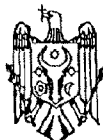




MD/EP 3788045 T2 2023.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3788045 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 413/14 (2006.01.01)
C07D 413/12 (2006.01.01)
A61P 37/02 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)
A61K 31/553 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0214 (22) Data de depozit: 2019.05.02 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19724662.2, 2019.05.02 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3788045, 2021.03.10 (31) Numărul cererii prioritare: 201862666452 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.03 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2023, 2023.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 22/2023, 2023.05.31 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31
(71) Solicitant: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., US (72) Inventatori: DARWISH Ihab, US; YU Jiabin, US; CHEN Yan, US; MASUDA Esteban, US; TAYLOR Vanessa, US (73) Titular: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., US (74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana	

(54) Compuși inhibitori ai RIP1 și procedee de obținere și utilizare a acestora

(57) Rezumat:

1

În prezentul document sunt dezvăluiți compuși inhibitori de kinază, cum ar fi compușii inhibitori de kinază, care interacționează cu receptorul proteinei-1 (RIP1), precum și compoziții și combinații farmaceutice cu conținut de asemenea compuși inhibitori. Compușii, compozițiile și/sau combinațiile farmaceutice descrise pot fi

2

utilizate pentru a inhiba o kinază RIP1 *in vivo* sau *ex vivo*, și, de asemenea, pot trata sau preveni o boală sau o stare asociată cu o kinază, în particular o boală sau o stare asociată cu RIP1.

Revendicări: 15

MD/EP 3788045 T2 2023.09.30

(54) RIP1 inhibitory compounds and methods for making and using the same
(57) Abstract:

1

Disclosed herein are kinase inhibitory compounds, such as a receptor-interacting protein-1 (RIP1) kinase inhibitor compounds, as well as pharmaceutical compositions and combinations comprising such inhibitory compounds. The disclosed compounds, pharmaceutical compositions, and/or

2

combinations may be used to inhibit a RIP1 kinase *in vivo* or *ex vivo*, and also may treat or prevent a kinase-associated disease or condition, particularly a RIP1-associated disease or condition.

Claims: 15

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Această cerere revendică beneficiul datei anterioare de depunere a cererii provizorii din SUA nr. 62/666,452, depusă la 3 mai 2018.

DOMENIU

Prezenta dezvăluire se referă la compuși și metode de producere a compușilor, compoziții farmaceutice conținând compușii, compușii ca utilizare a unui medicament și compuși și compoziții farmaceutice pentru utilizare în tratarea anumitor boli și/sau afecțiuni legate de RIP1.

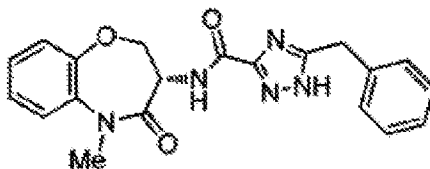
STADIUL TEHNICII

Protein-1 kinaza care interacționează cu receptorul (denumită aici „RIP1”) aparține familiei de tip tirozin kinazei și este o protein kinază serină/treonină implicată în semnalizarea imună înăscută. RIP1 joacă un rol central în reglarea semnalizării celulare, iar rolul său în moartea celulară programată a fost legat de diferite boli inflamatorii, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, psoriazisul și alte boli și/sau afecțiuni asociate cu inflamația și/sau moartea celulelor necroptotice.

WO 2014/125444 se referă la clasă de amide heterociclice care inhibă RIP1 și aceleași metode pentru producere și utilizare.

WO 2017/136727 se referă de asemenea la o clasă de amide heterociclice de care s-a spus că sunt folositoare ca inhibitori de kinaza RIP1.

Harris et. al (journal of Medical Chemistry 60(4) 2017 1247-1261) se refera la un inhibitor kinază RIP1 cu formula

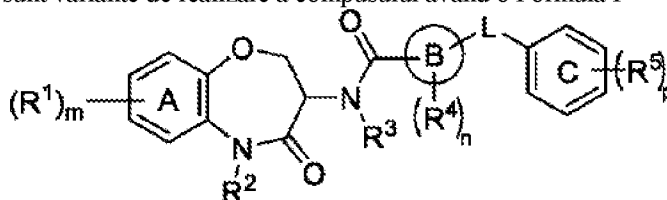


WO 2016/027253 se referă la metode pentru tratarea unei boli sau afecțiuni mediată de kinaza RIP1 care cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic care inhibă kinaza RIP1 și cle puțin un alt agent activ terapeutic unui pacient care are nevoie de acestea.

REZUMAT

Scopul invenției este definit de revendicările anexate. Subiectul cuprins în următorul rezumat și descrierea detaliată, dar care nu cad sub scopul revendicărilor, nu vor face parte din invenție.

Dezvăluite aici sunt variante de realizare a compusului având o Formulă I

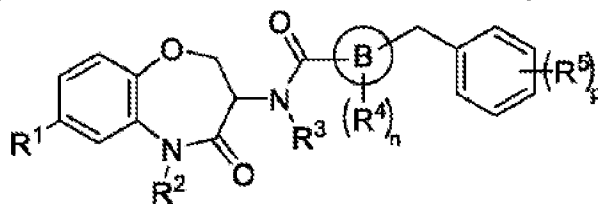


Formula I,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. O persoană cu calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compușii din scopul Formulei I includ, de asemenea, stereoisomeri, N-oxizi, tautomeri, hidrați, solvați, izotopi și/sau promedicamente ai acestora.

Cu referire la Formula I, ciclul B este heteroaril cu 5 atomi; L este un linker alifatic C₁₋₁₀; R¹ este R^a sau R^b în care cel puțin un R¹ este R^b care este -NR^dR^d în care cele două grupuri R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare heterociclică C₃₋₁₀ nearomată care este substituită opțional cu unul sau mai multe grupări de R^e și/sau R^g, în care R^g este halogen, -C₁₋₁₀alifatic-C₅₋₁₀aromatic, sau =O; fiecare dintre R² și R³ în mod independent sunt R^a; fiecare R⁴ și fiecare R⁵ în mod independent sunt R^a sau R^b; R^a este în mod independent pentru fiecare apariție H, D, C₁₋₁₀alifatic, sau C₁₋₁₀cicloalifatic; R^b este în mod independent, pentru fiecare apariție pentru care numitul cel puțin R¹, halogen sau -NR^dR^d în care (i) fiecare R^d în mod independent este R^a sau R^e; sau (ii) două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare C₃₋₁₀heterociclică; R^e este în mod independent o grupare pentru fiecare apariție -OR^a, -NR^a, C₁₋₆alchil C₁₋₆haloalchil, C₁₋₆heteroalchil, C₃₋₆cicloalchil sau două grupări R^e se unesc împreună pentru a furniza o grupare C₃₋₁₀heterociclică cu gruparea R^b la care sunt legate cele două grupări R^e; m este de la 1 la 4, cum ar fi 1, 2, 3 sau 4, cu realizări particulare fiind 1 sau 2; n este 0, 1 sau 2; și p este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

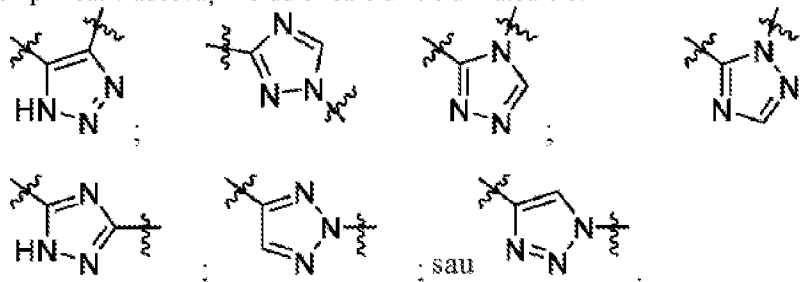
Compușii dezvăluiți pot avea o structură care satisface formula de mai jos



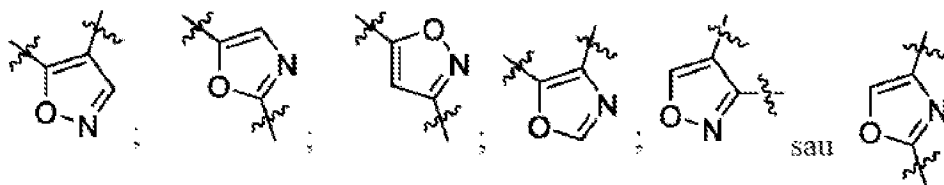
- 5 În oricare sau în toate exemplele de realizare de mai sus, inelul B poate avea o structură care satisface o formulă



- 10 în care cel puțin un W este azot, și fiecare W rămas în mod independent este selectat dintre carbon, CH, oxigen, sulf, azot sau NH, cu realizări particulare de inel B fiind un triazol sau un oxazol. Triazolii exemplificativ adecvați includ oricare dintre următoarele:



Exemplele de oxazoli potriviți includ oricare dintre următoarele



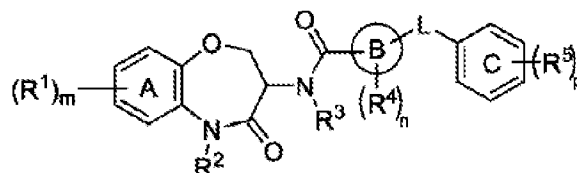
- 15 Anumiți compuși dezvăluiți cuprind o grupare R⁵ care este o grupare R^a, în care R^a este C₁-C₄alifatic, sau care este o grupare R^b, în care R^b este halogen, R² este R^a în care R^a este C₁-C₄alifatic, și R³ este R^a, în care R^a este hidrogen.

- În unele exemple de realizare, gruparea C₃₋₁₀heterociclică, care este furnizată de cele două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea în R^b care este cel puțin un R¹, este substituit cu una sau mai multe grupări R^e și/sau unu sau mai mulți heteroatomi suplimentari în plus la azotul la care cele două grupuri R^d sunt legate. În unele realizări, gruparea C₃₋₁₀heterociclică este substituită cu una sau mai multe Regrupări și/sau are unul sau mai mulți heteroatomi suplimentari în plus față de azotul la care ambele grupări Rd sunt legate în anumite realizări. În unele exemple de realizare, gruparea C₃₋₁₀heterociclică este substituită cu două grupări R^e care se unesc împreună pentru a furniza o grupare C₃₋₁₀heterociclică, iar această grupare C₃₋₁₀heterociclică, împreună cu gruparea R^b poate furniza o grupare spirociclică sau o grupare biciclică. Anumite grupări spirociclice dezvăluite cuprind cel puțin două cicluri, fiecare inel având un număr diferit de atomi în ciclu. În unele exemple de realizare, gruparea spirociclică cuprinde cel puțin două cicluri, în care un prim inel și un al doilea inel al grupării spirociclice au un număr diferit de atomi de carbon, un număr diferit de heteroatomi sau ambele. În alte variante de realizare suplimentare, fiecare inel al grupării spirociclice cuprinde un heteroatom în inel și fiecare inel al grupării spirociclice poate avea un heteroatom diferit în inel sau același heteroatom în inel, cum ar fi cel puțin un atom de oxigen și la cel puțin un atom de azot. În unele exemple de realizare, gruparea spirociclică cuprinde un prim inel care cuprinde un atom de azot și un al doilea inel care cuprinde un atom de oxigen. Gruparea

spirociclică cuprinde un prim inel cuplat la gruparea fenil a inelului A, în care primul inel are de la 3 la 7 atomi și un al doilea inel are de la 3 la 7 atomi. De obicei, gruparea spirociclică cuprinde mai mult de 7 atomi în total în sistemul spirociclic, unele variante având o grupare spirociclică care cuprinde 9 atomi în total în sistemul spirociclic.

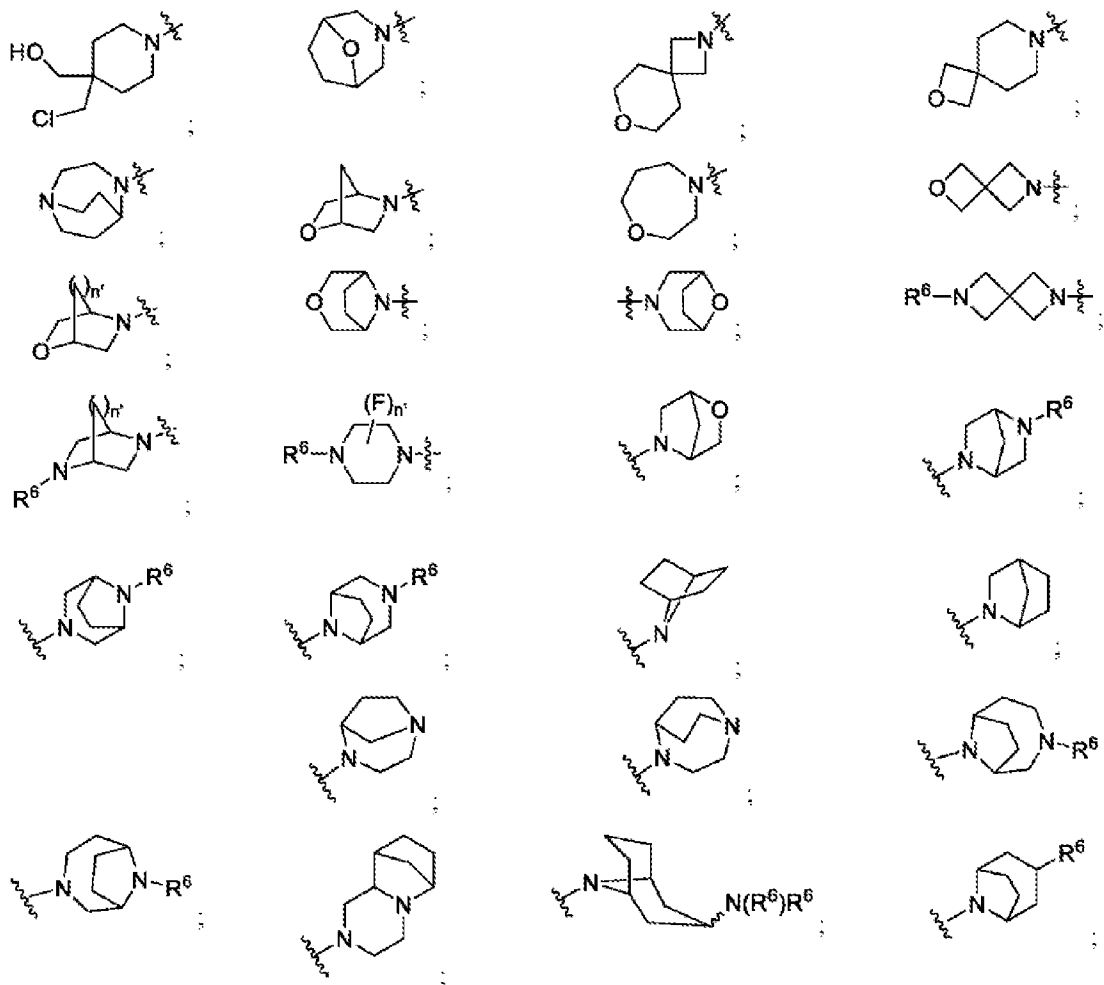
Heterociclicul C_{3-10} format din cele două grupări R^e și heterociclicul C_{3-10} format din cele două grupări R^d ale R^b pot furniza o grupare biciclică, cum ar fi o grupare biciclică cuprinzând doi sau mai mulți heteroatomi în gruparea biciclică, cum ar fi azot și/sau oxigen. Gruparea biciclică poate fi atașată la inelul A grupării fenil printr-un atom de azot al grupării biciclice. În unele exemple de realizare, gruparea biciclică poate fi o grupare biciclică condensată sau o grupare biciclică cu punte.

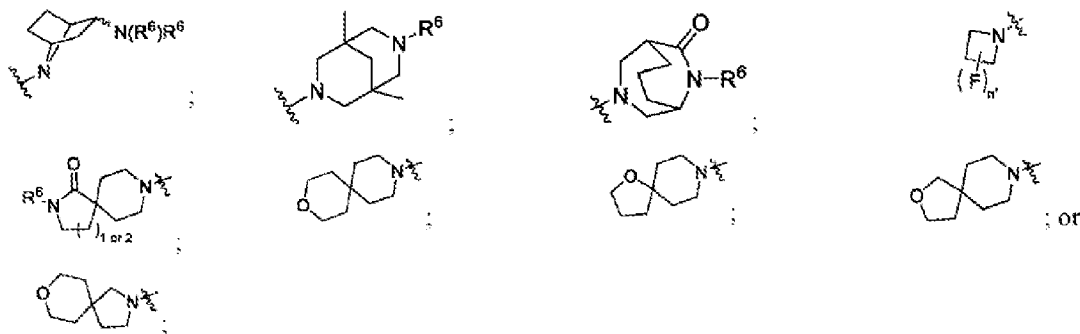
De asemenea sunt dezvăluite exemple de realizare a compusului având Formula I'



Formula I'

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: inelul B, L, R^2 , R^3 , R^e , m, n și p sunt așa cum sunt definite cel mai general cu referire la Formula I; fiecare R^4 și fiecare R^5 în mod independent sunt R^a sau R^b , în care R^a este așa cum este definit cel mai general cu referință la Formula I; R^b este în mod independent pentru fiecare apariție halogen sau $-NR^dR^d$ în care (i) fiecare R^d este în mod independent R^a sau R^e ; (ii) sau două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare C_{3-10} heterociclică; și R^1 este în mod independent pentru fiecare apariție





în care fiecare n în mod independent este un număr întreg care variază de la 0 la 4, cum ar fi 0, 1, 2, 3 sau 4; și R^6 este selectat independent dintre hidrogen; alifatic, cum ar fi C_{1-10} alifatic; aromatic, cum ar fi C_{5-10} aromatic; sau heteroalifatic, cum ar fi C_{1-10} heteroalifatic. Exemple de realizare a compușilor sunt dezvăluite aici și pot fi selectați dintre oricare sau mai mulți dintre compușii I-1 până la I-16 și I-18 până la I-27.

De asemenea, sunt dezvăluite aici exemple de realizare a compoziției farmaceutice care cuprind un compus (sau compuși) conform oricăreia dintre formulele și/sau speciile descrise aici (sau o sare acceptabilă farmaceutic, un stereoisomer, un N-oxid, un tautomer, un hidrat, un solvat, un izotop sau un promedicament al acestuia) și cel puțin un agent activ și/sau inactiv suplimentar, cum ar fi un excipient, un agent terapeutic, un adjuvant sau combinații ale acestora.

De asemenea, aici sunt dezvăluite variante de realizare ale unei metode de utilizare a compușilor dezvăluiți (cu toate că pentru evitarea îndoilei prezenta invenție nu include o metodă de tratament medical). O astfel de realizare cuprinde punerea în contact, *ex vivo*, a unei proteine-1 kinaze care interacționează cu receptorul (RIP1) cu un compus conform oricăreia dintre formulele și/sau speciile descrise aici (sau o sare acceptabilă farmaceutic, un stereoisomer, un N-oxid, un tautomer, un hidrat, un solvat, un izotop sau un promedicament al acestuia), sau o variantă de realizare a compoziției farmaceutice descrisă aici.

De asemenea este dezvăluit un compus pentru utilizare ca forme de realizare a medicamentului, în care compusul este așa cum este în exemplele de realizare ale compusului.

De asemenea, sunt dezvăluite exemple de realizare ale unui compus așa cum este definit în exemplele de realizare ale compusului, sau o compoziție farmaceutică definită ca în exemplele de realizare ale compoziției farmaceutice, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei boli la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului (i) a unei cantități eficiente terapeutic de compus conform oricăreia dintre formulele și/sau speciile descrise aici (sau o sare acceptabilă farmaceutic, un stereoisomer, un N-oxid, un tautomer, un hidrat, un solvat, un izotop sau un promedicament al acestuia); și/sau (ii) o cantitate eficientă terapeutic dintr-o variantă de realizare a compoziției farmaceutice; în care subiectul are sau este suspectat că are sau dezvoltă o boală care implică o proteină-1 kinază (RIP1) care interacționează cu receptorul și care este selectat din grupul constând din boli auto-imune, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli de nervi, boli neurodegenerative, boli alergice, boli respiratorii, boli de rinichi, cancer, afecțiuni ischemice, deficiențe eritrocite, leziuni ale creierului sau plămânilor, și infecții bacteriale sau virale.

Cele de mai sus și alte obiecte, caracteristici și avantaje ale prezentei dezvăluiri vor deveni mai evidente din următoarea descriere detaliată.

DESCRIERE DETALIATĂ

I. Prezentare generală a termenilor

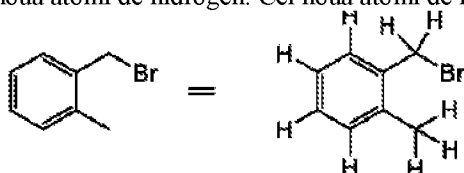
Următoarele explicații ale termenilor și metodelor sunt furnizate pentru a descrie mai bine prezenta dezvăluire și pentru a-i ghida pe cei cu calificare obișnuită în domeniu în practica prezentei dezvăluiri. Formele singulare „un”, „o” și „el/ea” se referă la unul sau mai multe, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. Termenul „sau” se referă la un singur element de elemente alternative declarate sau la o combinație de două sau mai multe elemente, cu excepția cazului în care contextul indică în mod clar altfel. Așa cum este utilizat aici, „cuprinde” înseamnă „include”. „Astfel, „cuprinzând A sau B”, înseamnă „incluzând A, B sau A și B”, fără a exclude elemente suplimentare.

Dacă nu se indică altfel, toate numerele care exprimă cantități de componente, greutate moleculare, procente, temperaturi, timpi și așa mai departe, așa cum sunt utilizate în descriere sau revendicări, trebuie să fie înțelese ca fiind modificate prin termenul „aproximativ”. În consecință, dacă nu se indică altfel, implicit sau explicit, parametrii numerici expuși sunt aproximări care pot depinde de proprietățile dorite și/sau limitele de detecție în condiții/metode standard de testare. Când se disting în

mod direct și explicit exemplele de realizare de stadiul tehnicii discutate, numerele exemplelor de realizare nu sunt aproximative decât dacă cuvântul „despre” este citat în mod expres.

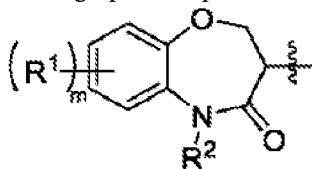
Dacă nu se explică altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație pe care o înțeleg în mod obișnuit pentru o persoană cu calificare obișnuită în domeniul la care se referă această dezvăluire. Deși metode și materiale similare sau echivalente cu cele descrise aici pot fi utilizate în practica sau testarea prezentei dezvăluiri, metodele și materialele adecvate sunt descrise mai jos. Materialele, metodele și exemplele sunt doar ilustrative și nu sunt destinate să fie limitative.

Când structurile chimice sunt reprezentate sau descrise, cu excepția cazului în care se specifică în mod explicit altfel, se presupune că toți carbonii includ hidrogen, astfel încât fiecare carbon se conformează cu o valență de patru. De exemplu, în structura din partea stângă a schemei de mai jos sunt implicați nouă atomi de hidrogen. Cei nouă atomi de hidrogen sunt reprezentați în structura din dreapta.



Uneori, un anumit atom dintr-o structură este descris în formula textuală ca având hidrogen sau atomi de hidrogen, de exemplu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. O persoană cu calificare obișnuită în domeniu va înțelege că tehnicile descriptive menționate mai sus sunt obișnuite în domeniul chimiei pentru a oferi concizie și simplitate descrierii structurilor organice.

Dacă un grup R este prezentat ca „plutitor” pe un sistem inel, ca de exemplu cu R^1 în grup:

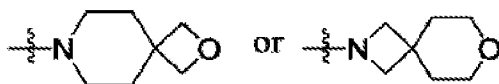


apoi, cu excepția cazului în care este definit altfel, un substituent R (de exemplu, R^1 de mai sus) poate rezida pe orice atom al sistemului ciclic biciclic condensat, excluzând atomul care poartă legătura cu simbolul „ $\sim$ ”, atâta timp cât se formează o structură stabilă.

Când un grup R este prezentat ca existând pe un sistem ciclic care conține atomi de carbon saturați, ca de exemplu în formula:



unde, în acest exemplu, y poate fi mai mult de unul, presupunând că fiecare înlocuiește un hidrogen reprezentat în mod curent, implicit sau definit în mod expres pe inel; apoi, dacă nu este definit altfel, doi R pot rezida pe același carbon. Un exemplu simplu este atunci când R este o grupare metil. Structura ilustrată poate exista ca un dimetil geminal pe un carbon al inelului reprezentat (un carbon „inelar”). Într-un alt exemplu, doi R pe același carbon, inclusiv același carbon, pot fi incluse într-un inel, creând astfel o structură inel spirociclic (o grupare „spirociclic”). De exemplu, după cum se arată mai jos, doi R pot forma un oxetan sau inel tetrahidropiran într-un aranjament spirociclic cu inelul piperidină sau azetidină, ca



Așa cum este utilizat aici, termenul „substituit” se referă la toți modificatorii ulteriori dintr-un termen, de exemplu în termenul „aril C_{1-8} alchil substituit”, substituția poate apărea pe porțiunea „ C_{1-8} alchil”, porțiunea „aril” sau ambele părți al grupării aril C_{1-8} alchil.

„Substituit”, atunci când este utilizat pentru a modifica o grupare sau un fragment specificat, înseamnă că cel puțin unul, și poate doi sau mai mulți atomi de hidrogen ai grupului sau fragmentului specificat sunt înlocuiți în mod independent cu aceleași grupări substituente sau diferite, așa cum este definit mai jos. Într-o variantă particulară, o grupare, un fragment sau un substituent poate fi substituit sau nesubstituit, dacă nu este definit în mod expres fie „nesubstituit” fie „substituit”. Prin urmare, oricare dintre grupările specificate aici poate fi nesubstituită sau substituită, cu excepția cazului în care contextul indică altfel sau o anumită formulă structurală exclude substituția. În exemple de realizare particulare, un

substituent poate fi sau nu definit în mod expres ca fiind substituit, dar este încă considerat a fi substituit opțional. De exemplu, un fragment „alifatic” sau „ciclic” poate fi nesubstituit sau substituit, dar un „alifatic nesubstituit” sau un „ciclic nesubstituit” nu este substituit.

„Sustituenți” sau „grupe de substituent” pentru înlocuirea unuia sau mai multor atomi de hidrogen pe atomi de carbon saturați din grupa sau fragmentul specificat pot fi, dacă nu se specifică altfel, $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, haloalchil, perhaloalchil, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ și $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, unde R^{60} este C_{1-10} alifatic, heteroalifatic, sau cicloalifatic, în mod tipic, C_{1-6} alifatic, mai tipic C_{1-6} alchil, unde R^{60} opțional poate fi substituit; fiecare R^{70} este independent pentru fiecare apariție hidrogen sau R^{60} ; fiecare R^{80} este independent pentru fiecare apariție R^{70} sau, alternativ, două grupări R^{80} , luate împreună cu atomul de azot la care sunt legate, formează un heterocicloalifatic cu 3- până la 7- membri, care include opțional de la 1 la 4 heteroatomi suplimentari aceiași sau diferiți selectați dintre O, N și S, dintre care N opțional are substituție R^{70} , cum ar fi H sau substituție C_{1-C_3} alchil; și fiecare M^+ este un contraion cu o singură sarcină pozitivă netă. Fiecare M^+ este în mod independent pentru fiecare apariție, de exemplu, un ion de metal alcalin, cum ar fi K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion de amoniu, cum ar fi $N(R^{60})_4^+$; un ion de aminoacid protonat, cum ar fi un ion de lizină sau un ion de arginină; sau un ion de metal alcalino-pământos, cum ar fi $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ sau $[Ba^{2+}]_{0.5}$ (un indice „0,5” înseamnă, de exemplu, că unul dintre contraionii pentru astfel de ioni alcalino-pământoși divalenți poate fi o formă ionizată a unui compus conform invenției și celălalt un contraion tipic, cum ar fi clorura, sau doi compuși ionizați pot servi ca contraioni pentru astfel de ioni alcalino-pământos divalenți, sau un compus dublu ionizat poate servi ca contraion pentru astfel de alcali divalenți. ionii de pământ). Ca exemple specifice, $-N(R^{80})_2$ include $-NH_2$, $-NH$ -alchil, $-NH$ -pirolidin-3-il, N -pirolidinil, N -piperazinil, $4N$ -metil-piperazin-1-il, N -morfolinil și altele asemenea. Oricare doi atomi de hidrogen de pe un singur carbon pot fi, de asemenea, înlocuiți cu, de exemplu, $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ sau $=S$.

Grupările de substituție pentru înlocuirea atomilor de hidrogen pe atomii de carbon nesaturați în grupele care conțin atomi de carbon nesaturați sunt, dacă nu se specifică altfel, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalchil, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ și $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, unde R^{60} , R^{70} , R^{80} și M^+ sunt ca definite anterior. Într-o realizare independentă, substituenții nu sunt $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ sau $-S^-M^+$.

Grupările substituente pentru înlocuirea atomilor de hidrogen pe atomii de azot în grupările care conțin astfel de atomi de azot sunt, dacă nu se specifică altfel, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalchil, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ și $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, unde R^{60} , R^{70} , R^{80} și M^+ sunt definite anterior.

Într-o variantă de realizare, o grupare care este substituită are cel puțin un substituent până la numărul de substituenți posibil pentru un anumit fragment, cum ar fi 1 substituent, 2 substituenți, 3 substituenți sau 4 substituenți.

În plus, în exemplele de realizare în care o grupare sau un fragment este substituit cu un substituent substituit, imbricarea acestor substituenți substituiți este limitată la trei, prevenind astfel formarea polimerilor. Astfel, într-o grupare sau fragment care cuprinde o primă grupare care este un substituent pe o a doua grupă care este ea însăși un substituent pe o a treia grupă, care este atașată la structura părinte, prima grupă (cel mai exterioră) poate fi substituită numai cu substituenți nesubstituiți. De exemplu, într-o grupare care cuprinde $-(\text{aril-1})-(\text{aril-2})-(\text{aril-3})$, aril-3 poate fi substituit numai cu substituenți care nu sunt ei înșiși substituiți.

Orice grup sau fragment definit aici poate fi conectat la orice altă porțiune a unei structuri dezvăluite, cum ar fi o structură de bază sau de bază, așa cum ar fi înțeles de către o persoană cu calificare obișnuită în domeniu, cum ar fi luând în considerare regulile de valență, în comparație cu exemplele specii și/sau luând în considerare funcționalitatea, cu excepția cazului în care conectivitatea grupului sau a fragmentului la cealaltă porțiune a structurii este menționată în mod expres sau este implicată de context.

„**Acil**” se referă la gruparea – C(O)R, unde R este H, alifatic, heteroalifatic sau aromatic (incluzând atât aril cât și heteroaril). Exemple de fragmente acil includ, dar nu sunt limitate la, -C(O)H, -C(O)alchil, -C(O)C₁-C₆alchil, -C(O)C₁-C₆haloalchil, -C(O)cicloalchil, -C(O)alchenil, -C(O)cicloalchenil, -C(O)aril, -C(O)heteroaril sau -C(O)heterociclic. Exemplele specifice includ -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et sau -C(O)ciclopil.

