}$  представляет собой  $C_{1\text{-}4}$  ненасыщенную углеродную цепь, необязательно замещенную одной или более группами  $R^{1}$ , необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из O, N и S;

 $R^z$  представляет собой N, CH или  $C(R^1)$  и совместно с  $ZR^c$  и атомом углерода, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное m группами  $R^1$ ;

30

 $R^1$  представляет собой галоген, фрагмент линкер-группа  $R^6$ , где линкер представляет собой связь, (C1-C4) алканил, (C1-C4) алкенил или (C1-C4) алкинил, необязательно замещенный одним или более  $R^b$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^e$ , - $C(R^f)_3$  или - $C(R^f)$ = $C(R^f)_2$ ;

 $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

5

10

15

20

25

30

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил;

 $R^3$  в каждом случае независимо выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

L представляет собой O, NR<sup>a</sup> или алкилен;

W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р  ${\bf R}^4$ ;

 $R^4$  в каждом случае выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

 $R^d$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила, аралкила,  $C_{5-10}$  арила или гетероарила, или два  $R^d$  совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более  $R^e$ ;

 $R^e$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ , -C(O)OH,  $-C(O)OR^a$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

 $R^f$  в каждом случае независимо представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  совместно со связанным с ними атомом углерода образуют  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более  $R^e$ ;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

п равняется 0, 1 или 2; и

р равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Кроме того, описаны способы и промежуточные соединения для получения указанных соединений, а также фармацевтические составы и способы применения указанных соединений и составов. Упомянутые выше и другие задачи, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут более понятными из следующего подробного описания.

## I. Обзор терминов

Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего изобретения и в качестве руководства для специалистов в данной области техники при практическом применении 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. Применяемый в настоящем документе термин «содержит» обозначает «включает». Таким образом, «содержащий А или В» обозначает «включающий А, В или А и В», без исключения дополнительных элементов. Все ссылки, включая патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

5

10

15

20

25

30

Если не указано иное, все численные значения, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, проценты, температуры, промежутки времени и т.д., применяемые в описании или пунктах формулы изобретения, следует понимать как модифицированные термином «примерно». Соответственно, если явным или неявным образом не указано иное, приведенные численные параметры являются приближениями, которые могут зависеть от искомых желаемых свойств и/или пределов обнаружения при стандартных условиях/способах испытаний. В случае прямого и явного отличия вариантов реализации от обсуждаемого уровня техники, численные значения в вариантах реализации не являются приблизительными, если только слово «примерно» не указано в явном виде.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при практическом применении или испытании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не являются ограничивающими.

Применяемый в настоящем документе термин «замещенный» относится ко всем последующим модификаторам термина, например, в термине «замещенный арил- $C_{1-8}$  алкил» замещение может происходить в « $C_{1-8}$  алкильном» фрагменте, «арильном» фрагменте или обоих фрагментах арил- $C_{1-8}$  алкильной группы.

Термин «замещенный», при применении для модификации указанной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и возможно два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены на одинаковые или разные замещающие группы, как определено ниже. В конкретном варианте реализации группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если явным образом не определены как «незамещенные» или «замещенные». Соответственно, любая из указанных в настоящем документе групп может быть незамещенной или замещенной, если из контекста не следует иное или конкретная структурная формула не исключает возможности замещения. В конкретных вариантах реализации заместитель может быть или не быть явным образом определен как замещенный, но все же предполагается, что он

является необязательно замещенным. Например, «алифатический» или «циклический» фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но «незамещенный алифатический» или «незамещенный циклический» фрагмент является незамещенным.

«Заместители» или «замещающие группы» применяют для замещения одного или более атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте. Применяемый в настоящем документе термин «замещенный» относится ко всем последующим модификаторам термина, например, в термине «замещенный арил- $C_{1-8}$  алкил» замещение может происходить в « $C_{1-8}$  алкильном» фрагменте, «арильном» фрагменте или обоих фрагментах арил- $C_{1-8}$  алкильной группы.

5

10

15

20

25

30

Термин «замещенный», при применении для модификации указанной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и возможно два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены на одинаковые или разные замещающие группы, как определено ниже. В конкретном варианте реализации группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если явным образом не определены как «незамещенные» или «замещенные». Соответственно, любая из указанных в настоящем документе групп может быть незамещенной или замещенной, если из контекста не следует иное или конкретная структурная формула не исключает возможности замещения. В конкретных вариантах реализации заместитель может быть или не быть явным образом определен как замещенный, но все же предполагается, что он является необязательно замещенным. Например, «алифатический» или «циклический» может быть незамещенным или замещенным, «незамещенный фрагмент НО алифатический» или «незамещенный циклический» фрагмент является незамещенным.

«Заместители» или «замещающие группы» для замещения одного или более атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте, описанных в настоящем документе, могут представлять собой, если не указано иное,  $-R^{60}$ , галоген, =O,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-N(R^{80})_2$ , галогеналкил, пергалогеналкил, -CN,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3^-M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^-M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2^-M^+$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-C(NR^{70})(R^{80})_2$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2M^+$ ,  $-NR^{70}CO_2M^+$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  и  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , где  $-NR^{60}$  представляет собой  $-C_{1-10}$  алифатическую группу, чаще  $-C_{1-6}$  алкил, где  $-C_{1-6}$  алкил, где -

случае независимо представляет собой  $R^{70}$ , или альтернативно две группы  $R^{80}$  совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно содержит от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет замещение R<sup>70</sup>, такое как замещение H или  $C_1$ - $C_3$  алкилом; и каждый  $M^+$  представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый из  $M^+$  в каждом случае независимо представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как  ${}^{+}N(R^{60})_{4}$ ; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как  $[Ca^{2+}]_{0.5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0.5}$ или  $[Ba^{2+}]_{0.5}$  (нижний индекс «0,5» означает, например, что один из противоионов для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов может представлять ионизированную форму соединения согласно настоящему изобретению, а другой противоион может представлять собой типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут выступать в качестве противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может выступать в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров - $N(R^{80})_2$  включает - $NH_2$ , -NH-алкил, -NH-пирролидин-3-ил, *N*-пирролидинил, *N*-пиперазинил, 4*N*-метил-пиперазин-1-ил, N-морфолинил и т.п. Любые два атома водорода при одном углероде также могут быть заменены, например, на =0,  $=NR^{70}$ ,  $=N-OR^{70}$ ,  $=N_2$  или =S.

5

10

15

20

25

30

Замещающие группы для замены атомов водорода при ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное,  $-R^{60}$ , галоген,  $-O^{\circ}M^{+}$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^{\circ}M^{+}$ ,  $-N(R^{80})_2$ , пергалогеналкил, -CN, -OCN, -SCN, -NO,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-SO_2R^{70}$ ,  $-SO_3^{\circ}M^{+}$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^{\circ}M^{+}$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{\circ 2}(M^{+})_2$ ,  $-PO_3^{\circ 2}M^{\circ 2}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^{\circ}M^{+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})_2$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2^{\circ}M^{+}$ ,  $-OC_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2^{\circ}M^{+}$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{80}$  и  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{60}$ ,  $-R^{70}$ ,  $-R^{80}$  и  $-RR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-RR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{80}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{80}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{80}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ ,  $-RR^{70}C(O)N(R^{80})$ ,  $-RR^{$ 

Замещающие группы для замены атомов водорода при атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное,  $-R^{60}$ ,  $-O^{-}M^{+}$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^{-}M^{+}$ ,  $-N(R^{80})_2$ , пергалогеналкил, -CN, -NO,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-SO_3^{-}M^{+}$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{2-}(M^{+})_2$ ,  $-PO_3^{2-}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-OSO_3R^$ 

 $P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(O)R^{70}$ , -

В одном варианте реализации замещенная группа содержит от по меньшей мере одного заместителя, выбранного из заместителей, которые описаны выше, вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, например, от одного до пяти заместителей, один заместитель, два заместителя, три заместителя, четыре заместителя или пять заместителей.

5

10

15

20

25

30

Кроме того, в вариантах реализации, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, число последовательно расположенных (англ. nesting) таких замещенных заместителей составляет не больше трех, 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 любым другим фрагментом описанной 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 другим фрагментом структуры не указана явным образом или не следует из контекста.

Термин «алифатический» относится к группе или фрагменту, по существу на основе углеводорода. 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 явным образом 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 ( $C_{1-4}$ ), в случае 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 в случае циклоалифатической группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если она явным образом не обозначена как «незамещенная алифатическая» или «замещенная алифатическая». Алифатическая группа может быть замещена одним или более заместителями (вплоть до двух заместителей при каждом метиленовом углероде в алифатической цепи, или вплоть до одного заместителя при каждом углероде двойной связи -C=C- в алифатической цепи, или вплоть до одного заместителя при углероде концевой метиновой группы).

5

10

15

20

25

30

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

Термин «алкокси» относится к группе -OR, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В некоторых примерах R представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу. Метокси (-OCH $_3$ ) и этокси (-OCH $_2$ CH $_3$ ) представляют собой иллюстративные алкоксигруппы. В замещенном алкокси R представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в описанных в настоящем документе соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как -OCF $_2$ H.

Термин «алкоксиалкил» относится к группе -алкил-OR, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу; - $CH_2CH_2$ -O- $CH_2CH_3$  представляет собой иллюстративную алкоксиалкильную группу.

Термин «алкил» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до по меньшей мере 25 ( $C_{1-25}$ ) атомов углерода, чаще от 1 до 10 ( $C_{1-10}$ ) атомов углерода, например, от 1 до 6 ( $C_{1-6}$ ) атомов углерода. Алкильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным. Указанный термин включает, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил ( $C_{13}$ ), этил ( $C_{12}$ ), *и*-пропил ( $C_{12}$ ), изопропил ( $C_{12}$ ), *и*-бутил ( $C_{12}$ ), изобутил ( $C_{12}$ ), *втор*-бутил ( $C_{12}$ ), *втор*-бутил ( $C_{12}$ ), *мрет*-бутил ( $C_{12}$ ), *и*-пентил ( $C_{12}$ ), и неопентил ( $C_{12}$ ), и неопентил ( $C_{12}$ ).

Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе или алкильной цепи. Как и в случае алкильных групп, описанных выше, такие алкиленовые группы

необязательно замещены одним или более заместителями, как описано выше. Например, такие алкиленовые группы включают, без ограничения,  $-CH_2$ , -CH(Me),  $-C(Me)_2$ ,  $-CF_2$ -, -CH(F),  $-CH_2CH_2$ - и т.п. Как описано в настоящем документе, такие алкиленовые фрагменты можно применять в качестве связующих групп.

Аналогично, термины «алкенилен» и «алкинилен» относятся к двухвалентным алифатическим цепям, содержащим по меньшей мере один алкен или по меньшей мере один алкин, соответственно. Такие алкениленовые и алкиниленовые группы могут быть замещены одним или более заместителями, описанными выше.

5

10

15

20

25

30

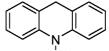
٥,

Термин «**амино**» относится к группе -NH<sub>2</sub>, -NHR или -NRR, где каждый из R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической, включая арильную и гетероарильную, или гетероциклоалифатической группы, или две группы R совместно с присоединенным к ним атомом азота образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, в которых две группы R совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо - $(CH_2)_{2-5-}$ , необязательно прерванное одной или двумя гетероатомными группами, такими как -O- или

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

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

Термин «ароматический» относится к циклической сопряженной группе или фрагменту, состоящим, если не указано иное, из 5-15 кольцевых атомов, имеющим одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиразолопиридинил), т.е. по меньшей мере одно кольцо и необязательно несколько конденсированных колец имеют непрерывную делокализованную  $\pi$ -электронную систему. Обычно количество  $\pi$ -электронов вне плоскости соответствует правилу Хюккеля (4n + 2). Точка присоединения к исходной структуре обычно проходит через ароматический фрагмент конденсированной кольцевой системы. Например,



Термин «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 какойароматического кольца содержит гетероатом, либо фрагмент группа является гетероарильной, не арильной. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

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

Термин «карбоксил» относится к -CO<sub>2</sub>H.

5

10

15

20

25

30

Термин «карбоксамид» относится к -C(O)амино.

Термины «**сложный эфир карбоновой кислоты**» или «**сложный карбоксиэфир**» относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая арильную и гетероарильную).

Термин «**карбоксилат**» относится  $\kappa$  -C(O)O или его солям.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «циклоалифатический» относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например, как в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, где кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатический фрагмент системы из нескольких колец. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, включая циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Циклоалифатическая группа может содержать от трех до двадцати пяти атомов углерода; например, от трех до пятнадцати, от трех до десяти или от трех до шести атомов углерода. Если не указано иное,

циклоалифатическая группа может быть замещенной или незамещенной. Иллюстративные циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогентил, циклопентенил или циклогексенил.

Термины «галоген-», «галогенид» или «галоген» относятся к фтору, хлору, брому или йоду.

5

10

15

20

25

30

Термин «**галогеналкил**» относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или более галогенами. Иллюстративные галогеналкильные фрагменты включают - $CH_2F$ , - $CHF_2$  и - $CF_3$ .

Термин «гетероалифатический» относится к алифатическому соединению или группе, содержащим по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, т.е. по меньшей мере один атом углерода из алифатического соединения или группы, содержащих по меньшей мере два атома углерода, заменен на атом, имеющий по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, азот, кислород, фосфор, кремний или серу. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, такими как гетероциклоалифатическая группа.

Термин «гетероарил» относится к ароматической группе или фрагменту, содержащим, если не указано иное, от 5 до 15 кольцевых атомов, включающих по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильная группа или фрагмент может содержать одно кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопиразолил или пиразолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагменты могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, гетероарильная группа или фрагмент могут быть замещенными или незамещенными.

Термины «гетероциклил», «гетероцикло» и «гетероцикл» относятся к ароматическим и неароматическим кольцевым системам и более конкретно относятся к стабильному кольцевому фрагменту, содержащему от трех до пятнадцати членов и содержащему по меньшей мере один атом углерода, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, например, от одного до пяти. Гетероатом(ы) может(гут) 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

5

10

15

20

25

30

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 гетероциклильном фрагменте необязательно могут быть окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, атомы, которые определены как кольцевые ароматические азоты, включают их соответствующую форму N-оксида, хотя она не определена явно как таковая в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен в качестве другого соединения согласно настоящему изобретению, если это явным образом не исключено или не исключено контекстом. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероцикл включает гетероарильные фрагменты и гетероалициклильные или гетероциклоалифатические фрагменты, которые представляют собой частично или полностью насыщенные гетероциклильные кольца. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-4-пиперидонил, оксоазепинил, азепинил, пирролил, 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, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, диазапан, диазепин, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

Термин «гидроксил» относится к группе -OH.

Термин «**нитро**» относится к группе - $NO_2$ .

Термин «фосфат» относится к группе -O-P(O)(OR')2, где каждый из -OR' независимо представляет собой -ОН; -О-алифатическую группу, такую как -О-алкил или -О-циклоалкил; -О-ароматическую группу, включая -О-арил и -О-гетероарил; -О-аралкил; или -OR' представляет собой -O'M<sup>+</sup>, где М<sup>+</sup> представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый из М<sup>+</sup> может представлять собой ион щелочного металла, такой как  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$ ; ион аммония, такой как  ${}^+N(R")_4$ , где R" представляет собой Н, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая арильную и гетероарильную); или ион щелочноземельного металла, такой как  $[Ca^{2+}]_{0,5}$ ,  $[Mg^{2+}]_{0,5}$  или  $[{\rm Ba}^{2+}]_{0,5}$ . Фосфонооксиалкил относится к группе -алкилфосфат, такой как, например, - $CH_2OP(O)(OH)_2$ , или  $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$ ee соли, такой как (((диалкоксифосфорил)окси)алкил) относится К сложному диалкиловому эфиру фосфонооксиалкильной группы, такому как, например, -СН<sub>2</sub>ОР(О)(О-трет-бутил)2.

