УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128751** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 17/00
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 31/00
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2022 03662**
(22) Дата подання заявки: **02.04.2021**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **10.10.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **63/004,404**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **02.04.2020**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **05.04.2023, Бюл.№ 14**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **09.10.2024, Бюл.№ 41**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2021/025598, 02.04.2021**

(72) Винахідник(и):
Дарвіш Айгаб (US),
Ло Чжушоу (US),
Тейлор Ванесса (US)

(73) Володілець (володільці):
РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТІКАЛС, ІНК.,
1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America (US)

(74) Представник:
Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2017/136727 A2, 10.08.2017
WO 2019/204537 A1, 24.10.2019
CN 109134448 A, 04.01.2019

UA 128751 C2

(54) ІНГІБІТОРИ RIP1K

(57) Реферат:

У цьому описі розкриті сполуки-інгібітори кінази, такі як сполуки-інгібітори протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), а також фармацевтичні композиції та комбінації, які містять такі сполуки-інгібітори. Розкриті сполуки, фармацевтичні композиції та/або комбінації можна використовувати для лікування захворювання або стану, пов'язаного з кіназою, зокрема захворювання або стан, пов'язані з RIP1, або запобігання такому захворюванню або стану.

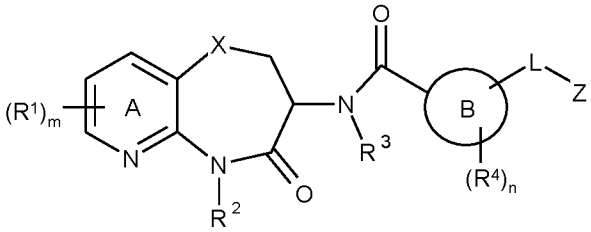
Цей винахід стосується сполук та способів одержання та застосування сполук, наприклад, для інгібування протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором, ("RIP1"), та для лікування захворювань та/або станів, пов'язаних з RIP1.

Передумови створення винаходу

Протеїнкіназа-1, що взаємодіє з рецептором, (на яку у цьому описі посилаються як на "RIP1") належить до родини тирозинкіназоподібних рецепторів та являє собою серин/треонінпротеїнкіназу, яка бере участь у передаванні сигналів від рецепторів вродженого імунітету. RIP1 відіграє центральну роль у регулюванні клітинної сигналізації, і її роль у запрограмованій загибелі клітин пов'язана з різними запальними захворюваннями, такими як запальні захворювання кишечника, псоріаз та інші захворювання та/або стани, пов'язані із запаленням та/або некроптозною загибеллю клітин.

Суть винаходу

У цьому описі розкриті сполуки Формули I



де кільце B являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил;

X являє собою CH_2 або O;

L являє собою гетероатом або R^a, за умови, що R^a не є воднем;

Z являє собою C_{1-10}-аліфатичну групу (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл, C_{3-6}-циклоалкіл); арил або гетероарил, кожен з яких факультативно заміщений однією або декількома групами R^5;

R^1 незалежно для кожного випадку являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними азотом утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу; $-C\equiv CH$ або групу -лінкер-R^6, де згаданий лінкер являє собою двовалентну C_{1-10}-аліфатичну складову (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл) або C_{1-10}-диклоаліфатичну складову, й R^6 являє собою R^b, $-C(R^f)_3$ або $-C(R^f)=C(R^f)_2$; C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу, де кожен лінкер факультативно заміщений одним або декількома галогенами, R^a або обома;

R^2 та R^3 незалежно являють собою R^a. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою водень або C_{1-10}-аліфатичну групу, наприклад, H або C_{1-6}-алкіл, та у деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою C_{1-6}-алкіл, наприклад, CH_3 або CD_3;

R^4 та R^5 незалежно для кожного випадку являють собою R^e;

R^a незалежно для кожного випадку являє собою водень, C_{1-10}-аліфатичну групу (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл або C_{3-6}-циклоалкіл), C_{1-10}-галогеналіфатичну групу, C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу;

R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^eR^e$, $-Si(R^a)_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^c$ або $-C(O)NR^eR^e$;

R^c незалежно для кожного випадку являє собою C_{1-10}-алкіл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10}-алкеніл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10}-алкініл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{3-6}-циклоалкіл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C_{5-10}-ароматичну групу (факультативно заміщену 1, 2 або 3 R^e);

R^d являє собою C_{1-9}-аліфатичну групу, факультативно заміщену 1, 2 або 3 групами R^a, R^b та/або R^e;

R^e незалежно для кожного випадку являє собою оксо(=O), $-OR^a$, $N(R^a)_2$, галоген, C_{1-6}-алкіл, C_{1-6}-галогеналкіл, C_{1-6}-гетероалкіл, C_{3-6}-циклоалкіл, або дві групи R^e, об'єднані разом, утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу з атомом азоту, з яким зв'язані дві групи R^e;

m дорівнює 1-4; та

n дорівнює 0, 1 або 2.

Вищезазначені та інші цілі, відмітні ознаки та переваги цього винаходу стануть більш очевидними з подальшого докладного опису.

Докладний опис I. Огляд термінів

Наведені нижче пояснення термінів і методів надані для кращого опису цього винаходу та з метою скерування фахівців у цій галузі на практичне здійснення цього винаходу. Елемент у формі однини стосуються одного або декількох елементів, якщо за контекстом чітко не розуміється інше. Термін "або" стосується окремого елемента з викладених альтернативних елементів або комбінації двох або декількох елементів, якщо контекст чітко не вказує на інше. У

значенні, вживаному у цьому описі, "містить" означає "включає". Таким чином, "містить A або B" означає "включає A, B або A та B", не виключаючи додаткових елементів. Усі посилання, у тому числі патенти та патентні заявки, цитовані у цьому описі, включені шляхом посилання.

Якщо не зазначено інше, усі числа, що вказують на кількість компонентів, молекулярну масу, відсоток, температуру, час тощо, які вживаються в описі або формулі винаходу, слід розуміти як такі, що модифіковані терміном "приблизно". Відповідно, якщо не зазначено інше, неявно чи явно, наведені числові параметри є наближеннями, які можуть залежати від бажаних властивостей та/або меж виявлення за стандартних умов/методів тестування. При прямому та явному розмежуванні варіантів здійснення від обговорюваного попереднього рівня техніки номери варіантів здійснення не є приблизними, якщо слово "приблизно" чітко не вказано.

Якщо не пояснено іншим чином, усі технічні та наукові терміни, що вживаються в цьому описі, мають таке саме значення, яке зазвичай розуміється фахівцем у галузі, якої стосується цей винахід. Незважаючи на те, що способи та матеріали, подібні або еквівалентні тим, що розкриті в цьому описі, можуть бути використані на практиці або тестуванні цього винаходу, відповідні методи та матеріали описані нижче. Матеріали, методи та приклади є лише ілюстративними та не призначені для обмеження.

У значенні, вживаному у цьому описі, термін "заміщений" стосується всіх подальших модифікаторів у терміні, наприклад, у терміні "заміщений арил- C_{1-8}-алкіл" заміщення може відбуватися в "C_{1-8}-алкільній" частині, "арильній" частині або в обох частинах арил- C_{1-8}-алкільної групи.

Термін "заміщений", коли він вживається для модифікування визначеної групи або складової, означає, що щонайменше один, а можливо два або декілька атомів водню зазначеної групи або складової незалежно замінені такими самими або різними групами-замісниками, як визначено нижче. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу група, складова або замісник можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо вони прямо не визначені як "незаміщені" або "заміщені". Відповідно, будь-яка з груп, зазначених у цьому описі, може бути незаміщеною або заміщеною, якщо контекст не вказує на інше, або конкретна структурна формула не виключає заміщення. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу замісник може або не може бути чітко визначений як заміщений, але все ще вважається факультативно заміщеним. Наприклад, "аліфатична" або "циклічна" складова може бути незаміщеною або заміщеною, але "незаміщений аліфатичний" або "незаміщений циклічний" не є заміщеним.

"Замісниками" або "групами замісників" для заміщення одного або декількох атомів водню на насичених атомах вуглецю у вказаній групі або складовій можуть бути, якщо не зазначено інше, $-R^{60}$, галоген, =O, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, галоалкіл, пергалоалкіл, -CN, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO^3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ та $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60} являє собою C_{1-10}-аліфатичну, гетероаліфатичну або циклоаліфатичну групу, як правило, C_{1-6}-ааліфатичну групу, частіше C_{1-6}-алкільну групу, де R^{60} факультативно може бути заміщеною; кожна R^{70} незалежно для кожного випадку є воднем або R^{60}; кожна R^{80} незалежно для кожного випадку є R^{70} або, як альтернатива, дві групи R^{80}, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну гетероциклоаліфатичну групу, яка факультативно містить від 1 до 4 однакових або різних додаткових гетероатомів, вибраних з-посеред O, N та S, з яких N факультативно має заміщення R^{70}, наприклад, заміщення H або C_1-C_3-алкілом; й кожен M^+ є протиіоном із сумарним єдиним позитивним зарядом. Кожен M^+ незалежно для кожного випадку являє собою, наприклад, іон лужного металу, такий як K^+, Na^+, Li^+; іон амонію, наприклад, $^+N(R^{60})_4$; протонований іон амінокислоти, наприклад, іон лізину або іон аргініну; або іон лужноземельного металу, наприклад, $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ або $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (підрядковий індекс "0,5" означає, наприклад, що один із протиіонів для таких двовалентних лужноземельних іонів може бути іонізованою формою сполуки за цим винаходом, а інший типовий протиіон, такий як хлорид, або дві іонізовані сполуки можуть слугувати протиіонами для таких двовалентних лужноземельних іонів, або подвійно іонізована сполука може слугувати протиіоном для таких двовалентних лужноземельних іонів). Як конкретні приклади, $N(R^{80})_2$ включає $-NH_2$, -NH-алкіл, -NH-піролідин-3-іл, N-піролідиніл, N-піперазиніл, 4N-метил-піперазин-1-іл, N-морфолініл тощо. Будь-які два атоми водню на одному вуглеці також можуть бути замінені, наприклад, на =O, $=NR^{70}$, $=N\text{-}OR^{70}$, $=N_2$ або =S.

Групами-замісниками для заміни атомів водню на ненасичені атоми вуглецю в групах, які включають ненасичені атоми вуглецю, є такі, якщо не зазначено інше, $-R^{60}$, гало-, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалоалкіл, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-PO_3^{-2}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ та $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60}, R^{70}, R^{80} та M^+ відповідають раніше наведеному визначенню. У незалежному варіанті здійснення цього винаходу замісниками не є групи $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ або $-S^-M^+$.