„**Alifatic**” se referă la o grupare sau fragment substanțial pe bază de hidrocarburi. O grupare sau un fragment alifatic poate fi aciclic, incluzând grupări **alchil**, alchenil sau **alchinil** (precum și grupări ca alchilen, alchenilen sau alchinilen), versiuni ciclice ale acestora, cum ar fi grupări **cicloalifatic** sau fragmente incluzând **cicloalchil**, **cicloalchenil** sau **cicloalchil** și mai mult aranjamente cu lanț drept și ramificat, precum și toți izomerii stereo și de poziție. Dacă nu se specifică în mod expres altfel, o grupare alifatică conține de la unu la douăzeci și cinci de atomi de carbon (C₁₋₂₅); de exemplu, de la unu la cincisprezece (C₁₋₁₅), de la unu la zece (C₁₋₁₀) de la unu la șase (C₁₋₆) sau de la unu la patru atomi de carbon (C₁₋₄) pentru o grupare alifatică aciclică sau sau de la trei la cincisprezece (C₃₋₁₅) de la trei la zece (C₃₋₁₀), de la trei la șase (C₃₋₆) sau de la trei la patru (C₃₋₄) atomi de carbon pentru o grupare cicloalifatică sau un fragment. O grupare alifatică poate fi substituită sau nesubstituită, cu excepția cazului în care se face referire în mod expres ca „alifatic nesubstituit” sau „alifatic substituit”. O grupare alifatică poate fi substituită cu unul sau mai mulți substituenți (până la doi substituenți pentru fiecare carbon metilen dintr-un lanț alifatic, sau până la un substituent pentru fiecare carbon al unei legături duble -C=C- într-un lanț alifatic, sau până la un substituent pentru un carbon al unei grupări metină terminale).

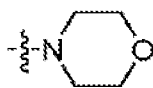
„**Alifatic inferior**” se referă la o grupare alifatică care conține de la unu la zece atomi de carbon (C₁₋₁₀), cum ar fi de la unu la șase (C₁₋₆), sau de la unu la patru atomi de carbon (C₁₋₄); sau de la trei până la zece (C₃₋₁₀), cum ar fi de la trei până la șase atomi de carbon (C₃₋₆) pentru o grupare cicloalifatică inferioară.

„**Alcoxi**” se referă la gruparea -OR, unde R este un alchil substituit sau nesubstituit sau o grupare cicloalchil substituită sau nesubstituită. În anumite exemple R este o grupare C₁₋₆ alchil sau o grupare C₃₋₆ cicloalchil. Metoxi (-OCH₃) și etoxi (-OCH₂CH₃) sunt grupări alcoxi exemplificative. Într-un alcoxi substituit, R este alchil substituit sau cicloalchil substituit, dintre care exemple în compuşii dezvăluți în prezent includ grupări haloalcoxi, cum ar fi -OCF₂H.

„**Alcoxialchil**” se referă la gruparea -alchil-OR, în care R este un alchil substituit sau nesubstituit sau o grupare cicloalchil substituită sau nesubstituită; -CH₂CH₂-O-CH₂CH₃ este o grupare alcoxialchil exemplificativă.

„**Alchil**” se referă la o grupare hidrocarbil alifatică saturată având de la 1 până la cel puțin 25 atomi de carbon (C₁₋₂₅), mai tipic 1 până la 10 atomi de carbon (C₁₋₁₀), cum ar fi 1 până la 6 atomi de carbon (C₁₋₆). Un fragment alchil poate fi substituit sau nesubstituit. Acest termen include, de exemplu, grupări hidrocarbil liniare și ramificate, cum ar fi metil (CH₃), etil (-CH₂CH₃), n-propil (-CH₂CH₂CH₃), izopropil (-CH(CH₃)₂), n-butil (-CH₂CH₂CH₂CH₃), izobutil (-CH₂CH₂(CH₃)₂), sec-butil (-CH(CH₃)(CH₂CH₃)), t-butil (-C(CH₃)₃), n-pentil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃) și neopentil (-CH₂C(CH₃)₃).

„**Amino**” se referă la gruparea -NH₂, -NHR sau -NRR, în care fiecare R este selectat în mod independent dintre H, alifatic, heteroalifatic, aromatic, incluzând atât arii cât și heteroaril, sau heterocicloalifatic, sau două grupări R împreună cu azotul atașat, pentru a forma un inel heterociclic. Exemple de astfel de inele heterociclice includ pe cele în care două grupări R împreună cu azotul de care sunt atașate formează un inel – (CH₂)₂₋₅– întrerupt opțional de una sau două grupări heteroatomi, cum ar fi -O- sau -N(R^g) cum ar fi în grupările



și



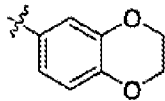
în care R^g este R⁷⁰, -C(O)R⁷⁰, -C(O)OR⁶⁰ sau -C(O)N(R⁸⁰)₂.

„**Amidă**” se referă la gruparea -N(R)acil, în care R este hidrogen, heteroalifatic sau alifatic, cum ar fi alchil, în special C₁₋₆ alchil.

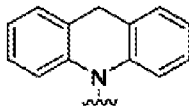
„**Aromatic**” se referă la o grupare sau fragment ciclic, conjugat, cu excepția cazului în care se specifică altfel, de la 5 la 15 atomi în ciclu având un singur ciclu (de exemplu, fenil, piridinil sau pirazolil) sau mai multe cicluri condensate în care cel puțin un ciclu este aromatic. (de exemplu, naftil, indolil sau pirazolopiridinil), adică cel puțin un inel și, opțional, mai multe inele condensate, au un sistem de electroni p continuu, delocalizat. De obicei, numărul de electroni p în afara planului corespunde regulii

Hückel ($4n + 2$). Punctul de atașare la structura de bază este în mod obișnuit printr-o porțiune aromatică a sistemului inelar condensat.

De exemplu,



Cu toate acestea, în anumite exemple, contextul sau dezvăluirea expresă poate indica faptul că punctul de atașarea se face printr-o porțiune nearomatică a sistemului inelar condensat. De exemplu,



O grupare sau un fragment aromatic poate cuprinde numai atomi de carbon în inel, cum ar fi într-o grupare sau fragment arii, sau poate cuprinde unul sau mai mulți atomi de carbon în inel și unul sau mai mulți heteroatomi în ciclu cuprinzând o singură pereche de electroni (de ex. S, O, N, P sau Si), cum ar fi într-o grupare sau fragment heteroaril. Dacă nu se specifică altfel, o grupare aromatică poate fi substituită sau nesubstituită.

„**Aril**” se referă la o grupare carbociclică aromatică, cu excepția cazului în care se specifică altfel, de la 6 la 15 atomi de carbon având un singur ciclu (de exemplu, fenil) sau mai multe cicluri condensate în care cel puțin un ciclu este aromatic (de exemplu, 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, benzodioxol și altele asemenea). Dacă orice porțiune a inelului aromatic conține un heteroatom, gruparea este heteroaril și nu aril. Grupările aril pot fi, de exemplu, monociclice, biciclice, triciclice sau tetraciclice. Dacă nu se specifică altfel, o grupare aril poate fi substituită sau nesubstituită.

„**Aralifatic**” se referă la o grupare arii atașată la părintele prin intermediul unui fragment alifatic. Aralifatic include grupări aralchil sau arilalchil, cum ar fi benzii și feniletil.

„**Carboxil**” se referă la $-CO_2H$.

„**Carboxamidă**” se referă la $-C(O)amino$.

„**Ester carboxilic**” sau „**ester carboxi**” se referă la gruparea $-C(O)OR$, unde R este alifatic, heteroalifatic sau aromatic (incluzând atât arii cât și heteroaril).

„**Carboxilat**” se referă la $-C(O)O^-$ sau sărurile acestuia.

„**Ciano**” se referă la grupul $-CN$.

„**Cicloalifatic**” se referă la o grupare alifatică ciclică având un singur inel (de exemplu, ciclohexil) sau mai multe inele, cum ar fi într-un sistem condensat, cu punte sau spirociclic, inelul sau cel puțin unul dintre inelele din sistem este alifatic. De obicei, punctul de atașare la structura părinte este printr-o porțiune alifatică a sistemului de inele multiple. Cicloalifatic include sisteme saturate și nesaturate, incluzând **cicloalchil**, **cicloalchenil** și **cicloalchinil**. O grupare cicloalifatică poate conține de la trei până la douăzeci și cinci de atomi de carbon; de exemplu, de la trei la cincisprezece, de la trei la zece sau de la trei la șase atomi de carbon. Dacă nu se specifică altfel, o grupare cicloalifatică poate fi substituită sau nesubstituită. Exemple de grupări cicloalifatiche includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil sau ciclohexenil.

„**Halo**”, „**halogenură**” sau „**halogen**” se referă la fluor, clor, brom sau iod.

„**Haloalchil**” se referă la un fragment alchil substituit cu unul sau mai mulți halogeni. Exemple de fragmente haloalchil includ $-CH_2F$, $-CHF_2$ și $-CF_3$.

„**Heteroalifatic**” se referă la un compus sau o grupare alifatică având cel puțin un heteroatom și cel puțin un atom de carbon, adică cel puțin un atom de carbon dintr-un compus sau o grupare alifatică care cuprinde cel puțin doi atomi de carbon, a fost înlocuit cu un atom având la cel puțin o singură pereche de electroni, de obicei azot, oxigen, fosfor, siliciu sau sulf. Compușii sau grupările heteroalifatiche pot fi substituite sau nesubstituite, ramificate sau neramificate, chirali sau achirale și/sau aciclice sau ciclice, cum ar fi o grupare heterocicloalifatică.

„**Heteroaril**” se referă la o grupare aromatică sau un fragment având, dacă nu se specifică altfel, de la 5 la 15 atomi în ciclu cuprinzând cel puțin un atom de carbon și cel puțin un heteroatom, cum ar fi N, S, O, P sau Si. O grupare sau un fragment heteroaril poate cuprinde un singur ciclu (de exemplu, piridinil, pirimidinil sau pirazolil) sau inele condensate multiple (de exemplu, indolil, benzopirazolil sau pirazolopiridinil). Grupările heteroaril sau fragmentul pot fi, de exemplu, monociclice, biciclice, triciclice sau tetraciclice. Dacă nu se specifică altfel, o grupare heteroaril sau un fragment poate fi substituită sau nesubstituită.

„**Heterociclicil**”, „**heterociclo**” și „**heterociclu**” se referă atât la sisteme inelare aromatice, cât și nearomatice și, mai precis, se referă la un fragment inel stabil cu trei până la cincisprezece membri care

cuprinde cel puțin un atom de carbon și, de obicei, mai mulți atomi de carbon, și cel puțin unul, cum ar fi de la unu la cinci, heteroatomi. Heteroatomii pot fi atom(i) de azot, fosfor, oxigen, siliciu sau sulf. Fragmentul heterociclic poate fi un fragment monociclic sau poate cuprinde mai multe cicluri, cum ar fi într-un sistem ciclic biciclic sau triciclic, cu condiția ca cel puțin unul dintre inele să conțină un heteroatom. Un astfel de fragment de inel multiplu poate include sisteme inelare condensate sau cu punte, precum și sisteme spirociclice; și orice atom de azot, fosfor, carbon, siliciu sau sulf din fragmentul heterociclic poate fi opțional oxidat la diferite stări de oxidare. Pentru comoditate, azoții, în special, dar nu exclusiv, cei definiți ca azoți aromatici inelari, sunt menționați să includă forma lor N-oxid corespunzătoare, deși nu sunt definiți în mod explicit ca atare într-un exemplu particular. Astfel, pentru un compus având, de exemplu, un inel piridinil, piridinil-N-oxidul corespunzător este inclus ca un alt compus al invenției, dacă nu este exclus sau exclus în mod expres de context. În plus, atomii de azot inelari pot fi opțional cuaternizați. Heterociclicul include fragmente **heteroaril** și fragmente **heteroalchil** sau **heterocicloalifatic**, care sunt inele heterociclic care sunt parțial sau complet saturate. Exemple de grupări heterociclic includ, dar nu se limitează la, azetidina, oxetana, acridina, benzodioxolil, benzodioxanil, benzofuranil, carbazolil, cinolinil, dioxolanil, indolizininil, naftiridinil, perhidroazepinil, fenazena, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, chinazolinil, chinoxalinil, chinolinil, izochinolinil, tetrazolil, tetrahidroizochinolinil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxoazepinil, azepinil, pirolil, 4-piperodinil, pirolidinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil, oxazolinil, oxazolidinil, triazolil, izoxazolil, izoxazolidinil, morfolinil, tiazolil, tiazolinil, tiazolidinil, izotiazolil, chinuclidinil izotiazolidinil, indolinil, izoindolinil, octahidroindolil, octahidroizindolil, chinolil, izochinolinil, decahidroizochinolinil, benzimidazolil, tiadiazolil, benzopiranolil, benzotiazolil, benzoxazolil, furil, diazabicycloheptan, diazapan, diazepină, tetrahidrofuril, tetrahidropiranolil, tienil, benzotielil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxid, tiamorfolinil sulfonă, dioxafosfolanil și oxadiazolil.

„**Hidroxil**” se referă la gruparea-OH.

„**Nitro**” se referă la gruparea -NO₂.

„**Fosfat**” se referă la grupa-O-P(O)(OR')₂, în care fiecare -OR' este independent -OH; -O-alifatic, cum ar fi -O-alkil sau -O-cicloalkil; -O-aromatic, incluzând atât -O-aril, cât și -O-heteroaril; -O-aralkil; sau -OR' este -O-M⁺, unde M⁺ este un contraion cu o singură sarcină pozitivă. Fiecare M⁺ poate fi un ion alcalin, cum ar fi K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion de amoniu, cum ar fi ⁺N(R'')₄ în care R'' este H, alifatic, heteroalifatic sau aromatic (incluzând atât arii cât și heteroaril); sau un ion alcalino-pământos, cum ar fi [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} sau [Ba²⁺]_{0,5}. Fosfonooxialchil se referă la gruparea-alkil-fosfat, cum ar fi, de exemplu, -CH₂OP(O)(OH)₂, sau o sare a acestuia, cum ar fi -CH₂OP(O)(O-Na⁺)₂ și (((dialcoxifosforil)oxi)alkil) se referă la esterul dialchilic al unei grupări fosfonooxialchil, cum ar fi, de exemplu, -CH₂OP(O)(O-tert-butil)₂.

„**Fosfonat**” se referă la grupa-P(O)(OR')₂, în care fiecare -OR' este independent -OH; -O-alifatic cum ar fi -O-alkil sau -O-cicloalkil; -O-aromatic, incluzând atât -O-aril, cât și -O-heteroaril; sau -O-aralkil; sau -OR' este -O-M⁺ și M⁺ este un contraion cu o singură sarcină pozitivă. Fiecare M⁺ este un contraion încărcat pozitiv și poate fi, de exemplu, un ion de metal alcalin, cum ar fi K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion de amoniu, cum ar fi ⁺N(R'')₄ în care R'' este H, alifatic, heteroalifatic sau aromatic (incluzând atât arii cât și heteroaril); sau un ion de metal alcalino-pământos, cum ar fi [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} sau [Ba²⁺]_{0,5}. Fosfonoalkil se referă la gruparea-alkil-fosfonat, cum ar fi, de exemplu, -CH₂P(O)(OH)₂ sau -CH₂P(O)(O-Na⁺)₂ și (((dialcoxifosforil)alkil) se referă la esterul dialchilic al unei grupări fosfonoalkil, cum ar fi, de exemplu, -CH₂P(O)(O-tert-butil)₂.

„**Pacient**” sau „**Subiect**” se poate referi, în general, la orice ființă vie, dar mai de obicei se referă la mamifere și alte animale, în special la oameni. Astfel, metodele dezvăluite sunt aplicabile atât terapiei umane, cât și aplicațiilor veterinare.

„**Excipient acceptabil farmaceutic**” se referă la o substanță, alta decât ingredientul activ, care este inclusă într-o formulare a ingredientului activ. Așa cum este utilizat aici, un excipient poate fi încorporat în particule dintr-o compoziție farmaceutică sau poate fi amestecat fizic cu particule dintr-o compoziție farmaceutică. Un excipient poate fi utilizat, de exemplu, pentru a dilua un agent activ și/sau pentru a modifica proprietățile unei compoziții farmaceutice. Excipienții pot include, dar nu sunt limitați la, antiaderanți, lianți, acoperiri, acoperiri enterice, dezintegranți, arome, îndulcitori, coloranți, lubrifianti, alunecări, adsorbanți, conservanți, purtători sau vehicule. Excipienții pot fi amidonuri și amidonuri modificate, celuloză și derivați de celuloză, zaharide și derivați ai acestora cum ar fi dizaharide, polizaharide și alcooli de zahăr, proteine, polimeri sintetici, polimeri reticulați, antioxidanți, aminoacizi sau conservanți. Exemple de excipienți includ, dar nu se limitează la, stearat de magneziu, acid stearic, stearina vegetală, zaharoză, lactoză, amidon, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatină, polivinilpirolidonă (PVP), polietilenglicol (PEG), tocoferil polietilen glicol

1000 succinat (cunoscut și ca vitamina E TPGS sau TPGS), carboxi metil celuloză, dipalmitoil fosfatidil colină (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitat de retinil, seleniu, cisteină, metionină, acid citric, citrat de sodiu, metil paraben, propil paraben, zahăr, silice, talc, carbonat de magneziu, amidon glicolat de sodiu, tartrazină, aspartam, clorură de benزالconiu, ulei de susan, galat de propil, metabisulfid de sodiu sau lanolină.

Un „**adjuvant**” este o componentă care modifică efectul altor agenți, de obicei ingredientul activ. Adjuvanții sunt adesea agenți farmacologici și/sau imunologici. Un adjuvant poate modifica efectul unui ingredient activ prin creșterea răspunsului imun. Un adjuvant poate acționa, de asemenea, ca agent de stabilizare pentru o formulare. Exemple de adjuvanți includ, dar nu sunt limitați la, hidroxid de aluminiu, alaun, fosfat de aluminiu, bacterii ucise, squalen, detergenți, citokine, ulei de parafină și adjuvanți combinați, cum ar fi adjuvantul complet al lui Freund sau adjuvantul incomplet al lui Freund.

„**Purtător acceptabil farmaceutic**” se referă la un excipient care este un purtător sau vehicul, cum ar fi un auxiliar de suspensie, un adjuvant de solubilizare sau un ajutor de aerosolizare. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Universitatea de Științe din Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), descrie compoziții și formulări exemplificative adecvate pentru livrarea farmaceutică a una sau mai multe compoziții terapeutice și agenți farmaceutici suplimentari.

În general, natura transportatorului va depinde de modul particular de administrare utilizat. De exemplu, formulările parenterale cuprind de obicei fluide injectabile care includ fluide acceptabile farmaceutic și fiziologic, cum ar fi apa, soluție salină fiziologică, soluții echilibrate de sare, dextroză apoasă, glicerol sau altele asemenea ca vehicul. În unele exemple, purtătorul acceptabil farmaceutic poate fi steril pentru a fi adecvat pentru administrare la un subiect (de exemplu, prin injecție parenterală, intramusculară sau subcutanată). În plus față de purtătorii neutri din punct de vedere biologic, compozițiile farmaceutice care trebuie administrate pot conține cantități minore de substanțe auxiliare netoxice, cum ar fi agenți de umectare sau emulsionare, conservanți și agenți de tamponare a pH-ului și alții asemenea, de exemplu acetat de sodiu sau monolaurat de sorbitan.

„**Sare acceptabilă farmaceutic**” se referă la sărurile acceptabile farmaceutic ale unui compus care sunt derivate dintr-o varietate de contraioni organici și anorganici, așa cum va fi cunoscut unei persoane cu calificare obișnuită în domeniu și care includ, doar ca exemplu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, amoniu, tetraalchilamoniu și altele asemenea; și când molecula conține o funcționalitate de bază, săruri ale acizilor organici sau anorganici, cum ar fi clorhidrat, bromhidrat, tartrat, mesilat, acetat, maleat, oxalat și altele asemenea. „Sărurile de adiție acidă acceptabile farmaceutic” sunt un subset de „săruri acceptabile farmaceutic” care păstrează eficacitatea biologică a bazelor libere în timp ce sunt formate de parteneri acizi. În special, compușii dezvăluiți formează săruri cu o varietate de acizi acceptabili farmaceutic, incluzând, fără limitare, acizi anorganici cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și alții asemenea, precum și acizi organici precum ca aminoacizi, acid formic, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid propionic, acid glicolic, acid piruvic, acid oxalic, acid maleic, acid malonic, acid succinic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid benzoic, acid cinamic, mandelic acid, acid benzen sulfonic, acid isetionic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluensulfonic, acid salicilic, acid xinafoic și altele asemenea. „Sărurile de adiție de bază acceptabile farmaceutic” sunt un subset de „săruri acceptabile farmaceutic” care sunt derivate din baze anorganice precum sodiu, potasiu, litiu, amoniu, calciu, magneziu, fier, zinc, cupru, mangan, săruri de aluminiu și altele asemenea. Sărurile exemplificative sunt sărurile de amoniu, potasiu, sodiu, calciu și magneziu. Sărurile derivate din baze organice acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la, săruri ale aminelor primare, secundare și terțiare, amine substituie incluzând amine substituie existente în mod natural, amine ciclice și rășini schimbătoare de ioni bazice, cum ar fi izopropilamină, trimetilamină, dietilamină, trietilamină, tripropilamină, tris(hidroxiometil)aminometan (Tris), etanolamină, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamină, lizină, arginină, histidină, cofeină, procaină, hidrabamină, colină, betaină, etilendiamină, glucozamină, metilglucamină, teobromină, purine, piperazină, piperidină, N-etilpiperidină, rășini poliaminice și altele asemenea. Baze organice exemplificative sunt izopropilamina, dietilamina, tris(hidroxiometil)aminometanul (Tris), etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina și cafeina. (A se vedea, de exemplu, S. M. Berge, et al., „*Pharmaceutical Salts*”, J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19). În exemplele de realizare dezvăluite în particular, compușii pot fi un format, trifluoracetat, clorhidrat sau sare de sodiu.

„**Cantitate eficientă**” în ceea ce privește un compus sau compoziție farmaceutică se referă la o cantitate de compus sau compoziție farmaceutică suficientă pentru a obține un rezultat particular dorit, cum ar fi inhibarea unei proteine sau a unei enzime. În realizări particulare, o „cantitate eficientă” este o cantitate suficientă pentru a inhiba RIP1; pentru a provoca un răspuns biologic sau medical dorit într-un țesut, sistem, subiect sau pacient; pentru a trata o anumită tulburare sau boală; pentru a ameliora sau

eradica unul sau mai multe dintre simptomele acestuia; și/sau pentru a preveni apariția bolii sau a tulburării. Cantitatea de compus care constituie o „cantitate eficientă” poate varia în funcție de compus, rezultatul dorit, starea bolii și severitatea acesteia, dimensiunea, vârsta și sexul pacientului care urmează să fie tratat și altele asemenea, după cum va fi înțeles de o persoană cu calificare obișnuită în domeniu.

5 **„Promedicament”** se referă la compuși care sunt transformați *in vivo* pentru a produce un compus activ biologic sau un compus mai activ din punct de vedere biologic decât compusul de bază. Transformarea *in vivo* poate avea loc, de exemplu, prin hidroliză sau conversie enzimatică. Exemplele obișnuite de fragmente promedicament includ, dar nu sunt limitate la, forme ester și amidă ale unui compus având o formă activă purtând un fragment de acid carboxilic. Exemple de esteri acceptabili
10 farmaceutic ai compușilor acestei invenții includ, dar nu se limitează la, esteri ai grupărilor fosfat și acizi carboxilici, cum ar fi esteri alifatici, în special esteri alchilici (de exemplu esteri alchilici C₁₋₆). Alte fragmente de promedicament includ esteri fosfat, cum ar fi -CH₂-O-P(O)(OR')₂ sau o sare a acestuia, în care R' este H sau alchil C₁₋₆. Esterii acceptabili includ, de asemenea, esteri cicloalchilici și esteri arilalchilici cum ar fi, dar fără a se limita la, benzii. Exemple de amide acceptabile farmaceutic ale
15 compușilor acestei invenții includ, dar nu se limitează la, amide primare și alchil amide secundare și terțiare (de exemplu, cu între aproximativ unu și aproximativ șase atomi de carbon). Amidele și esterii din exemplele de realizare dezvăluite ale compușilor conform prezentei invenții pot fi preparați conform metodelor convenționale. O discuție amănunțită despre promedicamente este oferită în T. Higuchi și V. Stella, „*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*”, Vol. 14 al A.C.S. Symposium Series, și în Bioreversibile
20 Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Asociația Farmaceutică Americană și Pergamon Press, 1987.

„**Solvat**” se referă la un complex format din combinația de molecule de solvent cu molecule sau ioni ai unei substanțe dizolvate. Solventul poate fi un solvent organic, un solvent anorganic sau un amestec al ambelor. Exemple de solvenți includ, dar nu sunt limitați la, alcooli, cum ar fi metanol, etanol,
25 propanol; amide cum ar fi amide N,N-dialifactice, cum ar fi N,N-dimetilformamida; tetrahidrofuran; alchilsulfoxizi, cum ar fi dimetilsulfoxid; apă; și combinații ale acestora. Compuși descriși aici pot exista în forme nesolvatate precum și în forme solvate atunci când sunt combinați cu solvenți, acceptabili farmaceutic sau nu, cum ar fi apă, etanol și altele asemenea. Formele solvate ale compușilor dezvăluiți în prezent sunt în scopul realizărilor dezvăluite aici.

30 **„Sulfonamidă”** se referă la gruparea sau fragmentul -SO₂amino, sau -N(R)sulfonil, unde R este H, alifatic, heteroalifatic sau aromatic (incluzând atât arii cât și heteroaril).

„**Sulfanil**” se referă la grupul sau-SH, -S-alifatic, -S-heteroalifatic, -S-aromatic (inclusiv atât-S-aril cât și-S-heteroaril).

„**Sulfinil**” se referă la gruparea sau fragmentul-S(O)H, -S(O)alifatic, -

35 S(O)heteroalifatic sau-S(O)aromatic (incluzând atât -S(O)aril cât și -S(O)heteroaril).

„**Sulfonil**” se referă la grupul: -SO₂H, -SO₂alifatic, -SO₂heteroalifatic, -SO₂aromatic (inclusiv atât -SO₂aril, cât și -SO₂heteroaril).

40 **„Tratarea”** sau **„tratamentul”** așa cum este utilizat aici se referă la tratamentul unei boli sau afecțiuni de interes la un pacient sau subiect, în special un om care are boala sau starea de interes și include cu titlu de exemplu și fără limitare:

(i) prevenirea apariției bolii sau afecțiunii la un pacient sau subiect, în special atunci când acest pacient sau subiect este predispus la afecțiune, dar nu a fost încă diagnosticat ca având aceasta;

(ii) inhibarea bolii sau stării, de exemplu, oprirea sau încetinirea dezvoltării acesteia;

45 (iii) ameliorarea bolii sau stării, de exemplu, provocarea diminuării unui simptom sau regresia bolii sau stării sau a unui simptom al acesteia; sau

(iv) stabilizarea bolii sau stării.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii „boală” și „afecțiune” pot fi utilizați interschimbabil sau pot fi diferiți prin aceea că boala sau condiția particulară poate să nu aibă un agent cauzal cunoscut (astfel încât etiologia nu a fost încă determinată) și, prin urmare, nu este totuși recunoscută ca o boală, dar numai
50 ca o afecțiune sau sindrom nedorit, în care un set mai mult sau mai puțin specific de simptome a fost identificat de către clinicieni.

Definițiile de mai sus și următoarele formule generale nu sunt destinate să includă modele de substituție nepermise (de exemplu, metil substituit cu 5 grupări fluor). Astfel de modele de substituție nepermise sunt ușor de recunoscut de către o persoană cu calificare obișnuită în domeniu.

55 O persoană cu calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compușii pot prezenta fenomene de tautomerie, izomerie conformațională, izomerie geometrică și/sau izomerie optică. De exemplu, anumiți compuși dezvăluiți pot include unul sau mai mulți centri chirali și/sau legături duble și, în consecință, pot exista ca stereoizomeri, cum ar fi izomeri cu duble legături (adică izomeri geometrici), enantiomeri, diastomeri și amestecuri ale acestora, cum ar fi amestecuri racemice. Ca un alt exemplu, anumiți

compuși dezvăluiți pot exista în mai multe forme tautomerice, inclusiv forma enol, forma ceto și amestecurile acestora. Deoarece diferitele nume de compuși, formule și desene ale compușilor din specificație și revendicări pot reprezenta doar una dintre posibilele forme tautomerice, izomerice conformaționale, izomerice optice sau izomerice geometrice, o persoană cu calificare obișnuită în domeniu va aprecia că compușii dezvăluiți cuprind orice forme izomerice tautomere, izomeri conformaționale, izomeri optice și/sau geometrice ale compușilor descriși aici, precum și amestecuri ale acestor diferite forme izomerice diferite. Amestecuri de diferite forme izomerice, inclusiv amestecuri de enantiomeri și/sau stereoisomeri, pot fi separate pentru a furniza fiecare enantiomer și/sau stereoisomer separat utilizând tehnici cunoscute specialiștilor în domeniu, în special cu beneficiul prezentei dezvăluiri.

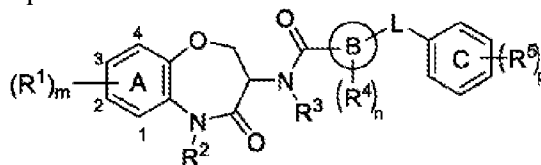
În cazurile de rotație limitată, de ex. în jurul legăturii amidice sau între două cicluri atașate direct, cum ar fi inele piridinil, grupări bifenil și altele asemenea, atropizomerii sunt de asemenea posibili și sunt de asemenea incluși în mod specific în compușii invenției.

În orice variante de realizare, oricare sau toți hidrogenii prezenți în compus, sau într-o anumită grupare sau fragment din compus, pot fi înlocuiți cu un deuteriu sau un tritiu. Astfel, o citare de alchil include alchil deuterat, unde de la unul la numărul maxim de hidrogeni prezenți poate fi înlocuit cu deuteriu. De exemplu, etilul se referă atât la C_2H_5 , cât și la C_2D_5 , unde de la 1 la 5 hidrogeni sunt înlocuiți cu deuteriu, cum ar fi în $C_2D_xH_{5-x}$.