5

10

15

20

25

30

Термин «фосфонат» относится к группе -P(O)(OR')2, где каждый из -OR' независимо представляет собой -OH; -O-алифатическую группу, такую как -O-алкил или -O-циклоалкил; -O-ароматическую группу, включая -O-арил и -O-гетероарил; или -O-аралкил; или -OR' представляет собой -O'M<sup>+</sup>, и M<sup>+</sup> представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый из M<sup>+</sup> представляет собой положительно заряженный противоион и может представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как  $^{+}N(R'')_{4}$ , где  $^{+}R''$  представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая арильную и гетероарильную); или ион щелочноземельного металла, такой как  $^{+}C(a^{2+})_{0,5}$ ,  $^{+}M(a^{2+})_{0,5}$  или  $^{+}D(a^{2+})_{0,5}$ . Фосфоноалкил относится к группе -алкилфосфонат, такой как, например, - $^{+}CH_2P(O)(OH)_2$  или - $^{+}CH_2P(O)(O^{-}Na^{+})_2$ , и ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к сложному диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такому как, например, - $^{+}CH_2P(O)(O-mpem-бутил)_2$ .

Термины «пациент» или «субъект» могут относиться к любому живому существу, но чаще относятся к млекопитающим и другим животным, в частности к людям. Таким образом, описанные способы подходят для применения как в терапии человека, так и в ветеринарии.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. Применяемое в настоящем документе вспомогательное вещество может быть включено в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешано с частицами фармацевтической композиции. Вспомогательное

вещество можно применять, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции. Вспомогательные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, кишечнорастворимые покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, глиданты, сорбенты, консерванты, носители или веществамогут представлять носители. Вспомогательные вещества собой крахмалы модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные целлюлозы, сахариды и их производные, такие как дисахариды, полисахариды и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Иллюстративные вспомогательные вещества включают, ограничиваются ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин E **TPGS** TPGS). карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, натрия крахмалгликолят, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

5

10

15

20

25

30

«Адъювант» представляет собой компонент, который модифицирует действие других агентов, обычно активного ингредиента. Адъюванты часто представляют собой фармакологические и/или иммунологические агенты. Адъювант может модифицировать действие активного ингредиента за счет усиления иммунного ответа. Адъювант может также действовать как стабилизирующий агент для состава. Иллюстративные адъюванты включают, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, инактивированные бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адъюванты, такие как полный адъювант Фрейнда или неполный адъювант Фрейнда.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к вспомогательному веществу, которое представляет собой носитель или вещество-носитель, такие как суспендирующая добавка, солюбилизирующая добавка или добавка для аэрозолизации. В *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>st</sup> Edition

(2005), включенном в настоящий документ посредством ссылки, описаны иллюстративные композиции и составы, подходящие для фармацевтической доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов.

5

10

15

20

25

30

В целом, природа носителя зависит от конкретного применяемого 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 вещества-носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы подходить 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 веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты, рН-буферные агенты и т.п., например, ацетат натрия или сорбитан монолаурат.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые получены из различных органических и неорганических противоионов, известных специалистам в данной области техники и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, тетраалкиламмоний и т.п.; и, когда молекула содержит основную функциональную группу, к солям органических или неорганических кислот, таким как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и «Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований при образовании солей с кислотными партнерами. В частности, описанные соединения образуют соли с различными фармацевтически приемлемыми кислотами, включая, без ограничения, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие как аминокислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п5

10

15

20

25

30

толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и т.п. «Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», полученных при помощи неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные при помощи фармацевтически приемлемых органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Tris), этаноламин, диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, метилглюкамин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Иллюстративные органические основания представляют собой трис(гидроксиметил)аминометан изопропиламин, диэтиламин, (Tris), 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 настоящий документ посредством ссылки). В конкретных описанных вариантах реализации соединения могут представлять собой формиатную, трифторацетатную, гидрохлоридную или натриевую соль.

«эффективное Термин количество» В отношении соединения или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточному для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В конкретных вариантах реализации «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для ингибирования RIP1; для вызывания желаемого биологического или медицинского ответа в ткани, системе, субъекте или пациенте; для лечения определенного расстройства или заболевания; для облегчения или устранения одного или более его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или расстройства. Количество соединения, которое составляет «эффективное количество», может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, болезненного состояния и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т.п., что понятно специалисту в данной области техники.

5

10

15

20

25

30

Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые трансформируются in vivo с получением биологически активного соединения или соединения с большей биологической активностью по сравнению с исходным соединением. Трансформация іп vivo может происходить, например, путем гидролиза или ферментативного превращения. Обычные примеры фрагментов пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, содержащую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности алкиловые сложные эфиры (например, С<sub>1-6</sub> алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты пролекарств включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как  $-CH_2-O-P(O)(OR')_2$  или его соль, где R' представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые сложные эфиры и арилалкиловые сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь им, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, первичные амиды и вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от примерно одного до примерно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры описанных иллюстративных вариантов реализации соединений согласно настоящему изобретению можно получать при помощи обычных способов. Подробное обсуждение пролекарств представлено в Т. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

Термин «сольват» относится к комплексу, образованному объединением молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органический растворитель, неорганический растворитель или их смесь. Иллюстративные растворители включают, но не ограничиваются ими, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалифатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; воду и их комбинации. Описанные в настоящем документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах при объединении с растворителями, являющимися или не являющимися фармацевтически приемлемыми, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы

соединений, описанных в настоящем документе, входят в объем описанных в настоящем документе вариантов реализации.

Термин «**сульфонамид**» относится к группе или фрагменту - $SO_2$ амино или -N(R)сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая арильную и гетероарильную).

5

10

15

20

25

30

Термин «**сульфанил**» относится к группе или фрагменту -SH, -S-алифатическая группа, -S-гетероалифатическая группа, -S-ароматическая группа (включая -S-арильную группу и -S-гетероарильную группу).

Термин «**сульфинил**» относится к группе или фрагменту -S(O)H, -S(O)алифатическая группа, -S(O)гетероалифатическая группа или -S(O)ароматическая группа (включая -S(O)арильную группу и -S(O)гетероарильную группу).

Термин «**сульфонил**» относится к группе:  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -алифатическая группа,  $-SO_2$ -гетероалифатическая группа,  $-SO_2$ -ароматическая группа (включая  $-SO_2$ -арильную группу и  $-SO_2$ -гетероарильную группу).

Термины «**проведение лечения**» или «**лечение**», применяемые в настоящем документе, относятся к лечению представляющего интерес заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности человека, имеющего указанное представляющее интерес заболевание или состояние, и включают, в качестве примера, без ограничения:

- (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 диагностировано у него;
- (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.

Применяемые в настоящем документе термины «заболевание» и «состояние» можно применять взаимозаменяемо, или они 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 лечащие врачи идентифицируют более или менее определенный набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не подразумевают включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 фторными

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

5

10

15

20

25

30

Специалисту в данной области техники понятно, что конкретные соединения могут демонстрировать явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые описанные соединения могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры, образованные двойной связью (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры, и их смесей, таких как рацемические смеси. В качестве другого примера, некоторые описанные 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 пунктах формулы изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники понятно, что описанные соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси таких различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, можно разделять для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с применением способов, известных специалистам в данной области техники, в частности при помощи преимуществ настоящего изобретения, в которых представлены способы, такие как хиральная ВЭЖХ, для разделения указанных смесей. Альтернативно, соединения можно синтезировать в энантиомерно чистой форме или форме с повышенным содержанием одного из энантиомеров, как это известно специалистам в области органического синтеза. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно соединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т.п., также возможны атропоизомеры, и они также конкретно включены в описание соединений согласно настоящему изобретению.

В любых вариантах реализации любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть частично или полностью заменены на дейтерий или тритий. Таким образом, указание алкила включает дейтерированный алкил, в котором группа имеет повышенное содержание дейтерия по сравнению с его естественным содержанием, и где от одного до максимального количества присутствующих атомов водорода могут быть заменены на дейтерий. Например, этил

относится к  $C_2H_5$  и  $C_2H_5$ , в котором от 1 до 5 атомов водорода заменены на дейтерий, например, как в  $C_2D_xH_{5-x}$ .

# II. Соединения, активные в отношении RIP1, и фармацевтические композиции, содержащие соединения, активные в отношении RIP1

#### А. Соединения

5

10

15

20

25

30

В настоящем документе описаны соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые подходят 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 способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с другими киназами, включая RIP2, RIP3 или как RIP2, так и RIP3.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению имеет структуру согласно формуле I

Формула I

где

X выбран из связи, CH<sub>2</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NR<sup>a</sup>;

 $R^{a}$  в каждом случае выбран из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

 $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(R<sup>a</sup>), O, C(R<sup>b</sup>)<sub>1-2</sub> и C=O;

 $R^b$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и галогена;

Z представляет собой  $C(R^c)$  или  $NR^c$ ;

 $R^c$  представляет собой  $C_{1\text{--}4}$  ненасыщенную углеродную цепь, необязательно замещенную одной или более группами  $R^1$ , необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из  $O,\,N$  и S;

 $R^z$  представляет собой N, CH или  $C(R^1)$  и совместно с  $ZR^c$  и атомом углерода, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное m группами  $R^1$ ;

 $R^1$  представляет собой галоген, фрагмент линкер-группа  $R^6$ , где линкер представляет собой связь, (C1-C4) алканил, (C1-C4) алкенил или (C1-C4) алкинил, необязательно замещенный одним или более  $R^b$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^e$ , - $C(R^f)_3$  или - $C(R^f)$ = $C(R^f)_2$ ;

 $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил;

 ${\bf R}^3$  в каждом случае независимо выбран из  ${\bf R}^b$  и  ${\bf OR}^a$ ;

L представляет собой O, NR<sup>a</sup> или алкилен;

W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р  ${\bf R}^4$ ;

 $R^4$  в каждом случае выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

5

10

15

20

25

 $R^d$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила, аралкила,  $C_{5-10}$  арила или гетероарила, или два  $R^d$  совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более  $R^e$ ;

 $R^e$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ , -C(O)OH,  $-C(O)OR^a$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

 $R^f$  в каждом случае независимо представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  совместно со связанным с ними атомом углерода образуют  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более  $R^e$ ;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

п равняется 0, 1 или 2; и

р равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Специалисту в данной области техники понятно, что соединения, охватываемые формулой I, также включают их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства, если не указано иное. В контексте формулы 1 иллюстративные соединения выделяют в виде рацемической смеси, а другие соединения синтезируют и/или выделяют в виде отдельного энантиомера. В частности, углерод, отмеченный \* в формуле I, может иметь R- или S-конфигурацию.

Некоторые варианты реализации формулы I имеют структуры IA, IB, IC или ID.

$$R^z$$
 —  $R^z$  —  $R^z$ 

Формула ID

В контексте формул I, IA, IB, IC и ID  $R^z$  совместно с  $ZR^c$  и углеродом, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное m группами  $R^1$ , где m равняется 1, 2, 3 или 4.  $R^c$  представляет собой ненасыщенную С<sub>1-4</sub> углеродную цепь, необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из О, N и S. Таким образом, при дальнейшей ссылке на формулы I, IA, IB и IC некоторые варианты реализации описанных соединений имеют формулу II, III или IV.

$$(R^1)_m$$
  $\stackrel{N}{\longleftarrow}$   $\stackrel{X}{\longleftarrow}$   $\stackrel{N}{\longleftarrow}$   $\stackrel{N}{\longrightarrow}$   $\stackrel{N$ 

5

10

15

 $(R^3)_n$ 

Формула IV

В контексте формул I, IA, IB, IC, ID, II, III и IV m равняется 0, 1, 2, 3 или 4, например, 1, 2, 3 или 4, и в некоторых случаях m равняется 1 или 2, например, 1. В других вариантах реализации М равняется 0 или 1. В частности, в вариантах реализации формул I, IA, IB, IC, ID, II, III и IV, где В представляет собой

$$\{R^3\}_n$$
 или  $\{R^3\}_n$  , m равняется 0, 1, 2, 3 или 4, например, 0 или 1.

В контексте формулы IV  $Z^1$  выбран из C и N; и  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо выбраны из O, S, S(O)<sub>2</sub>, CH, N, N(R<sup>a</sup>) и CR<sup>1</sup>. При дальнейшей ссылке на формулу IV m равняется 0, 1, 2 или 3, и в некоторых вариантах реализации формулы IV m равняется 0 или 1. В одном варианте реализации формулы IV по меньшей мере один из  $Z^2$  и  $Z^4$  представляет собой CH или CR<sup>1</sup>, и соединение имеет формулу IVA.

5

10

15

20

25

$$(R^1)_m \xrightarrow{Z^3} Z^1 \xrightarrow{N} R^2 \xrightarrow{R^3} (R^3)_n$$

Формула IVA

В одном варианте реализации формул IV и IVA  $Z^1$  представляет собой N, и  $Z^3$  представляет собой CH или  $CR^1$ . Такие соединения имеют формулу IVB

$$(R^1)_m \underbrace{X}_{N} \underbrace{N}_{N} \underbrace{N}_{R^2} \underbrace{R^3}_{(R^3)_n} \underbrace{W}$$

#### Формула IVB

В вариантах реализации описанных соединений-ингибиторов RIP1K, включая соединения формул I, IA, IB, IC, ID, II и III, IV, IVA и IVB, а также соединения формул V, VA, VB, VC, VD и VI, описанные ниже, R<sup>1</sup> в каждом случае может представлять собой фрагмент линкер- ${
m R}^6$ . В таких вариантах реализации линкер в фрагменте линкер-группа  ${
m R}^6$ представляет собой С1, С2, С3 или С4 алифатическую группу, такую как С2 алкиленовая группа, алкениленовая группа или алкиниленовая группа, или С1, С2, С3 или С4 галогеналифатическую группу, такую как С2 галогеналкиленовая группа галогеналкениленовая группа. В некоторых вариантах реализации линкерная группа в  $\mathbb{R}^1$ представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкилен, такой как - $CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, -СН2СН2СН2- или -СН2СН2СН2СН2-; или линкерная группа представляет собой С2-С4 алкенилен, такой как -CH=CH-, -CH=CHCH2-, -CH2CH=CH- или -CH2CH=CHCH2-; или линкерная группа представляет собой  $C_2$ - $C_4$  алкинилен, такой как - $C \equiv C$ -, - $C \equiv CCH_2$ -, -СН2С≡С- или -СНС≡С-СН2-. Такие группы необязательно замещены, например, одним или более  $R^b$ , где  $R^b$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила и галогена. В некоторых вариантах реализации линкерная группа представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкенилен, такой как -CF=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl-, -CH=CF-, -CCl=CCl-, -CF=CF- или -CCl=CF-, -CF=CCl-. В некоторых вариантах реализации линкерная группа представляет собой -СН2-, -СН2СН2-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl- или -C≡C-.

В некоторых вариантах реализации группа  $R^6$  в  $R^1$  представляет собой  $C(R^f)_3$ , где один  $R^f$  представляет  $R^e$ , где  $R^e$  представляет собой -OR<sup>a</sup> (например, гидроксил или OMe), и каждый из других  $R^f$  независимо представляет собой  $R^a$  где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-4}$ алифатическую группу, и предпочтительно каждый из других  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{1\cdot 4}$  алкил. В конкретных вариантах реализации каждый из других  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или  $CD_3$ . В дополнительных вариантах реализации  $R^6$  представляет собой - $C(R^f)_3$ , где каждый из  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или H, или где каждый из  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или  $R^b$ , где  $R^b$ представляет собой  $-C(O)OR^c$ . В некоторых дополнительных вариантах реализации один  $R^f$ представляет собой  $R^e$ , где  $R^e$  представляет собой -OR $^a$  (например, гидроксил или OMe), и две другие группы  $R^{\rm f}$  совместно с атомом углерода, с которым они связаны, образуют алициклическую (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклическую группу (например, эпоксид, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пиперидинил, пиперазинил, гексагидрофуро[3,2-b]фуран). В некоторых таких вариантах реализации алициклическая и/или гетероциклическая группа может быть замещена, при этом в некоторых конкретных вариантах реализации она замещена одной или более гидроксильными группами или бензилкарбонильными группами.