Групами-замісниками для заміни атомів водню на атоми азоту в групах, що містять такі атоми азоту, є такі, якщо не зазначено інше, R^{60}, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалоалкіл, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ та $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60}, R^{70}, R^{80} та M^+ відповідають раніше наведеному визначенню.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу група, яку заміщують, має щонайменше один замісник до кількості замісників, можливих для конкретної складової, наприклад, 1 замісник, 2 замісники, 3 замісники або 4 замісники.

Крім того, у варіантах здійснення цього винаходу, де група або складова є заміщеною заміщеним замісником, набір таких заміщених замісників обмежений трьома, завдяки чому запобігається утворення полімерів. Таким чином, у групі або складовій, яка містить першу групу, яка є замісником у другій групі, яка сама є замісником у третій групі, яка приєднана до початкової структури, перша (найбільш зовнішня) група може бути заміщена лише незаміщеними замісниками. Наприклад, у групі, яка включає -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 може бути заміщений лише замісниками, які самі не є заміщеними.

Будь-яка група або складова, визначена в цьому описі, може бути з'єднана з будь-якою іншою частиною розкритої структури, такою як початкова або каркасна структура, як буде зрозуміло фахівцю в цій галузі, наприклад, шляхом розглядання правил валентності, порівняння з прикладами складових та/або з огляду на функціональність, якщо тільки зв'язок групи або складової з іншою частиною структури прямо не зазначений або мається на увазі в контексті.

Термін "ацил" стосується групи -C(O)R, де R є H, аліфатичною, гетероаліфатичною або ароматичною групою (включаючи як арил, так і гетероарил). До прикладів ацильних складових належать, але без обмеження ними, -C(O)H, -C(O)алкіл, -C(O) C_1-C_6-алкіл, -C(O) C_1-C_6-галоалкіл, -C(O)циклоалкіл, -C(O)алкеніл, -C(O)циклоалкеніл, -C(O)арил, -C(O)гетероарил або -C(O)гетероцикліл. До конкретних прикладів належать -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et або -C(O)циклопропіл.

Термін "аліфатична" стосується групи або складової, яка в основному базується на вуглеводні. Аліфатична група або складова може бути ациклічною, включаючи алкільні, алкенільні або алкінільні групи (а також алкіленові, алкеніленові або алкініленові групи), їх циклічні версії, такі як циклоаліфатичні групи або складові, включаючи циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл, та додатково включаючи структури з прямими та розгалуженими ланцюгами, а також усі стереоізомери та позиційні ізомери. Якщо прямо не зазначено інше, аліфатична група містить від одного атома до двадцяти п'яти атомів вуглецю (C_{1-25}); наприклад, від одного атома до п'ятнадцяти атомів (C_{1-15}), від одного атома до десяти атомів (C_{1-10}), від одного атома до шести атомів (C_{1-6}) або від одного атома до чотирьох атомів вуглецю (C_{1-4}) для ациклічної аліфатичної групи, або від трьох атомів до п'ятнадцяти атомів (C_{3-15}), від трьох атомів до десяти атомів (C_{3-10})» від трьох атомів до шести атомів (C_{3-6}) або від трьох атомів до чотирьох атомів (C_{3-4}) вуглецю для циклоаліфатичної групи або складової. Аліфатична група може бути заміщеною або незаміщеною, якщо вона прямо не згадується як "незаміщена аліфатична група" або "заміщена аліфатична група". Аліфатична група може бути заміщена одним або декількома замісниками (до двох замісників для кожного метиленового вуглецю в аліфатичному ланцюзі, або до одного замісника для кожного вуглецю подвійного зв'язку C=C в аліфатичному ланцюзі, або до одного замісника для вуглецю кінцевої метанової групи).

Термін "нижча аліфатична" стосується аліфатичної групи, яка містить від одного атома до десяти атомів вуглецю (C_{1-10}), наприклад, від одного атома до шести атомів (C_{1-6}) або від одного атома до чотирьох атомів (C_{1-4}) вуглецю; або від трьох атомів до десяти атомів (C_{3-10}), наприклад, від трьох атомів до шести атомів (C_{3-6}) вуглецю для нижчої циклоаліфатичної групи.

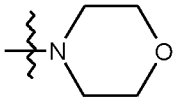
Термін "алкоксигрупа" стосується групи -OR, де R являє собою заміщений або незаміщений алкіл, або заміщену чи незаміщену циклоалкільну групу. У деяких прикладах R являє собою C_1-

$_{6}$-алкільну групу або C_{3-6}-циклоалкільну групу. Метоксигрупа (-OCH_3) та етоксигрупа (-OCH_2CH_3) є прикладами алкоксигруп. У заміщеній алкоксигрупі R являє собою заміщений алкіл або заміщений циклоалкіл, приклади яких у розкритих на цей час сполуках включають галоалкоксигрупи, такі як -OCF_2H.

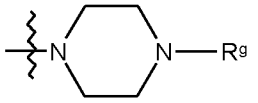
Термін "алкоксіалкіл" стосується групи -алкіл-OR, де R являє собою заміщений або незаміщений алкіл, або заміщену чи незаміщену циклоалкільну групу; -CH_2CH_2-O-CH_2CH_3 є прикладом алкоксіалкільної групи.

Термін "алкіл" стосується насиченої аліфатичної гідрокарбільної групи, яка містить від 1 атома до щонайменше 25 атомів (C_{1-25}) вуглецю, більш типово від 1 атома до 10 атомів (C_{1-10}) вуглецю, наприклад, від 1 атома до 6 атомів (C_{1-6}) вуглецю. Алкільна складова може бути заміщеною або незаміщеною. Цей термін охоплює, наприклад, лінійні та розгалужені гідрокарбільні групи, такі як метил (CH_3), етил (-CH_2CH_3), н-пропіл (-$CH_2CH_2CH_3$), ізопропіл (-$CH(CH_3)_2$), н-бутил (-$CH_2CH_2CH_2CH_3$), ізобутил ($CH_2CH_2(CH_3)_2$), втор-бутил (-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, трет-бутия (-$C(CH_3)_3$), н-пентил ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) та неопентил (-$CH_2C(CH_3)_3$).

Термін "аміно" стосується групи -NH_2, -NHR або -NRR, де кожен R незалежно вибраний з-посеред H, аліфатичної, гетероаліфатичиої, ароматичної, включаючи як арил, так і гетероарил, або гетероциклоаліфатичної групи, або дві групи R разом з азотом, приєднаним до них. утворюють гетероциклічне кільце. До прикладів таких гетероциклічних кілець належать ті кільця, де дві групи R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце -$(CH_2)_{2-5}$-, факультативно розірване однією або двома гетероатомними групами, такими як -O- або -$N(R^g)$,



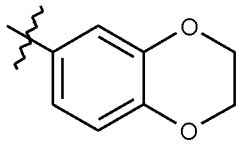
наприклад, у групах та



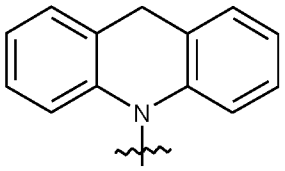
, де R^8 являє собою R^{70}, -$C(O)R^{70}$, -$C(O)OR^{60}$ або -$C(O)N(R^{80})_2$.

Термін "амід" стосується групи -N(R)ацил, де R є воднем, гетероаліфатичним або аліфатичним, наприклад, алкілом, зокрема C_{1-6}-алкілом.

Термін "ароматичний" стосується циклічної кон'югованої групи або складової, якщо не зазначено інше, яка містить від 5 атомів до 15 атомів в кільці, які мають одне кільце (наприклад, феніл, піридиніл або піразоліл), або кілька конденсованих кілець, у яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, нафтил, індоліл або піразолопіридиніл), тобто щонайменше одне кільце та факультативно декілька конденсованих кілець, мають безперервну, делокалізовану π-електронну систему. Як правило, кількість позаплощинних π-електронів відповідає правилу Хюккеля (4n+2). Точка приєднання до вихідної структури зазвичай проходить через ароматичну частину конденсованої кільцевої системи. Наприклад,



. Однак у деяких прикладах контекст або пряме розкриття може вказувати на те, що точка приєднання проходить через неароматичну частину конденсованої кільцевої



системи. Наприклад, . Ароматична група або складова може містити лише атоми вуглецю в кільці, наприклад, в арильній групі або складовій, або може містити один атом або декілька атомів вуглецю в кільці та один або декілька гетероатомів у кільці, що включають неподілену пару електронів (наприклад, S, O, N, P або Si), наприклад, у гетероарильній групі або складовій. Якщо не зазначено інше, ароматична група може бути заміщеною або незаміщеною.

Термін "арил" стосується ароматичної карбоциклічної групи, якщо не зазначено інше, від 6 атомів до 15 атомів вуглецю, яка має одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець, у яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, бензодіоксол тощо). Якщо будь-яка частина ароматичного кільця містить гетероатом, група є гетероарилом, а не арилом. Арильні групи можуть бути, наприклад, моноциклічними, біциклічними, трициклічними або тетрациклічними. Якщо не зазначено інше, арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Термін "араліфатична" стосується арильної групи, приєднаної до початкової групи через аліфатичну складову. Араліфатична група включає аралкільні або арилалкільні групи, такі як бензил і фенілетил.

Термін "карбоксил" стосується $-CO_2H$.

Термін "карбоксамід" стосується -C(O)аміногрупи.

Термін карбоксильний складний ефір" або "складний карбоксіефір" стосується групи -C(O)OR, де R є аліфатичним, гетероаліфатичним або ароматичним (включаючи як арил, так і гетероарил).

Термін "карбоксилат" стосується -C(O)O- або його солей.

Термін "ціаногрупа" стосується групи -CN.

Термін "циклоаліфатична група" стосується циклічної аліфатичної групи, яка має одне кільце (наприклад, циклогексил) або декілька кілець, наприклад, у конденсованій, містковій або спіроциклічній системі кільце або щонайменше одне з кілець у системі є аліфатичним. Як правило, точка приєднання до вихідної структури проходить через аліфатичну частину множинної кільцевої системи. Циклоаліфатичні групи включають насичені та ненасичені системи, включаючи циклоалкіл, циклоалкеніл та циклоалкініл. Циклоаліфатична група може містити від трьох атомів до двадцяти п'яти атомів вуглецю; наприклад, від трьох атомів до п'ятнадцяти атомів, від трьох атомів до десяти атомів або від трьох атомів до шести атомів вуглецю. Якщо не зазначено інше, циклоаліфатична група може бути заміщеною або незаміщеною. До прикладів циклоаліфатичиих груп належать, але без обмеження ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл або циклогексеніл.