II. Compuși RIP1-activi și compoziții farmaceutice cuprinzând compuși RIP1-activi

A. Compuși

Dezvăluită aici sunt compuși și compoziții farmaceutice care cuprind astfel de compuși care sunt utili pentru inhibarea RIP1 și/sau pentru tratarea bolilor și/sau afecțiunilor asociate cu RIP1. În unele realizări, compușii sunt inhibitori selectivi ai kinazei. De exemplu, compușii exemplificatori sunt capabili să inhibe selectiv RIP1 peste RIP2, RIP3 sau ambele RIP2 și RIP3. În unele exemple de realizare, un compus din prezenta dezvăluire poate avea o structură care satisface Formula I



Formula I.

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. O persoană de specialitate în domeniu va aprecia că formulele generale dezvăluite includ în scopul lor toți stereoisomerii, N-oxizii, tautomerii, hidrații, solvații, izotopii și/sau promedicamentele compușilor având altfel caracteristicile structurale cerute de astfel de formule.

Referitor la Formula I:

inelul B este heteroaril cu 5 atomi;

L este un linker alifatic C_{1-10} ;

R^1 este R^a sau R^b în care cel puțin un R^1 este un R^b care este $-NR^dR^d$ în care cele două grupări R^d împreună cu azotul legat de acesta furnizează o grupare C_{3-10} heterociclică nearomată care este opțional substituită cu una sau mai multe grupări R^e și/sau R^g , în care R^g este halogen,

$-C_{1-10}$ alifatic- C_{5-10} aromatic, sau $=O$;

fiecare dintre R^2 și R^3 sunt independent R^a ;

fiecare R^4 și fiecare R^5 independent sunt R^a sau R^b ;

R^a este independent pentru fiecare apariție H sau D (cu excepția exemplurilor de realizare în care

L și/sau R^1 este R^a), alifatic C_{1-10} sau cicloalifatic C_{1-10} ;

R^b este independent, pentru fiecare apariție cu excepția când numitul cel puțin un R^1 , halogen sau $-NR^dR^d$ în care (i) fiecare R^d independent este R^a sau R^e ; sau (ii) două grupări R^d împreună cu azotul legat de acestea furnizează o grupare heterociclică C_{3-10} , unele variante de realizare furnizând o grupare heterociclică C_{3-10} care este substituită cu una sau mai multe grupări R^e și/sau R^g și/sau care are unul sau mai mulți heteroatomi suplimentari în adăugare la azotul la care sunt legate ambele grupări R^d ;

R^e este independent pentru fiecare apariție $-OR^a$, $-NR^a$, C_{1-6} alchil,

C_{1-6} haloalchil, C_{1-6} heteroalchil, C_{3-6} cicloalchil sau două grupări R^e se unesc pentru a furniza o grupare C_{3-10} heterociclică cu gruparea R^b la care sunt legate cele două grupări R^e , și în unele exemple de realizare, gruparea heterociclică C_{3-10} este substituită cu una sau mai multe grupări R^g ;

R^g este halogen, C_{1-10} alifatic- C_{5-10} aromatic, sau $=O$;

m este de la 1 la 4, cum ar fi 1, 2, 3 sau 4, cu realizări particulare fiind 1 sau 2;

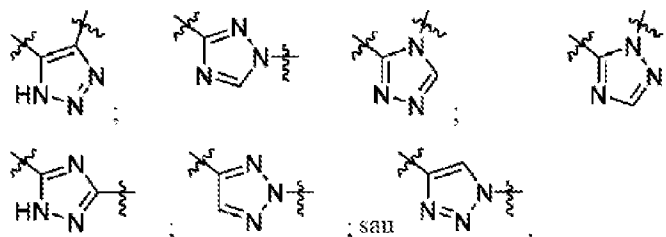
n este 0, 1 sau 2; și

p este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

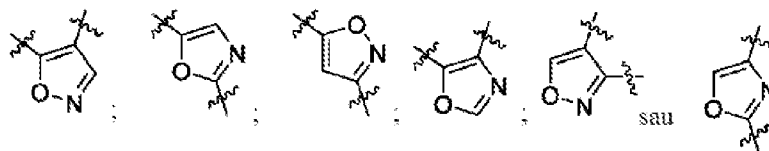
În exemple de realizare particulare ale Formulei I, gruparea heteroaril cu 5 membri poate avea o structură satisfăcătoare cu formula



- 5 în care cel puțin un W este azot, și fiecare W rămas în mod independent este selectat dintre carbon, CH, oxigen, sulf, azot sau NH. În unele exemple de realizare, gruparea heteroaril cu 5 membri este un triazol sau un oxazol. Exemplele de triazoli includ oricare dintre următoarele:



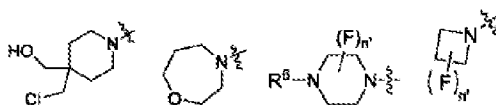
Exemplele de oxazoli includ oricare dintre următoarele:



- 10 În realizări particulare ale Formulei I, L este un linker alifatic C_{1-10} , cum ar fi un linker alchilen C_1-C_4 (de exemplu, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ sau $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). În unele exemple de realizare, L este $-CH_2-$.

R^1 poate fi poziționat pe orice atom(i) de carbon adecvat(i) al inelului fenil A, cum ar fi în poziția 1, 2, 3 sau 4, ilustrată în Formula I.

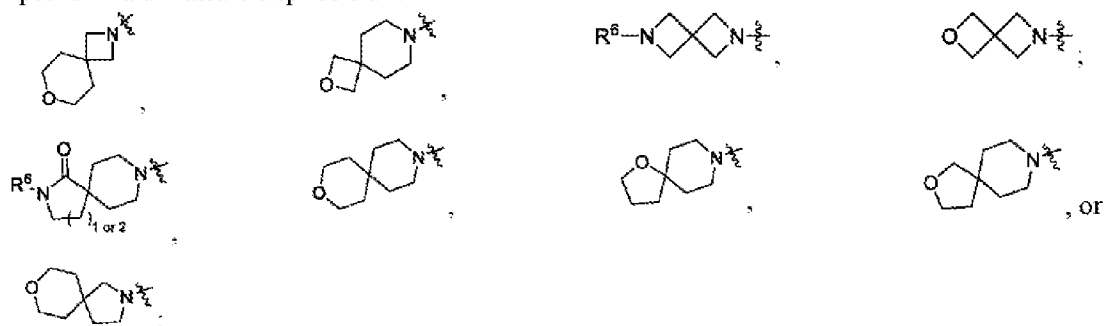
- 15 În Formula I, cel puțin un R^1 este un R^b care este $-NR^dR^d$ în care cele două grupări R^d împreună cu azotul legat de acestea furnizează o grupare heterociclică C_{3-10} nearomată care este opțional substituită cu una sau mai multe grupări re și/sau R^g , în care R^g este halogen, $-C_{1-10}$ alifatic- C_{5-10} aromatic, sau $=O$. În unele exemple de realizare, un R^1 este R^a , în care R^a este alchil C_1-C_{10} (de ex. , metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil sau decil) și un al doilea R^1 este R^b , în care R^b is halogen (de exemplu, Br, F, I sau Cl) sau $-NR^dR^d$ în care două grupări R^d împreună cu azotul legat de acesta furnizează o grupare heterociclică C_{4-9} . În unele exemple de realizare, gruparea heterociclică C_{4-9} este substituită cu una sau mai multe grupări R^e și/sau are unul sau mai mulți heteroatomi suplimentari în plus față de azotul la care sunt legate ambele grupări R^d . Unele variante de realizare a compusului cuprind cel puțin o grupare R^1 care este o grupare R^b , în care R^b este $-NR^dR^d$, în care (i) fiecare R^d este în mod independent R^a sau R^e ; sau (ii) două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare heterociclică C_{4-9} . În unele exemple de realizare, R^b este $-NR^dR^d$, în care un R^d este R^a , în care R^a este H, și celălalt R^d este R^e , în care R^e este C_{1-6} haloalchil. În unele exemple de realizare, gruparea heterociclică cuprinde 1 sau 2 heteroatomi (inclusiv atomul de azot al lui R^b). Anumite grupări heterociclice cuprind atomul de azot al grupării R^b și fie un atom de oxigen, fie un atom de azot suplimentar. Grupările heterociclice din unele realizări ale compusului sunt legate la inelul A fenil cu Formula I prin atomul de azot al grupării R^b . În unele exemple de realizare, gruparea heterociclică este substituită cu două grupări R^e , în care R^e este independent pentru fiecare apariție C_{1-6} haloalchil (de exemplu, $-CH_2Cl$) sau C_{1-6} heteroalchil (de exemplu, CH_2OH). Grupările heterociclice sunt grupări heterociclice cu 6 sau 7 membri. În exemple de realizare, gruparea heterociclică este



- 35 în care fiecare n în mod independent este un număr întreg care variază de la 0 la 4, cum ar fi 0, 1, 2, 3 sau 4; și R^6 este selectat dintre hidrogen; alifatic, cum ar fi alifatic C_{1-10} ; aromatic, cum ar fi aromatic C_{5-10} ; sau heteroalifatic, cum ar fi heteroalifatic C_{1-10} .

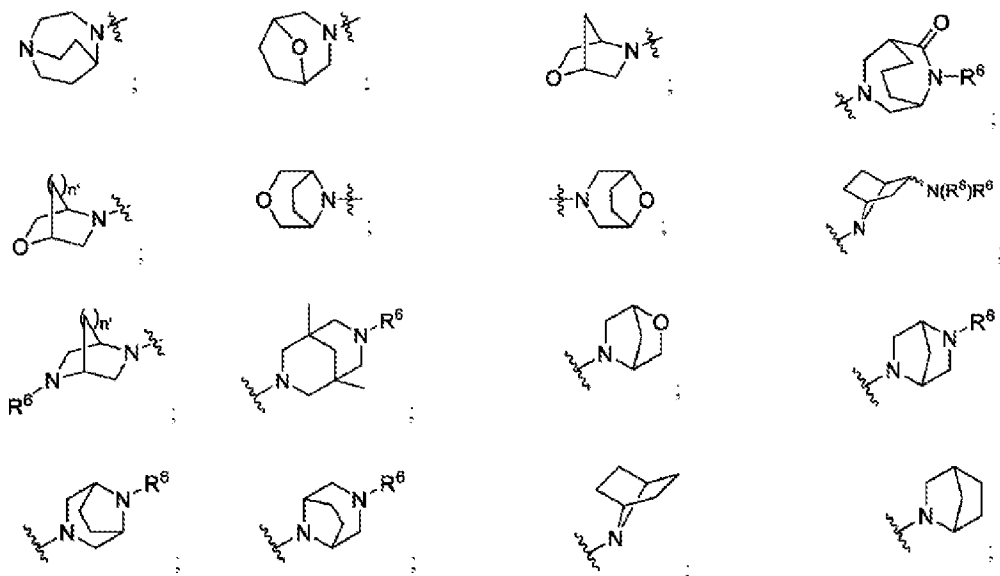
- 40 În unele exemple de realizare, R^1 este R^b în care R^b este $-NR^dR^d$ și ambele grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare heterociclică C_{4-9} substituită cu cel puțin două grupări R^e în

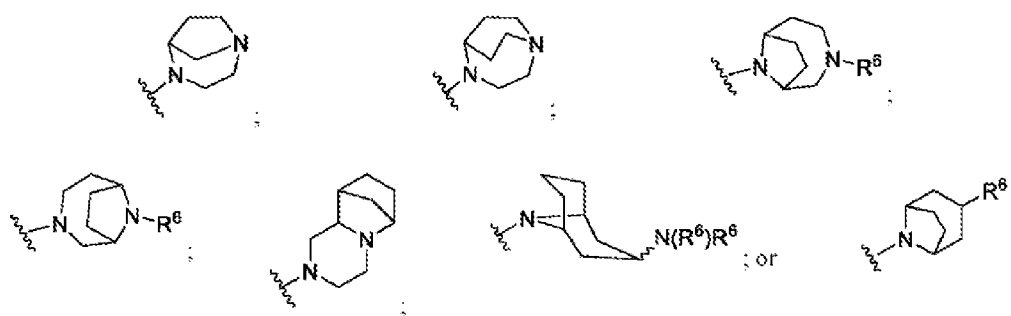
care cele două grupări R^e se unesc pentru a furniza o grupare heterociclică C_{3-10} cu gruparea R_b la care sunt atașate. În astfel de exemple de realizare, cele două grupări R^e se pot uni astfel încât să fie furnizată o grupare biciclică sau o grupare spirociclică (în care un inel al grupării biciclice sau al grupării spirociclice este furnizat de gruparea R^b și celălalt inel al grupării biciclice sau al grupării spirociclice este furnizat de cele două grupări R^e). În exemplele de realizare care cuprind o grupare spirociclică, fiecare inel al grupării spirociclice poate avea același număr de atomi sau un număr diferit de atomi. În exemple de realizare particulare, gruparea spirociclică cuprinde cel puțin două cicluri, în care un prim inel și un al doilea inel al grupării spirociclice au un număr diferit de atomi de carbon, un număr diferit de heteroatomi sau ambele. În unele exemple de realizare, cele două inele ale grupării spirociclice cuprind același număr de atomi de carbon, același număr de heteroatomi sau ambele. În unele exemple de realizare, fiecare inel al grupării spirociclice cuprinde un heteroatom în inel și heteroatom poate fi același în fiecare inel, sau fiecare inel al grupării spirociclice poate avea un heteroatom diferit în inel. Gruparea spirociclică poate cuprinde un prim inel cuplat la un atom de carbon al grupării fenil a inelului A, în care primul inel are de la 3 la 7 atomi, iar un al doilea inel are de la 3 la 7 atomi. În unele exemple de realizare, gruparea spirociclică cuprinde cel puțin un atom de oxigen în plus față de atomul de azot al grupării R^b . Gruparea spirociclică poate cuprinde mai mult de 7 atomi în total în sistemul spirociclic cu realizări particulare cuprinzând 9 atomi în total în sistemul spirociclic. În exemple de realizare, R^b împreună cu două grupări R^e pot furniza următoarele spirocicluri:



în care R^6 este selectat dintre hidrogen; alifatic, cum ar fi C_{1-10} alifatic; aromatice, cum ar fi C_{5-10} aromatice; sau heteroalifatic, cum ar fi C_{1-10} heteroalifatic.

O grupare biciclică poate fi furnizată de către grupul R^b și cele două grupări R^e atașate acestuia. Gruparea biciclică poate cuprinde doi sau mai mulți heteroatomi în gruparea biciclică. În astfel de exemple de realizare, cei doi sau mai mulți heteroatomi sunt azot și/sau oxigen. În unele exemple de realizare, gruparea biciclică este atașată la un atom de carbon al grupării fenil din inelul A ilustrată în formulele generale furnizate aici prin atomul de azot al grupării R^b când R^b este $-NR^dR^d$. Gruparea biciclică poate fi orice grup biciclic, incluzând grupări biciclice fuzionate și grupuri biciclice cu punte, dar pentru anumite exemple de realizare gruparea biciclică este o bicicletă 2.2.1, o bicicletă 3.2.1 sau o bicicletă 3.2.2. În exemple de realizare, când R^b împreună cu două Regrupări asigură un grup biciclic, bicicleta poate fi





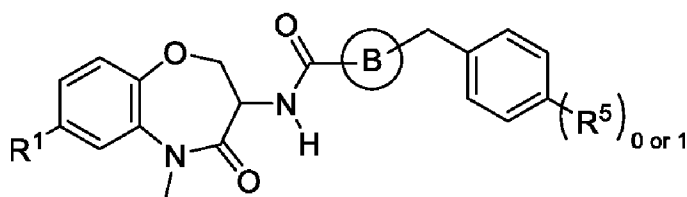
În care fiecare n în mod independent este un număr întreg care variază de la 0 la 4, cum ar fi 0, 1, 2, 3 sau 4; și R^6 este selectat independent dintre hidrogen; alifatic, cum ar fi C_{1-10} alifatic; aromatice, cum ar fi C_{5-10} aromatic; sau heteroalifatic, cum ar fi C_{1-10} heteroalifatic.

5 În unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este independent R^a , în care R^a este hidrogen, metil, etil, propil, butil, pentil sau hexil. În realizări particulare, fiecare dintre R^2 și R^3 este independent hidrogen sau metil. În exemple de realizare exemplificative, R^2 este metil și R^3 este hidrogen.

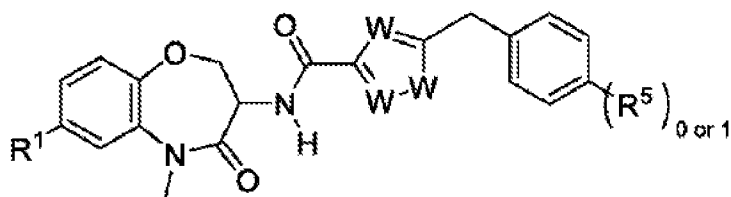
10 În unele variante de realizare, fiecare R^4 independent și/sau fiecare R^5 independent este R^a sau R^b , în care R^a este independent pentru fiecare apariție alchil, alchenil sau alchinil și în care R^b este clor, brom, iod sau fluor. În realizări particulare, fiecare R^4 și/sau fiecare R^5 independent este alchil inferior sau fluor.

În unele exemple de realizare, m este 1; n este 0 sau 1; iar p este 0 sau 1. În concretizări particulare, m este 1, n este 0 și p este 0 sau 1.

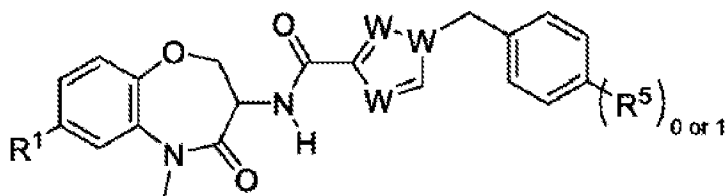
15 Compuși cu Formula I pot avea, de asemenea, structuri care satisfac oricare una sau mai multe dintre Formulele II și IIA-IIC.



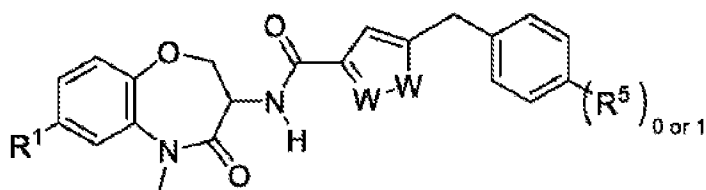
Formula II



Formula IIA

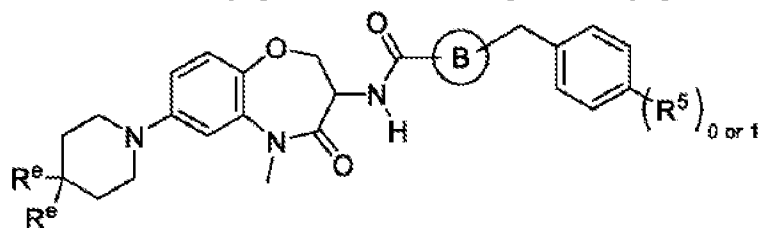
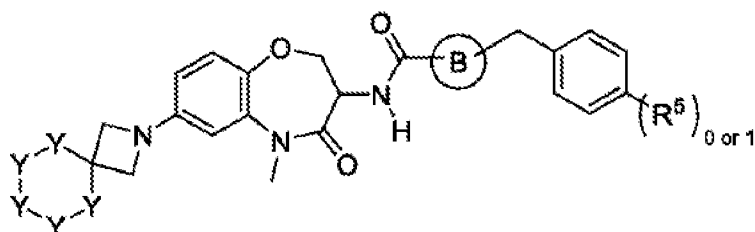
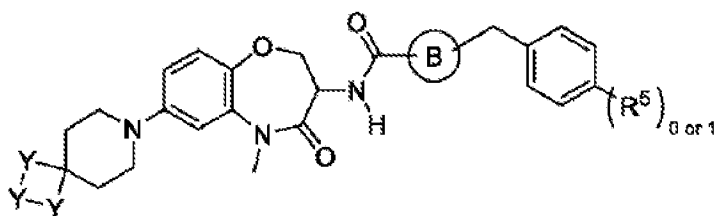


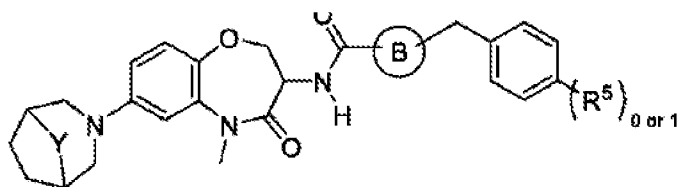
Formula IIB

**Formula IIC**

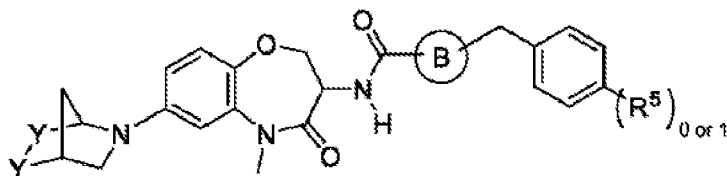
Cu referire la Formulele II și IIA-IIC, fiecare dintre R¹ și R⁵ sunt așa cum s-a menționat mai sus pentru Formula I. În exemple de realizare particulare, R¹ este Rᵇ în care Rᵇ este -NRᵈRᵈ și în care două grupări Rᵈ împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare heterociclică substituită cu două grupări Rᵉ, în care grupările Rᵉ sunt independente pentru fiecare apariție C₁-₆ haloalchil sau C₁-₆ heteroalchil sau în care cele două grupări Rᵉ se unesc împreună pentru a furniza o grupare C₃-₁₀ heterociclică cu gruparea Rᵇ la care sunt legate cele două grupări Rᵉ. În unele exemple de realizare, și cele două grupe Rᵉ o grupare biciclică sau o grupare spirociclică. În realizări particulare, R⁵ este prezent și este fluor. În alte realizări particulare, R⁵ nu este prezent. Cu referire la Formulele IIA-IIC, fiecare W este independent azot sau oxigen.

În unele variante de realizare, compușii cu Formula I pot avea, de asemenea, structuri care satisfac oricare una sau mai multe dintre Formula III în care R¹ este o grupare heterociclică; Formulele IVA sau IVB în care R¹ este o grupare heterociclică și în plus este o grupare spirociclică; sau Formulele VA, VB sau VC în care R¹ este o grupare heterociclică și în plus este o grupare biciclică.

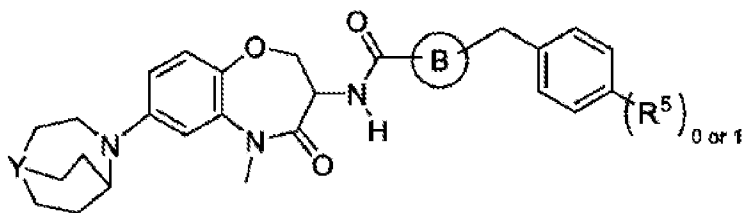
**Formula III****Formula IVA****Formula IVB**



Formula VA



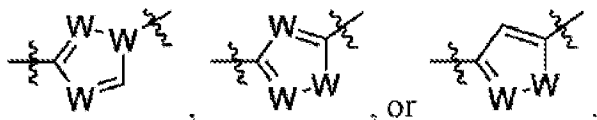
Formula VB



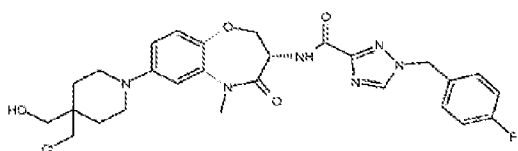
Formula VC

- 5 Cu referire la Formula III, fiecare R^e este independent pentru fiecare apariție C_{1-6} haloalchil (de exemplu, alchil-Cl, alchil-Br, alchil-F sau alchil-I) sau C_{1-6} heteroalchil (de exemplu, alchil-OH). În concretizări particulare ale formulei III, unul R^e este $-CH_2OH$ și celălalt R^e este $-CH_2Cl$. Cu referire la Formulele IVA și IVB, fiecare Y este independent azot, oxigen sau $-C(R^f)_2$, în care fiecare R^f este independent pentru fiecare apariție este hidrogen sau C_1-C_6 alchil, cum ar fi metil, etil, propil, butil, pentil, sau hexil. În concretizările particulare ale formulei IVA, IVB, VA și VB, cel puțin un Y este oxigen și variabilele Y rămase sunt toate $-CH_2-$. În concretizările particulare ale Formulelor IVA, IVB, VA și VB, cel puțin un Y este oxigen, de exemplu cel puțin un Y este oxigen și variabilele Y rămase sunt toate $-CH_2-$. În concretizări particulare ale formulei VC, Y este azot sau $-CR^f-$, în care R^f este hidrogen sau alifatic, în special C_1-C_6 alchil, cum ar fi metil, etil, propil, butii, pentil sau hexil. În realizări particulare ale formulei VC, X este azot și Y este azot.
- 10
- 15

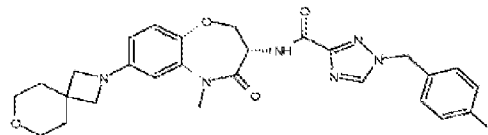
Cu referire la oricare dintre formulele III, IVA, IVB și VA-VC, inelul B



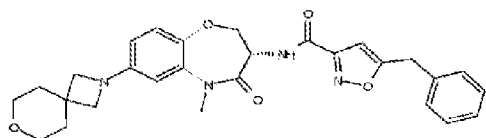
Anumiți compuși exemplificați dezvăluiți în scopul unuia sau mai multor formule I, II, IIA-IIC, III, IVA, IVB sau VA-VC includ:



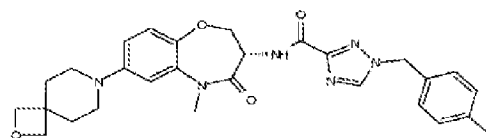
I-1;



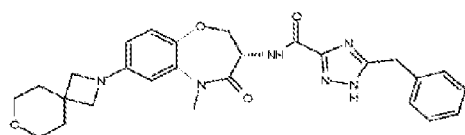
I-2.



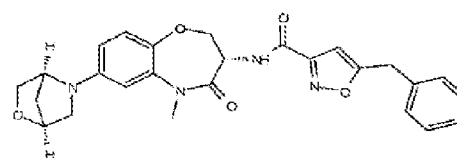
I-3;



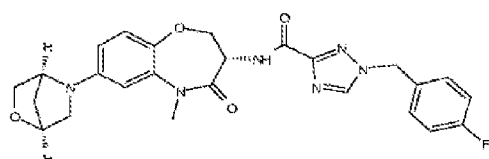
I-4;



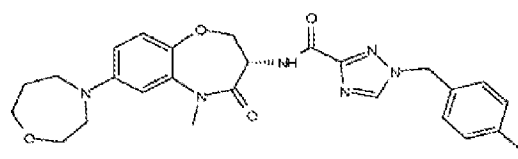
I-5;



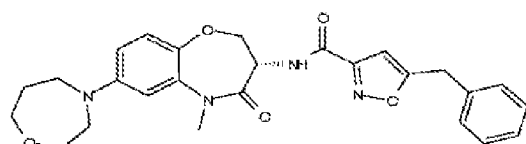
I-6;



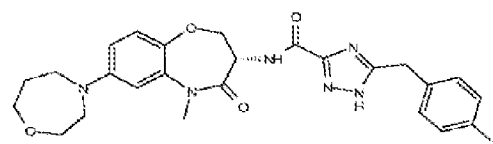
I-7;



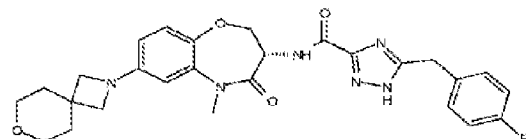
I-8;



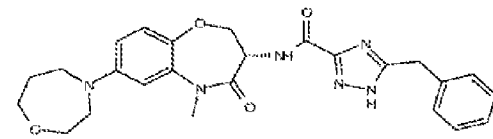
I-9;



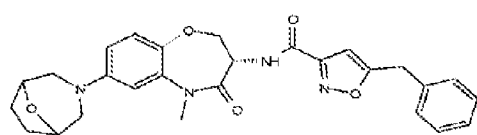
I-10;



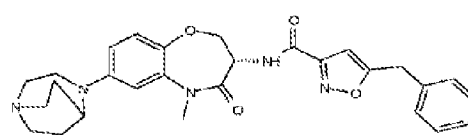
I-11;



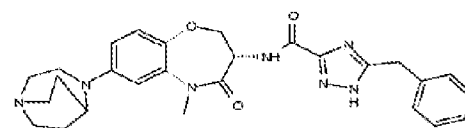
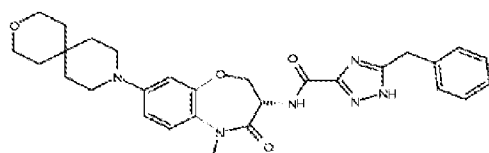
I-12;



I-13;

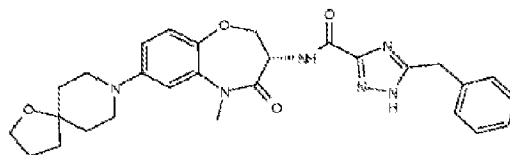


I-14;

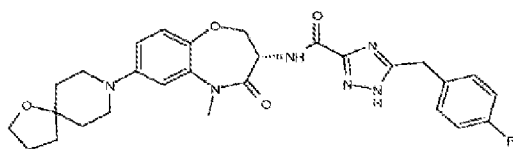


I-16;

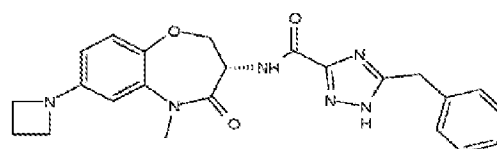
I-15;



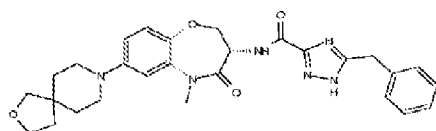
I-18;



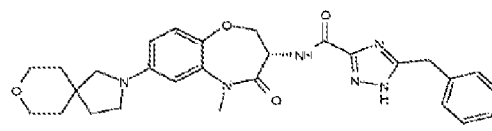
I-19;



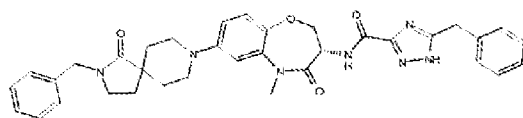
I-20;



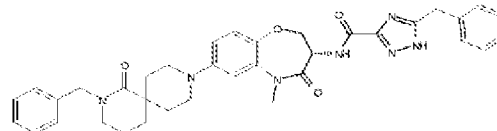
I-21;



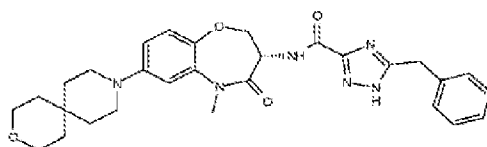
I-22;



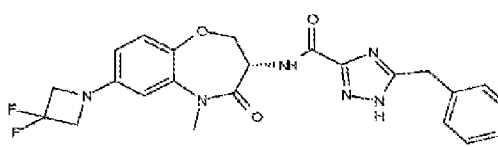
I-23;



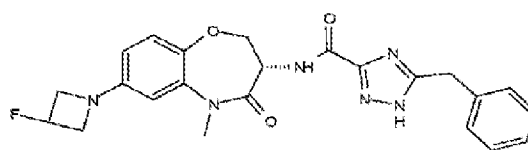
I-24;



I-25;



I-26; or



I-27.