5

10

15

20

25

30

Некоторые варианты реализации соединений содержат линкерную группу, которая представляет собой группу  $C_{2-4}$ , которая может включать алкин. В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой фрагмент -линкер-группа  $R^6$ , и линкер представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой - $CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2$ -, - $CH_2$ -, - $CH_$ 

В конкретных вариантах реализации формул I, IA, IB, IC, ID, II и III, IV, IVA и IVB по меньшей мере один фрагмент  ${\bf R}^1$  представляет собой

В других вариантах реализации  $R^1$  представляет собой гетероциклил, такой как - $NR^dR^d$ , где две группы  $R^d$  совместно с атомом азота, связанным с ними, образуют  $C_{3\text{-}10}$ гетероциклическую группу. В некоторых вариантах реализации, когда две группы R<sup>d</sup> совместно с атомом азота, связанным с ними, образуют С<sub>3-10</sub> гетероциклическую группу,  $C_{3-10}$  гетероциклическая группа замещена одной или более группами  $R^e$  и/или содержит один или более дополнительных гетероатомов в дополнение к атому азота, с которым связаны обе группы  $R^d$  в конкретных вариантах реализации. В некоторых вариантах реализации  $C_{3-10}$  гетероциклическая группа замещена двумя группами  $R^e$ , которые соединяются вместе с образованием  $C_{3-10}$  гетероциклической группы, и указанная  $C_{3-10}$ группой  $R^{b}$ 10 гетероциклическая группа совместно c может образовывать или бициклическую группу группу. Некоторые спироциклические группы содержат по меньшей мере два кольца, при этом каждое из колец имеет разное количество атомов в кольце. В некоторых 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 разное количество атомов углерода и гетероатомов. В дополнительных вариантах реализации каждое из колец спироциклической группы содержит гетероатом в кольце, и каждое из колец спироциклической группы может

5

10

15

содержать разные гетероатомы в кольце или одинаковые гетероатомы в кольце, например, по меньшей мере один атом кислорода и по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах реализации спироциклическая группа содержит первое кольцо, содержащее атом азота, и второе кольцо, содержащее атом кислорода. Спироциклическая группа содержит первое кольцо, связанное с фенильной группой кольца А, где первое кольцо содержит от 3 до 7 атомов, и второе кольцо содержит от 3 до 7 атомов. Как правило, спироциклическая группа содержит в общей сложности более 7 атомов в спироциклической системе, при этом в некоторых вариантах реализации спироциклическая группа содержит в общей сложности 9 атомов в спироциклической системе. С<sub>3-10</sub> гетероциклическая группа, образованная двумя группами  $R^e$ , и  $C_{3-10}$  гетероциклическая группа, образованная двумя группами  $R^d$  в  $R^b$ , могут образовывать бициклическую группу, такую как бициклическая группа, содержащая два или более гетероатомов в бициклической группе, таких как азот и/или кислород. Бициклическая группа может быть присоединена к фенильной группе кольца А через атом азота бициклической группы. В некоторых вариантах реализации бициклическая группа может представлять собой конденсированную бициклическую группу или мостиковую бициклическую группу.

5

10

15

В любой или во всех формулах I, IA, IB, IC, ID, II и III, IV, IVA и IVB, а также в формулах V, VA, VB, VC, VD и VI, описанных ниже,  $R^1$  выбран из

В контексте формул I, IA, IB, IC, II, III, IV, IVA и IVB  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(Ra), O, C(Rb)<sub>1-2</sub> и C=O. В одном варианте реализации приведенных выше формул описанные соединения имеют формулу V

$$\begin{array}{c|c} R^z & X & O & B & L \\ Z & N & R^2 & B & L \\ Y^{3} & Y^{2} & & (R^3)_n & \end{array}$$

## Формула V

5

10

где связь между  $Y^2$  и  $Y^3$  является одинарной или двойной, такой как в формулах VA, VB, VC или VD, представленных ниже. При дальнейшей ссылке на формулу V в некоторых вариантах реализации каждый из  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой  $CH_2$ . В других вариантах реализации формулы V  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $CH_2$  и CHCl, например, когда  $Y^2$  представляет собой  $CH_2$ , и  $Y^3$  представляет собой CHCl, или  $Y^2$  представляет собой CHCl, и  $Y^3$  представляет собой  $CH_2$ .

Формула VA

Формула VB

#### Формула VC

5

10

15

20

# Формула VD

В другом варианте реализации формул I, IA, IB, II, III, IV, IVA и IVB описанные соединения имеют формулу VI

#### Формула VI

В контексте формул, приведенных выше,  $R^2$  может представлять собой любой подходящий заместитель, такой как фрагмент  $R^a$ , такой как водород,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  ацил, например, водород или метил. Когда  $R^2$  представляет собой метил, метильный фрагмент может представлять собой - $CD_3$ , т.е. метильная группа может иметь повышенное содержание дейтерия по сравнению с его естественным содержанием.

В контексте формул IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI кольцо В представляет собой гетероарил, такой как 5-10-членная гетероарильная группа, например, 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил содержит один, два или три атома азота в кольце, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, например, пиррол, диазол или триазол. В других вариантах реализации кольцо В представляет собой оксазол, тиазол или изоксазол. В конкретных вариантах реализации кольцо В представляет собой пиразолил, а в других конкретных вариантах реализации кольцо В представляет собой пиридинил или пиримидинил. В конкретных вариантах реализации кольцо В представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры таких бициклических кольцевых систем для В включают, без ограничения, дигидропирролотриазол, триазолопиридин, имидазолопиридин, тетрагидротриазолопиразин, тетрагидропиразолопиридин и т.п. В некоторых вариантах реализации группа В имеет формулу

В конкретных вариантах реализации формул IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI, где кольцо В представляет собой 5-членную гетероарильную группу, кольцо В

может иметь структуру, удовлетворяющую формуле W , где по меньшей мере один W представляет собой азот, и каждый из оставшихся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах реализации 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, триазол, оксадиазол или оксазол. Иллюстративные триазолы включают любые из следующих:

5

Иллюстративные диазолы выбраны из любых из следующих:

или

Иллюстративные оксазолы выбраны из любых из следующих:

Иллюстративные оксадиазолы выбраны из любых из следующих:

Как указано выше в отношении I, IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI, кольцо «В» необязательно замещено, например,  $R^b$  и  $OR^a$ , где в каждом случае  $R^b$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила, такого как метил, и галогена, такого как фтор или хлор.

При дальнейшей ссылке на формулы I, IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI L представляет собой линкерный фрагмент, такой как O,  $N(R^a)$ , - $NR^a$ -, алкилен, циклоалканил или их комбинацию. Алкиленовый фрагмент может быть необязательно прерван одним или несколькими -O-, - $N(R^a)$ - или - $NR^a$ -. В качестве примера, такие линкерные фрагменты включают, без ограничения, - $(CH_2)_m$ - $R^e$ , - $(CHR^a)_m$ - $R^e$ , - $(CH_2)_m$ - $R^e$ , - $(CH_2)_m$ - $(CH_2$ 

В формулах IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI фрагмент W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р группами  $\mathbb{R}^4$ , где:

 ${
m R}^4$  в каждом случае выбран из  ${
m R}^{
m b}$  и  ${
m OR}^{
m a}$ . В некоторых вариантах реализации описанных соединений W выбран из

$$R^4$$
  $C$   $R^4$   $R^4$   $R^4$   $R^4$   $R^4$   $R^4$   $R^4$ 

5

10

15

20

Конкретные описанные иллюстративные соединения в рамках одной или более формул I, IA, IB, II, III, IV, IVA, IVB, V, VA, VB, VC, VD и VI перечислены в таблице 1.

Таблица 1

Структура соединения	
	I-1
	I-2
	I-3
	I-4
	I-5
	I-6
	I-7

N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-8
	I-9
	I-10
-	I-11
NH NH CI	I-12
N C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	I-13
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-14
	I-19
New	I-20

- N-	I-21
S-NH N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	I-22
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-23
N THE STATE OF THE	I-24
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-25
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-26
N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	I-27

S N N N O	I-28
N N N CI CI	I-29
S Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	I-30
S N H N H	I-31
S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-32
N-H N-H	I-33
	I-34

CA CO	I-35
7	I-36
N-NH F	I-37
N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	I-38
N. J. N. M. C.	I-39
	I-40
NH NH NH	I-41

CI C	I-42
NH NO	I-43
	I-44
	I-45
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-46
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-47
	I-48

- F	I-49
	I-50
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-51
	I-52
	I-53
	I-54
	I-55

\$\frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} \\ \frac	I-56
	I-57
	I-58
	I-59
	I-60
	I-61
	I-62

	I-63
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-64
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-65
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-66
	I-67
- J	I-68
OH NEW	I-69

	I-70
	I-71
	I-72
	I-73
CL No.	I-74
NH OH	I-75
HO NOT NOT NOT NOT NOT NOT NOT NOT NOT NO	I-76

	I-77
но Со	I-78
	I-79
	I-80
	I-81
	I-82
	I-83

	I-84
	I-85
	I-86
	I-87
	I-88
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	I-89
	I-90
	I-91

Специалисту в данной области техники понятно, что конкретные соединения, описанные в настоящем документе, могут демонстрировать явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые описанные соединения могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры, образованные двойной связью (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры, и их смесей, таких как рацемические смеси. В качестве другого примера, некоторые описанные 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 пунктах формулы изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники понятно, что описанные соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси таких различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, можно разделять для получения каждого отдельного стереоизомера при помощи способов, известных специалистам в данной области техники, и способов, проиллюстрированных в настоящем описании. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т.п., возможны атропоизомеры, которые представляют собой просто взаимопревращающиеся формы соединений согласно настоящему изобретению.

#### В.

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах реализации одно или более соединений можно включать в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, и в некоторых вариантах реализации указанные соединение или соединения могут находиться в форме исходного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сокристалла, стереоизомера, Nоксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Фармацевтическая композиция обычно содержит по меньшей мере один дополнительный компонент помимо описанного соединения или соединений, такой как фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адъювант, дополнительный терапевтический агент (описанный в следующем разделе) или любая их комбинация.

5

10

15

20

25

30

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества можно включать в фармацевтические композиции для различных целей, например, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, 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(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) может(гут) включать фармацевтически приемлемый(е) носитель(и). Иллюстративные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие многоатомные спирты, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемообразующие агенты; буферы, такие как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахариды (включая дисахариды, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, включая гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак, кукурузный белок зеин и желатин); регуляторы высвобождения (такие как кишечнорастворимые покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и натрия крахмалгликолят); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, 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; агенты для инкапсуляции; камеди; гранулирующие агенты и их комбинации.

#### **III.** Способы применения соединений

5

10

15

20

25

30

### А. Заболевания/расстройства

Описанные соединения, а также их комбинации и/или фармацевтические композиции можно применять для ингибирования киназы RIP1 путем приведения киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему изобретению. Описанное соединение или соединения, или композиции, содержащие описанное соединение или соединения, также можно применять для облегчения, лечения или предотвращения различных заболеваний и/или расстройств. В конкретных вариантах реализации описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции могут являться подходящими для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, включающего RIP1, является терапевтически полезным. В некоторых вариантах реализации соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В конкретных вариантах реализации описанные соединения подходят для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных расстройств, нейродегенеративных расстройств, аллергических расстройств, респираторных заболеваний, заболеваний почек, раковых заболеваний, ишемических состояний, дефицита эритроцитов, 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 описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно применять для лечения или предотвращения 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.

5

10

15

20

25

30

комбинации Описанное соединение, описанных соединений или их фармацевтические композиции также могут являться подходящими для лечения расстройств регуляции иммунной системы, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией «трансплантат против хозяина». Примеры воспалительных расстройств и расстройств регуляции иммунной системы, которые можно лечить соединениями (или их фармацевтическими композициями или комбинациями), включают, но не ограничиваются ими, 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 ревматическую лихорадку постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные кожные заболевания, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, гнойный гидраденит, 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, пемфигоид конъюнктивы, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевые аллергии, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную бронхиальную астму, экзогенную бронхиальную 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,

5

10

15

20

25

30

множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедову болезнь, чистую красноклеточную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую агранулоцитоз, пернициозную мегалобластную анемию, анемию, анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, вульгарную лейкодермию, вульгарный ихтиоз, фотоаллергическую реакцию, кожную Т-клеточную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулему Вегенера, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, поражение десен, периодонта, альвеолярного отростка, костной ткани зубов, 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 повреждение органов, возникающее при консервации, трансплантации или ишемическом заболевании, эндотоксический шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный кислородом в легких или лекарственными средствами, рак легких, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, возрастную дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит в форме полиморфной эритемы, 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 высвобождением гистамина или лейкотриена С4, 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), аутоиммунные гепатобилиарной системы, токсическое действие ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную началом. недостаточность c поздним обострение хронической печеночной

недостаточности, хронические заболевания почек, поражение/повреждение почек нефритом, трансплантацией (вызванное, например, почки, хирургическим вмешательством, введением нефротоксичных лекарственных острым средств, повреждением почек), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, ЦМВ инфекцию, СПИД, раковое заболевание, старческую деменцию, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

5

10

15

20

25

30

В конкретных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения невралгии, включая нейропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В конкретных вариантах реализации соединения подходят 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 гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы недостаточности гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейрональных цероидных липофусцинозов, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса и болезни Вольмана).

В конкретных вариантах реализации описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции подходят для лечения и/или предотвращения 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), синдрома гипериммуноглобулинемии D и синдрома периодической лихорадки, например, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), синдрома Шницлера и синдрома периодической лихорадки, ассоциированного с рецептором ФНО (TRAPS), системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, развившейся у взрослых, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1).

Описанные ингибиторы RIP1K являются особенно подходящими для лечения неврологических расстройств, включая, как указано выше, нейродегенеративные расстройства. В качестве примера, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения болезни Альцгеймера, БАС, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона.

5

10

15

20

25

30

Пролиферативные заболевания, которые можно лечить при помощи описанного соединения, комбинаций описанных соединений или их фармацевтических композиций, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, рак яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального происхождения, аденому, аденокарциному, эпидермоидную карциному, крупноклеточную кератоакантому, карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, лимфому Ходжкина и неходжкинскую молочной фолликулярную лимфому, карциному железы, карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, расстройства, опосредованные IL-1, расстройство, опосредованное MyD88 (такое как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) АВС-типа, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Ходжкина, первичная кожная Т-клеточная лимфома или хронический лимфолейкоз), вялотекущую или индолентную множественную миелому или гематологические злокачественные опухоли (включая лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВКЛ, АВС-ДВКЛ, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, лейкоз, острый лимфоцитарный В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, миелодиспластические/миелопролиферативные лимфоплазмоцитарную лимфому, новообразования (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, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому). В частности, описанные в настоящем документе соединения подходят для лечения устойчивых к лекарственным злокачественных новообразований, злокачественные средствам таких как новообразования, устойчивые к ингибиторам ЈАК или ингибиторам ВТК, такие как злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу, включая гематологические злокачественные новообразования, устойчивые к ибрутинибу, такие как устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Несмотря на то, что XMMЛ имеет определенные клинические и патологические признаки миелопролиферативного новообразования  $(M\Pi H)$ , так И миелодиспластического синдрома (МДС), ХММЛ классифицируется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в отдельную категорию, включающую группу, объединяющую МДС и МПН (Arber et al. «The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia» Blood, vol. 127, number 20, pages 2391-2405, Мау 19, 2016). По данным ВОЗ для диагностики ХММЛ в настоящее время необходимо как наличие персистирующего моноцитоза в периферической крови  $\geq 1 \times 10^9 / \mathrm{л}$ . так и моноцитов, составляющих ≥10% согласно дифференциальному подсчету числа лейкоцитов (WBC). Кроме того, XMMЛ можно диагностировать в соответствии с определением только в том случае, если были исключены перестройки в генах PDGFRA, PDGFRB или FGFR1, а в обновлении 2016 года в качестве исключающего критерия был добавлен гибридный ген РСМ1-ЈАК2. В некоторых вариантах реализации способ лечения ХММЛ включает идентификацию субъекта, имеющего критерии диагностирования согласно BO3 (т.е. персистирующий моноцитоз в периферической крови  $\geq 1 \times 10^9/\mathrm{л}$  и моноциты, составляющие ≥10% согласно дифференциальному подсчету 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.