Терміни "гало", "галогенід" або "галоген" стосуються фтору, хлору, брому або йоду.

Термін "галоалкіл" стосується алкільної складової, заміщеної одним або декількома галогенами. До прикладів галоалкільних складових належать $-CH_2F$, $-CHF_2$ та $-CF_3$.

Термін "гетероаліфатична група" стосується аліфатичної сполуки або групи, яка містить щонайменше один гетероатом та щонайменше один атом вуглецю, тобто щонайменше один атом вуглецю з аліфатичної сполуки або групи, яка містить щонайменше два атоми вуглецю, замінений на атом, який має щонайменше одну неподілену пару електронів, як правило, азот, кисень, фосфор, кремній або сірку. Гетероаліфатичні сполуки або групи можуть бути заміщеними або незаміщеними, розгалуженими або нерозгалуженими, хіральними або ахіральними та/або ациклічними чи циклічними, такими як гетероциклоаліфатична група.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної групи або складової, яка має, якщо не зазначено інше, від 5 атомів до 15 атомів у кільці, яке містить щонайменше один атом вуглецю та щонайменше один гетероатом, такий як N, S, O, P або Si. Гетероарильна група або складова може містити одне кільце (наприклад, піридиніл, піримідиніл або піразоліл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, індоліл, бензопіразоліл або піразолопіридиніл). Гетероарильна група може містити одне або декілька неароматичних кілець, злитих з ароматичною складовою, й такі гетероарильні групи можуть бути зв'язані з рештою молекули через ароматичне або неароматичне кільце. Гетероарильні групи або складова можуть бути, наприклад, моноциклічними, біциклічними, трициклічними або тетрациклічними. Якщо не зазначено інше, гетероарильна група або складова може бути заміщеною або незаміщеною.

Терміни "гетероцикліл", "гетероциклогрупа" та "гетероцикл" стосуються як ароматичних, так і неароматичних кільцевих систем, а точніше, стосуються стабільної три-п'ятнадцятичленної кільцевої складової, яка містить щонайменше один атом вуглецю та, як правило, декілька атомів вуглецю, та щонайменше один, наприклад, від одного до п'яти, гетероатомів. Гетероатом або гетероатоми можуть бути атомами азоту, фосфору, кисню, кремнію або сірки. Гетероциклільна складова може бути моноциклічною складовою або може містити декілька кілець, наприклад, у біциклічній або трициклічній кільцевій системі, за умови, що щонайменше одне з кілець містить гетероатом. Така множинна кільцева складова може включати конденсовані або місткові кільцеві системи, а також спіроциклічні системи; й будь-які атоми азоту, фосфору, вуглецю, кремнію або сірки в гетероциклільній складовій можуть бути факультативно окиснені до різних ступенів окиснення. Для зручності вважається, що атоми азоту, зокрема, але не виключно, ті, що визначені як кільцеві ароматичні атоми азоту, включають їх відповідну N-оксидну форму, хоча явно не визначену як таку в конкретному прикладі. Таким чином, для сполуки, яка має, наприклад, піридинільие кільце, відповідний піридиніл-N-оксид є включеним як інша сполука цього винаходу, якщо це прямо не виключено або виключено контекстом. Крім того, кільцеві атоми азоту можуть бути факультативно кватернізовані. Гетероцикл включає гетероарильні складові та гетероаліциклільні або гетероциклоаліфатичні складові, які є частково або повністю насиченими гетероциклільними

кільцями. До прикладів гетероциклільних груп належать, але без обмеження ними, азетидиніл, оксетаніл, акридиніл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, карбазоїл, цинолініл, діоксоланіл, індолізиніл, нафтиридиніл, пергідроазепіиіл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетразоїл, тетрагідроізохіноліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл', імідазолініл, імідазолідиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолініл, оксазолідиніл, триазоліл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензимідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, діазабіциклогептан, діазапан, діазепін, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієліл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, діоксафосфаланіл та оксадіазоліл.

Термін "гідроксил" стосується групи -OH.

Термін "нітрогрупа" стосується групи $-NO_2$.

Термін "фосфат" стосується групи $-O-P(O)(OR")_2$, де кожен -OR" незалежно являє собою OH; -O-аліфатичну групу, таку як -O-алкіл або -O-циклоалкіл; -O-ароматичну групу, включаючи як -O-арил, так і O-гетероарил; -O-аралкіл; або -OR" являє собою $-O^-M^+$, де M^+ є протиіоном з одним позитивним зарядом. Кожен M^+ може бути лужним іоном, таким як K^+, Na^+, Li^+; іоном амонію, таким як $^+N(R")4$, де R" є H, аліфатичною групою, гетероаліфатичною групою або ароматичною групою (включаючи як арил, так і гетероарил); або лужноземельним іоном, такий як $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ або $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Термін "фосфонооксіалкіл" стосується групи -алкіл-фосфат, такої як, наприклад, $CH_2OP(O)(OH)_2$, або її солі, такої як $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$, термін "(((діалкоксифосфорил)окси)алкіл)" стосується діалкілового складного ефіру фосфонооксіалкільної групи, такої як, наприклад, $-CH_2OP(O)(O\text{-трет-бутил})_2$.

Термін "фосфонат" стосується групи $-P(O)(OR")_2$, де кожен -OR" незалежно являє собою -OH; -O-аліфатичну групу, таку як -O-алкіл або -O-циклоалкіл; -O-ароматичну групу, включаючи як -O-арил, так і O-гетероарил; або -O-аралкільну групу; або -OR" означає $-O^-M^+$, де M^+ є протиіоном з одним позитивним зарядом. Кожен M^+ є позитивно зарядженим протиіоном та може бути, наприклад, іоном лужного металу, таким як K^+, Na^+, Li^+; іоном амонію, наприклад, $^+N(R")_4$, де R" являє собою H, аліфатичну групу, гетероаліфатичну групу або ароматичну групу (включаючи як арил, так і гетероарил); або іоном лужноземельного металу, таким як $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ або $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Термін "фосфоноалкіл" стосується групи -алкіл-фосфонат, такої як, наприклад, $-CH_2P(O)(OH)_2$ або $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$, а термін "((діалкоксифосфорил)алкіл)" стосується діалкілового складного ефіру фосфоноалкільної групи, такого як, наприклад, $-CH_2P(O)(O\text{-трет-бутил})_2$.

Термін "пацієнт" або "суб'єкт" загалом може стосуватися будь-якої живої істоти, але частіше стосується ссавців та інших тварин, зокрема, людей. Таким чином, розкриті способи придатні до застосування як для лікування людини, так і для лікування тварин.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" стосується речовини, відмінної від активного інгредієнта, яка включена в композицію, що містить активний інгредієнт. У значенні, вживаному у цьому описі, наповнювач може бути включений у частинки фармацевтичної композиції або його можна фізично змішати з частинками фармацевтичної композиції. Наповнювач можна використовувати, наприклад, для розведення активного засобу та/або для модифікування властивостей фармацевтичної композиції. Наповнювачі можуть включати, але без обмеження ними, речовини, що запобігають злипанню, зв'язувальні речовини, покриття, кишковорозчинні покриття, розпушувачі, ароматизатори, підсолоджувачі, барвники, змащувальні компоненти, ковзні речовини, сорбенти, консерванти, носії або розріджувачі. Наповнювачами можуть бути крохмалі та модифіковані крохмалі, целюлоза та похідні целюлози, сахариди та їх похідні, такі як дисахариди, полісахариди та цукрові спирти, білок, синтетичні полімери, зшиті полімери, антиоксиданти, амінокислоти або консерванти. До прикладів наповнювачів належать, але без обмеження ними, стеарат магнію, стеаринова кислота, рослинний стеарин, сахароза, лактоза, крохмаль, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, ксиліт, сорбіт, мальтит, желатин, полівінілпіролідон (PVP), поліетиленгліколь (PEG), токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (також відомий як вітамін E TPGS або TPGS), карбоксиметилцелюлоза, дипальмітоїл-фосфатидилхолін (DPPC), вітамін A, вітамін E, вітамін C, ретинілпальмітат, селен, цистеїн, метіонін, лимонна кислота, цитрат натрію, метилпарабен, пропілпарабен, цукор, діоксид кремнію, тальк, карбонат магнію, натрію

крохмальгліколят, тартразин, аспартам, хлорид бензалконію, кунжутна олія, пропілгалат, метабісульфіт натрію або ланолін.

"Ад'ювант"- це компонент, який змінює дію інших агентів, як правило, активного інгредієнта. Ад'юванти часто є фармакологічними та/або імунологічними засобами. Ад'ювант може змінювати дію активного інгредієнта шляхом посилення імунної відповіді. Ад'ювант також може діяти як стабілізувальний засіб для композиції. До прикладів ад'ювантів належать, але без обмеження ними, гідроксид алюмінію, галун, фосфат алюмінію, вбиті бактерії, сквален, детергенти, цитокіни, парафінове масло та комбіновані ад'юванти, такі як повний ад'ювант Фрейнда або неповний ад'ювант Фрейнда.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується наповнювача, який є носієм, таким як допоміжний засіб для суспендування, допоміжний засіб для розчинення або допоміжний засіб для аерозоляції. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), включеному до цього опису шляхом посилання, описані типові композиції та рецептури, придатні для фармацевтичного доставляння однієї або декількох терапевтичних композицій та додаткових фармацевтичних засобів.