5

Compușii exemplificatori din domeniul uneia sau mai multor formule I-V, VIA, VIB sau VIIA-VIIC includ:

I-1: (S)-N-(7-(4-(clormetil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorbenzil)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;

10 I-2: (S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3 ,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;

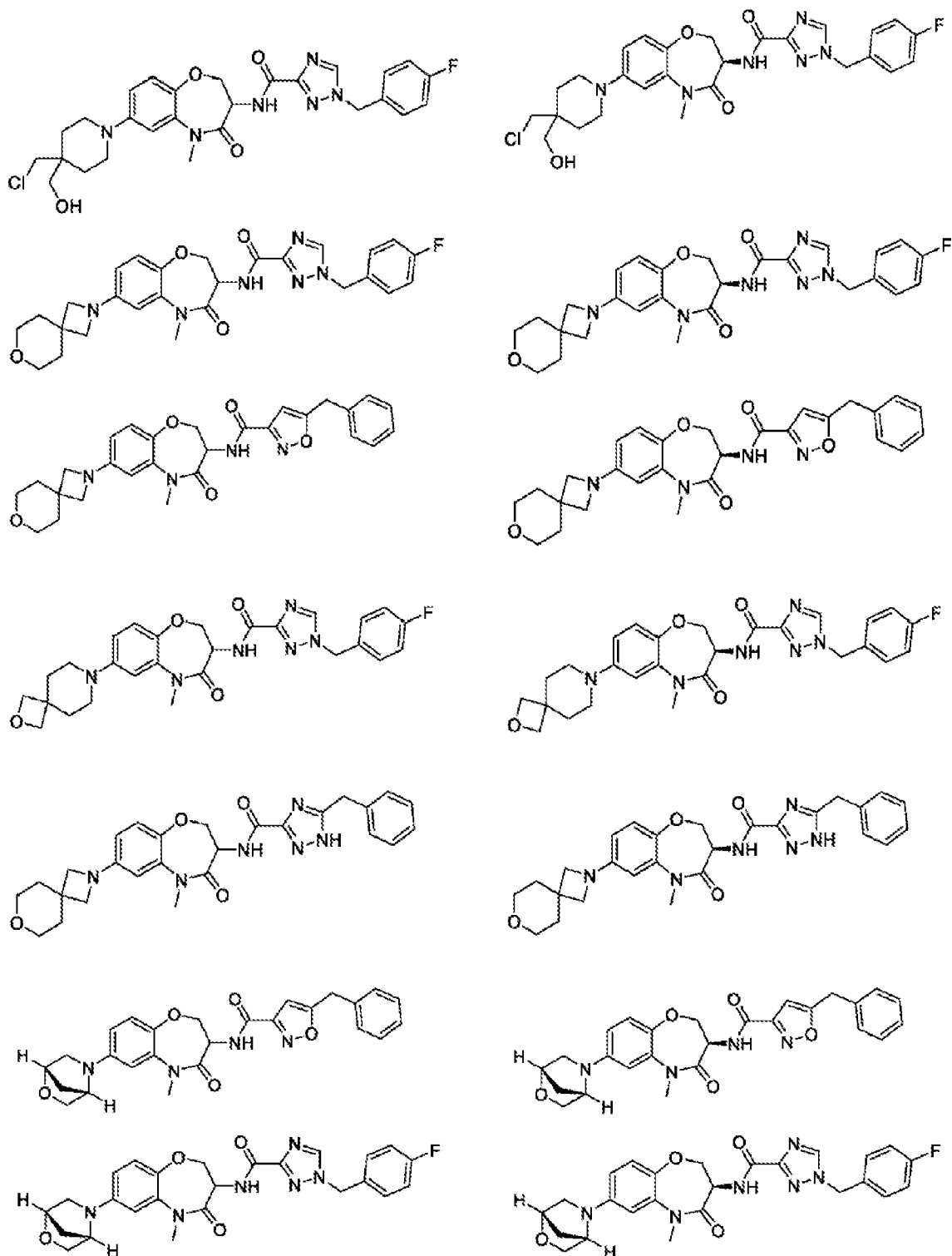
I-3: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5 - tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)izoxazol-3-carboxamidă;

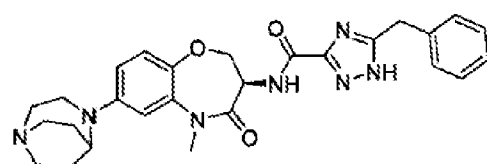
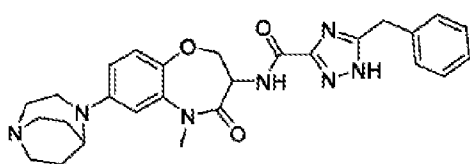
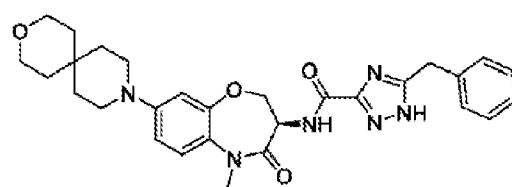
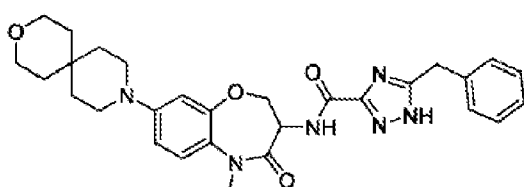
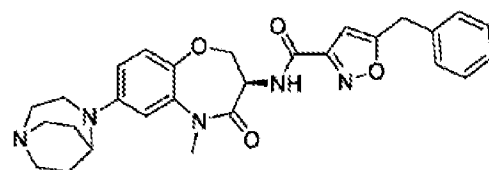
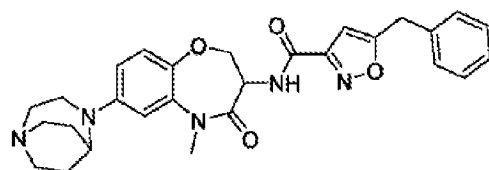
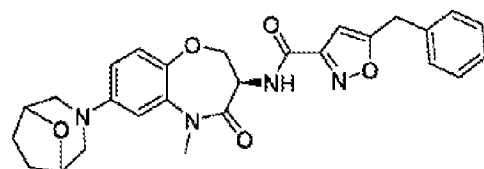
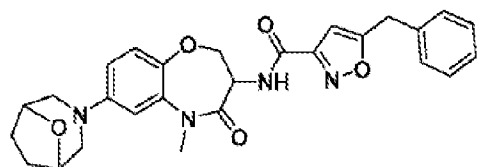
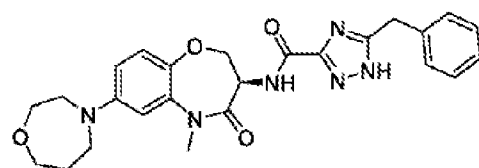
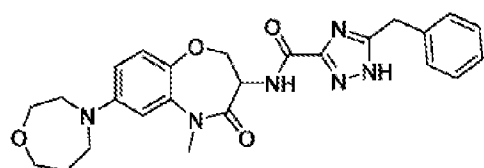
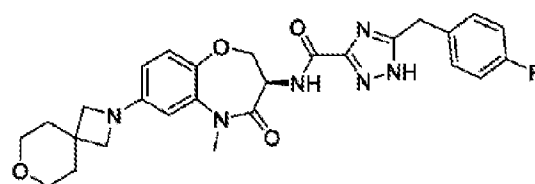
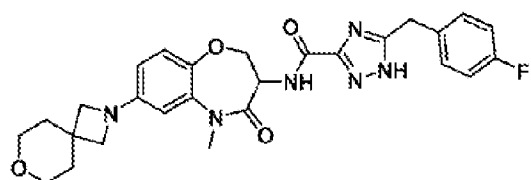
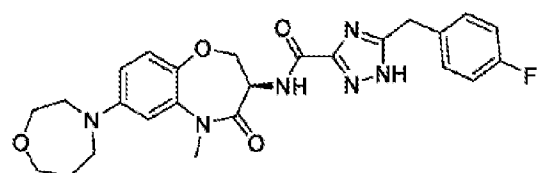
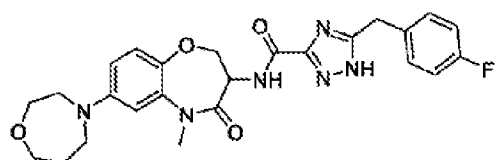
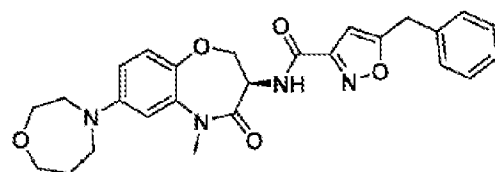
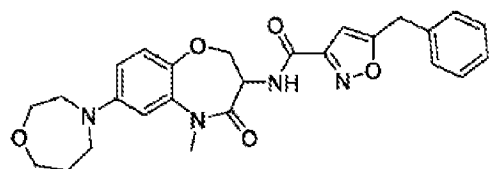
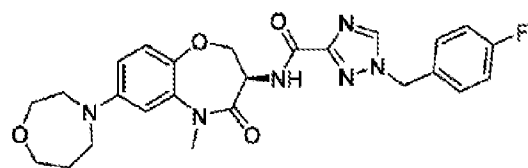
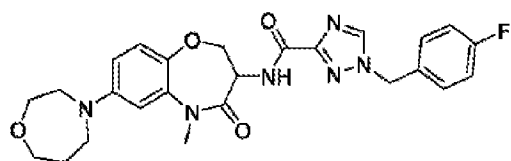
15 I-4: (S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-2,3 ,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;

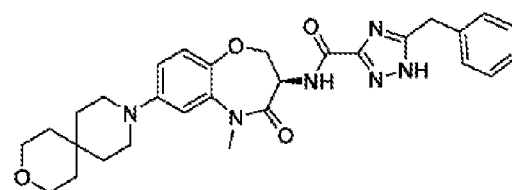
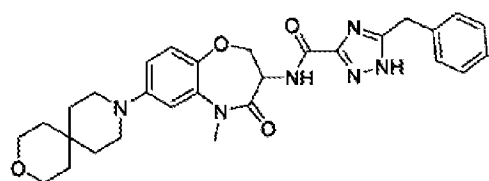
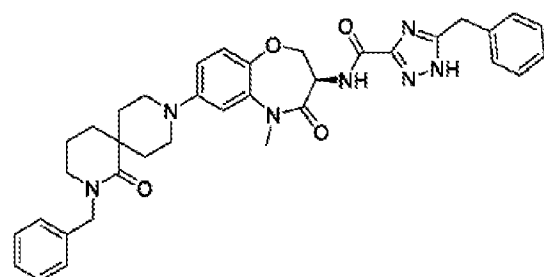
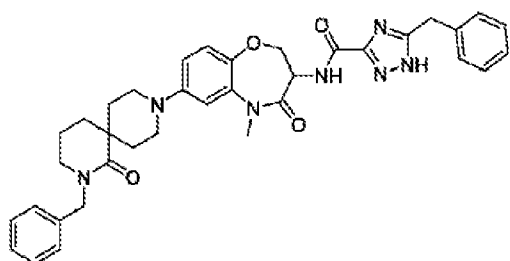
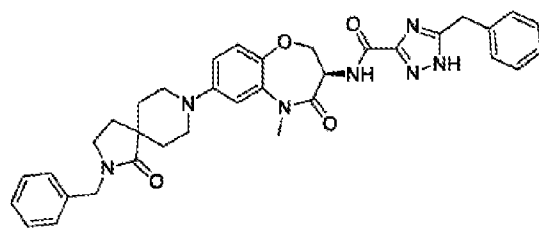
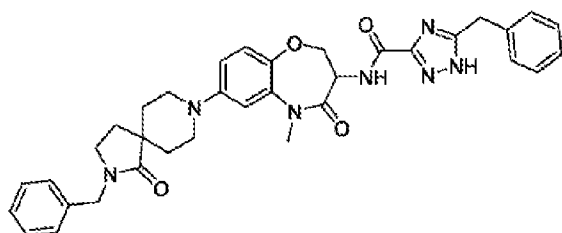
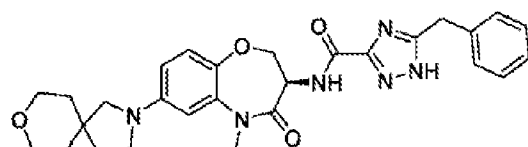
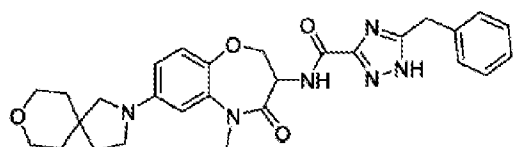
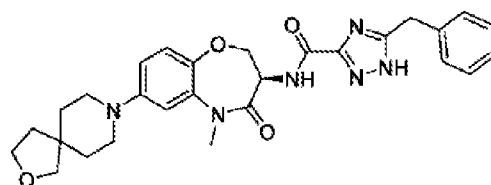
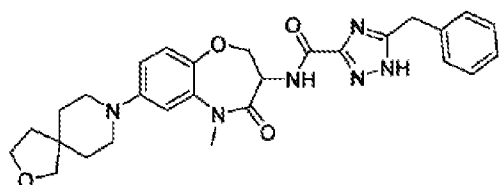
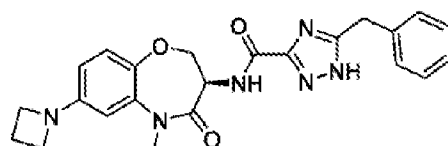
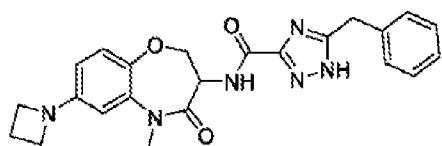
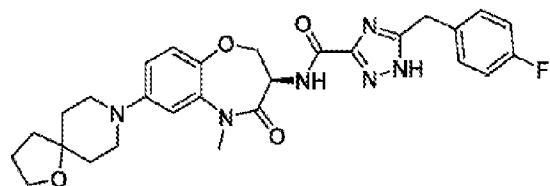
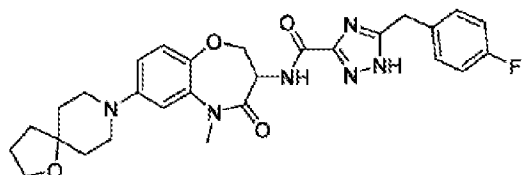
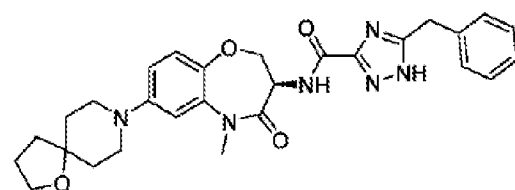
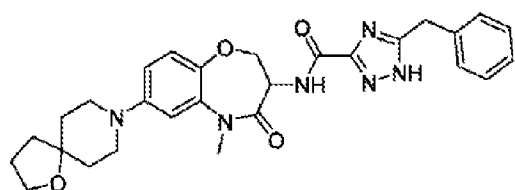
I-5: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5 - tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;

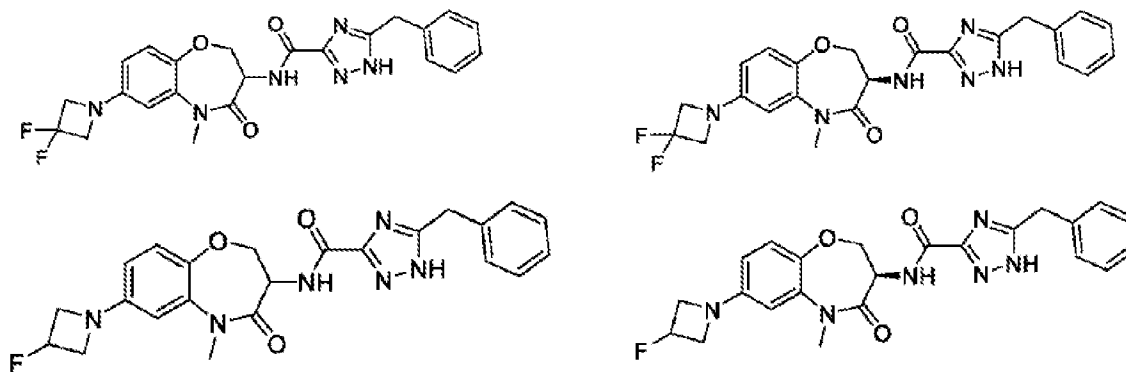
- I-6: N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilizoxazol-3-carboxamidă;
- I-7: N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorbenzil)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 5 I-8: (S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-9: (S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)izoxazol-3-carboxamidă;
- I-10: (S)-5-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 10 I-11: (S)-5-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-12: (S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 15 I-13: N-((3S)-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilizoxazol-3-carboxamidă;
- I-14: (S)-N-(7-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilizoxazol-3-carboxamidă;
- I-15: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 20 I-16: (S)-N-(7-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzil-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-18: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 25 I-19: (S)-5-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(1-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-20: (S)-N-(7-(azetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzil-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-21: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 30 I-22: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-23: (S)-5-benzil-N-(7-(2-benzil-1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- 35 I-24: (S)-5-benzil-N-(7-(2-benzil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-25: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă;
- I-26; (S)-5-benzil-N-(7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă; și
- 40 I-27: (S)-5-benzil-N-(7-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă.

Specii de compuși exemplificative suplimentare avute în vedere de prezenta dezvoltare sunt ilustrate mai jos.









În unele variante de realizare, unul sau mai mulți dintre compuși pot fi incluși într-o compoziție farmaceutică sau într-un medicament, iar în unele realizări compusul sau compușii pot fi sub formă de compus de bază sau o sare acceptabilă farmaceutic, un stereoizomer, un N-oxid, un tautomer, un hidrat, un solvat, un izotop sau un promedicament al acestuia. Compoziția farmaceutică include de obicei cel puțin o componentă suplimentară, alta decât un compus sau compuși dezvoltăți, cum ar fi un excipient acceptabil farmaceutic, un adjuvant, un agent terapeutic suplimentar (descriș în secțiunea următoare) sau orice combinație a acestora.

Excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic pot fi incluși în compozițiile farmaceutice pentru o varietate de scopuri, cum ar fi diluarea unei compoziții farmaceutice pentru livrarea unui subiect, pentru a facilita procesarea formulării, pentru a oferi proprietăți materiale avantajoase formulării, pentru a facilita dispersia dintr-o livrare. dispozitiv, pentru a stabili formularea (de exemplu, antioxidanți sau tamponi), pentru a oferi un gust sau o consistență plăcută sau plăcută la gust formulării sau altele asemenea. Excipienții acceptabili farmaceutic pot include un purtător(i) acceptabil(i) farmaceutic. Exemplele de excipienți includ, dar nu se limitează la: mono-, di- și polizaharide, alcooli de zahăr și alți poliooli, cum ar fi, lactoză, glucoză, rafinoză, melezitoză, lactitol, maltitol, trehaloză, zaharoză, manitol, amidon sau combinații a acestuia; surfactanți, cum ar fi sorbitoli, difosfatidil colină și lecitină; agenți de încărcare; tamponi, cum ar fi tamponi fosfat și citrat; anti-aderenți, cum ar fi stearat de magneziu; lianți, cum ar fi zaharide (inclusiv dizaharide, cum ar fi zaharoza și lactoza), polizaharide (cum ar fi amidonul, celuloza, celuloza microcristalină, eteri de celuloză (cum ar fi hidroxipropil celuloza), gelatina, polimeri sintetici (cum ar fi polivinilpirolidonă, polialchilen glicoli); acoperiri (cum ar fi eteri de celuloză, inclusiv hidroxipropilmetil celuloză, șelac, proteină de porumb zeină și gelatină); ajutoare de eliberare (cum ar fi acoperiri enterice); agenți de dezintegrare (cum ar fi crospovidonă, carboximetil celuloză de sodiu reticulată și amidon glicolat de sodiu); substanțe de umplutură (cum ar fi fosfat de calciu dibazic, grăsimi și uleiuri vegetale, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol, sorbitol, carbonat de calciu și stearat de magneziu); arome și îndulcitori (cum ar fi menta, cireșe, anason, piersici, caise sau lemn dulce, zmeură și vanilie; lubrifianti (cum ar fi minerale, exemplificate prin talc sau silice, grăsimi, exemplificate prin stearina vegetală, stearat de magneziu sau acid stearic); conservanți (cum ar fi antioxidanți exemplificați prin vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitat de retinil și seleniu, aminoacizi, exemplificați prin cisteină și metionină, acid citric și citrat de sodiu, paraben, exemplificați prin metil paraben și propil paraben); coloranți; compresie adjuvanți; agenți de emulsionare; agenți de încapsulare; gume; agenți de granulare și combinații ale acestora.

B. Combinații de agenți terapeutici

Compușii descriși aici pot fi utilizați singuri, în combinație unul cu altul, în compoziții farmaceutice separate, împreună într-o singură compoziție farmaceutică, sau ca adjuvant la, sau în combinație cu, alte terapii stabilite. Compusul sau compușii sau compoziția care cuprinde compusul (sau compușii) pot fi administrate o dată sau în mai multe administrări. În unele exemple de realizare, compușii prezentei invenții pot fi utilizați în combinație cu alți agenți terapeutici utili pentru tulburarea sau starea care este tratată. Acești alți agenți terapeutici pot fi administrați simultan, secvențial în orice ordine, pe aceeași cale de administrare sau pe o cale diferită ca și compușii dezvoltăți în prezent. Pentru administrare secvențială, compusul(ii) și agentul(ii) terapeutic(i) pot fi administrați astfel încât o perioadă de timp efectivă a cel puțin unui compus și agentul terapeutic să se suprapună cu o perioadă de timp efectivă a cel puțin unui alt compus și/sau agent terapeutic. agent. Într-o variantă de realizare exemplificativă a unei combinații care cuprinde patru componente, perioada de timp efectivă a primei componente administrate se poate suprapune cu perioadele de timp efective ale celei de-a doua, a treia și a patra componente, dar perioadele de timp efective ale celei de-a doua, a treia și a patra componente în mod independent se pot suprapune sau nu unul cu celălalt. Într-un alt exemplu de realizare exemplificativ

al unei combinații care cuprinde patru componente, perioada de timp efectivă a primei componente administrate se suprapune cu perioada de timp efectivă a celei de-a doua componente, dar nu cu cea a treia sau a patra; perioada de timp efectivă a celei de-a doua componente se suprapune cu cea a primei și a treia componente; iar perioada de timp efectivă a celei de-a patra componente se suprapune numai cu cea a celei de-a treia componente. În unele exemple de realizare, perioadele de timp efective ale tuturor compuşilor și/sau agenților terapeutici se suprapun între ele.

În unele exemple de realizare, compușii sunt administrați cu un alt agent terapeutic, cum ar fi un analgezic, un antibiotic, un anticoagulant, un anticorp, un agent antiinflamator, un imunosupresor, un agonist guanilat-ciclază-C, un secretagog intestinal, un antiviral, anticancer, antifungic sau o combinație a acestora. Agentul antiinflamator poate fi un steroid sau un agent antiinflamator nesteroidian. În anumite exemple de realizare, agentul antiinflamator nesteroidian este selectat dintre aminosalicilați, inhibitori de ciclooxigenază, diclofenac, etodolac, famotidină, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indometacin, meclofenamat, acid mefenamic, meloxicam, nambumetonă, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetină sau o combinație a acestora. În unele realizări, imunosupresorul este mercaptopurină, un corticosteroid, un agent de alchilare, un inhibitor de calcineurină, un inhibitor de inozin monofosfat dehidrogenază, globulină antilimfocitară, globulină antitimocitară, un anticorp anti-celulă T sau o combinație a acestora. Într-o variantă de realizare, anticorpul este infliximab.

În unele exemple de realizare, compușii prezenți pot fi utilizați cu agenți anti-cancer sau citotoxici. Diverse clase de compuși anti-cancer și anti-neoplazici includ, dar fără a se limita la, agenți de alchilare, antimetaboliți, inhibitori BCL-2, alchiloizi vinca, taxani, antibiotice, enzime, citokine, complecși de coordonare a platinei, inhibitori de proteazom, uree substituie, inhibitori de kinază, hormoni și antagoniști hormonal și agenți de hipometilare, de exemplu inhibitori de DNMT, cum ar fi azacitidina și decitabină. Exemple de agenți de alchilare includ, fără limitare, meclorotamina, ciclofosfamidă, ifosfamidă, melfalan, clorambucil, etilenimine, metilmelamine, alchil sulfonați (de exemplu, busulfan) și carmustină. Exemple de antimetaboliți includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, metotrexat analog al acidului folic; analog de pirimidină fluorouracil, citozină arabinosidă; analogi de purină mercaptopurină, tioguanină și azatioprină. Exemple de alchiloizi vinca includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, vinblastină, vincristină, paclitaxel și colchicină. Exemple de antibiotice includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, actinomicina D, daunorubicina și bleomicina. O enzimă exemplificativă eficientă ca agent anti-neoplazic include L-asparaginaza. Exemple de compuși de coordonare includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, cisplatină și carboplatină. Exemple de hormoni și compuși înrudiți cu hormoni includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, adrenocorticoesteroizi prednison și dexametazonă; inhibitori de aromatază amino glutetimidă, formestan și anastrozol; compuși progestativi hidroxiprogesteron caproat, medroxiprogesteron; și compus anti-estrogen tamoxifen.

Aceștia și alți compuși anti-cancer utili sunt descriși în Merck Index, Ed. a 13-a. (O'Neil M. J. și colab., ed.) Merck Publishing Group (2001) și Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ediția a XII-a, Ed. Brunton L.L., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011).

Printre anticorpul CTLA 4 care pot fi utilizați în combinație cu inhibitorii dezvoltării în prezent este ipilimumab, comercializat ca YERVOY® de Bristol-Myers Squibb.

Alți agenți chimioterapeutici pentru combinație includ agenți imunooncologici, cum ar fi inhibitori ai căii punctului de control, de exemplu, inhibitori PD-1, cum ar fi nivolumab și lambrolizumab, și inhibitori PD-L1, cum ar fi pembrolizumab, MEDI-4736 și MPDL3280A/RG7446. Inhibitorii de puncte de control suplimentari pentru combinarea cu compușii dezvoltării aici includ agenți anti-LAG-3, cum ar fi BMS-986016 (MDX-1408).

Alți agenți chimioterapeutici pentru combinarea cu inhibitorii dezvoltării în prezent includ agenți anti-SLAMF7, cum ar fi anticorpul monoclonal umanizat elotuzumab (BMS-901608), agenți anti-KIR, cum ar fi anticorpul monoclonal anti-KIR lirilumab (BMS-986015) și agenți anti-CD137, cum ar fi anticorpul monoclonal complet uman urelumab (BMS-663513).

De asemenea, compușii dezvoltării în prezent pot fi utilizați în mod avantajos cu terapii CAR-T. Exemple de terapii CAR-T disponibile în prezent sunt axicabtagene ciloleucel și tisagenlecleucel.

Compuși anti-proliferativi suplimentari utili în combinație cu compușii prezentei invenții includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, anticorpi direcționați împotriva receptorilor factorului de creștere (de exemplu, anti-Her2); și citokine cum ar fi interferon- α și interferon- γ , interleukina-2 și GM-CSF.

Agenții chimioterapeutici suplimentari utili în combinație cu compușii prezenți includ inhibitori de proteazom, cum ar fi bortezomib, carfilzomib, marizomib și alții asemenea.

Exemple de inhibitori de kinază care sunt utili în combinație cu compușii dezvoltării în prezent, în special în tratarea bolilor maligne includ: inhibitori Btk, cum ar fi ibrutinib; inhibitori CDK, cum ar fi palbociclib; inhibitori EGFR, cum ar fi afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib și vandetinib; inhibitori Mek, cum ar fi trametinib; inhibitori Raf, cum ar fi dabrafenib, sorafenib și vemurafenib;

inhibitori VEGFR, cum ar fi axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib; inhibitori BCR-Abl, cum ar fi bosutinib, dasatinib, imatinib și nilotinib; Inhibitori FLT-3, cum ar fi gilteritinib și quizartinib, inhibitori ai PI3-kinazei, cum ar fi idelalisib, inhibitori Syk, cum ar fi fostamatinib; și inhibitori JAK, cum ar fi ruxolitinib și fedratinib.