30

5

10

15

20

25

Примеры аллергических расстройств, которые можно лечить при помощи описанного соединения, комбинаций описанных соединений или их фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваются ими, астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, IgE-опосредованную атопическую бронхиальную астму,

неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, эндогенную астму, вызванную патофизиологическими нарушениями, эссенциальную астму неизвестного или неясного происхождения, эмфизематозную астму, астму физического усилия, астму, вызванную эмоциональным состоянием, экзогенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхиолит, кашлевую астму или астму, вызванную лекарственными средствами), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, синдром постназального затекания, гнойный или негнойный острый или хронический синусит, и синусит решетчатых, верхнечелюстных или клиновидных пазух.

5

10

15

20

25

30

В качестве другого примера, ревматоидный артрит (РА) обычно приводит к отеку, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, имеющей высокую плотность 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. Данный процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, включая образование комплексов 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. Описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно применять для лечения, облегчения или предотвращения любого одного, нескольких или всех из указанных симптомов РА. Таким образом, в контексте РА полагают, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или облегчение любого из симптомов, обычно связанных с РА, независимо от того, приводит ли лечение к параллельному лечению первопричинного РА и/или снижению количества циркулирующего ревматоидного фактора («РФ»).

Американская коллегия ревматологии (ACR) разработала критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при PA. Один такой параметр, ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует 20% улучшения количества болезненных и отекших 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. Указанные критерии были расширены для 50% и 70% улучшения в ACR50 и ACR70, соответственно. Другие критерии включают критерии Паулюса и радиографическое прогрессирование (например, счет Шарпа).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах реализации терапевтический эффект у пациентов, страдающих РА, достигается, когда у пациента наблюдают ACR20. В конкретных вариантах реализации можно достигать улучшения ACR на уровне ACRC50 или даже ACR70.

Дополнительные заболевания или расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать при помощи соединений и композиций согласно настоящему изобретению, спондилоартриты, включая аксиальные спондилоартриты, анкилозирующий спондилоартрит, SoJIA, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, аутоиммунную ИТП, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, аллергические заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, сердечный приступ, ВИЧ-ассоциированную деменцию, глаукому, атаксию Фридрейха, болезнь телец Леви, повреждение спинного мозга, диабетическую невропатию, полиглутаминовые (полиQ) заболевания, инсульт, болезнь Фара, болезнь Менке, болезнь Вильсона, церебральную ишемию, прионное расстройство, деструктивные заболевания костей, такие как болезнь резорбции кости, связанное с множественной миеломой заболевание костей; пролиферативные расстройства, такие как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, расстройства, ангиогенные включая солидные опухоли, неоваскулизацию и инфантильные гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, например, метастатическую меланому, ВИЧ-инфекцию и ЦМВ-ретинит, фиброзные состояния, например, неалкогольный стеатогепатит, и сердечные заболевания, например, синдром ишемии-реперфузии; аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, эритематоз, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, синдром Рейтера, краснушный артрит, острый синовит, панкреатическую β-клеточную болезнь; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией;

5

10

15

20

25

30

ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, саркоидоз легких, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, мелоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадку, грипп, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли; вирусные заболевания, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит A, гепатит B и гепатит C), СПИД, ARC или злокачественные новообразования, герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при инсульте, сердечные приступы, гипозию органов, гиперплазию сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксидсинтазой-2, вульгарную пузырчатку, ишемически-реперфузионное повреждение, включая ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга вследствие инсульта, ишемически-реперфузионное повреждение сердца вследствие инфаркта миокарда, множественную системную атрофию, синдромы Паркинсонизм-плюс, лобно-височную деменцию, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в мозг, прогрессирующую мышечную атрофию, псевдобульбарный паралич, прогрессирующий бульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, наследственную мышечную атрофию, периферические невропатии, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, демиелинизирующие заболевания, спондилоартрит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SoJIA), системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром (АФС), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), трансплантацию почки, хирургическое вмешательство, острое почечное повреждение (ОПП), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), нарушение мозгового кровообращения (CVA), легочный саркоидоз, лихорадочный синдром, связанный с интерлейкин-1-превращающим ферментом (ICE, также известным как каспаза-1), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), периодонтит, синдром дефицита NEMO (синдром дефицита основного модулятора NF-каппа-В (также известного как IKKгамма или ІККС)), злокачественные новообразования в кроветворной системе и солидных органах, лизосомные болезни накопления, глаукому, спондилоартрит, дегенеративное заболевание сетчатки, ишемически-реперфузионное повреждение сетчатки, ишемическиреперфузионное повреждение почки, септический шок, вызванный летальным токсином сибирской язвы, гибель клеток, вызванную ЛПС, инфекционную энцефалопатию, энцефалит, аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, регионарный 5

10

15

20

25

30

энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, регионарный илеит, терминальный илеит, инсулинозависимый сахарный диабет, склеродермию, системную красную волчанку, макулярный отек, диабетическую ретинопатию, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь Беста, вителлиформную болезнь взрослых, паттерндистрофию, миопическую дегенерацию, центральную серозную ретинопатию, болезнь колбочко-палочковую дистрофию, дистрофию Северной Штаргардта, Каролины, инфекционный ретинит, воспалительный ретинит, увеит, токсический ретинит и светоиндуцированную токсичность, макулярный отек, диабетическую ретинопатию, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь Беста, вителлиформную болезнь взрослых, паттерн-дистрофию, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, нейропатии зрительного нерва, диабетическую ретинопатию, окклюзию центральной артерии сетчатки, ишемическую оптическую нейропатию (например, связанную с артериитом или не связанную с артериитом переднюю ишемическую нейропатию и заднюю ишемическую оптическую нейропатию), компрессионную оптическую нейропатию, инфильтративную оптическую нейропатию, травматическую нейропатию, митохондриальную оптическую нейропатию (например, оптическую оптическую нейропатию Лебера), алиментарную оптическую нейропатию, токсическую оптическую нейропатию и наследственную оптическую нейропатию, доминантную оптическую атрофию, синдром Бера, болезнь Крейтцфельдта-Якоба), прогрессирующий надъядерный паралич, наследственный спастический парез, субарахноидальное перинатальное повреждение головного субклиническое кровоизлияние, мозга, повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, аноксическое ишемическое фокальную церебральную ишемию, головного мозга, церебральную ишемию и гипоксическую гипоксию, перитонеальное повреждение, вызванное жидкостью для перитонеального диализа (PDF) и побочными эффектами, связанными с PD, гломерулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, обструкцию, поликистозную болезнь почек), очаговый гломерулосклероз, иммунокомплексную нефропатию, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, урологический рак, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, перитонеальный рак, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак пищевода, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, опухоли головного (например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мозга мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых), рак

костей, саркому мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальные выпоты, злокачественные плевральные выпоты, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластические новообразования, гемангиоперицитомы, миксоидную карциному, круглоклеточную карциному, плоскоклеточные карциномы, плоскоклеточные карциномы пищевода, карциномы полости рта, рак вульвы, рак коры надпочечников, опухоли, продуцирующие АКТГ, лимфому и лейкемию, респираторные инфекционные вирусы, такие как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, РС-вирус, аденовирус, реовирус и т.п.), опоясывающий герпес, вызванный вирусом герпеса, диарею, вызванную ротавирусом, вирусный гепатит, СПИД, бактериальные инфекционные заболевания, такие Vibrio parahaemolyticus, Enterohemorrhagic Escherichia coli, как *Bacillus cereus*, Staphylococcus aureus, MP3C, Salmonella, Botulinus, Candida, болезнь Педжета, гиперпаратиреоидизм, ахондроплазию, остеохондрит, несовершенный остеогенез, врожденную гипофосфатазию, фиброматозные поражения, фиброзную дисплазию, обновление костной ткани, остеолитическую бользень костей, пародонтит, лечение посттравматической хирургии костей, лечение после хирургического протезирования суставов, лечение после костно-пластической операции, лечение после стоматологической операции, химиотерапию костей или лучевую терапию костей, рак костей, образование нестабильных бляшек, окклюзионное расстройство, стеноз, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, закупорку артерий, образование аневризм, образование посттравматических аневризм, рестеноз, послеоперационную окклюзию трансплантата, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую (аутоиммунной ИТП), мембранозный нефрит, аутоиммунный тиреоидит, тепловую и агглютининовые болезни, синдрома Эвана, гемолитико-уремический синдром/тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ГУС/ТТП) и вульгарную пузырчатку.

#### В. Комбинации терапевтических агентов

5

10

15

20

25

30

Специалисту в данной области техники понятно, что описанные выше патологические состояния, подходящие для лечения при помощи описанных в настоящем документе ингибиторов RIP1K, могут улучшаться при лечении одним или более дополнительными терапевтическими агентами в комбинации с ингибитором RIP1K. Действительно, описанные в настоящем документе соединения-ингибиторы RIP1K можно применять по отдельности, в комбинации друг с другом в отдельных фармацевтических композициях, совместно в одной фармацевтической композиции или в качестве

5

10

15

20

25

30

вспомогательного вещества к другим утвержденным способам лечения или в комбинации с ними. Соединение или соединения, или композицию, содержащую соединение (или соединения), можно вводить за один раз или за несколько введений. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами, подходящими для подвергающегося лечению расстройства или состояния. Указанные другие терапевтические агенты можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, при помощи того же пути введения, что и для соединений, описанных в настоящем документе, или при помощи другого пути введения. При последовательном введении соединение(я) и терапевтический(е) агент(ы) можно вводить таким образом, чтобы период действия по меньшей мере одного соединения и терапевтического агента перекрывался с периодом действия по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического агента. В иллюстративном варианте реализации комбинации, содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента может перекрываться с периодами действия второго, третьего и четвертого компонентов, но периоды действия второго, третьего и четвертого компонентов независимо друг от друга могут перекрываться или не перекрываться друг с другом. В другом иллюстративном варианте реализации комбинации, содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента перекрывается с периодом действия второго компонента, но не периодом действия третьего или четвертого компонентов; период действия второго компонента перекрывается с периодами действия первого и третьего компонентов; и период действия четвертого компонента перекрывается только с периодом действия третьего компонента. В некоторых вариантах реализации периоды действия всех соединений и/или терапевтических агентов перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах реализации соединения вводят с другим терапевтическим агентом, анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, таким как антитело, иммунодепрессант, противовоспалительный агент, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор секреции кишечного сока, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительный агент может представлять собой стероидный или нестероидный противовоспалительный агент. В конкретных 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, антитело к Т-клеткам или их комбинацию. В одном варианте реализации антитело представляет собой инфликсимаб.

5

10

15

20

25

30

Соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в комбинации с другими противовоспалительными или иммуномодулирующими агентами для любого из указанных выше показаний, включая предназначенные для перорального или местного введения кортикостероиды, ингибиторы ФНО, средства на основе 5-аминосалициловой кислоты и месаламина, гидроксихлорохин, тиопурины, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, ингибиторы кальциневрина, микофеноловую кислоту, ингибиторы mTOR, ингибиторы JAK, ингибиторы Syk, противовоспалительные биологические агенты, включая биологические препараты, нацеленные на IL1, биологические препараты, нацеленные на IL1, агенты, нацеленные на CD22, антиинтегриновые агенты, биологические препараты, нацеленные на IFNa, CD20 или CD4, и другие ингибиторы цитокинов или биологические препараты для T- или B-клеточных рецепторов или интерлейкинов.

В частности, при лечении ревматоидного артрита ингибиторы RIP1K согласно изобретению являются полезными в комбинации с ибупрофеном, настоящему напроксеном, преднизоном, метотрексатом, лефлуномидом, гидроксихлорохином, адалимумабом, анакинрой, барацитинибом, сульфасалазином, абатацептом, цертолизумабом, этанерцептом, фостаматинибом, голимумабом, инфликсимабом, ритуксимабом, тоцилизумабом и тофацитинибом.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять с противораковыми или цитотоксическими агентами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы ВСL-2, алкалоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов и гипометилирующие агенты, например, ингибиторы DNMT, такие как азацитидин и децитабин. Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлоротамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные

антиметаболиты включают, в качестве примера и без ограничения, аналог фолиевой кислоты метотрексат; аналог пиримидина фторурацил, цитозин-арабинозид; аналоги пурина меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, в качестве примера и без ограничения, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера и без ограничения, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера и без ограничения, цисплатин и карбоплатин. Иллюстративные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в качестве примера и без ограничения, адренокортикостероиды преднизолон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглютетимид, форместан и анастрозол; прогестиновые соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение тамоксифен.

5

10

15

20

25

30

В одном аспекте соединения согласно настоящему изобретению являются полезными для блокирования цитокинового ответа. Избыточное продуцирование провоспалительных цитокинов может приводить к «цитокиновому шторму», во время которого воспаление распространяется по всему телу через кровообращение. Указанные цитокины включают интерфероны, интерлейкины, хемокины, колониестимулирующие факторы и факторы некроза опухоли, которые продуцируются в результате иммунного ответа. Избыточное продуцирование указанных цитокинов может приводить к состоянию, известному как синдром высвобождения цитокинов или СВЦ. Настоящие соединения можно применять для ингибирования продуцирования цитокинов и, таким образом, ослабления их деструктивного действия при СВЦ. СВЦ может возникать в процессе помощи терапевтических средств, когда клетки экспрессируют при рекомбинантные рецепторы, такие как химерные антигенные рецепторы (CAR) и/или другие трансгенные рецепторы, такие как Т-клеточные рецепторы (ТСR). Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению являются полезными в комбинации с САК-Т терапевтическими средствами. Иллюстративные CAR-T терапевтические средства для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают активированные Т-клетки; антитела, включая антитела, которые активируют Т-клетки; YESCARTA и KYMRIAH являются коммерчески доступными примерами. СВЦ также может возникать в ответ на серьезные бактериальные и вирусные инфекции. В частности, результатом СВЦ в ответ на COVID-19 является острое повреждение легких, которое может приводить к серьезному повреждению легких, что приводит к состоянию, известному как острый респираторный дистресс-синдром. В одном аспекте соединения согласно настоящему изобретению применяют на пациентах с COVID-19 или с подозрением на наличие COVID-19 для ингибирования СВЦ. В данном контексте соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с противовирусными агентами, такими как ремдесивир. Подобным образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с антибиотиками для регулирования СВЦ, связанного с бактериальной инфекцией.

5

10

15

20

25

30

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

Ипилимумаб, который продается под наименованием YERVOY® от Bristol-Myers Squibb, является одним из антител к CTLA 4, которые можно применять в комбинации с описанными в настоящем 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 соединениями, описанными в настоящем документе, включают агенты, нацеленные на LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические агенты для применения в комбинации с ингибиторами, описанными в настоящем документе, включают агенты, нацеленные на SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузумаб (BMS-901608), агенты, нацеленные на KIR, такие как моноклональное антитело к KIR лирилумаб (BMS-986015), и агенты, нацеленные на CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Описанные в настоящем документе соединения также можно эффективно применять с CAR-T терапевтическими средствами. Примерами доступных в настоящее время CAR-T терапевтических средств являются аксикабтаген силолейсел и тисагенлеклейсел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, подходящие для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, в качестве примера и без ограничения, антитела к рецепторам фактора роста (например, к Her2); и цитокины, такие как интерферон-α и интерферон-γ, интерлейкин-2 и ГМ-КСФ.

Дополнительные химиотерапевтические агенты, подходящие для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т.п.