Загалом характер носія залежатиме від конкретного способу введення, який використовували. Наприклад, парентеральні композиції зазвичай містять рідини для ін'єкцій, які містять фармацевтично та фізіологічно прийнятні рідини, такі як вода, фізіологічний розчин, збалансовані сольові розчини, водний розчин декстрози, гліцерин або подібне як носій. У деяких прикладах фармацевтично прийнятний носій може бути стерильним, щоб бути придатним для введення суб'єкту (наприклад, шляхом парентеральної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції). На додаток до біологічно нейтральних носіїв, фармацевтичні композиції для введення можуть містити незначні кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як зволожувачі або емульгатори, консерванти та буферні агенти для pH тощо, наприклад, ацетат натрію або сорбітан монолаурат.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується фармацевтично прийнятних солей сполуки, які є похідними від різноманітних органічних та неорганічних протиіонів, які будуть відомі фахівцю в цій галузі, та включають, лише як приклад, натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній тощо; й коли молекула містить основну функціональну групу, солі органічних або неорганічних кислот, таких як гідрохлорид, гідробромід, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат тощо. "Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти" є підмножиною "фармацевтично прийнятних солей", які зберігають біологічну ефективність вільних основ при утворенні кислотними партнерами. Зокрема, описані сполуки утворюють солі з різноманітними фармацевтично прийнятними кислотами, включаючи, без обмеження, неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, а також органічні кислоти, такі як амінокислоти, мурашина кислота, оцтова кислота, трифторацтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, фумарола кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, бензолсульфонова кислота, ізетіонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, n-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, ксинафоєва кислота тощо. "Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи" є підмножиною "фармацевтично прийнятних солей", які одержують з неорганічних основ, таких як солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Прикладами солей є солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають, але без обмеження ними, солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, трис(гідроксиметил)аміном етан (трис), етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли тощо. Прикладами органічних основ є ізопропіламін, діетиламін, трис(гідроксиметил)амінометан (трис), етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін та кофеїн. (Дивись, наприклад, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts, " J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, включений до цього опису шляхом посилання). У конкретних розкритих варіантах здійснення цього винаходу згаданими сполуками можуть бути форміат, трифторацетат, гідрохлорид або натрієва сіль.

Термін "ефективна кількість" стосовно сполуки або фармацевтичної композиції означає кількість сполуки або фармацевтичної композиції, достатню для досягнення конкретного

бажаного результату, такого як інгібування білка або ферменту. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу "ефективна кількість" є кількістю, достатньою для інгібування RIP1; спричинення бажаної біологічної або медичної реакції в тканині, системі, у суб'єкта або пацієнта; для лікування певного розладу або захворювання; для полегшення або усунення одного або декількох його симптомів; та/або для запобігання виникненню захворювання або розладу. Кількість сполуки, яка становить "ефективну кількість", може варіювати залежно від сполуки, бажаного результату, стану захворювання та його тяжкості, розміру, віку та статі пацієнта, якого потрібно лікувати, тощо, як буде зрозуміло фахівцю в цій галузі.

Термін "проліки" стосується сполук, які трансформуються in vivo з утворенням біологічно активної сполуки або сполуки, більш біологічно активної, аніж первісна сполука. Перетворення in vivo може відбуватись, наприклад, шляхом гідролізу або ферментативного перетворення. Звичайні приклади проліків включають, але без обмеження ними, складноефірні та амідні форми сполуки, що має активну форму, яка містить карбоновокислотну складову. До прикладів фармацевтично прийнятних складних ефірів сполук за цим винаходом належать, але без обмеження ними, складні ефіри фосфатних груп та карбонових кислот, такі як аліфатичні складні ефіри, зокрема, алкілові складні ефіри (наприклад, C_{1-6}-алкілові складні ефіри). Інші проліки включають фосфатні складні ефіри, такі як $-CH_2-O-P(O)(OR')_2$ або їх сіль, де R' являє собою H або C_{1-6}-алкіл. До прийнятних складних ефірів також належать циклоалкілові складні ефіри та арил алкілові складні ефіри, такі як, але без обмеження ними, бензил. До прикладів фармацевтично прийнятних амідів сполук за цим винаходом належать, але без обмеження ними, первинні аміди та вторинні й третинні алкіламіди (наприклад, які містять від приблизно одного атома до приблизно шести атомів вуглецю). Аміди та складні ефіри розкритих наведених як приклад варіантів здійснення сполук за цим винаходом можуть бути одержані звичайними методами. Ґрунтовне обговорення проліків наведено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " Vol 14 °F the A.C.S. Symposium Series, та в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва з яких включені до цього опису шляхом посилання для всіх цілей.

Термін "сольват" стосується комплексу, утвореного поєднанням молекул розчинника з молекулами або іонами розчиненої речовини. Розчинник може бути органічним розчинником, неорганічним розчинником або сумішшю цих розчинників. До прикладів розчинників належать, але без обмеження ними, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол; аміди, такі як N, N-діаліфатичні аміди, такі як N, N-диметилформамід; тетрагідрофуран; алкілсульфоксиди, такі як диметилсульфоксид; воду; та їх комбінації. Сполуки, описані у цьому описі, можуть існувати як у несольватованих, так і в сольватованих формах у поєднанні з розчинниками, фармацевтично прийнятними чи ні, такими як вода, етанол тощо. Сольватовані форми описаних на цей час сполук входять до обсягу варіантів здійснення, розкритих у цьому описі.

Термін "сульфонамід" стосується групи або складової, такої як $-SO_2$-аміногрупа або -N(R)сульфоніл, де R є H, аліфатична група, гетероаліфатична група або ароматична група (включаючи як арил, так і гетероарил).

Термін "сульфаніл" стосується груп, таких як -SH, -S-аліфатичної група, -S-гетероаліфатична група, -S-ароматична група (включаючи як -S-арил, так і -S-гетероарил).

Термін "сульфініл" стосується групи або складової, такої як -S(O)H, -S(O)аліфатична група, -S(O) гетероаліфатична група або -S(O)ароматична група (включаючи як -S(O)арил, так і -S(O) гетероарил).

Термін "сульфоніл" стосується групи, такої як: $-SO_2H$, $-SO_2$-аліфатична група, $-SO_2$-гетероаліфатична група, $-SO_2$-ароматична група (включаючи як $-SO_2$-арил, так і $-SO_2$-гетероарил).

Термін "лікувати" або "лікування", у значенні, вживаному у цьому описі, стосується лікування захворювання або стану, що становить інтерес, у пацієнта або суб'єкта, зокрема, людини, яка має захворювання або стан, що становить інтерес, та включає, наприклад, і без обмежень:

(i) запобігання виникненню захворювання або стану у пацієнта або суб'єкта, зокрема, коли такий пацієнт або суб'єкт є схильним до захворювання, але у якого ще не було діагностоване таке захворювання або стан;

(ii) інгібування захворювання або стану, наприклад, зупинення або сповільнення його розвитку;

(iii) полегшення захворювання або стану, наприклад, спричинення зменшення симптому або регресу захворювання або стану чи його симптому; або

(iv) стабілізування захворювання або стану.

У значенні, вживаному в цьому описі, терміни "захворювання" і "стан" можуть використовуватись як взаємозамінні або можуть відрізнятись тим, що конкретна хвороба або

стан може не мати відомого збудника (оскільки етіологія ще не визначена), і, отже, це все ж не визнається як хвороба, але лише як небажаний стан або синдром, коли клініцистом визначається більш-менш специфічний набір симптомів.

Наведені вище визначення та наведені нижче загальні формули не призначені для включення неприпустимих моделей заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 групами фтору). Такі неприпустимі шаблони заміни легко розпізнаються фахівцем у цій галузі.

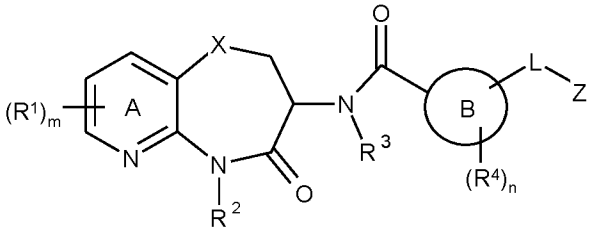
Фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що сполуки можуть демонструвати явища таутомерії, конформаційної ізомерії, геометричної ізомерії та/або оптичної ізомерії. Наприклад, деякі описані сполуки можуть включати один або декілька хіральних центрів та/або подвійних зв'язків і, як наслідок, можуть існувати як стереоізомери, такі як ізомери з подвійним зв'язком (тобто геометричні ізомери), енантіомери, діастереомери та їх суміші, такі як рацемічні суміші. Як інший приклад, деякі розкриті сполуки можуть існувати в кількох таутомерних формах, включаючи енольну форму, кетоформу та їх суміші. Оскільки різні назви сполук, формули та фігури сполук в описі та формулі винаходу можуть відповідати лише одній з можливих таутомерних, конфірмаційних ізомерних, оптичних ізомерних або геометричних ізомерних форм, фахівцю у цій галузі буде зрозуміло, що розкриті сполуки охоплюють будь-які таутомерні, конфірмаційні ізомерні, оптичні ізомерні та/або геометричні ізомерні форми сполук, розкритих у цьому описі, а також суміші цих різноманітних ізомерних форм. Суміші різних ізомерних форм, включаючи суміші енантіомерів та/або стереоізомерів, можуть бути розділені для одержання кожного окремого енантіомеру та/або стереоізомеру із застосуванням методів, відомих фахівцям у цій галузі, зокрема, з перевагами цього винаходу. У випадках обмеженої ротації, наприклад, навколо амідного зв'язку або між двома безпосередньо приєднаними кільцями, такими як піридинільні кільця, біфенільні групи тощо, також можливі атропізомери, які також конкретно включені в сполуки за цим винаходом.

Як зрозуміло фахівцям у цій галузі, водень може бути присутнім у будь-якому з трьох ізотопів, а саме, протію, дейтерію та тритію. У деяких варіантах здійснення цього винаходу будь-який або всі атоми водню, присутні в сполуці або в конкретній групі чи складовій сполуки, можуть бути збагачені дейтерієм або тритієм у порівнянні з природною кількістю таких ізотопів. Таким чином, до алкілів належать сполуки, які збагачені дейтерієм у порівнянні з протієм. Дейтерована алкільна група може мати один або декілька атомів протію, замінених дейтерієм. Наприклад, термін "етил" стосується як C_2H_5, так і C_2H_5, де від 1 атома до 5 атомів протію заміщені дейтерієм, наприклад, у $C_2D_xH_{5-x}$.

II. RIP1-активні сполуки та фармацевтичні композиції, які містять RIP1-активні сполуки

A. Сполуки

У цьому описі розкриті сполуки та фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки, корисні для інгібування RIP1 та/або для лікування захворювань та/або станів, пов'язаних з RIP1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадані сполуки є селективними інгібіторами кінази. Наприклад, наведені як приклад сполуки інгібують RIP1 над RIP2, RIP3 або обома RIP2 та RIP3. У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполука за цим винаходом може мати структуру, яка відповідає Формулі I



Формула I,

Фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що формули, розкриті у цьому описі, включають у свій обсяг усі гідрати, сольвати, фізичні форми, стереоізомери, N-оксиди, таутомери та проліки наведених як приклад сполук.