5 În alte realizări, al doilea agent terapeutic poate fi selectat dintre oricare dintre următoarele:

analgezice-morfină, fentanil, hidromorfonă, oxycodonă, codeină, acetaminofen, hidrocodonă, buprenorfină, tramadol, venlafaxină, flupirtină, meperidină, pentazocină, dextromoramidă, dipipanonă; antibiotice-aminoglicozide (de exemplu, amikacină, gentamicină, kanamicină, neomicina, netilmicină, tobramicină și paromicină), carbapeneme (de exemplu, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatină și meropenem), cefalosporine (de exemplu, cefalosporină, cefazofalină, cefazofalin, ex. cefaclor, cefamandol, cefoxitină, cefprozil, cefuroximă, cefixim, cefdinir, cefditoren, cefoperazonă, cefotaximă, cefpodoximă, ceftazidimă, ceftibuten, ceftizoximă, ceftriaxonă, cefepimă și cefobipeptide, telacovan, și cefobiprolecina, telaico, și cefobiprolecina. lincosamide (de exemplu, clindamicină și incomysină), lipopeptide (de exemplu, daptomicină), macrolide (azitromicină, claritromicină, diritromicină, eritromicină, roxitromicină, troleandomicină, teluromicină și splectinomycină), monobactams (de exemplu, aztreonam), nitronam. , furazolidonă și nitrofurantoin), peniciline (de exemplu, amoxicilină, ampicilină, azlocilină, carbenicilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, mezlocilină, meticilină, nafcilină, oxacilină, penicilină G, penicilină V, piperacilină, temocilină și combinație de tincilicarcilina/abinacilină, temocilină, atomocilină, alicilină, atomocilină, atomocilină, azocilină). mpicilină /sulbactam, piperacilină/tazobactam și ticarcilină/clavulanat), polipeptide (de exemplu, bacitracină, colistina și polimixina B), chinolone (de exemplu, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina, acid floxacina, norvexacina , grepafloxacina, sparfloxacina și temafloxacina), sulfonamide (de exemplu, mafenid, sulfonamidochrysoidină, sulfacetamidă, sulfadiazină, sulfadiazină de argint, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimidă, sulfasalazină, sulfizoxazol, trimetoprimxulfazol, trimetoprimxulfazol), (. , demeclociclină, doxiciclină, minociclină, oxitetracilină și tetracilină), compuși antimicobacterieni (de exemplu, clofazimină, dapsonă, capreomicină, cicloserina, etambutol, etionamidă, izoniazidă, pirazinamidă, rifampicină (rifampicină), rifabutină, rifapentină și alții streptomia, cum ar fi closerina, etambutol , fosfomicină, acid fusidic, linezolid, metronidazol, mupirocin, platensimicină, quinuprisin/dalfopristin, rifaximină, tiamfenicol, tigeciclină și timidazol;

anticorpi-anticorpi anti-TNF- α , de exemplu, infliximab (Remicade™), adalimumab, golimumab, certolizumab; anticorpi anti-celule B, de exemplu, rituximab; anticorpi anti-IL-6, de exemplu, tocilizumab; anticorpi anti-IL-1, de exemplu, anakinra; anticorpi anti PD-1 și/sau anti-PD-L1, de ex. nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

anticoagulante-warfarină (Coumadin™), acenocumarol, fenprocumon, atromentin, fenindionă, heparină, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixaban, hirudină, lepirudină, bivalirudină, argatroban, dabigatran, ximelagatran, batroxobin, hementin;

40 agenți antiinflamatori - steroizi, de exemplu, budesonid, agenți antiinflamatori nesteroidieni, de exemplu, aminosalicilați (de exemplu, sulfasalazină, mesalamină, olsalazină și balsalazidă), inhibitori de ciclooxigenază (inhibitori COX-2, cum ar fi rofecoxib, celecoxib), etodolac, famotidină, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indometacin, meclofenamat, acid mefenamic, meloxicam, nambumetonă, naproxen, oxaprozin, piroxicam, salsalat, sulindac, tolmetină;

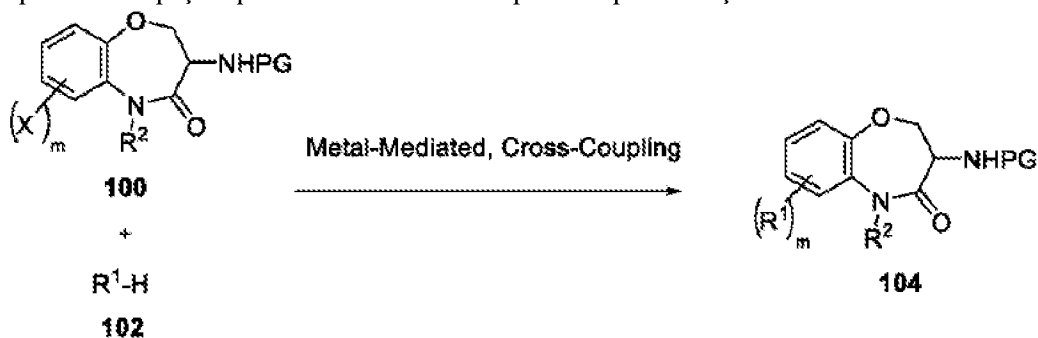
45 imunosupresoare-mercaptapurina, corticosteroizi precum dexametazonă, hidro cortizonul, prednisonul, metilprednisolonul și prednisolonul, agenți alchilanti cum ar fi ciclofosfamidă, inhibitorii calcineurinei cum ar fi ciclosporina, sirolimusul și tacrolimusul, inhibitorii de inozin monofosfat dehidrogenază (IMPDH), cum ar fi micofenolatul, micofenolatul de mofetil și azatioprina și agenții concepuți pentru a suprima imunitatea celulară, lăsând intact răspunsul imunologic umoral al primitorului, inclusiv diverși anticorpi (de exemplu, globulină antilimfocitară (ALG), globulină antitimocitară (ATG), antimonoclonal -anticorpi de celule T (OKT3)) și iradiere. Azatioprina este disponibilă în prezent de la Salix Pharmaceuticals, Inc. sub numele de marcă Azasan; mercaptopurina este disponibilă în prezent de la Gate Pharmaceuticals, Inc. sub numele de marcă Purinethol; prednisonul și prednisolonul sunt disponibile în prezent de la Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolon este disponibil în prezent de la Pfizer; sirolimus (rapamicina) este disponibil în prezent de la Wyeth-Ayerst sub numele de marcă Rapamune; tacrolimus este disponibil în prezent de la Fujisawa sub numele de marcă Prograf; ciclosporina este disponibilă în prezent de la Novartis sub numele de marcă Sandimmune și Abbott sub numele de marcă Gengraf; Inhibitorii IMPDH, cum ar fi micofenolatul de mofetil și acidul micofenolic, sunt disponibili în prezent de la Roche sub numele de marcă Cellcept și Novartis sub numele

de marcă Myfortic; azatioprina este disponibilă în prezent de la Glaxo Smith Kline sub numele de marcă Imuran; și anticorpilor sunt disponibili în prezent de la Ortho Biotech sub numele de marcă Orthoclone, Novartis sub numele de marcă Simulect (basiliximab) și Roche sub numele de marcă Zenapax (daclizumab); și agoniști ai receptorului guanilat-ciclază-C sau secretagogi intestinali, de exemplu linaclotida, vânduți sub denumirea de Linzess.

Acești diferiți agenți pot fi utilizați în conformitate cu dozele lor standard sau obișnuite, așa cum se specifică în informațiile de prescriere care însoțesc formele disponibile comercial ale medicamentelor (a se vedea, de asemenea, informațiile de prescriere din Ediția 2006 a Referinței The Physician's Desk).

III. Metode de obținere a compușilor

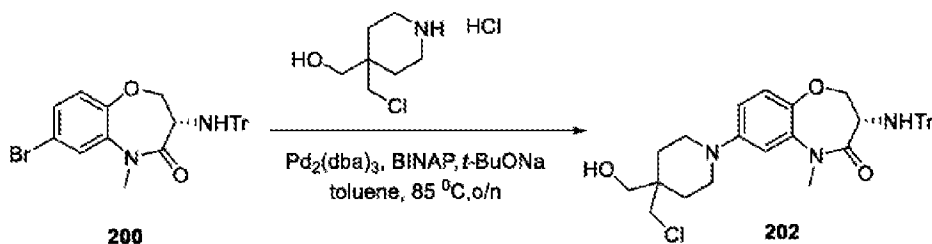
Compușii dezvăluiți pot fi preparați prin orice metodă sintetică acceptabilă, așa cum va fi înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu, cu beneficiul prezentei dezvăluiri. O metodă adecvată este exemplificată mai jos, așa cum este ilustrat pentru compuși specifici din exemple. Un exemplu de metodă de preparare a compușilor poate include următoarea primă etapă de reacție conform Schemei 1.



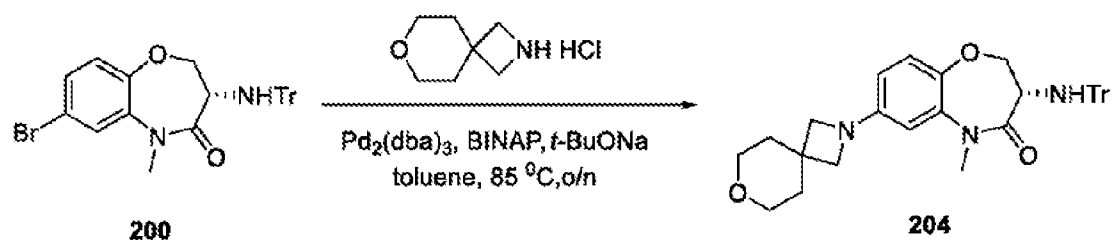
Schema I

Cu referire la Schema 1, compusul de pornire 100 reacționează cu un R^1 - care conține reactiv 102 utilizând condiții adecvate de cuplare încrucișată mediată de metal pentru a furniza R^1 funcțional cu produsul 104. X este o grupare adecvată pentru cuplarea încrucișată mediată de metal, cum ar fi un halogen sau o grupare triflat și PG este o grupare protectoare amină, care poate fi selectată dintre, dar nu se limitează la, un 9-fluorenilmetoxycarbonil ("Fmoc") o grupare t-butiloxycarbonil ("Boc"), o grupare tritil ("Tr"), o grupare aliloxycarbonil ("Alloc"), o grupare benziloxycarbonil („Cbz”) și altele asemenea. În unele exemple de realizare, condițiile de cuplare încrucișată mediate de metal cuprind utilizarea unui catalizator de metal tranzițional, cum ar fi un catalizator Pd(0) (de exemplu, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ și similar) în combinație cu o componentă ligand, cum ar fi un ligand capabil să genereze Pd(II) din catalizatorul Pd(0) (de exemplu, un ligand BINAP, un ligand BINOL și altele asemenea), o bază (de exemplu, *t*-BuONa), și un solvent. În unele exemple de realizare, etapa de cuplare încrucișată implică încălzirea amestecului de reacție la o temperatură adecvată (de exemplu, 60 °C sau mai mare, cum ar fi 70 °C până la 140 °C, sau 80 °C până la 120 °C sau 85 °C până la 100 °C).

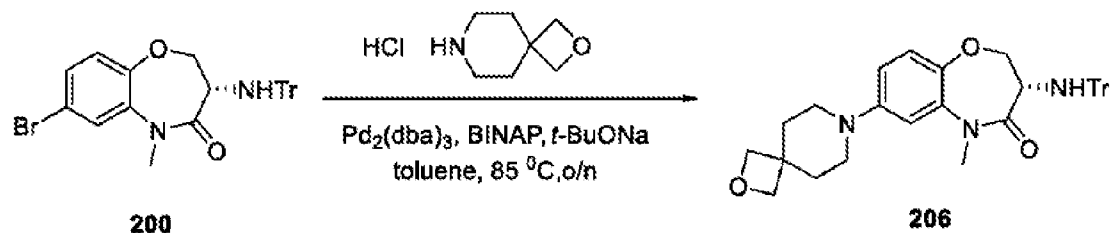
Exemple reprezentative ale metodei prezentate în Schema 1 sunt furnizate mai jos în Schemele 2A-2G.



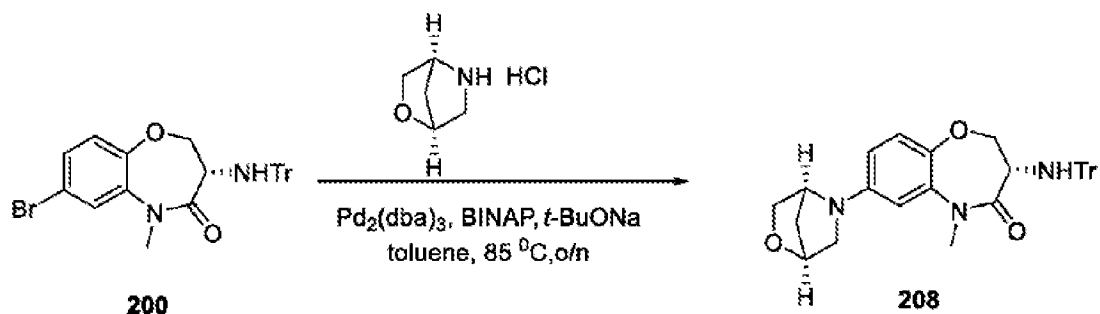
Schema 2A



Schema 2B

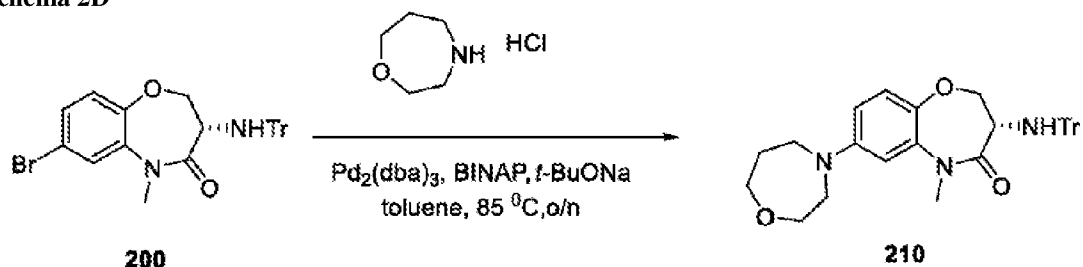


Schema 2B

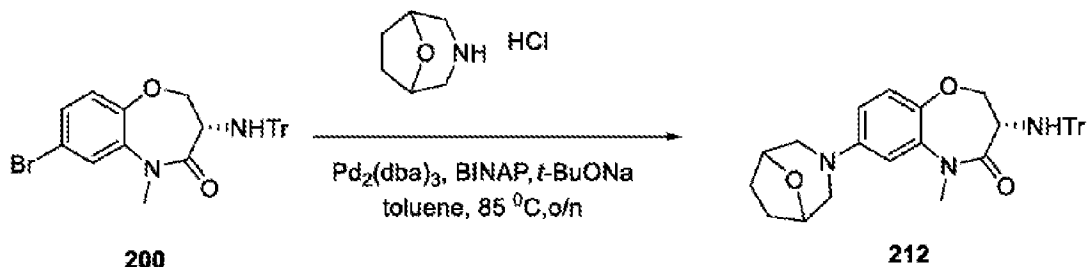


5

Schema 2D

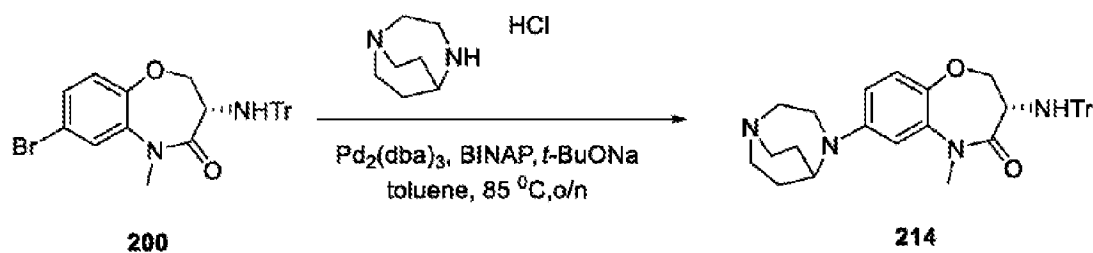


Schema 2E



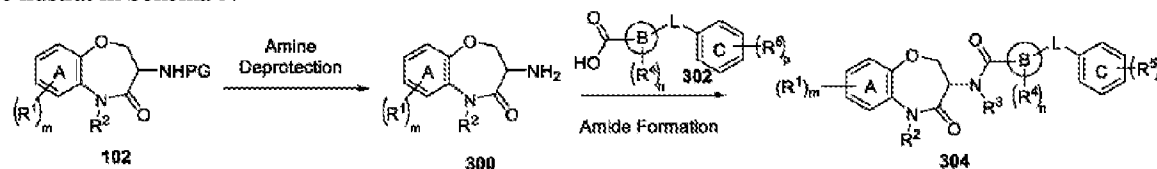
10

Schema 2F



Schema 2G

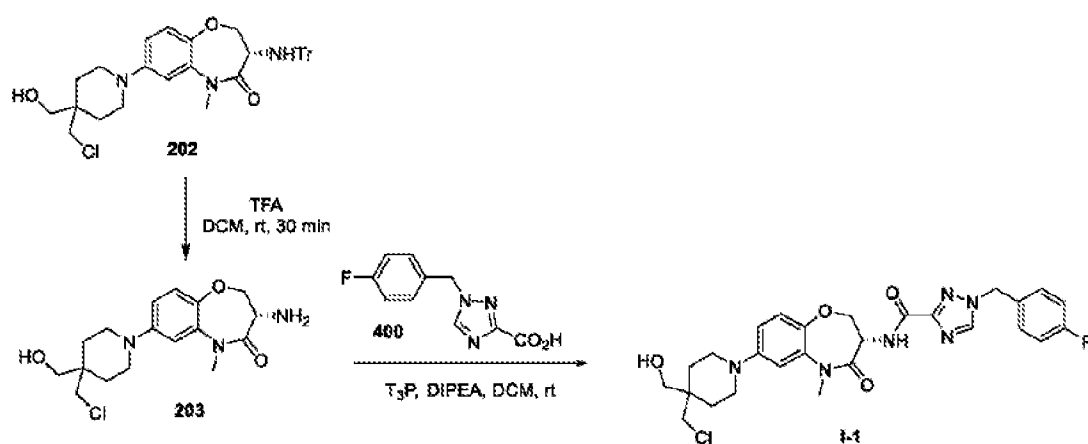
Exemplele de realizare ale metodei de producere a compușilor pot cuprinde în plus etape suplimentare utilizate pentru a transforma R^1 – produsul funcționalizat 104 în compuși doriți în scopul prezentei dezvăluiri. În unele exemple de realizare, aceste etape suplimentare pot include o primă etapă de deprotezare pentru a furniza compusul aminic 300. Compusul aminic 300 este apoi transformat în compusul amidic 304 prin reacția compusului aminic cu un partener de cuplare acid adecvat 302, așa cum este ilustrat în Schema 3.



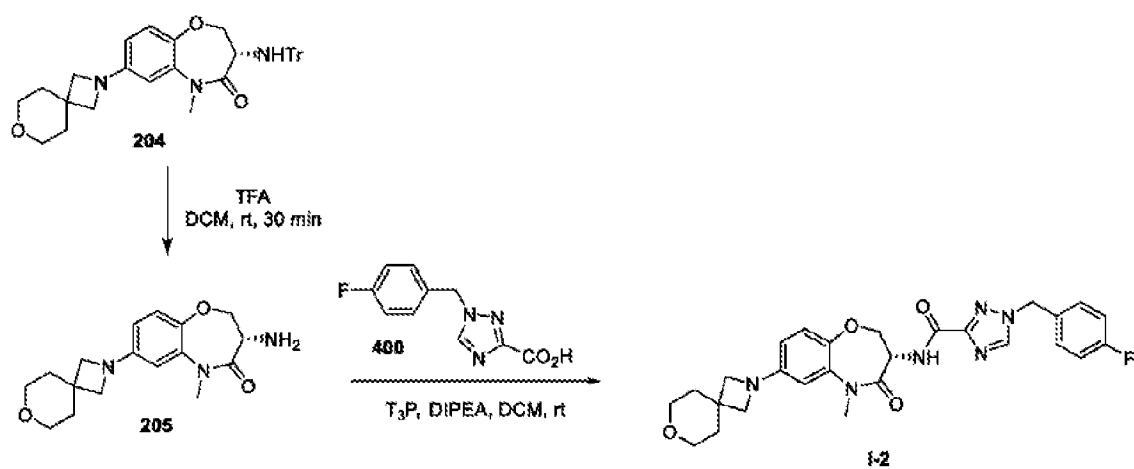
Schema 3

Cu referire la Schema 3, deproteizarea poate implica utilizarea oricărui reactiv adecvat capabil să îndepărteze o grupare protectoare amină („PG”) așa cum se arată în Schemele 1 și 3). În unele exemple de realizare, un acid este utilizat în etapa de deprotezare, cum ar fi TFA. În alte variante de realizare suplimentare, o bază poate fi utilizată în etapa de deprotezare, cum ar fi piperidină. Alți acizi și baze adecvate pentru deprotezare sunt ușor recunoscuți de specialiștii în domeniu, cu beneficiul prezentei dezvăluiri. Etapa de formare a amidei poate fi efectuată utilizând reactivi capabili să faciliteze formarea amidei între amina liberă a compusului aminic 300 și gruparea funcțională acidă a partenerului de cuplare acidă 302. Partenerii de cuplare potriviți pot fi sintetizați utilizând metode recunoscute de cei cu calificare obișnuită în domeniu, cu beneficiul prezentei dezvăluiri, sau pot fi achiziționați din surse comerciale. În unele exemple de realizare, anhidrida propilfosonică poate fi utilizată în combinație cu o bază, cum ar fi diizopropiletilamina pentru formarea amidei; cu toate acestea, pot fi utilizați alți reactivi, cum ar fi 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminu hexafluorofosfat, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfat, 2-(6-clor-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilaminu hexafluorofosfat, 1-hidroxibenzotriazol, diciclohexilcarbodiimidă, diizopropilcarbodiimidă, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă·HCl, benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino-1-iloxamino)-fosfooroxilamino-fluoxi)-fosfometilamino-1-fluorofosfat irolidino- hexafluorofosfat de fosfoniu, hexafluorofosfat de bromo-tripiroolidino-fosfoniu și altele asemenea, în combinație cu di-izopropiletil amină, izopropil amină și altele asemenea. De asemenea, este utilizat un solvent adecvat, cum ar fi diclormetanul („DCM”).

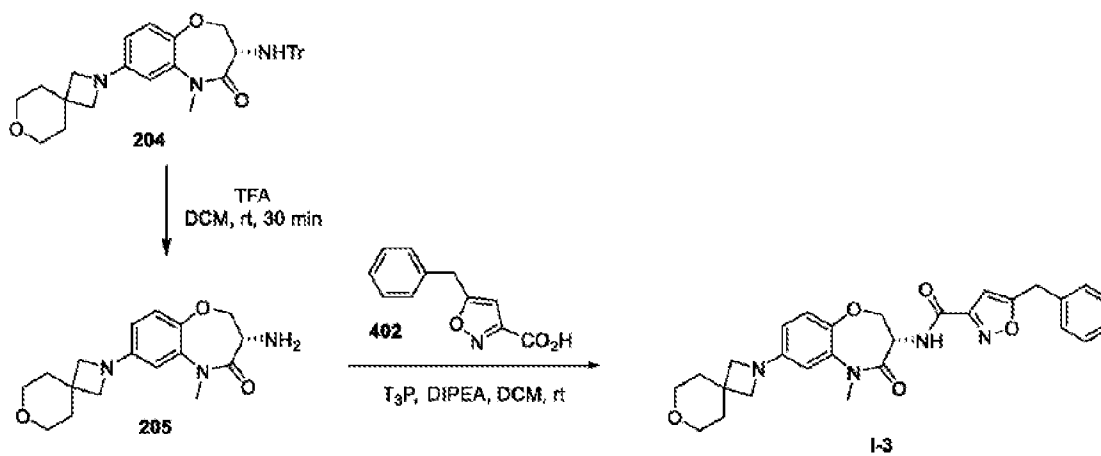
Exemple reprezentative ale etapelor metodei prezentate în Schema 3 sunt furnizate mai jos în Schemele 4A-4N.