5

10

15

20

25

30

Примеры ингибиторов киназ, которые подходят для применения в комбинации с описанными настоящем документе соединениями, особенно для лечения 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 – морфин, фентанил, гидроморфон, оксикодон, кодеин, ацетаминофен, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, венлафаксин, флупиртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамид, дипипанон;

антибиотики – аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромицин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефтобипрол), цефтазидим, 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), комбинации пенициллинов (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, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид. сульфонамидохризоидин, сульфацетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанилимид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм И триметоприм-сульфаметоксазол), (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;

5

10

15

20

25

30

антитела – антитела к ФНО-а, например, инфликсимаб (Remicade<sup>TM</sup>), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; антитела к В-клеткам, 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, маврилимумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукинумаб, торализумаб, занолимумаб;

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

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

иммунодепрессанты – меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус

и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), такие как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные антитела к Т-клеткам (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 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 ИМФДГ, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым наименованием Cellcept и от Novartis 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 Zenapax (даклизумаб); и

агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или стимуляторы секреции кишечного сока, например, линаклотид, доступный под наименованием Linzess.

Указанные различные агенты можно применять в соответствии с их стандартными или обычными дозировками, как указано в инструкции по применению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкции по применению в издании The Physician's Desk Reference от 2006 г.), содержания которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

#### IV. Способы получения соединений

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при помощи любого подходящего способа, который понятен специалисту в данной области техники. Обзор сборки фрагментов трициклического остова соединений согласно настоящему изобретению представлен ниже на схеме 1.

30

5

10

15

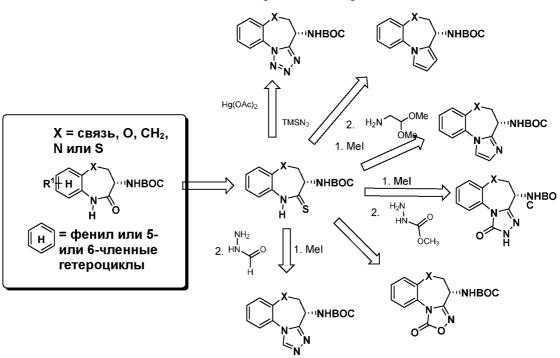
20

25

# Схема 1: строение трициклических остовов

На схеме 2 представлен еще один обзор способов получения ингибирующих RIP1K соединений, описанных в настоящем документе.

Схема 2: общие способы образования трициклических колец



На схеме 3 представлен обзор способов функционализации трициклических промежуточных соединений, описанных в настоящем документе. Такие способы можно применять для введения фрагментов  $R^1$ , кольца B и групп  $R^3$ , L и W, описанных в настоящем документе.

5

## Схема 3: обзор способов функционализации трициклических остовов

10

Один иллюстративный подходящий способ представлен ниже со ссылкой на конкретные соединения в примерах, представленных на схеме 4. В указанном примере представлен общий способ связывания молекулы трициклического остова (полученной, как показано на схеме 1) с кольцом В, представленным в формуле I.

15

#### Схема 4: общий способ образования амида

$$R^{"}$$
 —  $R^{"}$  —  $R^{$ 

Как показано на схеме 4, смесь амина/гидрохлорида амина (1 экв.), арильной/гетероарильной кислоты/соли (1,2 экв.) и HATU (1,3-1,4 экв.) в сухом ДМ $\Phi$  (0,3-0,8 мл/0,1 ммоль) при перемешивании дегазировали под вакуумом и заполняли атмосферой

20

аргона. После трех циклов дегазации к указанной выше смеси при перемешивании добавляли i-Pr<sub>2</sub>NEt (4-7 экв.) при 0°C или при комнатной температуре и перемешивание продолжали до расходования амина. Реакционный раствор обрабатывали при помощи одного из способов, таких как a) обычная экстракционная обработка с применением EtOAc или  $CH_2Cl_2$  после разбавления ледяной водой, b) обычная обработка после концентрирования реакционного раствора досуха или c) разбавление неочищенного концентрата ледяной водой, обработка ультразвуком, естественное нагревание суспензии до комнатной температуры и фильтрование с получением неочищенного серого/темного твердого вещества после вакуумного высушивания. В результате очистки неочищенного материала, полученного при помощи любого из способов обработки, путем нормальнофазовой хроматографии на силикагеле или обращенно-фазовой хроматографии получали соответствующие амидные соединения. (выход: 31-82%).

5

10

15

20

Как показано на схемах 1, 2, 3 и 4, переменные X,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  и Z являются такими, как описано выше; P представляет собой защитную группу, известную специалистам в данной области техники и дополнительно проиллюстрированную в настоящем документе. R представляет собой один или более любых подходящих заместителей, известных специалистам в данной области техники, таких как фрагмент  $R^1$ , описанный в настоящем документе, или его предшественник.

На схеме 5 представлен способ галогенирования конкретных промежуточных соединений с получением ингибиторов RIP1K, описанных в настоящем документе.

# Схема 5: общий способ хлорирования имидазольного кольца 5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепинового остова.

25 Как показано на схеме 5, смесь 5,6-дигидро-4*H*-бензо[*f*]имидазо[1,2-*a*]азепинового остова (0,1 ммоль), *N*-хлорсукцинимида (0,11 ммоль) и сухого ацетонитрила (1 мл/0,1 ммоль) перемешивали при 50°C в течение ночи, разбавляли водой и фильтровали. Твердое вещество на воронке после высушивания растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и загружали в колонку с силикагелем. В результате очистки путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле получали дихлорзамещенное соединение (быстрое элюирование) и монохлорзамещенное соединение (медленное элюирование), соответственно.

Следующие соединения синтезировали с применением способов, описанных в настоящем документе, и способов, известных специалистам в области органического синтеза и медицинской химии.

**І-1** (±)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45 – 7,17 (m, 9H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,32 – 5,21 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,22 (td, J = 11,7, 7,6 Гц, 1H). ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 385 (M+H) $^{+}$ .

**I-2** (±)-*N*-(5,6-Дигидро-4*H*-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-4-фенилпиримидин-2-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,44 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 3H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,23 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,22 (dt, J = 10,2, 7,7 Гц, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,74 (ddd, J = 14,0, 6,7, 2,0 Гц, 1H), 2,64 (td, J = 13,1, 7,4 Гц, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 382 (М+H) $^{+}$ .

**І-6** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,69 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 6H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,17 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,15 (каж. q, J = 17,7 Гц, 2H), 5,10 (dt, J = 10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,02 (tt, J = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,82 – 2,58 (m, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 454 (M+H) $^{+}$ .

**I-7** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,44 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 7H), 7,20 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,15 (dt, J = 10,5, 7,7 Гц, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 2,17 (каж. td, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 454 (M+H) $^{+}$ .

**І-9** (±)-5-Бензил-*N*-(5,6-дигидро-4*H*-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,10 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 8H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,33 (t, J = 0,8 Гц, 1H), 5,06 (dt, J = 10,3, 7,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,97 (tdd, J = 12,7, 7,8, 6,8 Гц, 1H), 2,70 (ddd, J = 14,0, 6,8, 1,8 Гц, 1H), 2,60 (td, J = 13,2, 7,5 Гц, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 385 (M+H) $^{+}$ .

**І-14** (±)-N-(5,6-Дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

ЖХ-MС: чистота 98%, MC (m/e) 403 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-19** (±)-5-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,03 (ушир. s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 6H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,14 (dt, J = 10,7, 8,0 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 2H), 2,57 (каж. td, J = 13,2, 7,3 гц, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 454 (М+H) $^{+}$ .

**I-27** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(6,7-дигидробензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,93 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,16 (m, 8H), 7,00 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 5,62 (ddd, J = 9,1, 6,7, 6,0 Гц, 1H), 4,68 (dd, J = 10,8, 6,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 10,8, 6,8 Гц, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 455 (М+H) $^{+}$ .

**I-29** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(4,5-дигидроимидазо[1,2-d]пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

25

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 3,2, 1,7 Гц, 1H), 6,52 (dd, J = 4,0, 1,7 Гц, 1H), 6,31 (dd, J = 4,0, 3,2 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,22 (ddd, J = 10,2, 7,9, 6,7 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 11,4, 6,7 Гц, 1H), 2,76 (dd, J = 11,4, 10,2 Гц, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (м/e) 461 (М+H) $^{+}$ .

**I-34** (±)-5-Бензил-N-(6,7-дигидробензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  11,86 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 8H), 7,02 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,33 – 6,26 (каж. m, 2H), 5,58 (dt, J = 8,9, 6,4 Гц, 1H), 4,65 (dd, J = 10,9, 6,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 10,9, 6,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H). ЖХ-МС: чистота 96%, МС (m/e) 386 (M+H) $^{+}$ .

**I-35** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(2-метил-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,20 (m, 7H), 6,90 (q, J = 1,0 Гц, 1H), 5,71 (каж. s, 2H), 5,09 (dt, J = 10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,03 (tt, J = 12,6, 7,3 Гц, 1H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 2,30 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 468 (М+H) $^{+}$ .

**I-36** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(1-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,34 (m, 7H), 5,79 (s, 2H), 4,89 (dd, J = 10,3, 8,0 Гц, 1H), 2,89 – 2,68 (m, 2H), 2,66 – 2,51 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H). Чистота 95%, МС (m/e) 471 (M+H) $^{+}$ .

**I-37** (±)-N-(6,7-Дигидробензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7-ил)-5-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  13,40 (ушир. s, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 8,6, 5,4 Гц, 2H), 7,02 (dd, J = 2,9, 1,7 Гц, 1H), 6,91

 $(t, J = 8,6 \ \Gamma \text{ц}, 2\text{H}), 6,32 - 6,23 \ (\text{m}, 2\text{H}), 5,55 \ (\text{dt}, J = 9,0, 6,4 \ \Gamma \text{ц}, 1\text{H}), 4,63 \ (\text{dd}, J = 10,9, 6,0 \ \Gamma \text{ц}, 1\text{H}), 4,36 \ (\text{dd}, J = 10,9, 6,8 \ \Gamma \text{ц}, 1\text{H}), 4,12 \ (\text{s}, 2\text{H}).$  <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -115,74. Чистота 98%, МС (m/e) 404 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **І-38** (±)-N-(6,7-Дигидробензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

10

20

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,06 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 7,23 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,29 (каж. d, J = 2,4 Гц, 2H), 5,63 (ddd, J = 9,1, 6,9, 6,0 Гц, 1H), 5,41 (каж. d, J = 1,2 Гц, 2H), 4,68 (dd, J = 10,8, 6,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 10,8, 6,9 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -118,06 – -118,09 (m). Чистота 97%, МС (m/e) 404 (M+H) $^+$ .

**1-39** (±)-5-Бензил-N-(9-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,10 – 8,06 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 5H), 7,03 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 10,6, 7,5 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (каж. q, J = 17,3 Гц, 2H), 3,41 (каж. t, J = 5,2 Гц, 4H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,59 (каж. t, J = 5,2 Гц, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,37 – 2,32 9 (m, 1H). Чистота 96%, МС (m/e) 560 (M+H)<sup>+</sup>.

**1-40** (±)-5-Бензил-N-(1-метил-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)- 1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 5H), 6,77 (q, J = 1,0 Гц, 1H), 4,88 (dd, J = 11,2, 7,5 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,73 (dd, J = 13,4, 6,2 Гц, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,1 Гц, 3H). Чистота 95%, МС (m/e) 399 (M+H) $^+$ .

**I-44** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(1-метил-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,49 – 8,42 (каж. m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 6H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,85 (t, J = 1,1 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,06 – 4,95 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,23 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 2,10 – 1,97 (m, 1H). Чистота 92%, МС (m/e) 468 (M+H) $^{+}$ .

**I-45** (±)-5-Бензил-N-(4,5-дигидроимидазо[1,2-d]пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 6H), 7,18 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 4,0, 1,7 Гц, 1H), 6,31 (dd, J = 4,0, 3,2 Гц, 1H), 5,29 (q, J = 9,1 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,80 (t, J = 11,2 Гц, 1H). Чистота 96%, МС (m/e) 392 (M+H) $^{+}$ .

**I-47** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(9-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,44 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 2H), 7,93 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 0,9 Гц, 2H), 7,36 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,15 (dt, J = 10,5, 7,8 Гц, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 4H), 3,07 – 2,92 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 13,9, 6,4 Гц, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 5H), 2,12 – 2,08 (m, 1H). Чистота 97%, МС (m/e) 629 (М+H) $^{+}$ .

R955314 (±)-5-Бензил-N-(1-оксо-5,6-дигидро-1H,4H-бензо[f][1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

15

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_{4}$ )  $\delta$  7,58 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,16 (m, 5H), 4,94 (dd, J = 10,4, 8,3 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,91 – 2,84 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 1H). Чистота 93%, МС (m/e) 403 (M+H) $^{+}$ .

I-51

 $(\pm)$ -N-(5,6-Дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-4-

20 феноксипиколинамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9.21 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 5,6, 0,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J

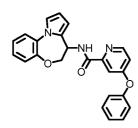
= 1,4  $\Gamma$ ц, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,5  $\Gamma$ ц, 1H), 5,07 (dt, J = 10,5, 7,7  $\Gamma$ ц, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 1H). Чистота 94%, MC (m/e) 397 (M+H) $^+$ .

**I-52** (±)-*N*-(1-Оксо-5,6-дигидро-1*H*,4*H*-бензо[*f*][1,2,4]оксадиазоло[4,3-*a*]азепин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

5

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,53 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 5H), 7,24 (каж. dt, J = 14,9, 1,2 Гц, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,10 (dt, J = 9,8, 8,3 Гц, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,80 – 2,56 (m, 1H), 2,33 – 2,12 (m, 1H). Чистота 95%, МС (m/e) 415 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-54**  $(\pm)$ -N-(6,7-Дигидробензо[b]пирроло[1,2-d][1,4]оксазепин-7-ил)-4-



20

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,38 – 8,29 (m, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,29 – 7,18 (m, 4H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 7,00 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 2H), 5,54 (ddd, J = 9,2, 7,3, 6,1 Гц, 1H), 4,67 (dd, J = 10,7, 6,1 Гц, 1H), 4,35 (dd, J = 10,7, 7,3 Гц, 1H). Чистота 99%, МС (m/e) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-55** (±)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,49 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,19 (m, 5H), 7,03 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,02 (dd, J = 10,7, 7,5 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,52 – 2,48 (m, 1H), 2,38 – 2,34 (m, 1H), 1,55 (s, 6H). Чистота 96%, МС (m/e) 467 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-56** (±)-N-(9-(3- $\Gamma$ идрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_{4}$ )  $\delta$  8,49 (dd, J = 5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 7H), 7,29 (ddt, J = 7,9, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 10,3, 7,3 Гц, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 1,55 (s, 6H). Чистота 97%, МС (m/e) 479 (М+H) $^{+}$ .

**I-57** (±)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,70 – 7,38 (m, 4H), 7,38 – 7,08 (m, 5H), 5,13 (dd, J = 10,6, 7,9 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H). Чистота 90%, МС (m/e) 386 (M+H) $^+$ .

**I-58** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

- $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 7,43 (m, 6H), 7,47 7,35 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,13 (dd, J = 10,5, 7,9 Гц, 1H), 2,85 (ddd, J = 13,6, 5,9, 2,2 Гц, 1H), 2,77 2,63 (m, 1H), 2,64 2,52 (m, 1H), 2,49 2,36 (m, 1H). Чистота 91%, МС (m/e) 455 (M+H) $^{+}$ .
- **I-59** (±)-N-(5,6-Дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-4-10 феноксипиколинамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 7H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, J = 10,3, 7,9 Гц, 1H), 2,86 (ddd, J = 13,5, 6,2, 2,3 Гц, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H). Чистота 90%, МС (m/e) 398 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-60** (±)-1-(2,6-Дихлорбензил)-*N*-(2-метил-1-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (dt, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 5,08 (dt, J = 10,2, 8,1 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 1H). Чистота 96%, МС (m/e) 485 (M+H) $^{+}$ .

**I-61** (±)-N-(9-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1-(2,6-дихлорбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,41 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 0,9 Гц, 2H), 7,31 (dd, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,14 (dt, J = 10,4, 7,7 Гц, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 4H), 3,19 (dd, J = 7,0, 4,6 Гц, 4H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,48 (td, J = 13,3, 7,4 Гц, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 4H), 1,59 – 1,51 (m, 4H). Чистота 99%, МС (m/e) 607 (М+H) $^+$ .