З посиланням на Формулу I:

кільце B являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил;

X являє собою CH_2 або O;

L являє собою гетероатом або R^a, за умови, що R^a не є воднем;

Z являє собою C_{1-10}-аліфатичну групу (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл, C_{3-6}-циклоалкіл); арил або гетероарил, кожен з яких факультативно заміщений однією або декількома групами R^5;

R^1 незалежно для кожного випадку являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними азотом утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу; -C ≡CH або групу -лінкер-R^6, де згаданий

лінкер являє собою двовалентну C_{1-10}-аліфатичну складову (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл) або C_{1-10}-циклоаліфатичну складову, а R^6 являє собою R^b, $-C(R^f)_3$ або $-C(R^f)=C(R^f)_2$; C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу, де кожен лінкер факультативно заміщений одним або декількома галогенами, R^a, або обома;

R^2 та R^3 незалежно являють собою R^a. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою водень або C_{1-10}-аліфатичну групу, наприклад, H або C_{1-6}-алкіл, та у деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою C_{1-6}-алкіл, наприклад, CH_3 або CD_3;

R^4 і R^5 незалежно для кожного випадку являють собою R^e;

R^a незалежно для кожного випадку являє собою водень, C_{1-10}-аліфатичну групу (наприклад, C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл або C_{3-6}-циклоалкіл), C_{1-10}-галогеналіфатичну групу, C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу;

R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, $-OR^c$, $-SR^c$, NR^eR^e, $Si(R^a)_3$, C(O)OH, $C(O)OR^c$ або $-C(O)NR^eR^e$.

R^c незалежно для кожного випадку являє собою C_{1-10}-алкіл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10}-алкеніл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10}-алкініл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{3-6}-циклоалкіл (факультативно заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C_{5-10}-ароматичну групу (факультативно заміщену 1, 2 або 3 R^e);

R^d являє собою C_{1-9}-аліфатичну групу, факультативно заміщену 1, 2 або 3 групами R^a, R^b та/або R^e;

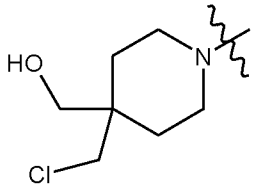
R^e незалежно для кожного випадку являє собою оксогрупу (=O), $-OR^a$, $N(R^a)_2$, галоген, C_{1-6}-алкіл, C_{1-6}-галогеналкіл, C_{1-6}-гетероалкіл, C_{3-6}-циклоалкіл, або дві групи R^e, об'єднані разом, утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу з атомом азоту, з яким зв'язані дві групи R^e;

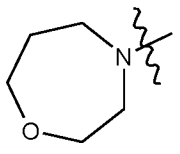
m дорівнює 1-4; та

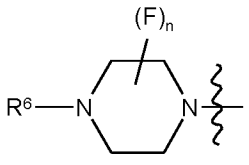
n дорівнює 0, 1 або 2.

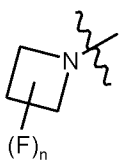
У деяких варіантах здійснення цього винаходу, коли R^1 являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними азотом утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу, згадана C_{3-10}-гетероциклічна група факультативно включає один, два або три додаткові гетероатоми, вибрані з-посеред азоту та кисню. У деяких варіантах здійснення цього винаходу C_{3-10}-гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^e, які об'єднуються разом, утворюючи C_{3-10}-гетероциклічну групу, й ця C_{3-10}-гетероциклічна група разом із групою R^b може утворювати спіроциклічну групу або біциклічну групу, що має місточкові зв'язки або їх не має.

R^1 може бути розташований на будь-якому прийнятному атомі або атомах вуглецю фенільного кільця A, наприклад, у положенні 1, 2, 3 або 4, проілюстрованому у Формулі I. У деяких варіантах здійснення цього винаходу один R^1 являє собою R^a, де R^a являє собою C_{1-10}-алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл або децил), а другий R^1 являє собою R^b, де R^b є галогеном (наприклад, Br, F, I або Cl) або $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C_{4-9}-гетероциклічну групу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана C_{4-9}-гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^e та/або має один або декілька додаткових гетероатомів на додаток до азоту, з яким зв'язані обидві групи R^d. Деякі варіанти здійснення сполуки містять щонайменше одну групу R^1, яка являє собою групу R^b, де R^b являє собою $-NR^dR^d$, де (i) кожна R^d незалежно являє собою R^a або R^e; або (ii) дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C_{4-9}-гетероциклічнугрупу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^b являє собою $-NR^dR^d$, де одна R^d являє собою R^a, де R^a являє собою H, а інша R^d являє собою R^e, де R^e являє собою C_{1-6}-галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу гетероциклічна група містить 1 гетероатом або 2 гетероатоми (включаючи атом азоту R^b). Певні гетероциклічні групи містять атом азоту групи R^b та або атом кисню, або додатковий атом азоту. Гетероциклічні групи в деяких варіантах здійснення сполуки зв'язані з кільцем A фенільного кільця Формули I через атом азоту групи R^b. У деяких варіантах здійснення цього винаходу гетероциклічна група заміщена двома групами R^e, де R^e незалежно для кожного випадку являє собою C_{1-6}-галогеналкіл (наприклад, $-CH_2Cl$) або C_{1-6}-гетероалкілом (наприклад, CH_2OH). Гетероциклічні групи є 6-членними або 7-членними гетероциклічними групами. У наведених як приклад варіантах здійснення цього винаходу гетероциклічна група є



,


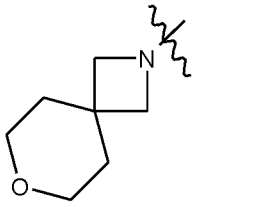
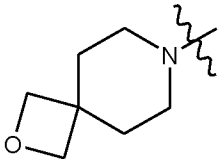
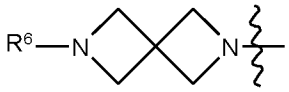
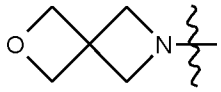
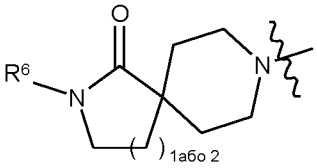
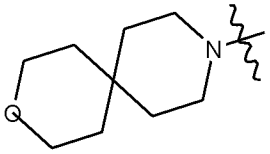
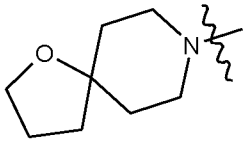
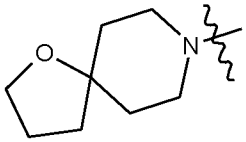
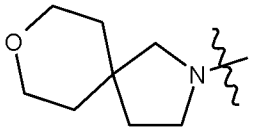
,


,


,

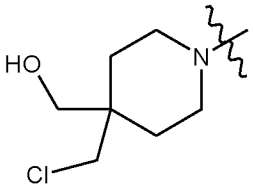
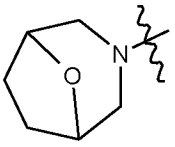
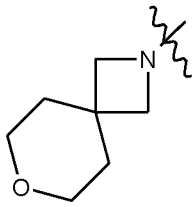
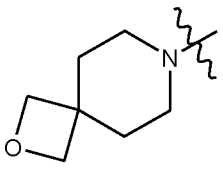
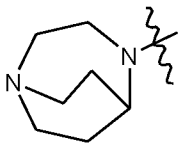
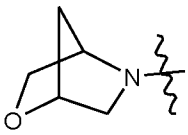
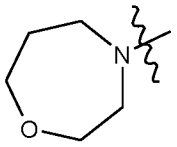
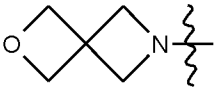
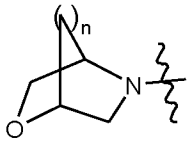
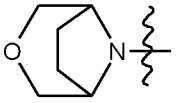
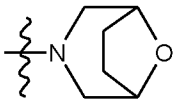
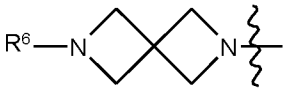
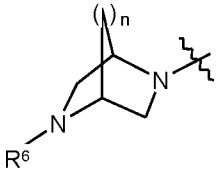
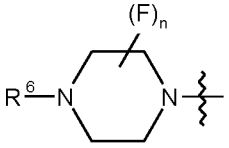
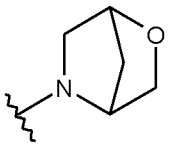
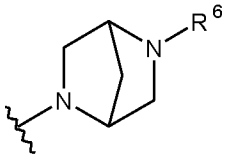
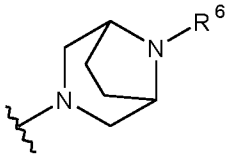
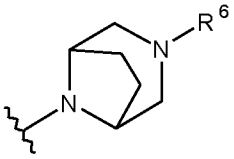
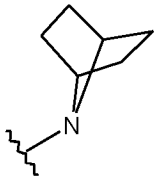
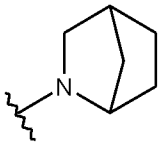
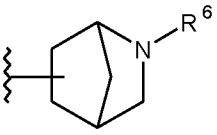
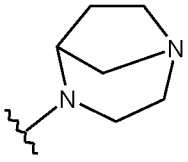
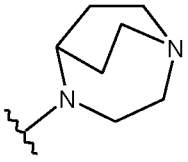
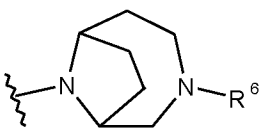
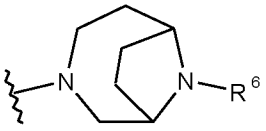
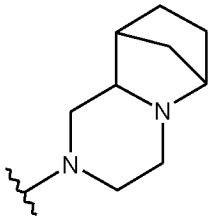
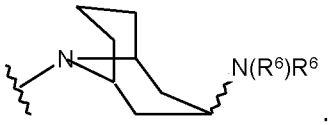
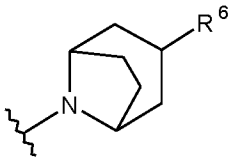
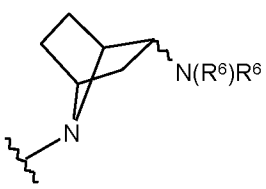
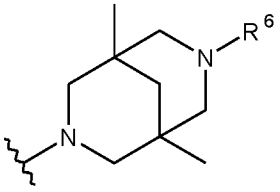
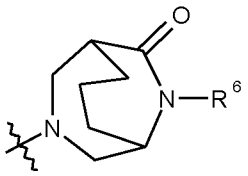
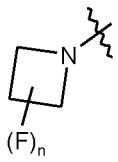
де кожен n незалежно є цілим числом в діапазоні від 0 до 4, наприклад, 0, 1, 2, 3 або 4; та R^6 вибраний з-посеред водню; аліфатичних груп, таких як C_{1-10}-аліфатична група; ароматичних груп, таких як C_{5-10}-ароматична група; або гетероаліфатичних груп, таких як C_{1-10}-гетероаліфатична група.