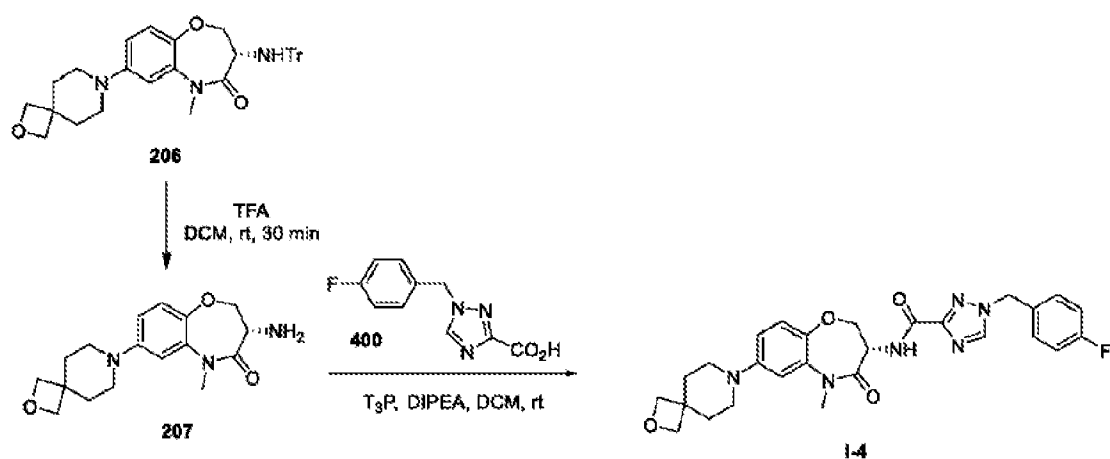
Schema 4A



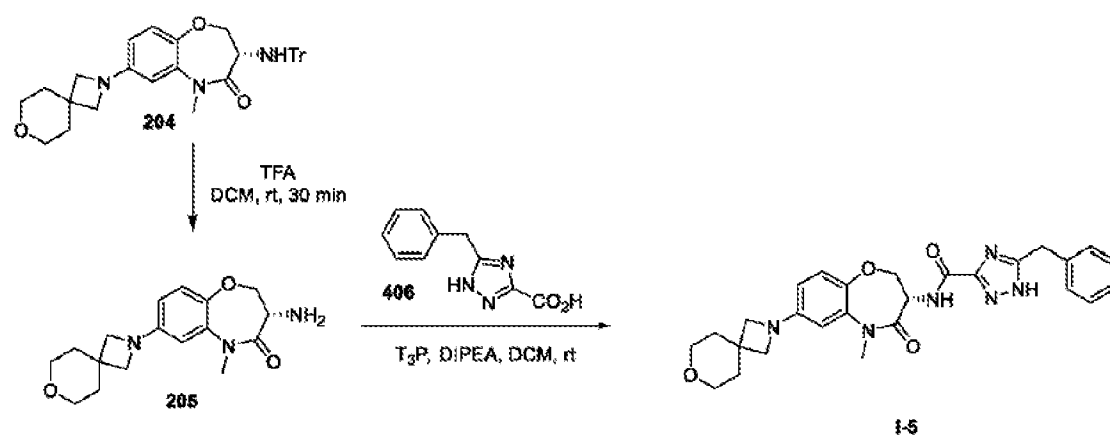
Schema 4B



Schema 4C

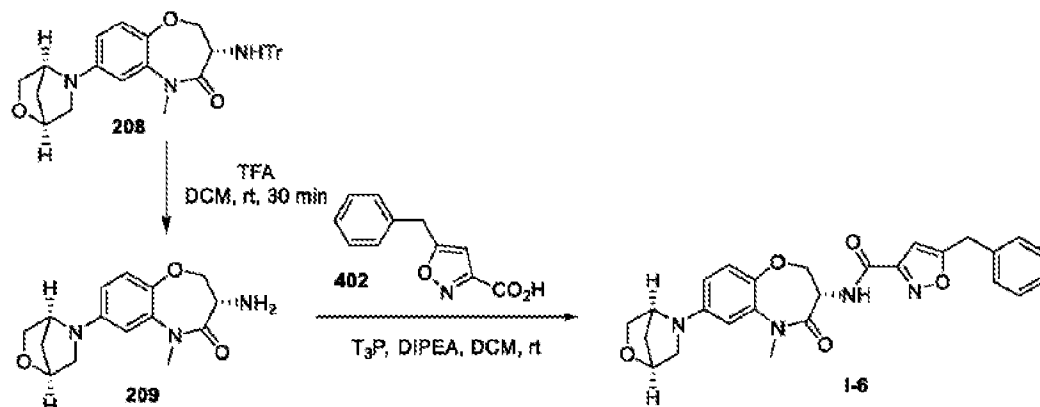


Schema 4D

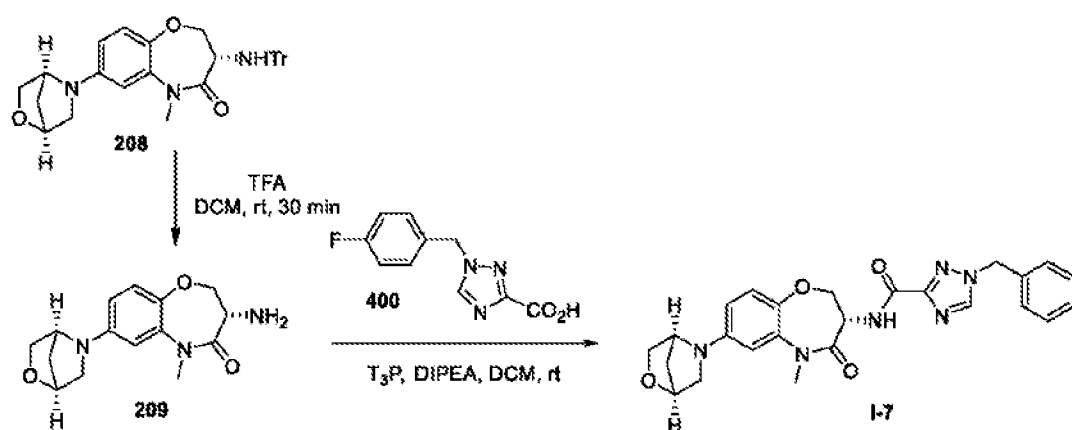


Schema 4E

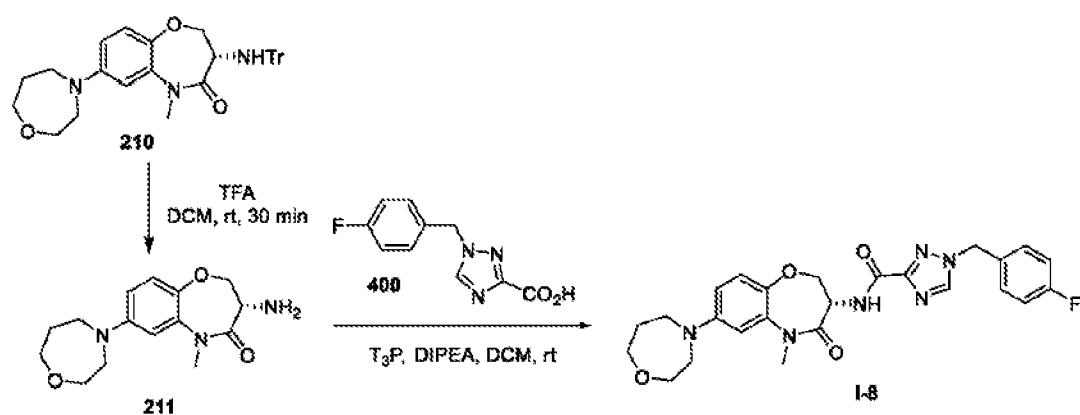
5



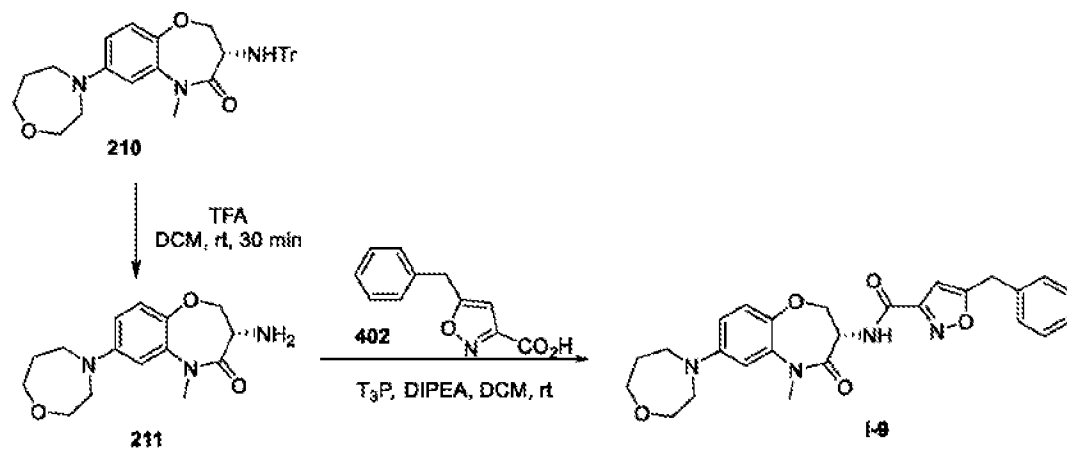
Schema 4F



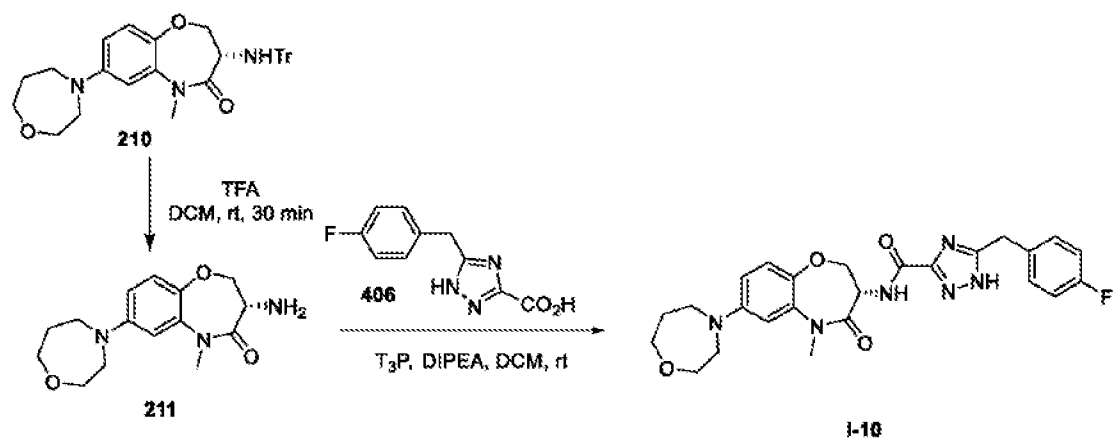
Schema 4G



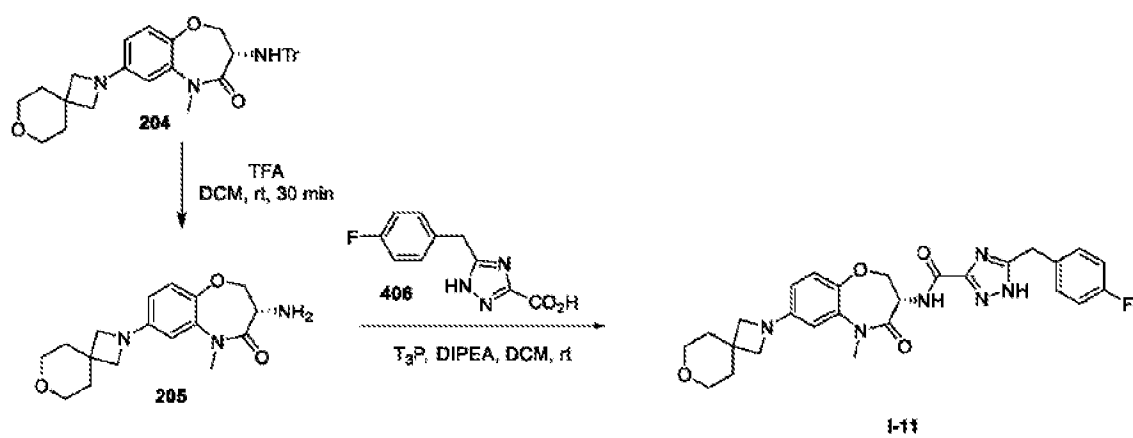
Schema 4H



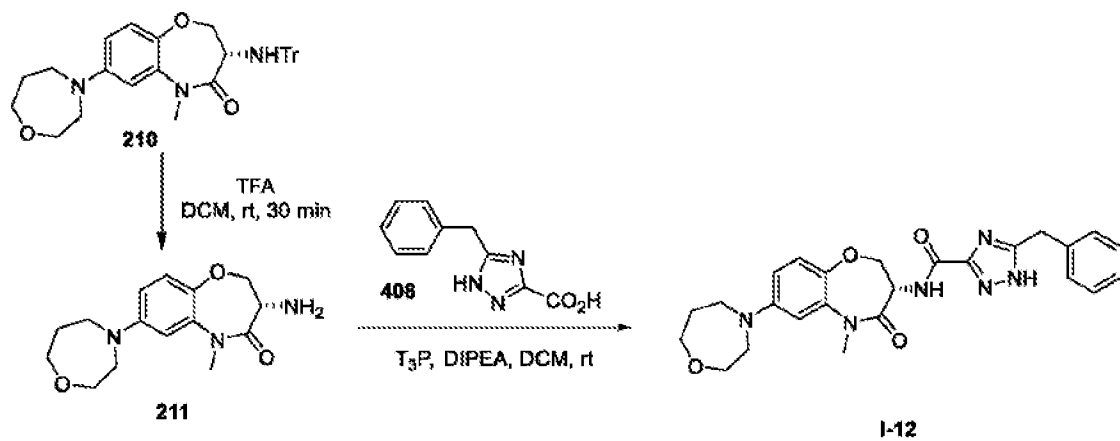
Schema 4I



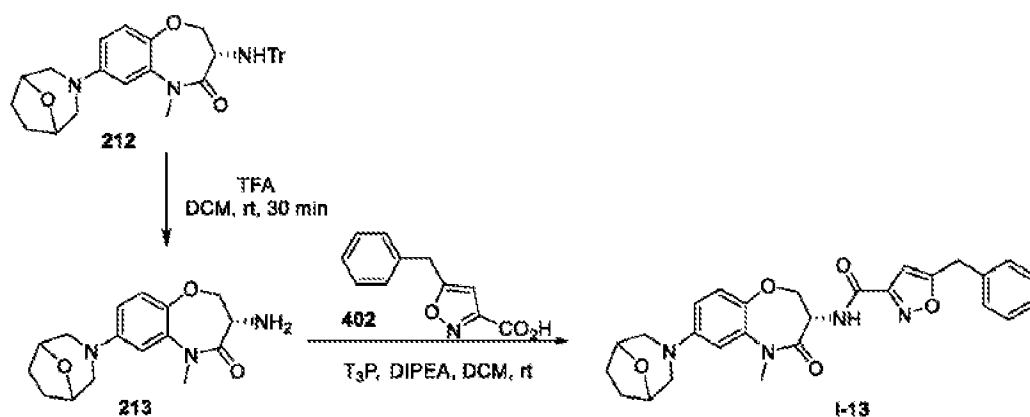
Schema 4J



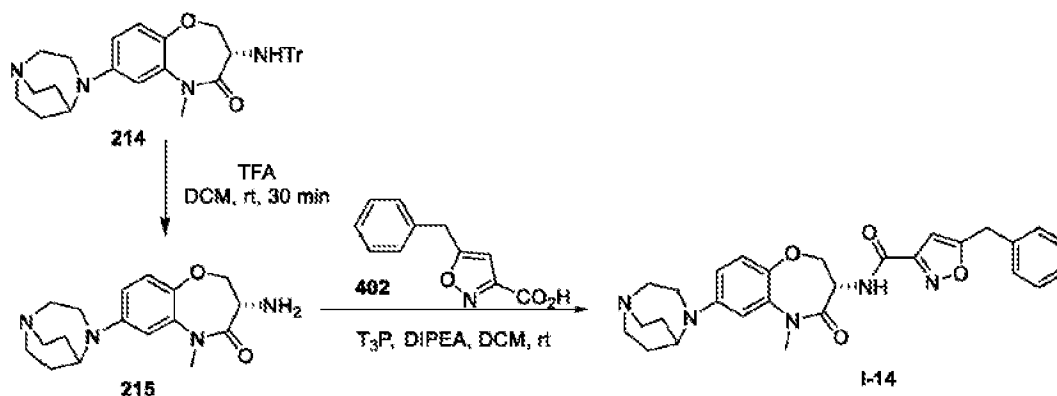
Schema 4K



Schema 4L



Schema 4M



Schema 4N

Cu referire la Schemele 4A-4N de mai sus, partenerul de cuplare acidă poate fi realizat utilizând următoarea procedură: O soluție de 5-benzilizoxazol-3-carboxilat de etil este distribuită într-o soluție de NaOH în MeOH și apă. După ce a stat un timp adecvat la 20°C, solventul este îndepărtat *in vacuo*. Reziduul este acidulat cu HCl diluat și apoi extras cu EtOAc. Faza organică este spălată cu apă și saramură saturată și uscată pe sulfat de sodiu, urmată de evaporare *in vacuo*. Ceilalți parteneri de cuplare acidă descriși în Schemele 4A-4N pot fi obținuți folosind o metodă similară pornind cu o materie primă adecvată (de exemplu, 5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilat de etil, 1-benzil de etil). 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilat și versiuni fluorurate ale acestuia).

IV. Metode de utilizare a compușilor

A. Boli/Tulburări

Toate referințele de aici la metode de tratament prin terapie sau chirurgie sau metode de diagnosticare *in vivo* sunt pentru a fi interpretate ca referințe pentru compuși, compoziții farmaceutice și medicamente ale prezentei invenții pentru utilizare în acele metode.

Compușii dezvăluiți, precum și combinațiile și/sau compozițiile farmaceutice ale acestora, pot fi utilizați pentru a inhiba o kinază RIP1 prin punerea în contact a kinazei fie *in vivo*, fie *ex vivo*, cu un compus sau compuși din prezenta dezvăluire, sau o compoziție care cuprinde un compus sau compuși din prezenta dezvăluire. Compusul sau compușii dezvăluiți sau compozițiile care cuprind un compus sau compuși dezvăluiți pot fi de asemenea utilizate pentru a ameliora, trata sau preveni o varietate de boli și/sau tulburări. În concretizări particulare, compusul dezvăluit, combinațiile de compuși dezvăluiți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea stărilor în care inhibarea RIP1 sau o cale care implică RIP1 este utilă terapeutic. În unele realizări, compușii inhibă direct activitatea kinazei RIP1. În anumite exemple de realizare, compușii dezvăluiți sunt utili pentru tratarea bolilor autoimune, afecțiunilor inflamatorii, bolilor cardiovasculare, afecțiunilor nervoase, afecțiunilor neurodegenerative, afecțiunilor alergice, afecțiunilor respiratorii, bolilor renale, cancerelor, stărilor ischemice, deficiențelor eritrocitelor, leziunilor pulmonare și cerebrale (de ex., induse de ischemie-reperfuzie sau cisplatină și/sau accident cerebrovascular) și infecții bacteriene și virale.

În unele exemple de realizare, compusul dezvăluit, combinațiile de compuși dezvăluiți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utilizate pentru a trata sau preveni bolile alergice, scleroza laterală amiotrofică (ALS), atrofia musculară spinală, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă,

diabetul zaharat de tip I, boală inflamatorie intestinală, ciroză biliară, uveită, scleroză multiplă, boala Crohn, colită ulceroasă, pemfigoid bulos, sarcoidoză, psoriazis, miozită autoimună, granulomatoză Wegener, ihtioză, oftalmiopatie Graves sau astm.

Compusul dezvăluit, combinațiile de compuși dezvăluiți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi, de asemenea, utile pentru tratarea tulburărilor de reglare imună legate de respingerea măduvei osoase sau de transplant de organe sau boala grefă contra gazdă. Exemple de tulburări inflamatorii și de reglare imună care pot fi tratate cu compuși (sau compoziții farmaceutice sau combinații ale acestora) includ, dar nu se limitează la, transplantul de organe sau țesuturi, boli grefă contra gazdă cauzate de transplant, sindroame autoimune inclusiv artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, tiroidita Hashimoto, scleroza multiplă, scleroza sistemică, sindromul de răspuns inflamator sistemic, miastenia gravis, diabetul de tip I, uveita, uveita posterioară, encefalomielite alergică, bolile glomerulonefrice post-infecțioase și autoimune postinfecțioase, ulonefrită, boli inflamatorii și hiperproliferative ale pielii, psoriazis, dermatită atopică, dermatită de contact, dermatită eczematosă, dermatită seboreică, lichen plan, pemfigus, pemfigoid bulos, epidermoliza buloasă, urticarie, angioedem, vasculită, eritema, eritema, alopecinofilă, apariție cutanată, keratoconjunctivită, conjunctivită primară, uveită asociată cu boala Behcet, keratită, keratită herpetică, corneă conică, distrofie epitelială corneă, leucom corneean, pemfigus ocular, ulcer Mooren, sclerită, alergii Graves, optalmopathy-sindrom, polli-haidoscorada, alergii gies, boală obstructivă reversibilă a căilor respiratorii, astm bronșic, astm alergic, astm intrinsec, astm extrinsec, astm de praf, astm cronic sau inveterat, astm bronșic tardiv și hiperreactivitate a căilor respiratorii, bronșită, ulcere gastrice, leziuni vasculare cauzate de boli ischemice și boli trombo-intestinale, leziuni ischemice-reperfuzie, boli inflamatorii intestinale, enterocolită necrozantă, leziuni intestinale asociate cu arsuri termice, boli celiace, proctită, gastroenterită eozinofilă, mastocitoză, boala Crohn, colită ulcerativă, migrenă, rinită, eczemată-sindromică bună, hematită-sindromică sindrom uremic, nefropatie diabetica, miozita multiplă, sindrom Guillain-Barre, boala Meniere, polinevrita, nevrita multiplă, mononevrita, radiculopatie, hipertiroidism, boala Basedow, aplazia eritrocitară pură, anemie aplazică, anemie hipoplazică, trombocitopenia idiopatică, hemopurii imuna și autoimuna, agranulocitoză, anemie pernicioasă, anemie megaloblastică, anerytroplazie, osteoporoză, sarcoidoză, fibrom pulmonar, pneumonie interstițială idiopatică, dermatomiozită, leucoderma vulgară, ihtioză vulgară, sensibilitate fotoalergică, limfom cu celule T cutanate, limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu celule T, leucodermie, leucodermie, leucodermie. drome, poliarterita nodoasă, miocardoză sau infarct miocardic, sclerodermie (inclusiv sclerodermia sistemică), sindrom antifosfolipidic, granulom Wegener, sindrom Sjögren, adipoză, fascită eozinofilă, leziuni ale gingiilor, parodontiu, os alveolar, substanță osseală a masculină a osului prin prevenirea epilării sau asigurarea germinării părului și/sau promovarea generării și creșterii părului, distrofie musculară, piodermie și sindromul Sezary, boala Addison, leziuni de reperfuzie a organelor care apar la conservare, transplant sau boală ischemică, șoc de endotoxine, colită pseudomembranoasă, colită cauzată de medicamente sau radiații, insuficiență renală acută ischemică, insuficiență renală cronică, toxinoză cauzată de oxigen pulmonar sau de medicamente, cancer pulmonar, emfizem pulmonar, cataractă, sideroză, retinită pigmentară, degenerare retiniană, deslipire de retină, degenerare maculară senilă, cicatrici vitroase, arsuri alcaline ale corneei, dermatită eritem multiformă, dermatită liniară IgA baloasă și dermatită de ciment, gingivită, parodontită, sepsis, pancreatită, boli cauzate de poluarea mediului, îmbătrânire, carcinogenă, metastaze de carcinom și hipobaropatie, boală cauzată de histamină sau eliberare de leukotrienă-C4, boala Behcet, hepatită autoimună, ciroză biliară primară, colangită sclerozantă, rezecție hepatică parțială, necroză hepatică acută, necroză cauzată de toxină, hepatită virală, șoc sau anoxie, hepatită cu virus B, non-A/non-B hepatită, ciroză, boală hepatică alcoolică, inclusiv ciroză alcoolică, steatohepatită alcoolică, steatohepatită nealcoolică (NASH), boli hepatobiliare autoimune, toxicitate acetaminofen, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică, insuficiență hepatică fulminantă, insuficiență hepatică cu debut tardiv, insuficiență hepatică „acută-pe-cronică”, boli renale cronice, leziuni/leziuni renale (cauzate, de exemplu, de nefrită, transplant renal, intervenții chirurgicale, administrare de medicamente nefrotice, leziune renală acută), creșterea efectului chimioterapeutic, infecție cu citomegalovirus, infecție cu HCMV, SIDA, cancer, demență senilă, boala Parkinson, traumatisme sau infecție bacteriană cronică.

În anumite variante de realizare, prezenții compuși sunt utili pentru tratarea durerii nervoase, incluzând durerea neuropatică și durerea indusă de inflamație.

În anumite variante de realizare, compușii sunt utili pentru tratarea sindromului febril asociat cu enzima de conversie a interleukinei-1, sindromul periodic asociat receptorului factorului de necroză tumorală, sindromul deficienței NEMO, deficiența HOIL-1, sindromul de deficiență a complexului de ansamblu linear al lanțului de ubiquitină, stocarea lizozomală boli (de exemplu, boala Gaucher, gangliozidoza GM2, alfa-manozoza, aspartilglucosaminurie, boală de stocare a esterului colesterol,

deficiență cronică de hexosaminidază A, cistinoză, boala Danon, boala Fabry, boala Farber, fucozidoză, galactosialidoză, gangliozidoză GM1, mucopolizaharidoză, boala de depozitare a acidului sialic liber infantil, boala juvenilă de hexosaminidază A, deficiență a acidului Krabbedeza A deficiență, leucodistrofie metacromatică, tulburări de mucopolizaharidoze, deficiență multiplă de sulfatază, boala Niemann-Pick, lipofuscinoze ceroid neuronale, boala Pompe, picnodisostoza, boala Sandhoff, boala Schindler, boala de depozitare a acidului sialic, boala Tay-Sach și boala Wolman).

În anumite exemple de realizare, compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltati sau compozițiile farmaceutice ale acestora sunt utile pentru tratarea și/sau prevenirea artritei reumatoide, artritei psoriazice, osteoartritei, lupusului eritematos sistemic, nefrita lupusului, anchilozantei, spondiloziei multiple, osteoporosis, sistemic scleroză, psoriazis, în special psoriazis pustular, diabet de tip I, diabet de tip II, boală inflamatorie intestinală (boala Crohn și colită ulcerosă), hiperimunoglobulinemie și sindrom de febră periodică, sindroame periodice asociate criopirinei, sindrom Schnitzler, artropatie sistemică juvenilă, artropatie sistemică a adulților debut boala Still, gută, crize de gută, pseudogută, sindrom sapho, boala Castleman, sepsis, accident vascular cerebral, ateroscleroză, boala celiacă, DIRA (deficit de antagonist al receptorului IL-1), boala Alzheimer, boala Huntington sau boala Parkinson.

Bolile proliferative care pot fi tratate prin compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltati sau compozițiile farmaceutice ale acestora includ tumori benigne sau maligne, tumori solide, carcinom de creier, rinichi, ficat, glandă suprarenală, vezică urinară, sân, stomac, tumori gastrice, ovare, colon, rect, prostată, pancreas, plămân, vagin, col uterin, testicul, tract genito-urinar, esofag, laringe, piele, os sau tiroidă, sarcom, glioblastoame, neuroblastoame, mielom multiplu, cancer gastrointestinal, în special carcinom de colon sau adenom colorectal, o tumoră a gâtului și a capului, o hiperproliferare epidermică, psoriazis, hiperplazie de prostată, o neoplazie, o neoplazie cu caracter epitelial, adenom, adenocarcinom, keratoacantom, carcinom epidermoid, carcinom cu celule mari, carcinom pulmonar fără celule mici, limfom Hodgkins și Non-Hodgkin, un carcinom mamar, carcinom folicular, carcinom nediferențiat, carcinom papilar, seminom, melanom, tulburări determinate de IL-1, o tulburare determinată de MyD88 (cum ar fi limfomul difuz ABC cu celule B mari (DLBCL), Waldenstrom macroglobulinemia Limfom Hodgkin, limfom cutanat primar cu celule-T sau leucemie limfocitară cronică), mielom multiplu monocit sau indolent, sau afecțiuni hematologice maligne (inclusiv leucemie, leucemie mieloidă acută (AML), DLBCL, ABC DLBCL, limfom limfocitar cronic (CLL), leucemie limfocitară cronică (LMA), limfom primar de efuziune, limfom Burkitt limfom/eucemie, leucemie limfocitară acută, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitic, sindroame mielodisplazice (MDS), mielofibroza, policitemie vera, sarcom Kaposi, Waldenstrom macroglobulinemia (WM), limfom splenic zonă marginală, mieloma multiplu, plasmacitom, limfom intravascular cu celule B mari). În special, compușii dezvoltati în prezent sunt utili în tratarea afecțiunilor maligne rezistente la medicamente, cum ar fi cele rezistente la inhibitorii JAK afecțiuni maligne rezistente la ibrutinib, incluzând afecțiuni maligne hematologice rezistente la ibrutinib, cum ar fi CLL rezistent la ibrutinib și macroglobulinemia Waldenstrom rezistentă la ibrutinib.

Exemple de tulburări alergice care pot fi tratate folosind compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltati sau compozițiile farmaceutice ale acestora includ, dar nu se limitează la, astmul (de exemplu astm bronșic atopic, astm alergic, astm bronșic atopic mediat de IgE, astm non-atopic, astm bronșic, astm non-alergic, astm esențial, astm adevărat, astm intrinsec cauzat de tulburări fiziopatologice, astm esențial de cauză necunoscută sau neaparentă, astm emfizematos, astm indus de efort, astm indus de emoții, astm extrinsec cauzat de factori de mediu, astm indus de aer rece, astm profesional, astm infecțios cauzat sau asociat cu infecții bacteriene, fungice, protozoare sau virale, astm incipient, sindromul sugarului sugar, bronșiolita, astm varianta tusei sau astm indus de medicamente), aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), rinită alergică, rinită alergică perenă, rinită vasomotorie, picurare postnazală, sinuzită purulentă sau nepurulentă, sinuzită acută sau cronică și etmoidă, sinuzită frontală, maxilară sau sfenoidă.

Ca un alt exemplu, artrita reumatoidă (RA) are ca rezultat umflarea, durerea, pierderea mișcării și sensibilitatea articulațiilor țintă în întregul corp. RA se caracterizează prin inflamație cronică a sinoviei, care este dens aglomerată cu limfocite. Membrana sinovială, care are de obicei un strat de celule groase, devine intens celulară și ia o formă similară cu țesutul limfoid, incluzând celule dendritice, celule T-, B- și NK, macrofage și grupuri de celule plasmice. Acest proces, precum și o multitudine de mecanisme imunopatologice, inclusiv formarea de complexe antigen-imunoglobulină, duc în cele din urmă la distrugerea integrității articulației, ducând la deformare, pierderea permanentă a funcției și/sau eroziunea osoasă la sau în apropierea articulației. Compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltati sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utilizate pentru a trata, ameliora sau preveni oricare, mai multe sau toate aceste simptome ale RA. Astfel, în contextul RA, se consideră că compușii oferă beneficii terapeutice atunci când se obține o reducere sau ameliorare a oricăruia dintre simptomele asociate în mod

obișnuit cu RA, indiferent dacă tratamentul are ca rezultat un tratament concomitent al RA subiacentă și/sau o reducere a cantității de factor reumatoid circulant ("RF").

Colegiul American de Reumatologie (ACR) a dezvoltat criteriile pentru definirea îmbunătățirii și remisiunii clinice în PR. Odată cu acest parametru, ACR20 (criteriile ACR pentru o îmbunătățire clinică de 20%) necesită o îmbunătățire cu 20% a numărului articulațiilor sensibile și umflate, precum și o îmbunătățire cu 20% a 3 din următorii 5 parametri: evaluarea globală a pacientului, evaluarea globală a medicului, evaluarea pacientului a durerii, gradul de dizabilitate și nivelul reactantului de fază acută. Aceste criterii au fost extinse pentru îmbunătățirea cu 50% și 70% în ACR50 și, respectiv, ACR70. Alte criterii includ criteriile lui Pauli și progresia radiografică (de ex. Scor ascutit).

În unele realizări, beneficiul terapeutic la pacienții care suferă de RA este atins atunci când pacientul prezintă un ACR20. În realizări specifice, pot fi realizate îmbunătățiri ACR ale ACRC50 sau chiar ACR70.

B. Formulări și administrare

Compozițiile farmaceutice cuprinzând unul sau mai mulți compuși activi ai invenției pot fi fabricate prin orice metodă adecvată, cum ar fi procedeele de amestecare, dizolvare, granulare, fabricare drajeuri, levigare, emulsionare, încapsulare, captare sau liofilizare. Compozițiile farmaceutice pot fi formulate utilizând unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere fiziologic (de exemplu, diluanți, purtători sau auxiliari), unul sau mai mulți adjuvanți sau combinații ale acestora pentru a furniza preparate care pot fi utilizate farmaceutic.

Compușii activi pot fi formulați în compozițiile farmaceutice *in sine*, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic, un stereoisomer, un N-oxid, un tautomer, un hidrat, un solvat, un izotop sau un promedicament al acestuia. De obicei, astfel de săruri sunt mai solubile în soluții apoase decât acizii și bazele libere corespunzătoare, dar se pot forma și săruri având o solubilitate mai mică decât acizii și bazele libere corespunzătoare.

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot lua o formă adecvată pentru aproape orice mod de administrare, incluzând, de exemplu, topică, oculară, orală, bucală, sistemică, nazală, injectare, cum ar fi i.v. sau i.p., transdermic, rectal, vaginal, etc., sau o formă adecvată pentru administrare prin inhalare sau insuflare.

Pentru administrare locală, compusul(ii) activ(i), sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, N-oxid, tautomer, hidrat, solvat, izotop sau promedicament pot fi formulați ca soluții, geluri, unguente, creme, suspensii etc. cunoscut în domeniu.

Formulările sistemice le includ pe cele concepute pentru administrare prin injecție, de exemplu, injecție subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intratecală sau intraperitoneală, precum și cele concepute pentru administrare transdermică, transmucoasă orală sau pulmonară.

Preparatele injectabile utile includ suspensii sterile, soluții sau emulsii de compus(i) activ(i) în vehicule apoase sau uleioase. Compozițiile farmaceutice pot conține, de asemenea, agenți de formulare, cum ar fi agent de suspendare, stabilizare și/sau dispersare. Formulările pentru injecție pot fi prezentate în formă de dozare unitară, de exemplu, în fiole sau în recipiente cu doze multiple, și pot conține conservanți adăugați.

Alternativ, formularea injectabilă poate fi furnizată sub formă de pulbere pentru reconstituire cu un vehicul adecvat, incluzând, dar fără a se limita la, apă sterilă, apirogenă, tampon, soluție de dextroză, etc., înainte de utilizare. În acest scop, compușii activi pot fi uscați prin orice tehnică cunoscută în domeniu, cum ar fi liofilizarea, și reconstituiți înainte de utilizare.

Pentru administrarea transmucoasă, în formulare se utilizează penetranți adecvați barierei de permeat. Astfel de penetranți sunt cunoscuți în domeniu.

Pentru administrare orală, compozițiile farmaceutice pot lua forma, de exemplu, pastile, tablete sau capsule preparate prin mijloace convenționale cu excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi: agenți de legare (de exemplu, amidon de porumb pregelatinizat, polivinilpirolidonă sau hidroxipropil metilceluloză); substanțe de umplutură (de exemplu, lactoză, celuloză microcristalină sau fosfat acid de calciu); lubrifianți (de exemplu, stearat de magneziu, talc sau silice); dezintegranti (de exemplu, amidon de cartofi sau amidon glicolat de sodiu); și/sau agenți de umectare (de exemplu, laurii sulfat de sodiu). Tabletele pot fi acoperite prin metode bine cunoscute în domeniu cu, de exemplu, zaharuri, filme sau acoperiri enterice.

Preparatele lichide pentru administrare orală pot lua forma, de exemplu, de elixiruri, soluții, siropuri sau suspensii, sau pot fi prezentate ca un produs uscat pentru constituire cu apă sau alt vehicul adecvat înainte de utilizare. Astfel de preparate lichide pot fi preparate prin mijloace convenționale cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi: agenți de suspendare (de exemplu, sirop de sorbitol, derivați de celuloză sau grăsimi comestibile hidrogenate); agenți de emulsionare (de exemplu, lecitină sau salcâm); vehicule neapoase (de exemplu, ulei de migdale, esterii uleioși, alcool etilic, cremophoreTM sau

uleiuri vegetale fracționate); și conservanți (de exemplu, metil sau propil-p-hidroxibenzoați sau acid sorbic). Preparatele pot conține, de asemenea, săruri tampon, conservanți, agenți de aromatizare, coloranți și îndulcitori, după caz.

5 Preparatele pentru administrare orală pot fi formulate adecvat pentru a da eliberarea controlată a compusului activ, după cum este bine cunoscut.

Pentru administrare bucală, compozițiile farmaceutice pot lua forma de tablete sau pastile formulate în mod convențional.

10 Pentru căile de administrare rectală și vaginală, compusul(ii) activ(i) pot fi formulați ca soluții (pentru clisme de retenție) supozitoare sau unguente care conțin baze convenționale pentru supozitoare, cum ar fi untul de cacao sau alte gliceride.

Pentru administrare nazală sau administrare prin inhalare sau insuflare, compusul(ii) activ(i), sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, N-oxid, tautomer, hidrat, solvat, izotop sau promedicament pot fi eliberați în mod convenabil sub formă de spray de aerosoli de la presiune. pachete sau un nebulizator cu utilizarea unui propulsor adecvat, de exemplu) diclorodifluormetan, triclorofluormetan, 15 diclorotetrafluoretan, fluorocarburi, dioxid de carbon sau alt gaz adecvat. În cazul unui aerosol presurizat, unitatea de dozare poate fi determinată prin furnizarea unei supape pentru a furniza o cantitate măsurată. Capsulele și cartușele pentru utilizare într-un inhalator sau insuflator (de exemplu capsule și cartușe compuse din gelatină) pot fi formulate conținând un amestec de pulbere al compusului și o bază de pulbere adecvată, cum ar fi lactoză sau amidon.

20 Un exemplu specific de formulare de suspensie apoasă adecvată pentru administrare nazală utilizând dispozitive de pulverizare nazală disponibile comercial include următoarele ingrediente: compus activ (0,520 mg/ml); clorură de benalconiu (0,1 0,2 mg/ml); polisorbit 80 (TWEEN®80; 0,55 mg/ml); carboximetilceluloză sodică sau celuloză microcristalină (115 mg/ml); feniletanol (14 mg/ml); și dextroză (2050 mg/ml). pH-ul suspensiei finale poate fi ajustat în intervalul de la aproximativ pH 5 până la pH 7, 25 cu un pH de aproximativ pH 5,5 fiind tipic.

Un alt exemplu specific de suspensie apoasă adecvată pentru administrarea compușilor prin inhalare conține 20 mg/mL de compus(i) dezvoltat, 1% (v/v) polisorbit 80 (TWEEN®80), 50 mM citrat și/sau 0,9 % clorura de sodiu.