15

5

**I-62** (±)-N-(9-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 5,6, 0,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 15,9, 1,4 Гц, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 5,09 (dt, J = 10,5, 7,8 Гц, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 4H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,97 - 2,79 (m, 1H), 2,64 - 2,41 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 4H), 1,57 - 1,53 (m, 4H). Чистота 99%, MC (m/e) 550 (M+H) $^+$ .

**I-63** (±)-1-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 7H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,30 (dt, J = 10,4, 8,1 Гц, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 1H), 2,83 – 2,67 (m, 1H), 2,67 – 2,47 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H). Чистота 98%, МС (m/e) 386 (M+H) $^{+}$ .

10 **І-64** (±)-N-(9-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,31 – 5,17 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 5H), 3,24 – 3,17 (m, 5H), 2,74 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,74 – 1,69 (m, 4H), 1,56 – 1,52 (m, 4H).  $^{1}$ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  7,41 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 6H), 7,05 – 6,95 (m, 3H), 5,05 (dd, J = 10,4, 7,1 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 4H), 3,28 – 3,20 (m, 4H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 4H), 1,60 – 1,53 (m, 4H). Чистота 99%, МС (m/e) 538 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-65** (±)-5-Бензил-N-(1-оксо-9-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-1H,4H-бензо[f][1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  11,13 (ушир. s, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,13 (q, J = 9,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 4H), 3,20 (каж. dd, J = 7,3, 4,6 Гц, 4H), 2,76 – 2,59 (m, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,72 – 1,65 (m, 4H), 1,57 – 1,52 (m, 4H). Чистота 94%, МС (m/e) 556 (M+H) $^+$ .

**I-66** (±)-5-Бензил-N-(4,5-дигидроимидазо[1,2-а]хинолин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-10 карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_{4}$ )  $\delta$  7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 6H), 7,10 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,54 (dd, J = 9,2, 6,1 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 – 2,87 (каж. m, 2H). Чистота 95%, МС (m/e) 371 (М+H) $^{+}$ .

**I-67** ( $\pm$ )-*N*-(4,5-Дигидроимидазо[1,2-а]хинолин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

5

15

20

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,43 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,23 (td, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,48 (dd, J = 9,2, 6,1 Гц, 1H), 3,38 – 3,24 (каж. m, 2H). Чистота 96%, МС (m/e) 383 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-68** (±)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f|имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

- $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 7,27 (m, 1H), 7,26 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,25 7,19 (m, 4H), 7,17 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,28 5,20 (каж. m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,80 2,62 (m, 5H), 2,54 2,45 (m, 1H), 2,22 2,18 (m, 1H), 1,86 1,77 (m, 2H), 1,31 (s, 6H). Чистота 93%, МС (m/e) 471 (M+H) $^{+}$ .
- 10 **І-72** (±)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 5,15 (dd, J = 10,5, 7,9 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). Чистота 98%, МС (m/e) 468 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-77** (±)-N-(9-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксамид

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,11 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 4H), 7,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,32 (каж. q, J = 17,3 Гц, 2H), 5,17 (dt, J = 10,5, 7,8

 $\Gamma$ ц, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 4H), 3,24 – 3,17 (m, 4H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,43 – 2,45 (каж. m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,75 – 1,68 (m, 4H), 1,60 – 1,53 (m, 4H). Чистота 95%, MC (m/e) 537 (M+H) $^+$ .

5 **І-82** (*S*)-5-Бензил-*N*-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5,6-дигидро-4*H*-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

10

20

25

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,21 (m, 5H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 10,7, 7,5 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). Чистота 97%, МС (m/e) 467 (M+H) $^{+}$ .

**I-83** (*S*)-*N*-(9-(3-Окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5,6-дигидро-4*H*- бензо[*f*]имидазо[1,2-*a*]азепин-4-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,41 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 7,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 5,12 – 5,01 (каж. m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,65 – 1,49 (m, 4H). Чистота 95%, МС (m/e) 538 (М+H) $^{+}$ .

**I-84** (±)-N-(9-(7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f|имидазо[1,2-a|азепин-4-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,39 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 6H), 7,02 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 10,5, 7,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 8H), 2,72 – 2,53 (m, 2H), 2,52 – 2,33 (m, 1H), 2,34 – 2,17 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 4H). Чистота 97%, МС (m/e) 510 (M+H) $^{+}$ .

**I-85** (±)-N-(9-(7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксамид

5

10

15

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,70 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 6H), 7,12 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 10,3, 7,1 Гц, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 8H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 4H). Чистота 96%, МС (m/e) 509 (M+H) $^+$ .

**I-86** (*S*)-*N*-(9-(7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

- <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,38 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 7,20 (m, 6H), 7,02 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 10,5, 7,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,73 3,61 (m, 8H), 2,71 2,53 (m, 2H), 2,52 2,34 (m, 1H), 2,33 2,15 (m, 1H), 1,84 (каж. t, J = 5,3 Гц, 4H). Чистота 96%, МС (m/e) 510 (М+H)<sup>+</sup>.
- R955395 (R)-N-(9-(7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,48 (dd, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 5,48 (dd, J = 9,5, 7,0 Гц, 1H), 4,60 (dd, J = 10,6, 7,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 10,5, 9,5 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,73 – 3,64 (m, 8H), 1,88 – 1,80 (m, 4H). Чистота 98%, МС (m/e) 512 (М+H) $^+$ .

**I-88** (*R*)-*N*-(9-(7-Окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4,5-дигидробензо[*b*]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,18 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 6,38 (каж. dd, J = 6,7, 2,7 Гц, 2H), 5,43 (dt, J = 9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,84 (dd, J = 10,1, 7,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 8H), 1,34 – 1,20 (m, 4H). Чистота 97%, МС (m/e) 524 (М+H) $^{+}$ .

**I-89** (R)-5-Бензил-N-(9-(пиридин-2-илэтинил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $^{2}$ - $^{2}$ - $^{3}$ 0 8,72 (dd, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (dd, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (dt, J = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,9, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 6H), 7,13 (d, J = 1,5 Гц, 1H),

 $5,60 \text{ (dd, } J = 8,8,6,1 \ \Gamma \text{ц, 1H), 4,70 (dd, } J = 11,0,6,1 \ \Gamma \text{ц, 1H), 4,54 (dd, } J = 11,0,8,9 \ \Gamma \text{ц, 1H), 4,16}$  (s, 2H). Чистота 96%, МС (m/e) 488 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-90** (±)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_{4}$ )  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 6H), 7,11 (s, 1H), 5,61 – 5,51 (каж. m, 1H), 4,67 (каж. t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,50 (каж. t, J = 10,0 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,56 (s, 6H). Чистота 92%, МС (m/e) 469 (M+H) $^{+}$ .

**I-93** (±)-4-(4-Фторбензил)-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид

5

10

15

20

25

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, дихлорметан- $d_2$ )  $\delta$  8,31 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (q, J = 0,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,3 (m, 3H), 7,5 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 2H), 4,87 (dt, J = 10,5, 7,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,04 – 2,85 (m, 1H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,59 (s, 6H).  $^{19}$ F-ЯМР (376 МГц, дихлорметан- $d_2$ )  $\delta$  -117,81 – -117,88 (ddd, J = 14,2, 8,9, 5,4 Гц). Чистота 92%, МС (m/e) 484 (М+H) $^+$ .

## Хроматографическое разделение энантиомеров:

Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать в рацемической форме или форме с повышенным содержанием одного из энантиомеров, как описано в настоящем документе для специалистов в области органического синтеза. Рацемические смеси соединений, описанных в настоящем документе, можно разделять на составляющие

их энантиомеры с применением следующих способов хиральной хроматографии и их адаптаций, известных специалистам в данной области техники.

**І-4** (*S*)-5-Бензил-*N*-(5,6-дигидро-4*H*-бензо[*f*]имидазо[1,2-*a*]азепин-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и **І-5** (*R*)-5-бензил-*N*-(5,6-дигидро-4H-бензо[*f*]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

25

30

Хиральное разделение  $(\pm)$ -5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамида проводили на приборе Thar SFC, снабженном колонкой Chiralcel AD-H, 10 микрон,  $10 \times 250$  мм. Подвижная фаза представляла собой 18% метанола (0,1% ДЭА) и 82% СО2, общая скорость потока составляла 12 мл/мин. Общее время элюирования для разделения энантиомеров составляло 14,3 минуты. В общей сложности проводили шестьдесят одну инъекцию по 50 мкл при концентрации образца 11 мг/мл (в метаноле) с применением многократного ввода инъекций в течение одного цикла разделения при времени цикла 4,8 минуты и интервале 0,3 минуты. Образцы собирали, контролируя УФ-адсорбцию при 214 нм. Пик-1 (пик быстрого элюирования) (S)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1Hсоответствовал 1,2,4-триазол-3-карбоксамиду, тогда как пик-2 (пик медленного элюирования) (R)-5-бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиду. Твердое вещество, полученное после концентрирования смешанных фракций каждого из энантиомеров, растворяли в 5% MeOH/EtOAc и пропускали через силикагель, кондиционированный EtOAc. Концентрат фильтрата растворяли в смеси ацетонитрил/вода и лиофилизировали. Обогащение энантиомером измеряли при помощи аналитического способа на том же приборе с применением колонки Chiralcel-IA-H, 5 микрон, 4,6 × 250 мм с 20% метанола (0,1% ДЭА) и 80% CO<sub>2</sub> в качестве подвижной фазы, элюируя при скорости потока 3,0 мл/мин, путем 15 мкл инъекции с концентрацией 1 мг/мл при длине волны У $\Phi$ -детектора 214 нм. І-4 (S)-5-Бензил-N-(5,6дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2- $\alpha$ ]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид твердое вещество). 98,5% э.и.  $^{1}$ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,60 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, J=6,9  $\Gamma$  $\mu$ ), 2,10 (d, J=6,9 = 1,4  $\Gamma$ ц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,30 (q, J = 9,5  $\Gamma$ ц, 1H), 4,16 (каж. q, J = 16,1  $\Gamma$ ц, 2H), 2,84 – 2,65 (m, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 1H), 2,28 (td, J = 11,4, 10,9, 7,0  $\Gamma$ ц, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 385 (М+H)<sup>+</sup>. **I-5** (R)-5-Бензил-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (белое твердое вещество). 98,8% э.и.  $^{1}$ H-ЯМР (400 М $\Gamma$ ц, хлороформ-d)  $\delta$  8,59 (d, J = 9,0  $\Gamma$ ц, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 3H), 7,30 – 7,21 (m, 5H), 7,10 (d, J = 1,4  $\Gamma$ ц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,36 – 5,15 (m, 1H), 4,16 (каж. q, J = 16,0  $\Gamma$ ц, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 2H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,27 (td, J = 11,4, 11,0, 7,0  $\Gamma$ ц, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 385 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-12** (R)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и **I-13** (S)-1-(2,6-дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

25

30

Хиральное разделение  $(\pm)$ -1-(2,6-дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида проводили на приборе Thar SFC, оснащенном колонкой Chiralcel ОЈ-Н, 10 микрон, 10 × 250 мм. Подвижная фаза представляла собой 27% изопропилового спирта (0,1% ДЭА) и 73% СО2, общая скорость потока составляла 10,0 мл/мин. Общее время элюирования для разделения энантиомеров составляло 12 минут. В общей сложности проводили шестьдесят одну инъекцию по 40 мкл при концентрации образца 25 мг/мл (в метаноле) с применением многократного ввода инъекций в течение одного цикла разделения при времени цикла пять минут и интервале 0,25 минуты. Образцы собирали, контролируя УФ-адсорбцию при 214 нм. Пик-1 (пик быстрого элюирования) соответствовал (R)-1-(2,6-дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4Hбензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиду, тогда как пик-2 (пик медленного элюирования) соответствовал (S)-1-(2,6-дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4Hбензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиду. Твердое вещество, полученное после концентрирования смешанных фракций каждого из энантиомеров, растворяли в EtOAc и пропускали через силикагель, кондиционированный EtOAc. Концентрат фильтрата после растворения в смеси ацетонитрил/вода подвергали процессу

лиофилизации. Обогащение энантиомером измеряли при помощи аналитического способа на том же приборе с применением колонки Chiralcel-OJ-H, 5 микрон, 4,6 × 250 мм с 27% изопропилового спирта (0,1% ДЭА) и 73% СО2 в качестве подвижной фазы, элюируя при скорости потока 3,0 мл/мин, путем 10 мкл инъекции с концентрацией 1 мг/мл при длине 214 HM. I-12: (R)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4Hволны УФ-детектора бензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (белое твердое вещество). 98,9% э.и.  ${}^{1}$ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 - 7,26 (m, 7H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,14 (q, J = 8,3  $\Gamma$ II, 1H), 3,11 - 2,96(m, 1H), 2,70 (dd, J = 13,7,6,5  $\Gamma \mu$ , 1H), 2,60 (td, J = 13,2,7,4  $\Gamma \mu$ , 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H).  $\pm 3.0$ MC: чистота 99%, MC (m/e) 454 (M+H) $^+$ . **I-13**: (S)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(5,6-дигидро-4Hбензо[f]имидазо[1,2-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (белое вещество). 99,6% э.и.  ${}^{1}$ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,47 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 7,19 (d, J = 1,4  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 7,14 (d, J = 1,4  $\Gamma$  $\mu$ , 1H), 5,71(s, 2H), 5,15 (dt, J = 10.5, 7,7  $\Gamma$ u, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,75 – 2,53 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 454 (M+H)<sup>+</sup>.

5

10

15

20

25

30

**I-91** (S)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид и **I-92** (R)-5-бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Проводили на приборе Thar SFC, оснащенном колонкой Chiralcel OJ-H, 10 микрон,  $10 \times 250$  мм. Подвижная фаза представляла собой 18% метанола (0,1% ДЭА) и 82% СО<sub>2</sub>, общая скорость потока составляла 10,0 мл/мин. Общее время элюирования для разделения энантиомеров составляло 11,3 минуты. В общей сложности проводили сорок инъекций по 50 мкл при концентрации образца 17 мг/мл (в метаноле) с применением многократного ввода инъекций в течение одного цикла разделения при времени цикла 2,9 минуты и интервале 0,3 минуты. Образцы собирали, контролируя УФ-адсорбцию при 214 нм. Пик-1 (пик быстрого элюирования) соответствовал (S)-5-бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-

карбоксамиду, тогда как пик-2 (пик медленного элюирования) соответствовал (R)-5-бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-

5

10

15

20

30

d[[1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиду. Твердое вещество, полученное после концентрирования смешанных фракций каждого из энантиомеров, растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и разбавляли водой. Осажденную суспензию отфильтровывали с отсасыванием и собранное таким образом твердое вещество сушили с получением соответствующих соединений. Обогащение энантиомером измеряли при помощи аналитического способа на том же приборе с применением колонки Chiralcel-OJ-H, 5 микрон,  $4.6 \times 250$  мм с 18% метанола (0.1% ДЭА) и 82%  $CO_2$  в качестве подвижной фазы, элюируя при скорости потока 3,0 мл/мин, путем 10 мкл инъекции с концентрацией 1 мг/мл при длине волны УФ-детектора 214 нм. **I-91**: (S)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4триазол-3-карбоксамид (белое твердое вещество). 99,7% э.и. <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, метанол $d_4$ ) δ 7,67 (d, J = 1.9  $\Gamma$ II, 1H), 7,58 (d, J = 1.5  $\Gamma$ II, 1H), 7,39 (dd, J = 8.3, 1.9  $\Gamma$ II, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 7,10 (d,  $J = 1.5 \Gamma \mu$ , 1H), 5,56 (dd, J = 9.0, 6,2  $\Gamma \mu$ , 1H), 4,67 (dd, J = 11.0, 6,2  $\Gamma \mu$ , 1H), 4,49 (dd, J = 10,9, 9,0  $\Gamma$ ц, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,56 (s, 6H). Чистота 99%, MC (m/e) 469 (M+H)<sup>+</sup>. I-92: (R)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5дигидробензо[b]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (белое твердое вещество). 99,7% э.и.  ${}^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d, J=1,9 Гц,

(белое твердое вещество). 99,7% э.и.  $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,67 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 6H), 7,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=9,0, 6,2 Гц, 1H), 4,67 (dd, J=11,0, 6,2 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=10,9, 9,0 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,56 (s, 6H). Чистота 95%, МС (m/e) 469 (M+H) $^+$ .