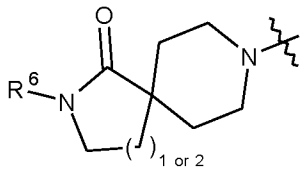
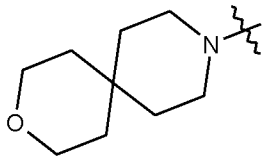
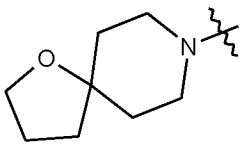
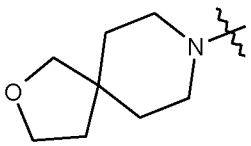
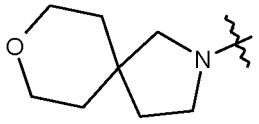
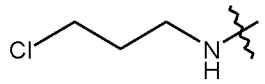
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою R^b, де R^b являє собою $-NR^dR^d$ та обидві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C_{4-9}-гетероциклічну групу, заміщену щонайменше двома групами R^e, де дві групи R^e об'єднані разом, утворюючи C_{3-10}-гетероциклічну групу з групою R^b, до якої вони приєднані. У таких варіантах здійснення цього винаходу дві групи R^e можуть бути з'єднані разом таким чином, що утворюється біциклічна група або спіроциклічна група (де одне кільце біциклічної групи або спіроциклічної групи забезпечується групою R^b, а інше кільце біциклічної групи або спіроциклічної групи має дві групи R^e). У варіантах здійснення цього винаходу, що містять спіроциклічну групу, кожне кільце спіроциклічної групи може мати однакову кількість атомів або різну кількість атомів. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу спіроциклічна група містить щонайменше два кільця, де перше кільце та друге кільце спіроциклічної групи мають різну кількість атомів вуглецю, різну кількість гетероатомів або і те, і інше. У деяких варіантах здійснення цього винаходу два кільця спіроциклічної групи містять однакову кількість атомів вуглецю, однакову кількість гетероатомів або і те, і інше. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кожне кільце спіроциклічної групи містить гетероатом у кільці, й гетероатом може бути однаковим у кожному кільці, або кожне кільце спіроциклічної групи може мати інший гетероатом у кільці. Спіроциклічна група може містити перше кільце, з'єднане з атомом вуглецю кільця А фенільної групи, де перше кільце має від 3 атомів до 7 атомів, й друге кільце має від 3 атомів до 7 атомів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу спіроциклічна група містить щонайменше один атом кисню на додаток до атома азоту групи R^b. Спіроциклічна група може містити загалом понад 7 атомів у спіроциклічній системі з конкретними варіантами здійснення, що містять загалом 9 атомів у спіроциклічній системі. У наведених як приклад варіантах здійснення цього винаходу R^b разом із двома групами R^e може утворювати такі спіроцикли:


,

,

,

,

,

,

,

,

или ,

де R^6 вибраний з-посеред водню; аліфатичних груп, таких як C_{1-10}-аліфатична група; ароматичних груп, таких як C_{5-10}-ароматична група; або гетероаліфатичних груп, таких як C_{1-10}-гетероаліфатична група.

Як приклад таких складових, у деяких варіантах здійснення цього винаходу R_1 вибраний з-посеред

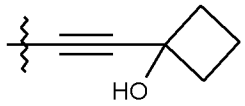
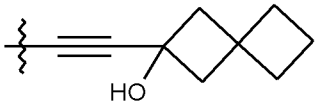

HO
N
Cl
;

O
N
;

N
O
;

N
O
;

N
N
;

N
O
;

N
O
;

O
N
;

( )n
N
O
;

O
N
;

N
O
;

R6
N
N
;

( )n
N
N
R6
;

(F)n
R6
N
N
;

O
N
N
;

R6
N
N
N
;

R6
N
N
N
;

R6
N
N
N
;

N
;

N
N
;

R6
N
N
;

N
N
N
;

N
N
N
;

N
N
N
R6
;

N
N
N
R6
;

N
N
N
;

N
N
N(R6)R6
;

R6
N
N
;

N(R6)R6
N
N
;

R6
N
N
N
;

O
N
R6
N
N
;

N
(F)n
;

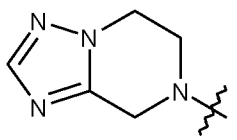
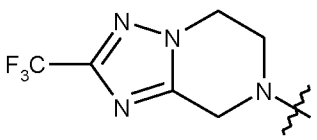
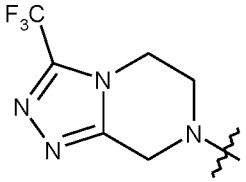
або

де кожен n незалежно є цілим числом в діапазоні від 0 до 4, наприклад, 0, 1, 2, 3 або 4; та R незалежно вибраний з-посеред водню; аліфатичних груп, таких як C_{1-10}-аліфатична група; ароматичних груп, таких як C_{5-10}-ароматична група; або гетероаліфатичних груп, таких як C_{1-10}-гетероаліфатична група.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою групу -лінкер-R^6, таку як C_{2-10}-алкінільна складова. Такі C_{2-10}-алкінільні складові можуть бути лінійними, розгалуженими та/або циклічними, та мати один, два або три замісники. Прикладами замісників є циклоалкіл та OH. У деяких варіантах здійснення цього винаходу один замісник являє собою оксетаніл, азетидиніл, піридиніл, піролідиніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, аміногрупу або фосфат, та/або у деяких варіантах здійснення цього винаходу одним замісником є -OC(O)-R^8. C_{2-10}-алкін може містити лінійну та/або розгалужену ділянку та циклічну ділянку, як, наприклад, у

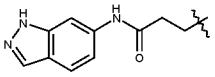
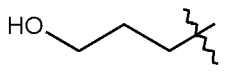
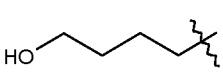
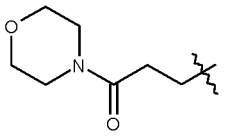
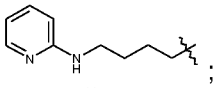
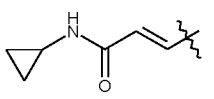
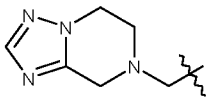
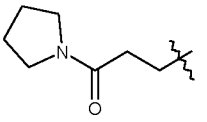
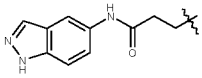
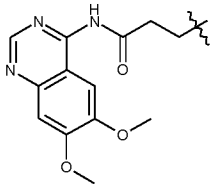
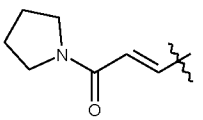
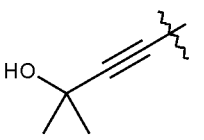
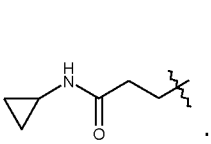
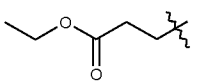



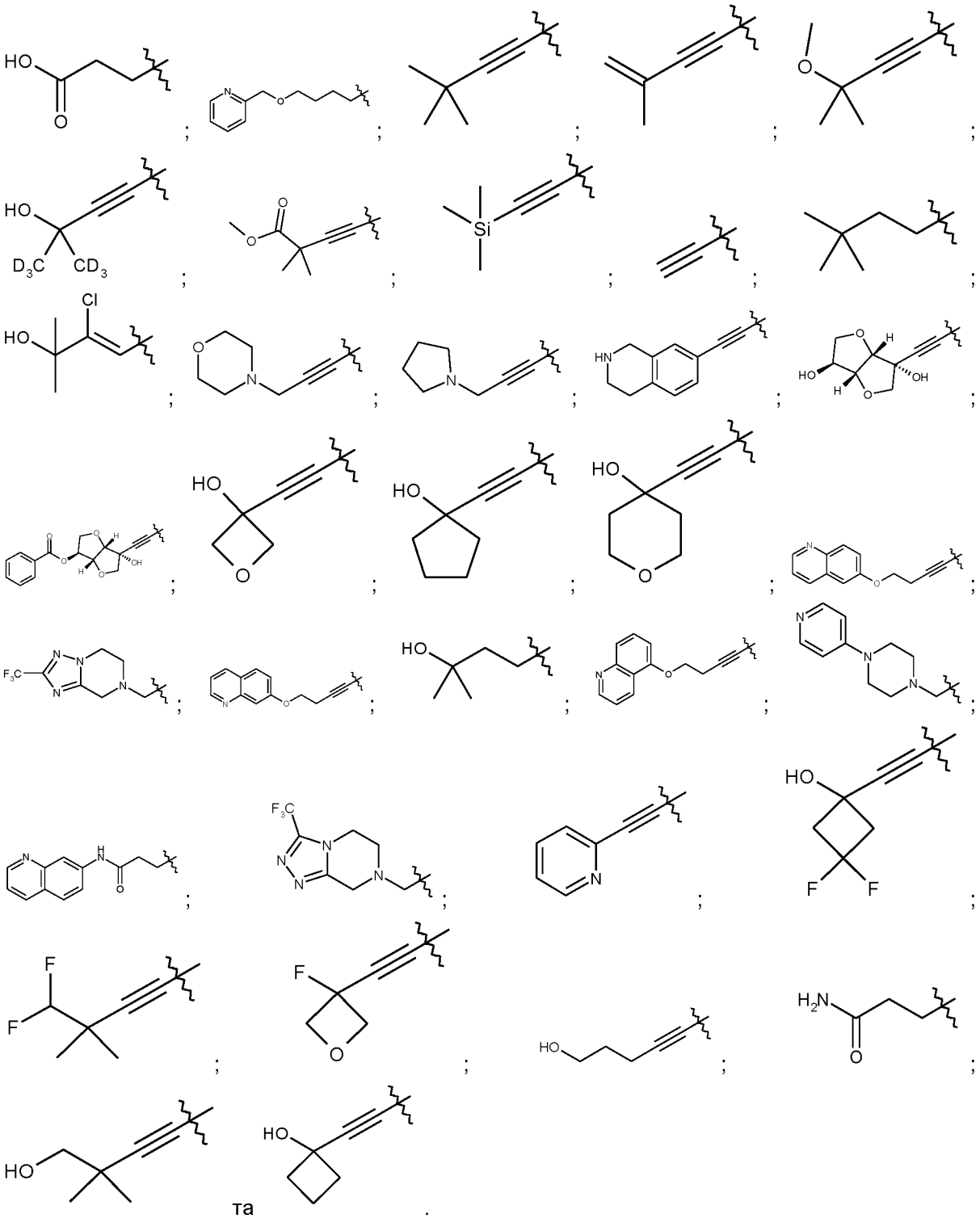
або . Деякі сполуки містять лінкер, який являє собою групу C_1, та групу R^6, яка являє собою R^b, де R^b являє собою -NR^dR^d, де одна R^d являє собою H, а інша R^d являє собою піридиніл, або де обидві групи R^d разом зі зв'язаним з ними азотом утворюють C_{5-10}-гетероарил; або R являє собою OR^c, де R^c являє собою C_{1-4}-алкіл, заміщений піридинільною групою. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^b являє собою

або .