30 Pentru administrare oculară, compusul(ii) activ(i) pot fi formulați ca o soluție, emulsie, suspensie, etc. adecvate pentru administrare la ochi. O varietate de vehicule adecvate pentru administrarea compușilor la ochi sunt cunoscute în domeniu. Exemple specifice nelimitative sunt descrise în brevetul U.S. nr. 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; și 4,738,851.

35 Pentru livrare prelungită, compusul(ii) activ(i) poate fi formulat(i) ca un preparat depozit pentru administrare prin implantare sau injectare intramusculară. Ingredientul activ poate fi formulat cu materiale polimerice sau hidrofoabe adecvate (de exemplu, ca o emulsie într-un ulei acceptabil) sau rășini schimbătoare de ioni, sau ca derivați puțin solubili, de exemplu, ca o sare puțin solubilă. Alternativ, pot fi utilizate sisteme de administrare transdermică fabricate ca un disc adeziv sau platură care eliberează lent compusul(ii) activ(i) pentru absorbția percutanată. În acest scop, pot fi utilizați amplificatori de permeație 40 pentru a facilita penetrarea transdermică a compusului(lor) activ(i). Plasturi transdermici adecvați sunt descriși, de exemplu, în brevetul U.S. nr. 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; și 4,921,475.

Alternativ, pot fi utilizate alte sisteme de livrare farmaceutică. Lipozomii și emulsiile sunt 45 exemple binecunoscute de vehicule de livrare care pot fi utilizate pentru a elibera compus(i) activ(i). Anumiți solvenți organici, cum ar fi dimetilsulfoxidul (DMSO), pot fi, de asemenea, folosiți, deși de obicei cu prețul unei toxicități mai mari.

50 Compozițiile farmaceutice pot fi, dacă se dorește, să fie prezentate într-un ambalaj sau un dispozitiv dozator care poate conține una sau mai multe forme de dozare unitară care conțin compusul(ii) activ(i). Pachetul poate cuprinde, de exemplu, folie de metal sau plastic, cum ar fi un ambalaj blister. Pachetul sau dispozitivul dozator poate fi însoțit de instrucțiuni de administrare.

C. Doze

55 Compusul dezvoltat, compozițiile farmaceutice sau combinațiile de compuși dezvoltat vor fi utilizate în general într-o cantitate eficientă pentru a obține rezultatul dorit, de exemplu, într-o cantitate eficientă pentru a inhiba o kinază RIP1 și/sau pentru a trata, preveni sau ameliora o anumită afecțiune. Compușii dezvoltat, sau compozițiile farmaceutice ale acestora, pot fi administrați terapeutic pentru a obține beneficii terapeutice sau profilactice pentru a obține un beneficiu profilactic. Beneficiul terapeutic înseamnă eradicarea sau ameliorarea tulburării de bază care este tratată și/sau eradicarea sau ameliorarea unuia sau mai multor simptome asociate cu tulburarea de bază, astfel încât pacientul raportează o îmbunătățire a sentimentului sau stării, deși pacientul poate fi încă afectat. cu tulburarea de bază. De

exemplu, administrarea unui compus la un pacient care suferă de o alergie oferă beneficii terapeutice nu numai atunci când răspunsul alergic de bază este eradicat sau ameliorat, ci și atunci când pacientul raportează o scădere a severității sau a duratei simptomelor asociate cu alergia care urmează. expunerea la alergen. Ca un alt exemplu, beneficiul terapeutic în contextul astmului include o îmbunătățire a respirației ca urmare a debutului unui atac de astm sau o reducere a frecvenței sau severității episoadelor astmatice. Beneficiul terapeutic include, de asemenea, oprirea sau încetinirea progresiei bolii, indiferent dacă se realizează o îmbunătățire.

Așa cum este cunoscut de specialiștii în domeniu, doza preferată de compuși dezvoltăți poate depinde de diverși factori, incluzând vârsta, greutatea, starea generală de sănătate și severitatea stării pacientului sau subiectului care este tratat. De asemenea, poate fi necesar ca doza să fie adaptată sexului individului și/sau capacității pulmonare a individului, atunci când este administrată prin inhalare. Doza poate fi, de asemenea, adaptată persoanelor care suferă de mai multe afecțiuni sau persoanelor care au afecțiuni suplimentare care afectează capacitatea pulmonară și capacitatea de a respira normal, de exemplu, emfizem, bronșită, pneumonie, sindrom de detresă respiratorie, boala pulmonară obstructivă cronică și infecție respiratorie. Dozarea și frecvența de administrare a compusului(lor) dezvoltăți sau a compozițiilor farmaceutice ale acestora, vor depinde, de asemenea, dacă compusul(ii) dezvoltăți sunt formulați pentru tratamentul episoadelor acute ale unei afecțiuni sau pentru tratamentul profilactic al unei tulburări. O persoană cu calificare obișnuită în domeniu va fi capabilă să determine doza optimă pentru un anumit individ.

Pentru administrare profilactică, compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltăți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi administrate unui pacient sau subiect cu risc de a dezvolta una dintre afecțiunile descrise anterior. De exemplu, dacă nu se știe dacă un pacient sau subiect este alergic la un anumit medicament, compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltăți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi administrate înainte de administrarea medicamentului pentru a evita sau ameliora un răspuns alergic la medicament. Alternativ, administrarea profilactică poate fi utilizată pentru a evita sau ameliora apariția simptomelor la un pacient diagnosticat cu tulburarea de bază. De exemplu, un compus(i) dezvoltăți sau o compoziție farmaceutică a acestuia poate fi administrat unui pacient alergic înainte de expunerea așteptată la alergen. Un compus dezvoltat, combinații de compuși dezvoltăți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi, de asemenea, administrate profilactic la indivizi sănătoși care sunt expuși în mod repetat la agenți cunoscuți la una dintre bolile descrise mai sus pentru a preveni apariția tulburării. De exemplu, un compus dezvoltat, combinații de compuși dezvoltăți sau compoziții farmaceutice ale acestora, pot fi administrate unui individ sănătos care este expus în mod repetat la un alergen cunoscut că induce alergii, cum ar fi latexul, într-un efort de a preveni individul să dezvolte un alergie. Alternativ, un compus dezvoltat, combinații de compuși dezvoltăți sau compoziții farmaceutice ale acestora, pot fi administrate unui pacient care suferă de astm bronșic înainte de a participa la activități care declanșează atacuri de astm pentru a reduce severitatea sau a evita cu totul un episod astmatic.

Dozele eficiente pot fi estimate inițial din teste *in vitro*. De exemplu, o doză inițială pentru utilizare la subiecți poate fi formulată pentru a obține o concentrație în sânge sau ser în circulație a compusului activ care este la sau peste un IC_{50} sau EC_{50} al compusului particular măsurat într-un test *in vitro*. Dozele pot fi calculate pentru a atinge astfel de concentrații circulante în sânge sau ser ținând cont de biodisponibilitatea compusului particular. Fingl & Woodbury, „Principii generale,” În: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capitolul 1, paginile 1-46, Pergamon Press, și referințele citate aici, oferă îndrumări suplimentare cu privire la dozele eficiente.

În unele exemple de realizare, compușii dezvoltăți au un EC_{50} de la mai mare de 0 la 20 μM , cum ar fi de la mai mare de 0 la 10 μM , de la mai mare de 0 la 5 μM , de la mai mare de 0 la 1 μM , de la mai mare de 0 până la 0,5 μM , de la mai mult de 0 la 0,1 μM sau de la mai mare de 0 la 0,05 μM .

Dozele inițiale pot fi, de asemenea, estimate din date *in vivo*, cum ar fi modelele animale. Modelele animale utile pentru testarea eficacității compușilor pentru tratarea sau prevenirea diferitelor boli descrise mai sus sunt binecunoscute în domeniu. Modele animale adecvate de hipersensibilitate sau reacții alergice sunt descrise în Foster, (1995) *Allergy* 50(21Suppl):6-9, discuția 34-38 și Tumas și colab., (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Modele de animale adecvate de rinită alergică sunt descrise în Szelenyi și colab., (2000), *Arzneimittelforschung* 50(11):1037-42; Kawaguchi și colab., (1994), *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244 și Sugimoto și colab., (2000), *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Persoanele cu calificare obișnuită în domeniu pot adapta astfel de informații pentru a determina doze adecvate pentru administrare umană.

În unele exemple de realizare, pot fi utilizate teste adecvate pentru determinarea activității RIP1. Asemenea metode de testare pot fi utilizate pentru a evalua eficacitatea variantelor de compus dezvoltate aici și/sau care pot fi utilizate pentru a determina cantitățile/dozele variantelor de compus care pot asigura

eficacitatea dorită. În unele variante de realizare, testul poate fi un test ADP-Glo™ care evaluează capacitatea unui exemplu de realizare a compusului de a inhiba RIP1. În alte exemple de realizare, teste de celule întregi utilizând celule de șoarece și/sau umane, cum ar fi testele de necroptoză celulară U937 și/sau L929, pot fi efectuate pentru a determina doze sigure și eficiente de compuși care pot fi utilizați în studiile umane *in vivo*. Folosind aceste teste de celule întregi, activitatea compusului împotriva RIP1 umană și/sau murină poate fi evaluată într-un context *in vitro*, ceea ce permite apoi unei persoane cu calificare obișnuită în domeniu să determine doze sigure și eficiente pentru utilizare *in vivo*. Încă un alt test care poate fi utilizat pentru a evalua activitatea realizărilor compusului descris aici pentru a trata o boală sau o afecțiune care implică RIP1 este un model de șoarece cu hipotermie acută, care evaluează capacitatea compusului de a inhiba hipotermia indusă de TNF-alfa. Fiecare dintre aceste teste, și diferite rezultate din utilizarea acestor teste, sunt descrise în detaliu în secțiunea Exemple din prezenta dezvăluire.

Cantitățile de dozare ale compuşilor dezvăluiți vor fi în mod obișnuit în intervalul de la mai mult de 0 mg/kg/zi, cum ar fi 0,0001 mg/kg/zi sau 0,001 mg/kg/zi sau 0,01 mg/kg/zi, până la cel puțin aproximativ 100 mg/kg/zi. Mai tipic, doza (sau cantitatea eficientă) poate varia de la aproximativ 0,0025 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg administrată cel puțin o dată pe zi, cum ar fi de la 0,01 mg/kg până la aproximativ 0,5 mg/kg sau de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 0,15 mg/kg. Doza zilnică totală variază de obicei de la aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 5 mg/kg sau până la aproximativ 20 mg/kg pe zi, cum ar fi de la 0,5 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg pe zi sau de la aproximativ 0,7 mg/kg pe zi la aproximativ 2,5 mg/kg/zi. Cantitățile de dozare pot fi mai mari sau mai mici în funcție de, printre alți factori, activitatea compusului dezvăluit, biodisponibilitatea acestuia, modul de administrare și diverși factori discutați mai sus.

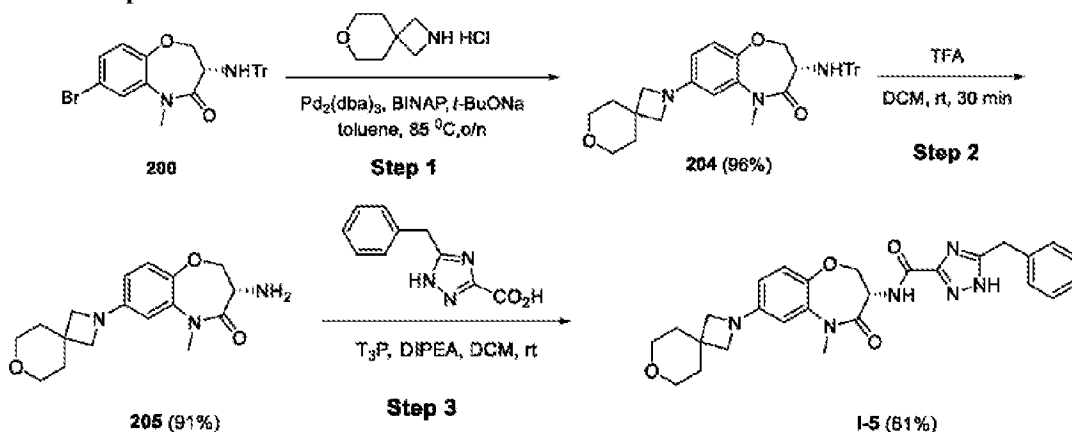
Cantitatea de dozare și intervalul de dozare pot fi ajustate pentru indivizi pentru a furniza niveluri plasmatice ale compusului dezvăluit care sunt suficiente pentru a menține efectul terapeutic sau profilactic. De exemplu, compușii pot fi administrați o dată pe zi, de mai multe ori pe zi, o dată pe săptămână, de mai multe ori pe săptămână (de exemplu, la două zile), una pe lună, de mai multe ori pe lună sau o dată pe an, în funcție de, printre altele, modul de administrare, indicația specifică care se tratează și judecata medicului prescriptor. Persoanele cu calificare obișnuită în domeniu vor fi capabile să optimizeze dozele locale eficiente fără experimentare nejustificată.

Compozițiile farmaceutice cuprinzând unul sau mai mulți dintre compușii dezvăluiți cuprind în mod obișnuit de la mai mult de 0 până la 99% din compusul sau compușii dezvăluiți și/sau alt agent terapeutic în procente în greutate totală. Mai tipic, compozițiile farmaceutice cuprinzând unul sau mai mulți compuși dezvăluiți cuprind de la aproximativ 1 până la aproximativ 20 procente în greutate totală din compusul dezvăluit și alt agent terapeutic și de la aproximativ 80 până la aproximativ 99 procente în greutate dintr-un excipient acceptabil farmaceutic. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică poate cuprinde suplimentar un adjuvant.

De preferință, compusul dezvăluit, combinațiile de compuși dezvăluiți sau compozițiile farmaceutice ale acestora vor oferi beneficii terapeutice sau profilactice fără a provoca toxicitate substanțială. Toxicitatea compusului dezvăluit poate fi determinată utilizând proceduri farmaceutice standard. Raportul dozei dintre efectul toxic și cel terapeutic (sau profilactic) este indicele terapeutic. Sunt preferați compușii dezvăluiți care prezintă indici terapeutici mari.

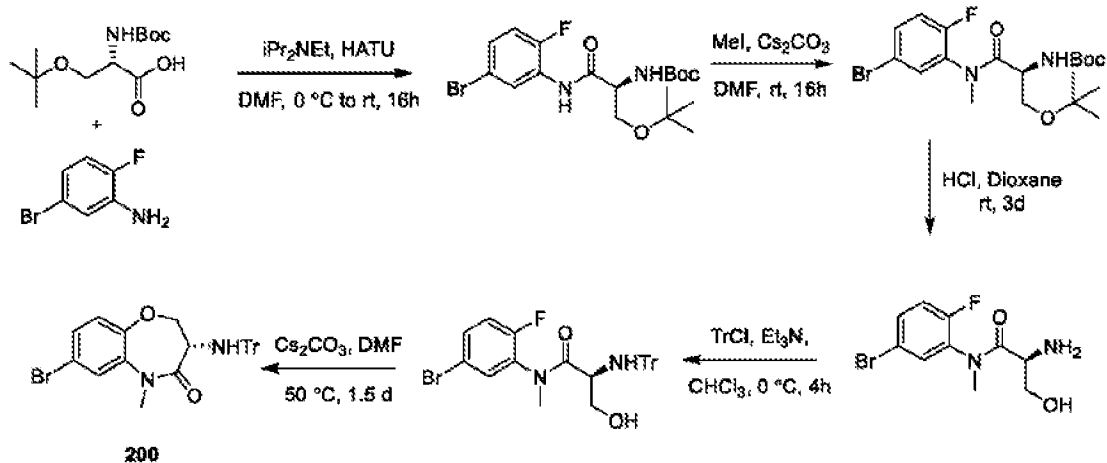
V. Exemple

Exemplul 1



Etapa 1 - Un amestec de (S)-7-brom-5-metil-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-onă 200 (care se face folosind o metodă ilustrată mai jos: 0,25 g, 0,49 mmol), clorhidrat de 7-oxa-

2-azaspiro[3,5]nonan (0,10 g, 0,60 mmol), Pd2(dba)3 (0,025 g, 0,027 mmol), rac-BINAP (0,05 g, 0,08 mmol) și NaOtBu (0,12 g, 1,3 mmol) în toluen (5 mL) au fost agitate la 85 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie eluând cu acetat de etil/hexani (3/7) pentru a furniza (S)-5-metil-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-onă **204** sub formă de solid brun (0,26 g, 96%).



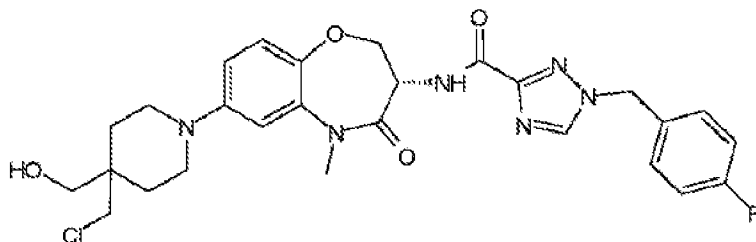
Metodă exemplificativă pentru obținerea compusului 200

Etapa 2 - La un amestec de (S)-5-metil-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona **204** (0,26 g, 0,46 mmol) în diclometan (6 mL) sa adăugat acid trifluoracetic (15,7 mmol, 1,2 mL). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 0,5 ore. Soluția a fost apoi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în metanol și ulterior alcalinizat cu soluție de hidroxid de amoniu 28%. Amestecul rezultat a fost re-concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie eluând cu acetat de etil la diclormetan/MeOH (10/2) pentru a furniza (S)-3-amino-5-metil-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona **205** ca un solid alb pal (0,16 g, 91% ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,32 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,72 (m, 1 H), 3,64 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 1,81 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 318,2 (M+H)⁺).

Etapa 3 - La un amestec agitat de (S)-3-amino-5-metil-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-onă **205** (0,025 g, 0,08 mmol) și acid 5-benzil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (0,018 mg, 0,09 mmol) în diclormetan (1 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (0,05 mL, 0,3 mmol) și T₃P (soluție de anhidridă propilfosfonică (50% în greutate în acetat de etil). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore și stins cu apă. Stratul organic a fost separat și concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu, care a fost purificat prin cromatografie eluând cu acetat de etil/hexani (3/7 până la 9/1) pentru a furniza (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă **I-5** sub formă de solid alb (0,02 g, 61%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, *J* = 8,8) Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,36 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 503,3 (M+H)⁺.

Exemplul 2

Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-1 de mai jos.

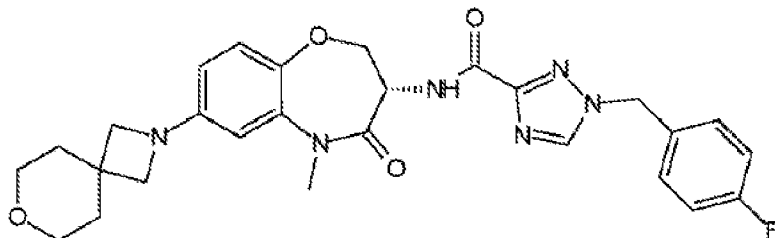


I-1

(S)-N-(7-(4-(clormetil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorbenzil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,35 (m, 6H) ppm; MS m/e: 557,3 (M+H)⁺.

Exemplul 3

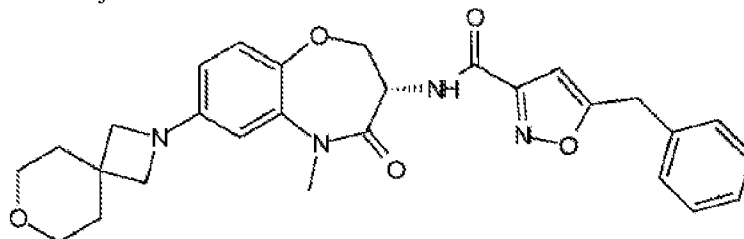
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-2 de mai jos.

**I-2**

(S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,01 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,26 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,65 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,85 (m, 4H) ppm; MS m/e: 521,3 (M+H)⁺.

Exemplul 4

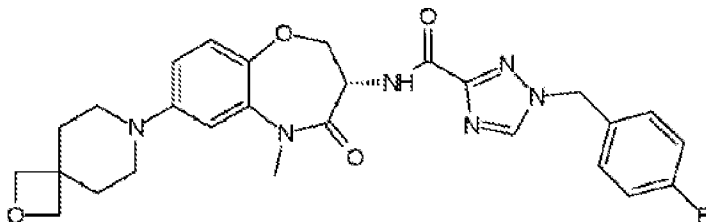
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a obține compusul I-3 de mai jos.

**I-3**

(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)izoxazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,69 (m, 1 H), 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,26 (m, 2H), 6,18 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; MS m/e: 503,3 (M+H)⁺.

Exemplul 5

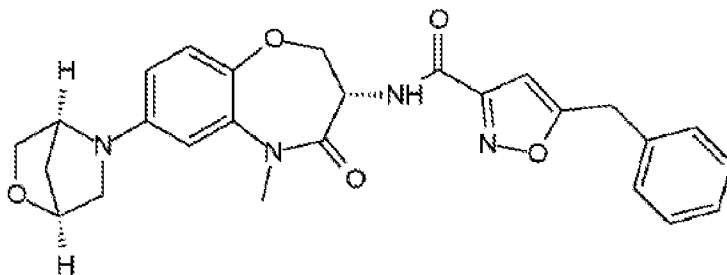
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a obține compusul I-4 de mai jos.

**I-4**

(S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,96 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 4,49 (s, 4H), 4,31 (m, 1 H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,01 (m, 4H) ppm; MS m/e: 521,3 (M+H)⁺.

Exemplul 6

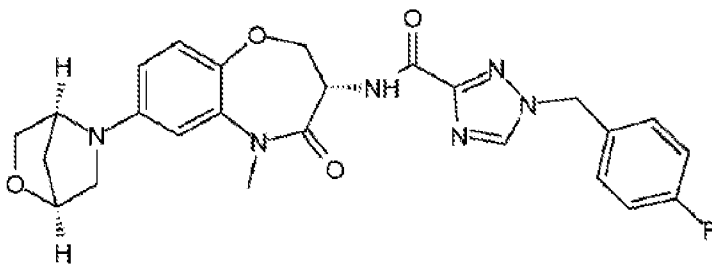
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a obține compusul I-6 de mai jos.

**I-6**

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilioxazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (m, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1 H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H) ppm; MS m/e: 475,1 (M+H)⁺.

Exemplul 7

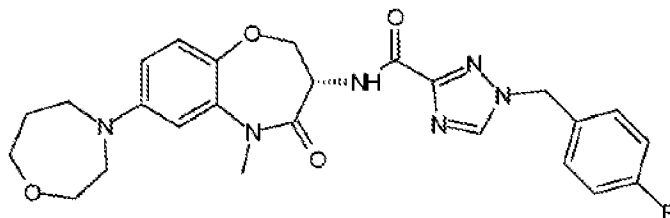
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-7 de mai jos.

**I-7**

N-((S)-7-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-fluorbenzil)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,54 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,59 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 4,49 (m, 2H), 4,26 (m, 1 H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1 H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H) ppm; MS m/e: 493,3 (M+H)⁺.

Exemplul 8

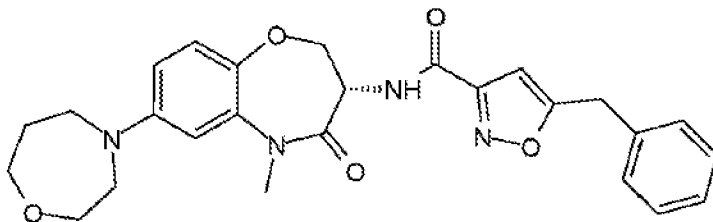
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-8 de mai jos.

**I-8**

(S)-1-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,55 (s, 1 H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,98 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,01 (m, 2H) ppm; MS m/e: 495,3 (M+H)⁺.

Exemplul 9

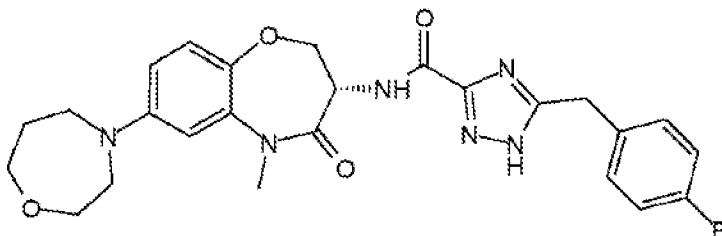
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-9 de mai jos.

**I-9**

(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5 tetrahidrobenzo[b] [1,4]oxazepină - 3-il)izoxazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m) , 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e: 477,3 (M+H)⁺.

Exemplul 10

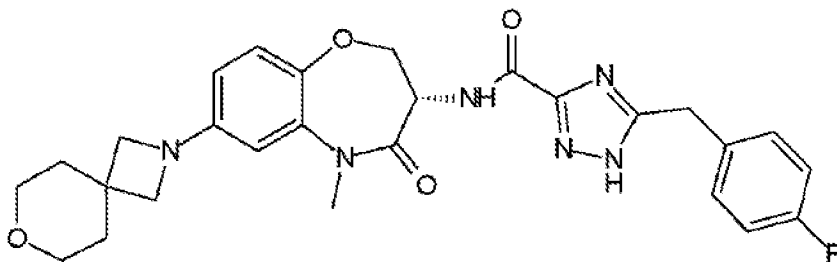
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-10 de mai jos.

**I-10**

(S)-5-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (m, 2H) , 4,98 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,62 (m, 4H) 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e: 495,3 (M+H)⁺.

Exemplul 11

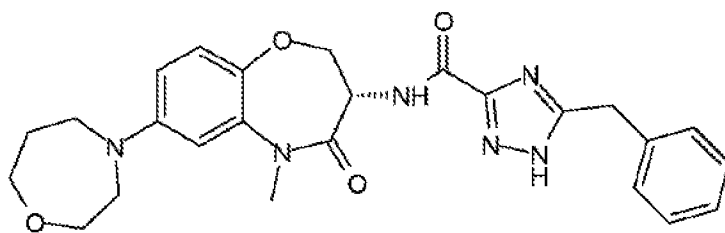
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-11 de mai jos.

**I-11**

(S)-5-(4-fluorbenzil)-N-(5-metil-4-oxo-7-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-2,3,4,5 tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,27 (m, 2H), 7,03 (m, 3H) , 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,37 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (m, 4H) ppm; MS m/e: 519,3 (M-H)⁻.

Exemplul 12

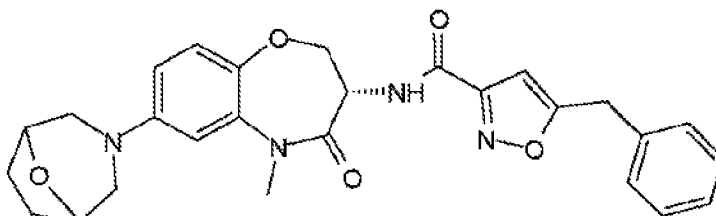
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-12 de mai jos.

**I-12**

(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,26 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS m/e: 475,3 (M-H)⁻.

Exemplul 13

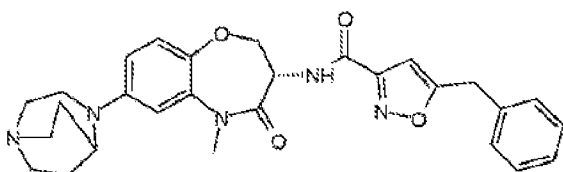
Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-13 de mai jos.

**I-13**

N-((3S)-7-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilizoxazol-3-carboxamidă ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,32 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,94 (m, 1 H), 4,44 (m, 3H), 4,31 (m, 1 H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (m, 4H) ppm; MS m/e: 489,1 (M+H)⁺.

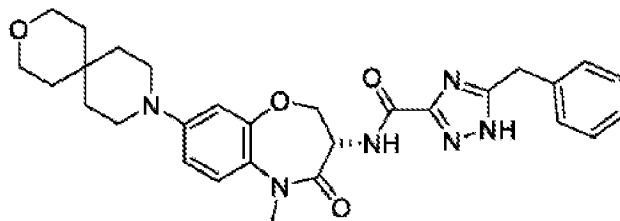
Exemplul 14

Procedura de sinteză descrisă mai sus a fost adaptată așa cum este descris aici pentru a face compusul I-14 de mai jos.

**I-14**

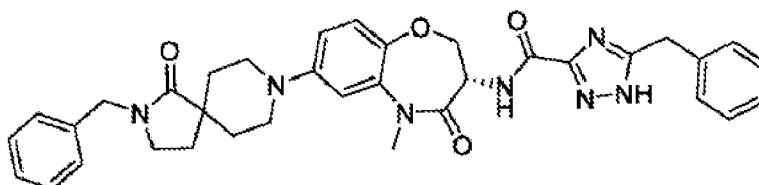
(S)-N-(7-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilizoxazol-3-carboxamidă MS m/e: 502,3 (M+H)⁺.

Alți compuși exemplificatori sunt descriși mai jos.



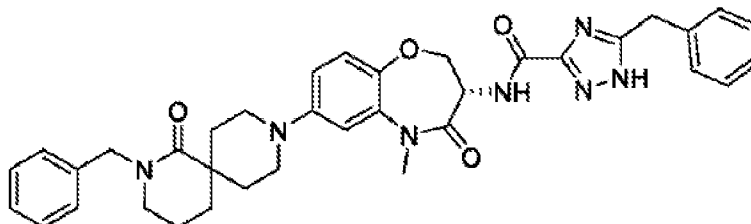
(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-8-(3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecan-9-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (1 H, d, J Hz, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C₆H₅), 7,04 (1 H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapină H-6), 6,74 (1 H), dd, J 9,0, 2,5 Hz, oxobenzoxazapină H-7), 6,68 (1 H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapină H-9), 5,06 (1 H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapină H-3), (14,67) dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1 H de oxobenzoxazapină H-2), 4,21 (1 H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1 H de oxobenzoxazapină H-2), 4,13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,6d (H, 3,6d4) Sistem AB, J 5,5 Hz, piranH-2, H-6), 3,34 (3H, s, NCH₃), 3,20, 3,18 (4H, sistem AB 2d, J 5,5 Hz, piperidină H-2, H-6), 1,70- 1,68 (4H, m, piperidinH-3, H-5), 1,56-1,53 (4H, m, piranH-3, H-5); m/z: 531 [M+H]⁺ (găsit [M+H]⁺, 531,2711, C₂₉H₃₄N₆O₄ necesită [M+H]⁺531,2714).



(S)-5-benzil-N-(7-(2-benzil-1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă

¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,03–7,93 (m, 1H), 7,34–7,23 (m, 4H), 7,21–7,18 (m, 2H), 7,14–7,09 (m, 5H), 6,96 (br d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,72 (br d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,65 (br s, 1 H), 4,94 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,50–4,40 (m, 3H), 4,07 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,94 (br s, 2H), 3,57–3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,86–2,79 (m, 2H), 2,13–2,06 (m, 2H), 1,93 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,54–1,50 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 620,5.