**I-60:**  $(\pm)$ -1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(2-метил-1-оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-25 бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

К гетерогенной суспензии ( $\pm$ )-5-бензил-N-(1-оксо-5,6-дигидро-1H,4H-бензо[f][1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (15 мг, 0,032 ммоль) и Сs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 мг, 0,033 ммоль) в сухом ДМФА (0,2 мл) при перемешивании

одной порцией добавляли йодометан (2,6 мкл, 6 мг, 0,042 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 д, разбавляли водой (1 мл) и фильтровали. Собранное таким образом твердое вещество после высушивания с отсасыванием растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, загружали в колонку с силикагелем, очищали путем [Combiflash® Teledyne RediSep® флэш-хроматографии колонка c кондиционированным 50% EtOAc/гексан (4 G Gold), и элюирование с градиентом растворителя 50%-100% EtOAc/гексан] и получали (±)-1-(2,6-дихлорбензил)-N-(2-метил-1оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1H-бензо[f][1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3карбоксамида (11 мг) в виде белого твердого вещества.  $^{1}$ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$ 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4  $\Gamma$ ц, 1H), 7,60 (dt, J = 7,9, 1,0  $\Gamma$ ц, 1H), 7,45 - 7,25 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 5,08 (dt, J = 10.2, 8,1  $\Gamma$ u, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 1H). Чистота 96%, MC (m/e) 485 (M+H)<sup>+</sup>.

**I-70** (±)-5-Бензил-N-(1,2-дихлор-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-15 ил)изоксазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,83 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,20 (m, 9H), 6,32 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 4,99 (dt, J = 10,7, 7,7 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H). Чистота 97%, МС (m/e) 454 (M+H) $^{+}$ .

**I-71** (±)-5-Бензил-N-(1-хлор-5,6-дигидро-4*H*-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

5

10

20

25

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,02 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 – 7,19 (m, 9H), 7,04 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,95 (dt, J = 10,6, 7,7 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 1H). Чистота 93%, МС (m/e) 420 (M+H) $^{+}$ .

**I-73** (±)-N-(1,2-Дихлор-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1-(2,6-дихлорбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

- <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 7,37 (m, 6H), 7,41 7,29 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,07 (dt, J = 10,6, 7,8 Гц, 1H), 3,00 2,85 (m, 1H), 2,75 2,65 (m, 1H), 2,63 2,49 (m, 1H), 2,16 2,05 (m, 1H). Чистота 95%, МС (m/e) 523 (M+H)<sup>+</sup>.
- **I-74** (±)-*N*-(1-Хлор-5,6-дигидро-4*H*-бензо[*f*]имидазо[1,2- $\alpha$ ]азепин-4-ил)-1-(2,6-10 дихлорбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 6H), 7,32 (dd, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,03 (dt, J = 10,5, 7,8 Гц, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,50 (каж. m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H). Чистота 90%, МС (m/e) 489 (M+H) $^{+}$ .

**I-80** (±)-5-Бензил-N-(1,2-дихлор-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,56 – 7,43 (m, 4H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 4,95 – 4,86 (каж. m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,70 – 2,49 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 1H). Чистота 94%, МС (m/e) 454 (M+H) $^{+}$ .

**I-81** (±)-5-Бензил-N-(1-хлор-5,6-дигидро-4H-бензо[f]имидазо[1,2-a]азепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

20

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,58 – 7,41 (m, 4H), 7,38 – 7,18 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 4,89 (каж. dd, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 13,4, 6,2 Гц, 1H), 2,63 (tt, J = 13,0, 6,8 Гц, 1H), 2,48 (td, J = 13,0, 7,2 Гц, 1H), 2,31 (td, J = 11,7, 7,0 Гц, 1H). Чистота 93%, МС (m/e) 420 (M+H) $^{+}$ .

**I-75** 1-Бензил-5-гидрокси-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-

бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 – 7,15 (m, 9H), 5,46 (dd, J = 9,5, 7,9 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 – 4,48 (m, 2H). <sup>13</sup>С-ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 164,6, 158,5, 158,1, 154,9, 150,9, 144,4, 138,2, 131,1, 129,6, 129,6, 128,7, 128,5, 127,3, 127,1, 125,0, 124,2, 75,6, 51,6, 45,8. МС (ИЭР, m/e): вычислено 419,1230; наблюдали 420 [М+Н]<sup>+</sup>.

**I-76** (R)-1-Бензил-5-гидрокси-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,31 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,13 (m, 8H), 5,91 (dd, J = 6,4, 4,3 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,56 – 4,39 (m, 2H), 1,57 (s, 6H).  $^{13}$ С-ЯМР (100 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  164,3, 155,2, 155,1, 151,3, 144,7, 138,2, 129,6, 128,9, 128,6, 128,5, 127,7, 126,5, 126,3, 123,7, 97,8, 80,7, 72,1, 65,8, 51,5, 47,1, 31,5. МС (ИЭР, m/e): вычислено 485,1812; наблюдали 486 [М+Н] $^{+}$ .

5

**І-3** (*R*)-5-Бензил-*N*-(4,5-дигидробензо[*b*]тетразоло[1,5-*d*][1,4]оксазепин-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>N</sup>≈<sub>N</sub>′ ¹H-ЯМР (40

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  8,31 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,56 – 7,15 (m, 8H), 5,91 (td, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 4,50 (dd, J = 12,3, 4,0 Гц, 1H), 4,39 (dd, J = 12,3, 6,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 388,1396; наблюдали 389,0 [М+Н] $^{+}$ .

**I-8** (R)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

15

10

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,18 (m, 8H), 6,61 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,91 (ddd, J = 8,2, 5,7, 3,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 388,1284; наблюдали 389,0 [М+Н] $^{+}$ .

20

**I-10** (R)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид

MC (ИЭР, m/e): вычислено 456,0617; наблюдали 457,0  $[M+H]^+$ , 455,0  $[M-H]^-$ .

**I-11** (R)-1-(2,6-Дихлорбензил)-N-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

10

15

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,35 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,26 (m, 5H), 5,87 (ddd, J = 8,4, 6,8, 4,0 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,58 – 4,30 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 456,0617; наблюдали 457,0 [M+H] $^{+}$ , 455,0 [M-H] $^{-}$ .

**I-20** (*R*)-*N*-(4,5-Дигидробензо[*b*]тетразоло[1,5-*d*][1,4]оксазепин-4-ил)-1-(2,6-диметилбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,1, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 6,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 5,87 (ddd, J = 8,3, 6,9, 4,1 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,49 (dd, J = 12,3, 4,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 12,3, 6,9 Гц, 1H), 2,35 (s, 6H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 416,1709; наблюдали 417,1 [М+Н] $^{+}$ , 415,1 [М-Н] $^{-}$ .

**I-21** (*R*)-*N*- (4,5-Дигидробензо[*b*]тетразоло[1,5-*d*][1,4]оксазепин-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) δ 9,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,29 (m, 5H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 5,90 (ddd, J = 8,4, 6,7, 4,0 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,50 (dd, J = 12,3, 4,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 12,3, 6,7 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 406,1302; наблюдали 407,0 [M+H]<sup>+</sup>, 405,0 [M-H]<sup>-</sup>.

25 **І-41** 5-Бензил-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,23 (ушир. s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,26 (dt, J = 8,1, 1,8 Гц, 3H), 5,46 – 5,33 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 10,5, 8,0 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 404,1233; наблюдали 405,0 [М+Н] $^{+}$ , 403,0 [М-Н] $^{-}$ .

**I-42** 1-(2,6-Дихлорбензил)-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,38 (dt, J = 9,7, 8,1 Гц, 1H), 4,74 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 10,6, 7,9 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 472,0454; наблюдали 473,0 [М+Н]<sup>+</sup>, 471,0 [М-Н]<sup>-</sup>.

**І-43** 5-Бензил-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,34 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 3H), 6,59 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,41 (dt, J = 9,5, 8,1 Гц, 1H), 4,66 (dd, J = 10,7, 9,6 Гц, 1H), 4,59 (dd, J = 10,7, 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 404,1121; наблюдали 405,0 [M+H] $^+$ , 403,0 [M-H] $^-$ .

5

10

**I-49** 5-(2,4-Дифторбензил)-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-

бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

5

15

20

25

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  7,74 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 5,45 – 5,35 (m, 1H), 4,75 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 440,1045; наблюдали 441,2 [М+Н] $^{+}$ .

**I-50** 5-(4-Фторбензил)-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-10 d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,18 (ушир. s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 10,1, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,5, 5,7, 2,7 Гц, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 5,41 (dt, J = 9,8, 8,1 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 4,54 (dd, J = 10,6, 7,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 422,1139; наблюдали 423,2 [М+Н] $^{+}$ .

**I-53** N-((4R)-1-Оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]оксазепин-4-ил)-4-феноксипиколинамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 7,26 – 7,21 (m, 3H), 5,42 (dt, J = 9,7, 8,1 Гц, 1H), 4,81 (dd, J = 10,7, 9,7 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 10,6, 7,8 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 416,1121; наблюдали 417,3 [М+Н] $^{+}$ .

**I-69** (R)-5-Бензил-N-(9-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4,5-

дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) δ 9,30 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 5,90 (ddd, J = 8,3, 6,3, 3,7 Гц, 1H), 4,49 (dd, J = 12,4, 3,7 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 12,4, 6,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 470,1815; наблюдали 471,1 [М+Н] $^+$ , 469,1 [М-Н] $^-$ .

10 **І-79** (R)-2-Бензил-3-хлор-5-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]оксазепин-4-ил)-4,5-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-6(2H)-он

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  8,32 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 5,4, 4,0 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,74 (dd, J = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 4,58 – 4,26 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 433,1054; наблюдали 434,0 [М+Н] $^{+}$ .

Tреm-бутил-(R)-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)карбамат (промежуточное соединение)

15

20 МС (ИЭР, m/e): вычислено 319,1103; наблюдали 342,1 [M+Na]<sup>+</sup>, 264,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

**I-22** (R)-N-(4,5-Дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 5,75 (ddd, J = 11,0, 8,3, 7,4 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,69 (dd, J = 13,4, 7,4 Гц, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 422,1074; наблюдали 423,2 [М+Н] $^{+}$ .

**І-23** (R)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

5

10

15

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (td, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 5,66 (ddd, J = 10,0, 8,0, 6,7 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 12,6, 6,7 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 12,6, 10,0 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 404,1055; наблюдали 405,2 [М+H] $^{+}$ , 427,2 [М+Nа] $^{+}$ .

**І-24** (R)-5-Бензил-N-(4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (dd, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (td, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 5H), 5,72 (dd, J = 10,5, 7,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, J = 13,3, 7,1 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 13,3, 10,5 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 404,1168; наблюдали 405,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

**I-25** (R)-5-Бензил-N-(6,6-диоксидо-4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,80 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,22 – 8,07 (m, 3H), 7,95 (ddd, J = 7,8, 6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 5,93 (td, J = 8,7, 6,9 Гц, 1H), 4,54 (dd, J = 13,9, 8,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, J = 13,9, 9,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 436,0954; наблюдали 437,2 [М+Н] $^{+}$ .

**І-26** 5-Бензил-N-((4R)-6-оксидо-4,5-дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_{6}$ )  $\delta$  9,83 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 7,83 (td, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 6,57 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,81 (dt, J = 9,8, 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 13,9, 8,0 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 13,9, 9,9 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 420,1005; наблюдали 421,0 [М+Н] $^{+}$ , 443,0 [М+Nа] $^{+}$ .

**I-28** 5-Бензил-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]тиазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,63 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 5H), 6,54 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 7,7 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 12,1, 7,7 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 12,1, 10,1 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 420,0892; наблюдали 421,2  $[M+H]^+$ .

15

**I-30** (R)-N-(4,5-Дигидробензо[b]тетразоло[1,5-d][1,4]тиазепин-4-ил)-5-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,98 (dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,72 (dd, J = 10,5, 7,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, J = 13,3, 7,1 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 13,3, 10,5 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 422,1074; наблюдали 421,3 [М+Н] $^{+}$ .

**I-31** 5-(4-Фторбензил)-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-10 d][1,4]тиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,83 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (td, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 10,3, 7,6 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 12,1, 7,6 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 12,1, 10,3 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 438,0910; наблюдали 439,2 [М+Н] $^{+}$ .

**I-32** 1-(4-Фторбензил)-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]тиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,04 (dt, J = 10,2, 7,9 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 12,0, 7,8 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 12,0, 10,3 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 438,0910; наблюдали 439,2 [М+Н]<sup>+</sup>.

15

**I-33** 5-Бензил-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-бензо[b][1,2,4]оксадиазоло[4,3-d][1,4]тиазепин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

 $^{1}$ Н-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,83 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (td, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 5H), 5,15 (dd, J = 10,3, 7,6 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 12,1, 7,5 Гц, 1H), 3,35 (dd, J = 12,1, 10,3 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e): вычислено 420,1005; наблюдали 421,2 [М+Н] $^{+}$ .

**І-46** 5-Бензил-N-((4R)-1-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-d]пиридо[2,3-10 b][1,4]оксазепин-4-ил)изоксазол-3-карбоксамид

МС (ИЭР, m/e): вычислено 405,1073; наблюдали 406,1  $[M+H]^+$ .

Соединения, описанные в настоящем документе, можно идентифицировать и оценивать с применением следующих анализов.

## Идентификация биологической активности

B данном примере соединения согласно настоящему изобретению оценивали при помощи биохимического анализа с применением технологии ADP-Glo $^{TM}$ .

Реагенты ADP-Glo<sup>TM</sup> (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.

Исходный объем 500 мл 5X буфера для киназной реакции готовили путем смешивания 1000 мкл 1 M MgCl<sub>2</sub>, 500 мкл 1 M Tris-HCL с pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) БСА и 3475 мкл дистиллированной  $H_2O$ . Готовили 3 мл 2X рабочего исходного объема буфера для киназной реакции, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ ДТТ и 4 мМ MnCl<sub>2</sub>.

15

20

25

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

Соединения серийно разбавляли в ДМСО, начиная с 250 мкМ, путем 4-кратных разбавлений, а затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения добавляли в 384-луночный планшет в двух повторностях. В 384-луночный планшет добавляли 2 мкл разбавленного активного RIPK1 (не добавляли в колонку 1), в колонку 1 добавляли 2X реакционный буфер. АКТ (Апаspec, 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/лунка. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при  $30^{\circ}$ С в течение 30 минут. Добавление 5 мкл ADP-Glo<sup>TM</sup> останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназы и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Значение относительных световых единиц (RLU) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 c) с применением люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения  $IC_{50}$ , полученные в данном примере, приведены в таблице 2. Данные в таблице 2 показывают, что соединения согласно настоящему изобретению ингибировали RIP1K.