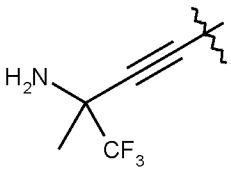
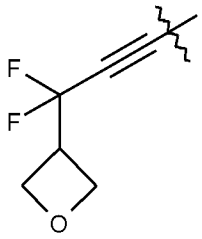
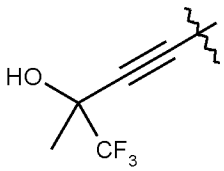
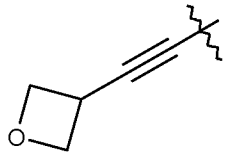
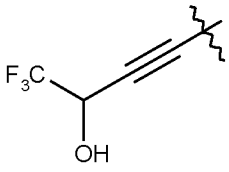
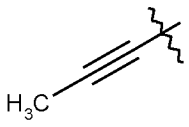
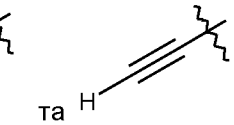
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R може бути вибраний з-посеред будь-якого з таких:



та .

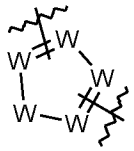
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 вибраний з-посеред







та


У деяких варіантах здійснення цього винаходу кожен з R^2 та R^3 незалежно являє собою R^a, де R^a незалежно являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу кожен з R^2 та R^3 незалежно являє собою R^a, який незалежно для кожного випадку являє собою водень, метил або етил. У наведених як приклад варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою метил, а R^3 являє собою водень.

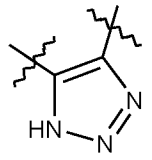
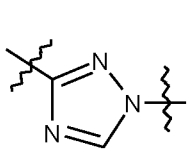
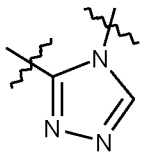
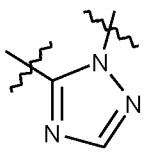
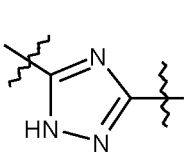
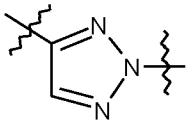
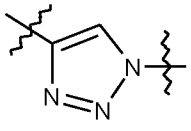
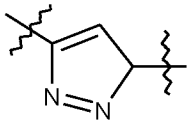
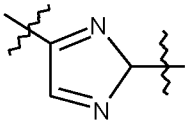
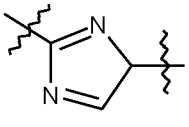
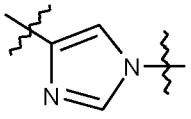
З посиланням на кожен із варіантів здійснення, описаних вище, X являє собою CH_2 або O.

У конкретних варіантах здійснення сполуки Формули I, включаючи ті, що були описані вище, гетероарильна група кільця B є п'ятичленною. Такі п'ятичленні гетероарильні групи можуть мати

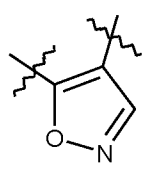
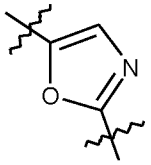
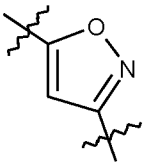
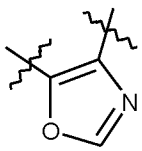
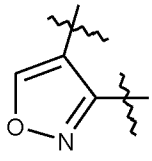
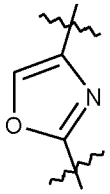


структуру, що відповідає формулі , де щонайменше один W являє собою азот, й кожен з решти W незалежно вибраний з-посеред C, -C(R^a)-, CH, кисню, сірки, азоту або NH. У деяких варіантах здійснення цього винаходу 5-членна гетероарильна група являє собою триазол, діазол, такий як імідазол або піразол, оксазол або оксадіазол.

Прикладами діазолів та триазолів включають будь-який з-посеред таких:


;

;

;

;

;

або





.

Прикладами оксазолів є будь-який з-посеред таких:

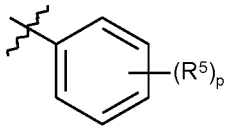

;

;

;

;

або

.

У інших варіантах здійснення цього винаходу B являє собою шестичленний гетероарил, такий як піридин, піридазин, піримідин або піразин.

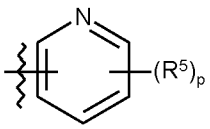
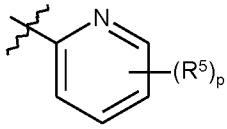
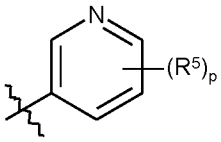
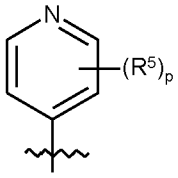
У деяких варіантах здійснення цього винаходу L являє собою двовалентну Смо-аліфатичну групу; таку як C_1-C_4-алкіленовий лінкер (наприклад, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$- або -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-). У деяких варіантах здійснення цього винаходу L являє собою -CH_2-.

Продовжуючи посилання на Формулу I, Z може бути арилом, таким як феніл, або гетероарилом. За прикладами здійснення цього винаходу, де Z є гетероарилом, Z може бути 5-членним або 6-членним гетероарилом, таким як 5-членний або 6-членний азотвмісний гетероарил, такий як піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, імідазоліл, піроліл або триазоліл. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу Z являє собою 6-членний азотвмісний гетероарил, та може бути піридинілом, піримідинілом або піридазинілом.

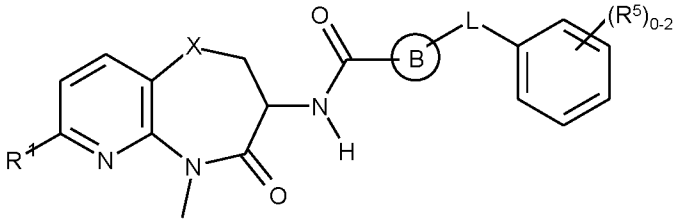
У деяких варіантах здійснення цього винаходу Z являє собою арил, наприклад,



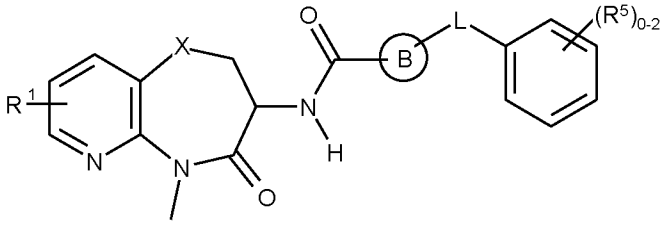
, де R^5 для кожного випадку незалежно являє собою R^e, та p дорівнює 0, 1,2, 3, 4 або 5. У інших варіантах здійснення цього винаходу Z являє собою гетероарил, такий як


; 
; 
або 
. Деякі розкриті сполуки містять групу R^5, яка є групою R^a, де R^a являє собою C_1-C_4-аліфатичну групу, або яка є групою R^b, де R^b являє собою галоген, такий як фтор, R^2 являє собою R^a, де R^a являє собою C_1-C_4-аліфатичну групу, та R^3 являє собою R^a, де R^a являє собою водень.

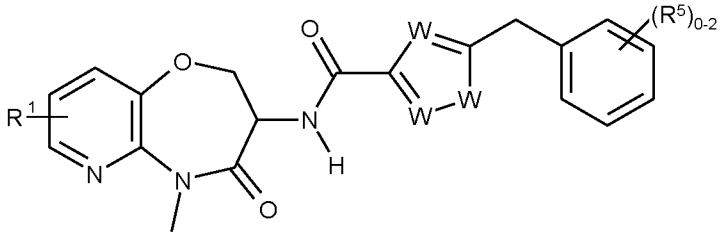
Сполуки Формули I також можуть мати структури, що відповідають будь-якій з-посеред однієї або декількох Формули II та Формул IIA-IIF, Формули IIG та Формули IIH.



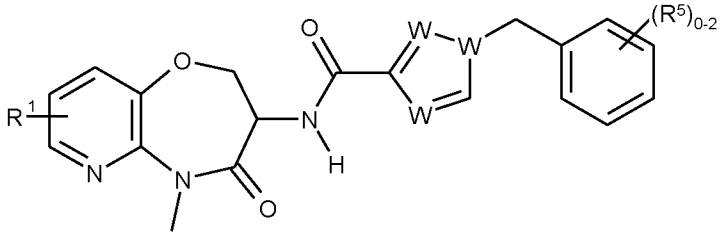
Формула II.



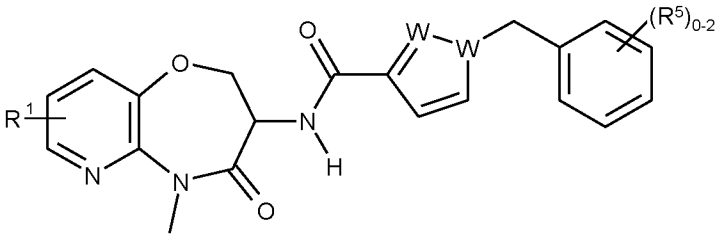
Формула IIA.