(S)-5-benzil-N-(7-(2-benzil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă

¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,00–7,83 (m, 1H), 7,31–7,17 (m, 6H), 7,06–7,04 (m, 5H), 6,91 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,93–4,87 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,08–3,98 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,45–3,39 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 3,19 (br s, 3H), 2,95–2,88 (m, 2H), 2,37– 2,30 (m, 2H), 1,80–1,77 (m, 4H), 1,61–1,58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 634,5.

Exemplul 15

În acest exemplu, compușii din dezvăluire au fost evaluați utilizând un test biochimic utilizând tehnologia ADP-Glo™.

Reactivii ADP-Glo™ (Promega, Madison, WI, SUA) au fost dezghețați la temperatura ambiantă. Reactivul de detectare a kinazei a fost preparat prin amestecarea tamponului de detectare a kinazei cu substratul de detectare a kinazei liofilizate.

Un volum stoc de 500 ml de 5X Reaction Kinase Buffer a fost realizat prin amestecarea a 1000 μl de 1M MgCl₂, 500 ui de 1M Tris-HCL pH 7,4, 0,5 mg/ml (25 mg) de BSA și 3475 μl de H₂O distilată. S-a făcut un volum stoc de lucru de 3 ml 2X de tampon de kinază de reacție care conține o concentrație finală de 100 pM DTT și 4 mM MnCl₂.

Componentele enzimei RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, SUA) au fost dezghețate pe gheață. RIPK1 diluat a fost preparat în tampon de reacție kinazei 1X (diluat din tampon de 2X) la 31 ng/godeu. A fost preparată o soluție de testare ATP stoc de lucru 166μM în tampon de reacție kinazei 1X (diluat din tampon de 2X).

Compușii au fost diluați în serie în DMSO de la 250 uM în diluții de 4 ori apoi diluați 1:5 în tampon de reacție 2X într-o placă cu 96 de godeuri. S-au adăugat 1,0 ul de compus diluat pe o placă cu 384 de godeuri în duplicat. S-au adăugat 2 μl de RIPK1 activ diluat pe placa cu 384 de godeuri (nu se adaugă la coloana 1) se adaugă 2X tampon rxn la coloana 1. AKT (Anaspec, Fremont, CA, SUA) la 150 nM a fost combinat cu stoc de lucru ATP la volum egal și s-au adăugat 2 ul/godeu pe placa cu 384 de godeuri. Volumul final de reacție a fost de 5,0 μl.

Placa a fost centrifugată rapid și reacția a fost incubată la 30°C timp de 30 de minute. Adăugarea a 5 μ l de ADP-Glo™ a terminat reacția. Placa a fost centrifugată rapid și reacția a fost incubată la temperatura camerei timp de 40 de minute. Reactivul de detectare a kinazei a fost apoi adăugat și incubat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Unitatea relativă de lumină (RLU) a reacției kinazei a fost determinată prin luminiscentă (Luminescence 0,1s) utilizând un luminometru Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, SUA). Valorile IC₅₀ obținute din acest exemplu sunt furnizate de Tabelul 1.

Table 1	
Compound	RIP1 ADP-Glo™ Kinase (IC ₅₀)
I-1	0.1977
I-2	0.0522
I-3	0.0374
I-4	0.0601
I-5	0.0678
I-6	0.0609
I-7	0.1075
I-8	0.2546
I-9	0.0392
I-10	0.3547
I-11	0.0394
I-12	0.0146
I-13	0.0145
I-14	0.4857
I-15	0.0425
I-16	0.2219
I-17	0.0392
I-18	0.088
I-19	0.0623
I-20	0.0482
I-21	0.0377
I-22	0.0236
I-23	0.0697
I-24	0.0745
I-25	0.082
I-26	0.0164
I-27	0.0432

Exemplul 16

În acest exemplu, celulele U937 și L929 au fost expuse la compușii din prezenta dezvăluire și a fost efectuat un test de necroptoză celulară pentru a evalua activitatea compușilor împotriva RIP1 uman și RIP1 murin.

- 5 Celulele U937 și L929 au fost obținute din American Type Culture Collection (Manassa, VA, SUA). Ambele celule au fost menținute în fază de creștere logaritmică în mediu RPMI 1640 complet (Sigma, ST Louis, MO, SUA) suplimentat cu 10% ser fetal bovin (Sigma, ST Louis, MO, SUA) la 37°C cu 5% CO₂. Pentru testul de necroptoză, celulele L929 au fost placcate timp de 18 ore în mediu 100 μL/godeu la 10K celule/godeu în plăci Costar cu 96 de godeuri negru cu fund clar (Fisher Scientific, Hampton, NH, SUA); Celulele U937 au fost placcate în ziua testului în mediu 50 μL /godeu care conține 60 uM zVAD-fmk (Lonza, Basel, Elveția) la 50K celule/godeu. Mediul din celulele L929 a fost îndepărtat de pe plăcile cu 96 de godeuri și a fost înlocuit cu 50 uL/godeu mediu nou care conține 40 uM zVAD-fmk. Fiecare compus din prezenta dezvăluire evaluat în acest exemplu a fost diluat în serie în DMSO de la 2,5 mM în diluții de 4 ori și apoi diluat 1:125 în mediu complet. S-au adăugat apoi 50 μL /godeu 2x din compus la celulele din plăci. Celulele au fost pre-incubate cu compusul timp de 1 oră la 37°C cu 5 % CO₂ și înainte de adăugarea a 10 μL/godeu 11x TNFa (Peprotech, Rocky Hill, NJ, SUA) pentru a da o concentrație finală de 2ng/mL pentru TNFa . Cantitatea relativă de celule de necroptoză a fost determinată prin luminiscentă folosind un luminometru Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, SUA) și un test CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Reagent Assay (Promega, Madison, WI, SUA) adăugat conform instrucțiunilor producătorului după 18 ore de stimulare cu TNFa la 37°C cu 5 % CO₂. Rezultatele din acest exemplu sunt rezumate în tabelul 2. Acest exemplu stabilește că exemplele de realizare ale compușilor descriși aici au activitate neașteptat de puternică împotriva RIP1 umană și RIP1 murină, ceea ce permite evaluarea lor în modele de boală de șoarece *in vivo*. Aceste rezultate sunt utile în determinarea dozelor sigure și eficiente pentru oameni.
- 10
- 15
- 20

Tabel 2		
Compus	L929-CTG-vindecare, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG Vindicare, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-1	0.5562	0.0123
I-2	0.1244	0.004
I-3	0.2211	0.0007
I-4	0.2095	0.0032
I-5	0.3589	0.0035
I-6	11.49	0.0273
I-7	2.493	0.0194
I-8	1.487	0.0089
I-9	4.128	0.0111
I-10	7.285	0.0275
I-11	0.4957	0.0121
I-12	5.167	0.0095
I-13	1.833	0.0063
I-14	21.34	0.2197
I-15	5.644	0.0695
I-16	5005	0.7679
I-18	0.3418	0.003
I-19	0.9041	0.0065

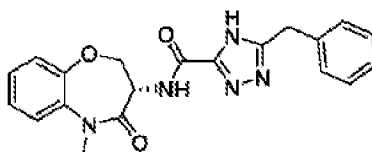
I-20	4.626	0.0068
I-21	0.2673	0.0019
I-22	0.1422	0.0029
I-23	0.2354	0.0021
I-24	0.1044	0.0016
I-25	0.2007	0.0032
I-26	5.586	0.013
I-27	2.679	0.0211

Exemplul 17

În acest exemplu, a fost utilizat un test de model de hipotermie acută la șoarece pentru a evalua capacitatea compușilor de a inhiba hipotermia indusă de TNF-alfa.

Șoarecii femele C57BL/6 sunt grupați aleatoriu și cântăriți în Ziua 1. În ziua studiului (Ziua 0), șoarecilor li se administrează vehicul sau articol de testat prin gavaj oral. La cincisprezece minute după administrarea orală a agenților de testare, fiecărui șoarece i se administrează o injecție intraperitoneală (IP) de soluție care conține factor uman recombinant de necroză tumorală alfa (TNF-a, 25,0 μg) și zVAD-FMK (200 μg). Temperatura corpului este măsurată la ora zero (înainte de injecțiile IP) și la fiecare oră cu ajutorul dispozitivului de măsurare a temperaturii sondei rectale. La trei (3) ore după injecțiile IP cu TNF-a și zVAD-FMK, șoarecii sunt eutanasiați prin asfixiere cu CO₂ și sângele este colectat prin puncție cardiacă. Serul și plasma sunt recoltate pentru determinarea nivelurilor de citokine și respectiv de compus. Grupuri separate de șoareci (șoareci satelit) sunt incluse pentru determinarea nivelurilor de compuși în plasmă în momentul administrării de TNFa/zVAD-FMK.

(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă (WO 2014/125444), având o structură așa cum este ilustrată mai jos, a fost utilizată ca compus comparativ și a fost examinată folosind același protocol de analiză. Acest compus comparativ a prezentat doar 70% inhibare la 30 mg/kg. în comparație, compusul I-5 din prezenta dezvoltare a obținut o inhibare de 81% la 15 mg/kg.

**Compus comparativ**

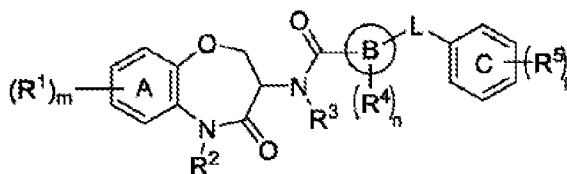
Având în vedere numeroasele exemple de realizare posibile la care se pot aplica principiile prezentei dezvoltări, ar trebui să se recunoască faptul că exemplele de realizare ilustrate sunt doar exemple preferate și nu ar trebui luate ca limitative. Mai degrabă, scopul prezentei dezvoltări este definit de următoarele revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- PHILIP A. HARRIS ET AL: "Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 4, 10 February 2017 (2017-02-10), pages 1247-1261, XP055448328, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01751
- WO-A1-2014/125444
- WO-A1-2016/027253
- WO-A2-2017/136727

(57) Revendicări:

1. Un compus, având o formulă



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

inelul B este heteroaril cu 5 atomi;

L este un linker C₁₋₁₀ alifatic;

R¹ este R^a sau R^b în care cel puțin un R¹ este un R^b care este -NR^dR^d în care cele două grupări R^d împreună cu azotul legat de acestea furnizează o grupare C₃₋₁₀ heterociclică nearomată care este opțional substituită cu una sau mai multe grupări R^e și/sau R^g, în care R^g este halogen,

-C₁₋₁₀alifatic-C₅₋₁₀aromatic, sau =O;

fiecare dintre R² și R³ sunt independent R^a;

fiecare R⁴ și fiecare R⁵ sunt independent R^a sau R^b;

R^a este independent pentru fiecare apariție H, D, C₁₋₁₀alifatic sau

C₁₋₁₀cicloalifatic;

R^b este independent, pentru fiecare apariție cu excepția celui cel puțin un R¹ menționat, halogen sau -NR^dR^d în care (i) fiecare R^d în mod independent este R^a sau R^e; sau (ii) două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare C₃₋₁₀heterociclică;

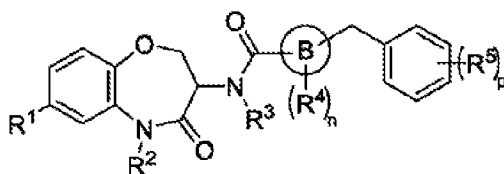
R^e este independent pentru fiecare apariție -OR^a, -NR^a, C₁₋₆alchil, C₁₋₆haloalchil, C₁₋₆heteroalchil, C₃₋₆cicloalchil sau două grupări R^e care se unesc pentru a furniza o grupare C₃₋₁₀ heterociclică cu gruparea R^b la care sunt legate cele două grupări R^e;

m este de la 1 la 4;

n este 0, 1 sau 2; și

p este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5.

2. Compusul conform revendicării 1, în care compusul are o structură care satisface o formulă

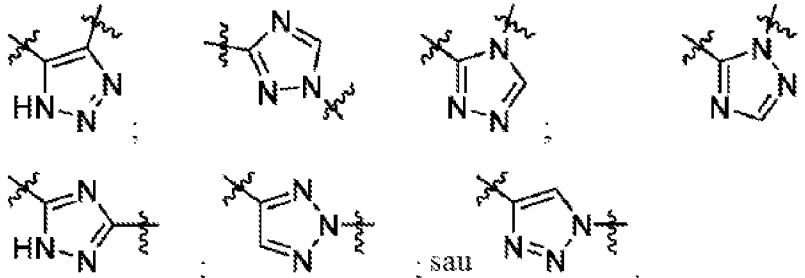


3. Compusul conform revendicărilor 1 sau revendicărilor 2, în care (a) inelul B are o structură



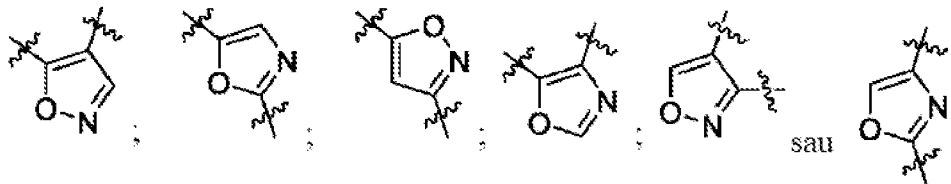
care satisface o formulă W_n , în care cel puțin un W este azot și fiecare W rămas în mod independent este selectat dintre carbon, CH, oxigen, sulf, azot sau NH; sau

- (b) inelul B este un triazol selectat dintre



sau

- (c) inelul B este un oxazol selectat din



4. Compusul conform oricăreia dintre revendicărilor 1-3, în care R^5 este R^a , în care R^a este C_1 - C_4 alifatic, sau R^5 este R^b , în care R^b este halogen; și/sau în care R^2 este R^a în care R^a este C_1 - C_4 alifatic și R^3 este R^a , în care R^a este hidrogen.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicărilor 1-4, în care R^1 este R^b în care R^b este $-NR^dR^d$ în care două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează un substituent, o grupare C_{3-10} heterociclică nearomată, substituenți din care cel puțin două grupări R^e care se unesc împreună pentru a furniza o a doua grupare C_{3-10} heterociclică.

6. Compusul conform revendicărilor 5, în care a doua C_{3-10} heterociclică formată din cele două grupări R^e și C_{3-10} heterociclică formată din cele două grupări R^d ale R^b furnizează o grupare spirociclică sau o grupare biciclică.

7. Compusul conform revendicărilor 6, în care a doua C_{3-10} heterociclică formată de cele două grupări R^e și C_{3-10} heterociclică formată de cele două grupări R^d ale R^b furnizează o grupare spirociclică și în care gruparea spirociclică are una, două, trei sau patru din caracteristicile (a), (b), (c) și (d):

(a) gruparea spirociclică cuprinde cel puțin două inele, în care un prim inel și un al doilea inel al grupării spirociclice au un număr diferit de atomi de carbon, un număr diferit de heteroatomi sau ambele și în care fiecare inel al grupării spirociclice cuprinde un heteroatom în inel;

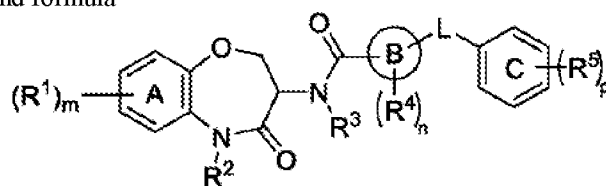
(b) gruparea spirociclică cuprinde cel puțin un atom de oxigen și cel puțin un atom de azot;

(c) gruparea spirociclică cuprinde un prim inel cuplat la un atom de carbon al compusului, primul inel având de la 3 la 7 atomi și un al doilea inel având de la 3 la 7 atomi; și

(d) gruparea spirociclică cuprinde mai mult de 7 atomi în total în sistemul spirociclic.

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicărilor 5-7, în care C_{3-10} heterociclică formată din cele două grupări R^e și C_{3-10} heterociclică formată din cele două grupări R^d ale R^b furnizează o grupare biciclică, iar gruparea biciclică cuprinde doi sau mai mulți heteroatomi în gruparea biciclică; și opțional în care gruparea biciclică este o grupare biciclică condensată sau o grupare biciclică cu punte și în care gruparea biciclică este atașată la inelul A al grupării fenil cu Formula I printr-un atom de azot al grupării biciclice.

9. Un compus, având formula



sau o sare acceptabilă farmaceutică al acestuia, în care:

inelul B, L, R^2 , R^3 , Re, m, n și p sunt definiți în revendicarea 1;

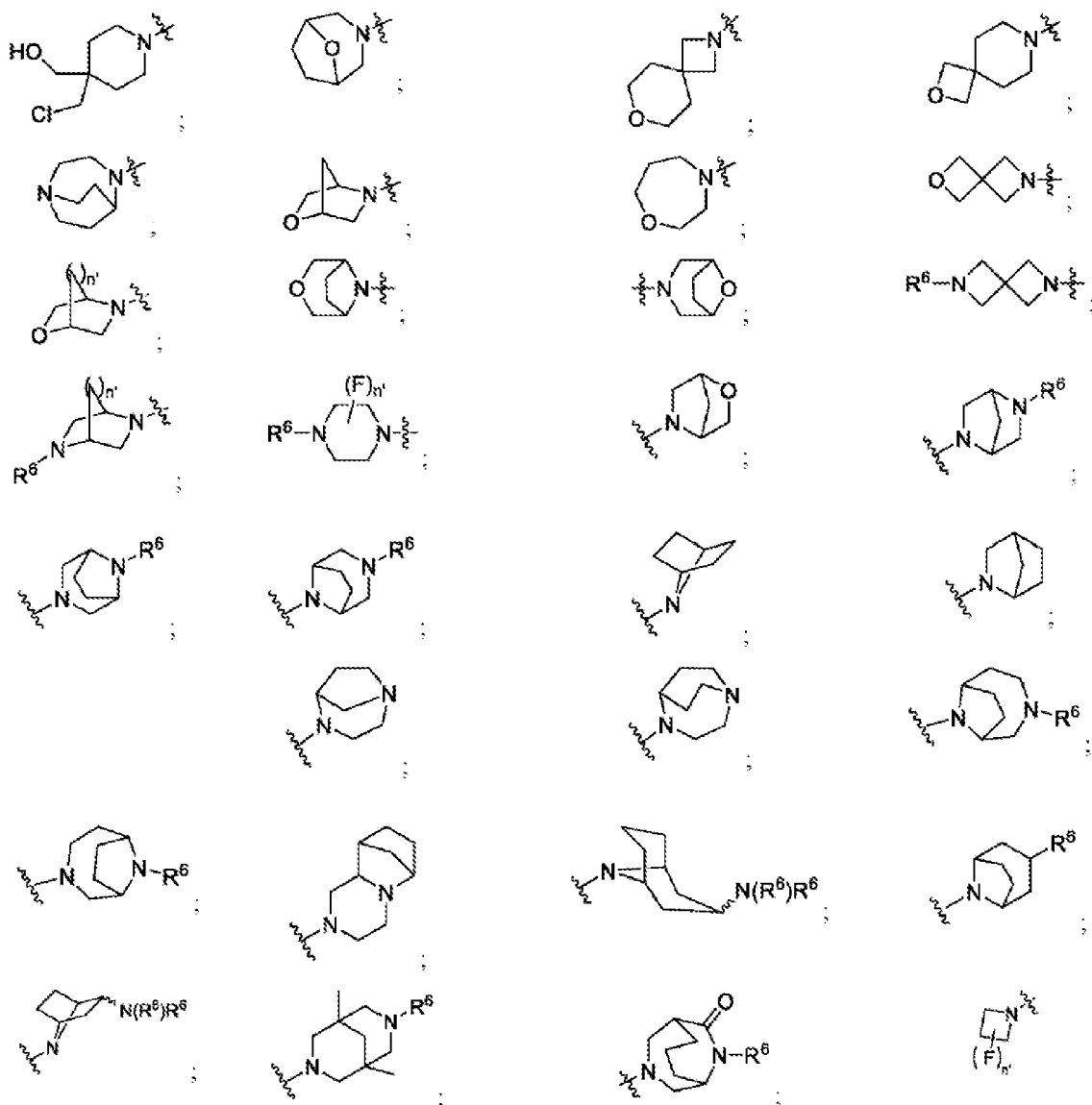
fiecare R^4 și fiecare R^5 în mod independent sunt R^a sau R^b , în care R^a este definit în revendicarea

1;

R^b este în mod independent pentru fiecare apariție halogen sau $-NR^dR^d$ în care (i) fiecare R^d în mod independent este R^a sau R^e ; sau (ii) două grupări R^d împreună cu azotul legat la acestea furnizează o grupare C_{3-10} heterociclică;

și

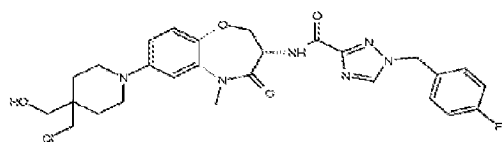
R^1 este în mod independent pentru fiecare apariție



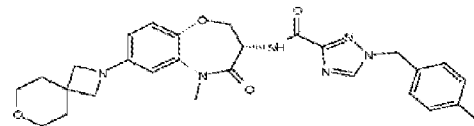


în care fiecare n' este independent un număr întreg cuprins între 0 și 4 și R^6 independent este selectat dintre hidrogen, alifatic, aromatic sau heteroalifatic.

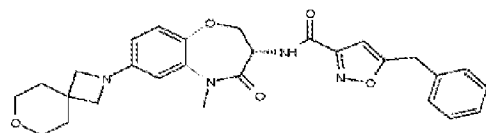
10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care compusul este selectat dintre



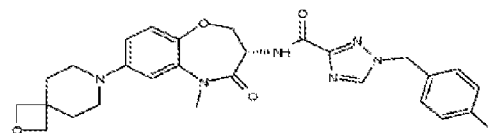
I-1;



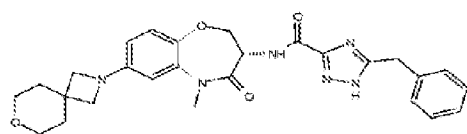
I-2;



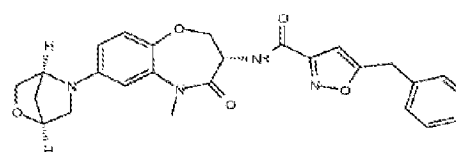
I-3;



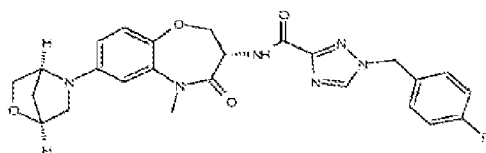
I-4;



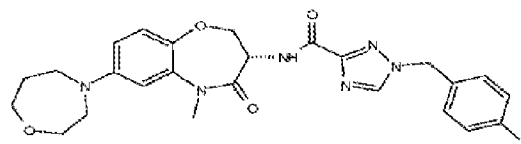
I-5;



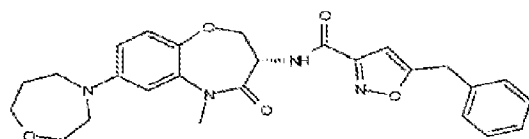
I-6;



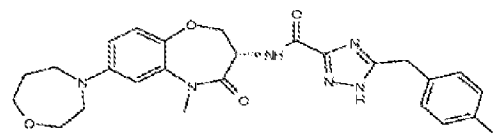
I-7;



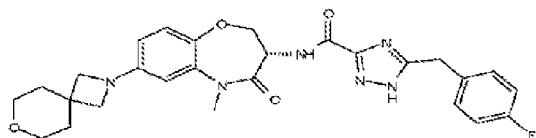
I-8;



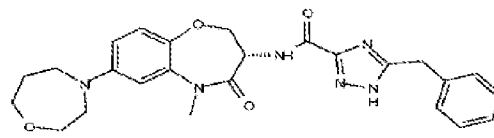
I-9;



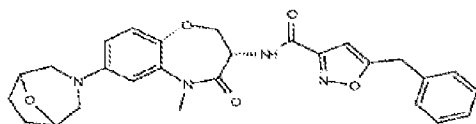
I-10;



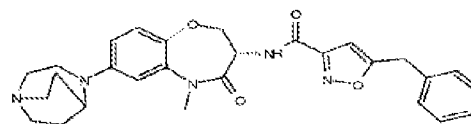
I-11;



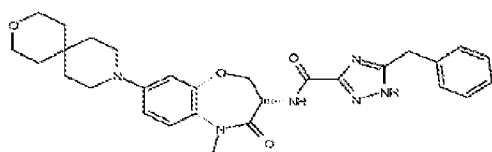
I-12;



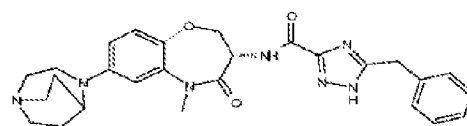
I-13;



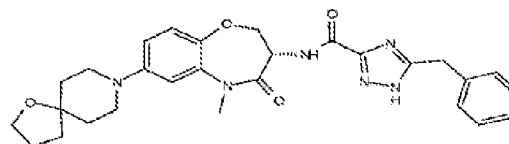
I-14;



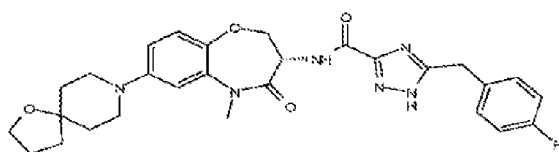
I-15;



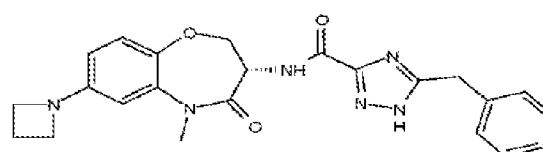
I-16;



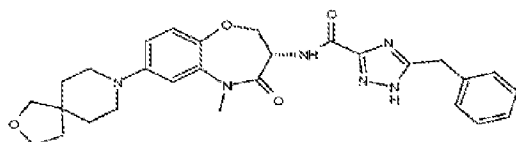
I-18;



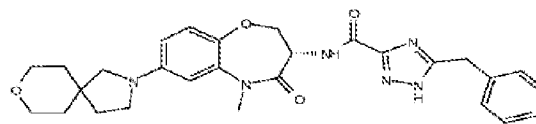
I-19;



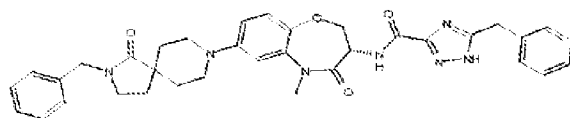
I-20;



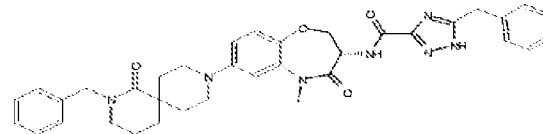
I-21;



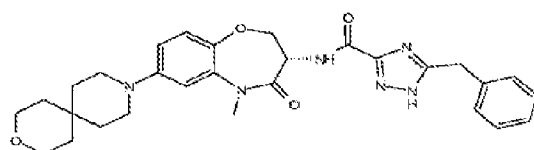
I-22;



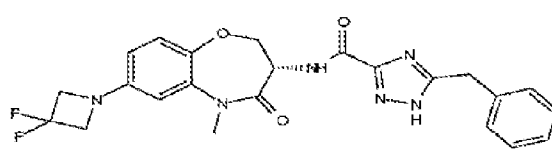
I-23;



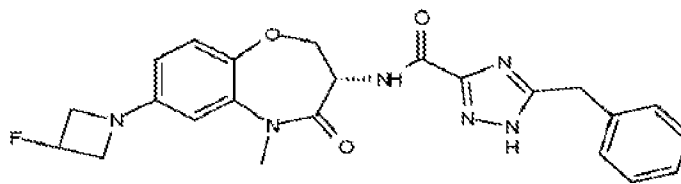
I-24;



I-25;

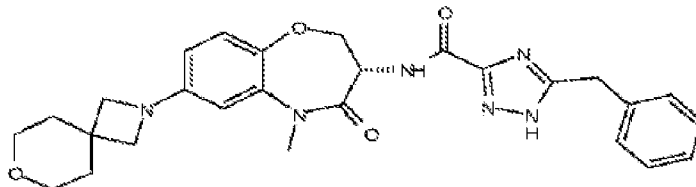


I-26; sau



I-27.

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care compusul este



12. O compoziție farmaceutică, care cuprinde: (i) un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-11; și un excipient, un agent terapeutic, un adjuvant sau combinații ale acestora.

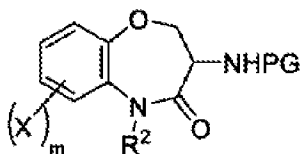
13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11 pentru utilizare ca un medicament.

14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, sau o sare acceptabilă farmaceutică, un stereizomer, un N=oxie, un tautomer, un hidrat, un solvat, sau un izotop al acestuia; sau o compoziție farmaceutică conform revendicării 12; pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul unei boli la un subiect care are, sau este suspect că are sau dezvoltă boala, în care boala este o boală care implică o protein-1 kinază care interacționează cu receptorul (RIP1) și care este selectată din grupul constând din bolile auto-imune, tulburări inflamatorii, boli cardiovasculare, tulburări nervoase, tulburări neurodegenerative, tulburări alergice, boli respiratorii, boli de rinichi, cancer, afecțiuni ischemice, deficiențe eritrocitare, leziuni ale creierului sau plămânilor, și infecții virale și bacteriale.

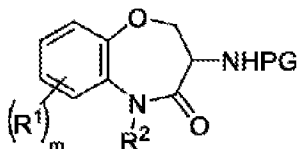
15. O metodă pentru producerea compusului conform oricăreia dintre revendicările 1-11, care cuprinde:

cuplarea unei materii prime având Formula A cu un R^1 - care conține reactiv având o formulă R^1 -H, prin combinarea materiei prime și lui R^1 -care conține reactiv cu un catalizator de metal de tranziție, o componentă ligand, și un solvent pentru a forma un R^1 - produs funcționalizat;

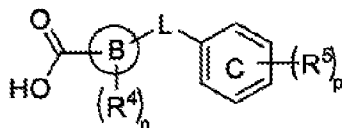
deprotejarea unei grupări amină a lui R^1 -produsul funcționalizat pentru a furniza un compus amină; și formarea unei legături amidice între compusul aminic și un partener de cuplare care conține acid; în care Formula A este

**Formula A;**

R^1 -produsul funcționalizat are o structură care satisface Formula B

**Formula B;**

și partenerul de cuplare care conține acid are o structură care satisface Formula C



Formula C; si in care

X este un halogen sau un triflat;

PG este o grupare protectoare a aminei;

și fiecare dintre inelul B, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n și p sunt conform revendicării 1;

și opțional în care legătura amidă este formată prin cuplarea compusului aminic și a partenerului de cuplare care conține acid în prezența anhidridei propilfosfonice și a diizopropiletilaminei.