Таблица 2		
Соединение	Результат ADP-Glo киназного	
	анализа RIPK1 (IC <sub>50</sub> )	
I-1	0,0676	
I-2	6,23	
I-3	0,0582	
I-4	0,0545	
I-5	7,628	
I-6	Не определено	
I-7	0,0225	
I-8	0,5213	
I-9	0,0261	
I-10	Не определено	
I-11	0,0178	

Таблица 2		
Результат ADP-Glo киназного		
анализа RIPK1 (IC <sub>50</sub> ) 6,712		
<u> </u>		
0,0081		
0,0166		
0,3929		
1,871		
0,0567		
0,0321		
0,0429		
0,0272		
0,5101		
1,373		
0,0684		
0,0679		
0,0098		
0,0186		
0,0158		
0,0133		
0,0125		
0,1386		
2,077		
2,803		
1,144		
0,0223		
1,463		
Не определено		
0,058		
0,0263		
0,1098		
0,9471		
0,0312		
4,408		
0,0873		
0,0534		
0,347		

Таблица 2		
Соединение	Результат ADP-Glo киназного	
I-50	анализа RIPK1 (IC <sub>50</sub> ) 0,1088	
I-51	0,0492	
I-52	0,0325	
I-53	0,0204	
I-54	0,5823	
I-55	0,089	
I-56	0,0561	
I-57	0,663	
I-58	0,0573	
I-59	0,1182	
I-60	1,289	
I-61	0,0862	
I-62	0,0695	
I-63	0,1335	
I-64	0,1245	
I-65	0,0678	
I-66	13,49	
I-67	11,38	
I-68	0,1178	
I-69	0,0601	
I-70	Не определено	
I-70	0,58	
I-71	0,2192	
I-72	0,0924	
I-73	0,0924	
I-74	10,57	
I-75		
I-76	Не определено	
	0,1106	
I-78	0,0396	
I-79	0,6523	
I-80	1,874	
I-81	0,5173	
I-82	0,04	
I-83	0,0435	

Таблица 2	
Соединение	Результат ADP-Glo киназного
	анализа RIPK1 (IC <sub>50</sub> )
I-84	0,1185
I-85	0,1685
I-86	0,067
I-87	0,0682
I-88	0,1119
I-89	0,1077
I-90	0,0531
I-91	Не определено
I-92	0,0282
I-93	0,0404

## Цельноклеточные анализы

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

5

10

15

20

25

30

Клетки U937 и L929 получали 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°С с 5% СО<sub>2</sub>. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 ч в 100 мкл/лунка среды в количестве 10 тысяч клеток/лунка в черных 96-луночных планшетах Costar с прозрачным дном (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Хэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунка среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария), в количестве 50 тысяч клеток/лунка. Среду клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунка новой среды, содержащей 40 мкм zVAD-fmk. Каждое соединение согласно настоящему изобретению, оцениваемое в данном примере, серийно разбавляли в ДМСО, начиная с 2,5 мМ, путем 4-кратных разбавлений, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 2х раствора соединения в количестве 50 мкл/лунка. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> перед добавлением 10 мкл/лунка 11х ФНО-а (Peprotech, Роки-Хилл, Нью-Джерси, США) с получением конечной концентрации 2 нг/мл ФНО-а. Относительное количество клеток, подвергшихся некроптозу, определяли по люминесценции с применением 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 после 18 часов стимуляции с применением ФНО-а при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Результаты, полученные в данном примере, обобщенно представлены в таблице 3. Данный пример показывает, что варианты реализации соединений, описанных в настоящем документе, обладают неожиданно высокой активностью против RIP1 человека и RIP1 мыши, что позволяет провести их оценку на мышиных моделях заболевания *in vivo*. Данные результаты полезны при определении безопасных и эффективных доз для человека.

Таблица 3		
Соединение	Результат для U937 в СТG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО- a+zVAD (IC <sub>50</sub> )	Результат для L929 в L929- СТG-анализе, ФНО- а+zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-1	0,3756	9999
I-2	40,27	9999
I-3	4,08	9999
I-4	0,2029	9999
I-5	86,64	9999
I-6	884,7	9999
I-7	0,0137	12,7
I-8	4,445	9999
I-9	0,2216	9999
I-10	5015	9999
I-11	0,0343	9999
I-12	17	9999
I-13	0,003	3,375
I-14	0,0066	2,337
I-19	0,9604	9999
I-20	1,565	
I-21	0,0625	159,8
I-22	0,002	2,485
I-23	0,1009	9999
I-24	0,0144	2,143
I-25	28,6	9999
I-26	0,1762	9999
I-27	0,034	5,55
I-28	0,0165	10,73
I-29	0,0011	0,1945
I-30	0,0679	9999
I-31	0,014	5009
I-32	0,0016	0,6741
I-33	0,0056	5,163
I-34	1,544	9999
I-35	2,681	9999
I-36	0,7144	16,11

Таблица 3		
Соединение	Результат для U937 в СТG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО- a+zVAD (IC <sub>50</sub> )	Результат для L929 в L929- СТG-анализе, ФНО- а+zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-37	4,067	9999
I-38	0,0439	9,786
I-39	1,377	50,88
I-40	9999	9999
I-41	0,0481	9999
I-42	0,041	9999
I-43	0,2046	9999
I-44	1,665	9999
I-45	0,0364	10,46
I-46	39,4	9999
I-47	0,0257	9,496
I-48	0,0408	9999
I-49	0,7167	9999
I-50	0,2459	9999
I-51	0,1254	17,08
I-52	0,0647	20,75
I-53	0,0462	30,7
I-54	1,245	9999
I-55	0,0206	9,496
I-56	0,0345	5,092
I-57	3,649	9999
I-58	0,0743	9999
I-59	0,8294	9999
I-60	35,76	9999
I-61	0,0181	0,1062
I-62	0,0301	10,13
I-63	0,2895	9999
I-64	0,0077	4,059
I-65	0,0211	3,261
I-66	9999	9999
I-67	9999	9999
I-68	0,0252	8,672

Таблица 3				
Соединение	Результат для U937 в СТG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО- a+zVAD (IC <sub>50</sub> )	Результат для L929 в L929- СТG-анализе, ФНО- а+zVAD (IC <sub>50</sub> )		
I-69	0,7868	9999		
I-70	73,41	9999		
I-71	3,483	9999		
I-72	0,7081	9999		
I-73	0,9028	9999		
I-74	0,0898	8,624		
I-75	9999	9999		
I-76	9999	9999		
I-77	0,0096	4,085		
I-78	0,0022	0,0061		
I-79	16,06	9999		
I-80	83,41	9999		
I-81	4,245	9999		
I-82	0,0084	5,292		
I-83	0,0043	2,123		
I-84	0,0386	8,786		
I-85	0,0309	1,353		
I-86	0,0119	3,447		
I-87	0,0156	9999		
I-88	0,1625	9999		
I-89	0,0352	7,93		
I-90	0,1698	9999		
I-91	9999	9999		
I-92	0,0676	6		
I-93	0,0371	5,168		

### Активность іп vivo

В данном примере для оценки способности описанных в настоящем документе соединений ингибировать гипотермию, индуцированную ФНО-альфа, применяли анализ на мышиной модели острой гипотермии.

5

Самок мышей C57BL/6 случайным образом распределяли на группы и взвешивали в день -1. В день исследования (день 0) мышам через желудочный зонд вводили вещество-

носитель или испытываемый состав. Через пятнадцать минут после перорального введения испытываемых агентов каждой мыши делали внутрибрюшинную (IP) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а, 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряли в нулевой час (перед IP инъекциями), а затем каждый час при помощи устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через три (3) часа после IP инъекций ФНО-а и zVAD/FMK мышей умерщвляли путем СО2 асфиксии и собирали кровь путем пункции сердца. Собирали для определения уровней цитокинов И соединений, сыворотку И плазму соответственно. Отдельные группы мышей (сателлитные мыши) включали для определения уровней соединения в плазме во время введения ФНО-a/zVAD-FMK. Активность в данном примере демонстрировала, что варианты реализации описанных в настоящем документе соединений ингибировали передачу сигналов ФНО-альфа *in vivo* и как таковые могут быть использованы для лечения заболеваний, в которых задействован ФНО-альфа.

5

10

15

20

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

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение согласно формуле

где

5

10

15

20

25

30

X выбран из CH<sub>2</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NR<sup>a</sup>;

 $R^{a}$  в каждом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  ацила;

 $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(R<sup>a</sup>), O, C(R<sup>b</sup>)<sub>1-2</sub> и C=O;

 $R^b$  выбран из водорода, С  $_{1\text{-}6}$  алкила и галогена;

Z представляет собой  $C(R^c)$  или  $NR^c$ ;

 $R^c$  представляет собой  $C_{1\text{--}4}$  ненасыщенную углеродную цепь, необязательно замещенную одной или более группами  $R^1$ , необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из O, N и S;

 $R^z$  представляет собой N, CH или  $C(R^1)$  и совместно с  $ZR^c$  и атомом углерода, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, замещенное m группами  $R^1$ ;

 $R^1$  представляет собой фрагмент линкер-группа  $R^6$ , где линкер представляет собой связь, (C1-C4) алканил, (C1-C4) алкенил или (C1-C4) алкинил, необязательно замещенный одним или более  $R^b$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^e$ , -C( $R^f$ )3 или -C( $R^f$ )=C( $R^f$ )2;

 $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил;

 $R^3$  в каждом случае независимо выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

L представляет собой O, NR<sup>a</sup> или алкилен;

W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р  ${\bf R}^4$ ;

 $R^4$  в каждом случае выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

 $R^d$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1\text{-}6}$  алкила, аралкила,  $C_{5\text{-}10}$  арила или гетероарила, или два  $R^d$  совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют  $C_{3\text{-}10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более  $R^e$ ;

 $R^e$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ , -C(O)OH,  $-C(O)OR^a$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

 $R^f$  в каждом случае независимо представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  совместно со связанным с ними атомом углерода образуют  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более  $R^e$ ;

m равняется 1, 2, 3 или 4;

п равняется 0, 1 или 2; и

р равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

10

5

### 2. Соединение по п. 1, имеющее формулу

$$(R^{1})_{m} \xrightarrow{N} X \xrightarrow{N} N \xrightarrow{R^{2}} R^{2} \xrightarrow{R^{3}}_{n} W$$

### 15 3. Соединение по п. 1, имеющее формулу

$$(R^{1})_{m} \xrightarrow{A} X \xrightarrow{N} R^{2} \xrightarrow{B} L W$$

$$Y^{3} Y^{2} Y^{2}$$

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу

$$(R^{1})_{m} \underbrace{X}_{N} \underbrace{X}_{N} \underbrace{X}_{R^{2}} \underbrace{B}_{(R^{3})_{n}} \underbrace{X}_{W}$$

20

# 5. Соединение по п. 1, имеющее формулу

отличающееся тем, что  $Z^1$  выбран из C и N; и

 $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо выбраны из O, S, S(O)<sub>2</sub>, CH, N, N(R<sup>a</sup>) и CR<sup>1</sup>.

6. Соединение по п. 1, имеющее формулу

$$Z_{\frac{1}{2},\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2},\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2},\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^{3}$$

$$Z_{\frac{1}{2}}^$$

- 5 отличающееся тем, что  $Z^1$  представляет собой C или N, и  $Z^3$  представляет собой O, S, N или  $N(R^a)$ .
  - 7. Соединение согласно формуле

$$\begin{array}{c|c}
R^{z} & X & O \\
Z & N & R^{2} & N \\
Y^{3} & Y^{2} & (R^{3})_{n}
\end{array}$$

10

15

20

25

отличающееся тем, что

X выбран из  $CH_2$ , O, S, S(O),  $S(O)_2$  и  $NR^a$ ;

 $R^a$  в каждом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  ацила;

 $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(R<sup>a</sup>), O, C(R<sup>b</sup>)<sub>1-2</sub> и C=O;

R<sup>b</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub> алкила и галогена:

Z представляет собой  $C(R^c)$  или  $NR^c$ ;

 $R^c$  представляет собой  $C_{1\text{-}4}$  ненасыщенную углеродную цепь, необязательно замещенную одной или более группами  $R^1$ , необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из O, N и S;

 $R^z$  представляет собой N, CH или  $C(R^1)$  и совместно с  $ZR^c$  и атомом углерода, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное m группами  $R^1$ ;

 $R^1$  представляет собой галоген или фрагмент линкер-группа  $R^6$ , где линкер представляет собой связь, (C1-C4) алканил, (C1-C4) алкенил или (C1-C4) алкинил, необязательно замещенный одним или более  $R^b$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^e$ , -C( $R^f$ ) $_3$  или - C( $R^f$ ) $_2$ ;

 $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил;

 ${\bf R}^3$  в каждом случае независимо выбран из  ${\bf R}^b$  и  ${\bf OR}^a$ ;

L представляет собой O, NR<sup>a</sup> или алкилен;

W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р  $\mathbb{R}^4$ ;

 $R^4$  в каждом случае выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

 $R^d$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила, аралкила,  $C_{5-10}$  арила или гетероарила, или два  $R^d$  совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более  $R^e$ ;

 $R^e$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ , -C(O)OH,  $-C(O)OR^a$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

 $R^f$  в каждом случае независимо представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  совместно со связанным с ними атомом углерода образуют  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более  $R^e$ ;

m равняется 1, 2, 3 или 4; n равняется 0, 1 или 2; и p равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

5

10

15

20

25

30

#### 8. Соединение согласно формуле

$$\begin{array}{c|c} R^{z} & X & O & O \\ Z & N & N & N \\ Y^{3} & Y^{2} & & (R^{3})_{n} \end{array}$$

отличающееся тем, что

X выбран из CH<sub>2</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NR<sup>a</sup>;

 $R^{a}$  в каждом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  ацила;

 $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  независимо выбраны из группы, состоящей из N, N(R<sup>a</sup>), O, C(R<sup>b</sup>)<sub>1-2</sub> и C=O;

 $R^b$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и галогена;

Z представляет собой  $C(R^c)$  или  $NR^c$ ;

 $R^c$  представляет собой  $C_{1\text{-}4}$  ненасыщенную углеродную цепь, необязательно замещенную одной или более группами  $R^1$ , необязательно прерванную 1 или 2 гетероатомами, выбранными из O, N и S;

 $R^z$  представляет собой N, CH или  $C(R^1)$  и совместно с  $ZR^c$  и атомом углерода, с которым они связаны, образует 5- или 6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное m группами  $R^1$ ;

 $R^1$  представляет собой галоген или фрагмент линкер-группа  $R^6$ , где линкер представляет собой связь, (C1-C4) алканил, (C1-C4) алкенил или (C1-C4) алкинил, необязательно замещенный одним или более  $R^b$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^e$ , -C( $R^f$ )3 или - C( $R^f$ )=C( $R^f$ )2;

 $R^2$  представляет собой  $R^a$ ;

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил;

 $R^3$  в каждом случае независимо выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

L представляет собой O, NR<sup>a</sup> или алкилен;

W представляет собой 5-10-членный арил или гетероарил, необязательно замещенный р  $\mathbb{R}^4$ ;

 $R^4$  в каждом случае выбран из  $R^b$  и  $OR^a$ ;

 $R^d$  в каждом случае независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алкила, аралкила,  $C_{5-10}$  арила или гетероарила, или два  $R^d$  совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более  $R^e$ ;

 $R^e$  в каждом случае независимо представляет собой галоген,  $-OR^d$ ,  $-SR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ , -C(O)OH,  $-C(O)OR^a$  или  $-C(O)NR^dR^d$ ;

 $R^f$  в каждом случае независимо представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^e$ , или две группы  $R^f$  совместно со связанным с ними атомом углерода образуют  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу или  $C_{3-10}$  гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена одним или более  $R^e$ :

m равняется 1, 2, 3 или 4;

п равняется 0, 1 или 2; и

р равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

25

5

10

15

20

- 9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что X представляет собой О.
- 10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что  $Y^1$  представляет собой N.
- 30 11. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой N.
  - 12. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что  $Y^2$  представляет собой O.

- 13. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что  $Y^3$  представляет собой C=O.
- 14. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что каждый из  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  5 представляет собой  $C(R^b)_{1-2}$ .
  - 15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что по меньшей мере один  $R^b$  в  $Y^1$ ,  $Y^2$  и  $Y^3$  представляет собой галоген.
- 10 16. Соединение по любому из п.п. 1-8, отличающееся тем, что m равняется нулю.

15

17. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой фрагмент линкер-группа  $R^6$ , и группа  $R^6$  выбрана из группы, состоящей из

18. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что по меньшей мере один  ${\bf R}^1$  представляет собой

19. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что по меньшей мере один  ${\bf R}^1$  представляет собой

5

20. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что W представляет собой

21. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что W представляет собой пиридил.

10 22. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что кольцо В имеет формулу

23. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что соединение присутствует в форме соли.

24. Способ лечения состояния, связанного с RIP1K, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-6.