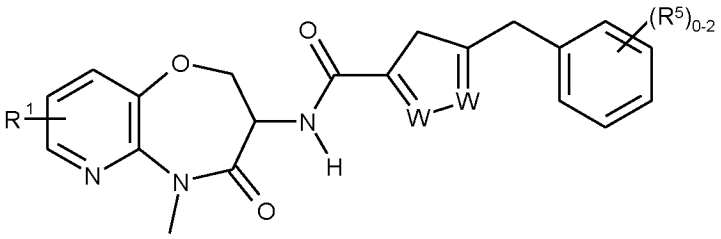
Формула IIB,



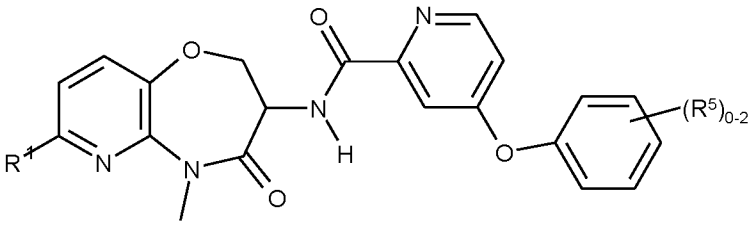
Формула IIC,



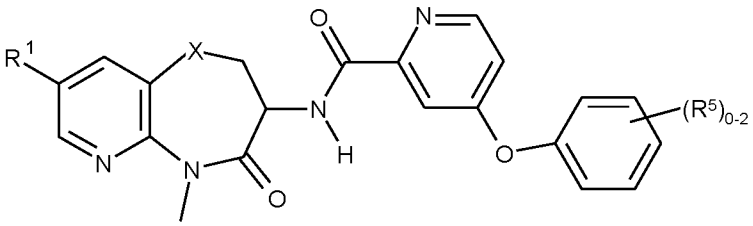
Формула IID,



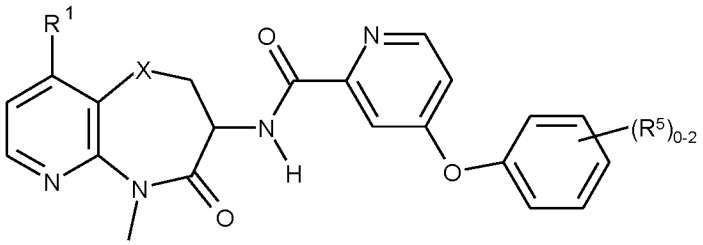
Формула IIE,



Формула IIF,

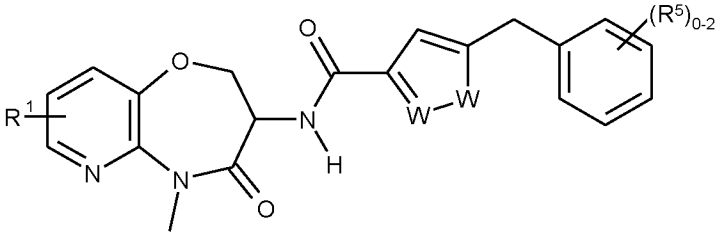


Формула IIG,



Формула IIH,

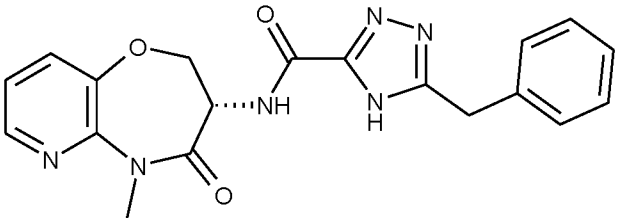
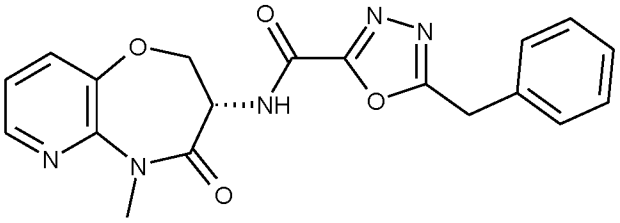
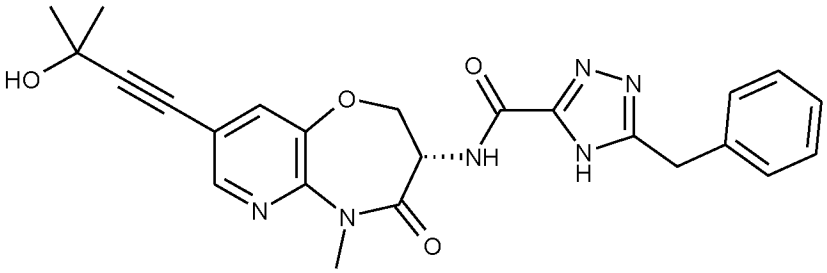
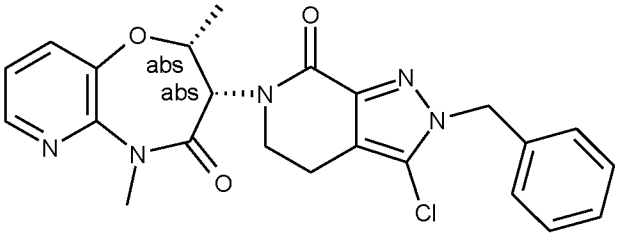
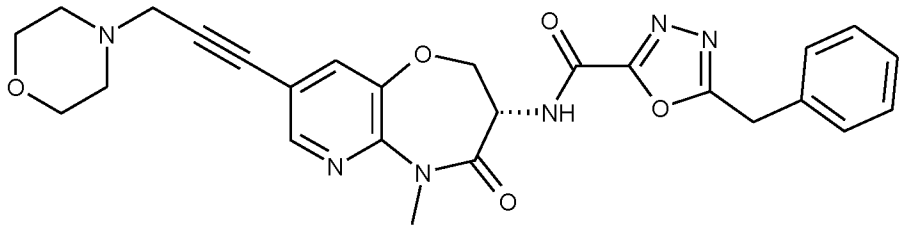
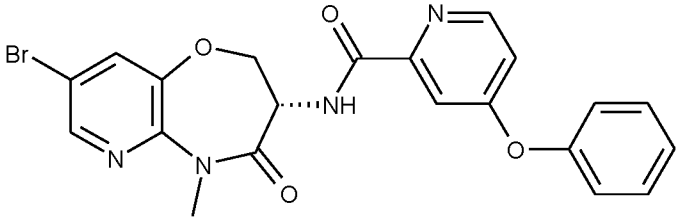
З посиланням на Формулу II та Формули IIA-IIH, кожен з-посеред R^1, X, W і R^5 є таким, як зазначено вище для Формули I. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу присутні 0, 1 або 2 групи R^5. R^5 може бути R^e, де R^e є фтором або хлором. У інших конкретних варіантах здійснення цього винаходу R^5 відсутня. З посиланням на Формули IIA-IIF, кожен W незалежно є азотом або киснем й, зокрема, азотом. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу Формула IIE має Формулу IIK,

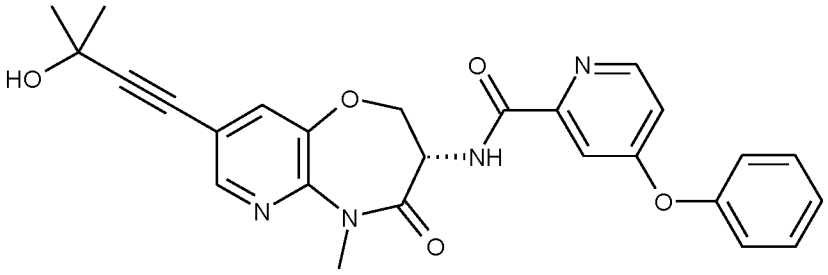
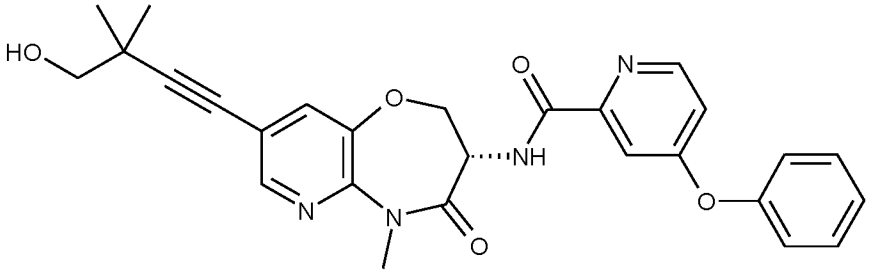
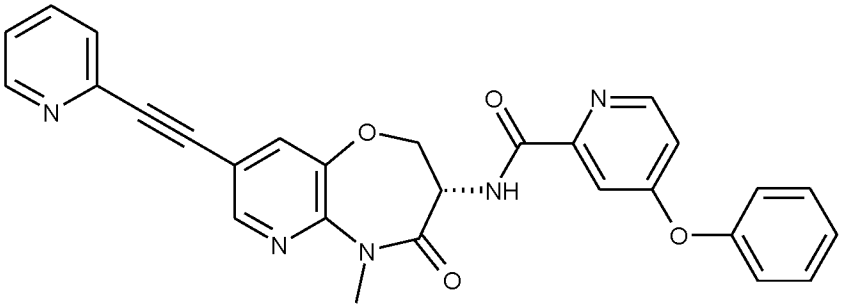
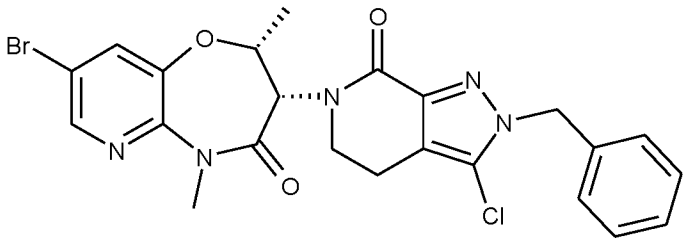
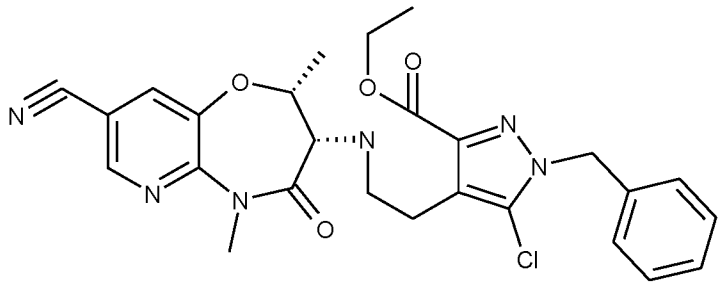
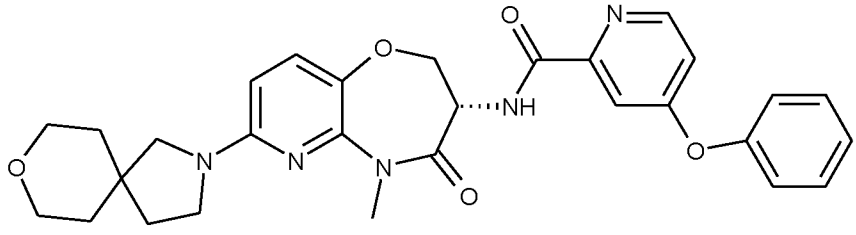


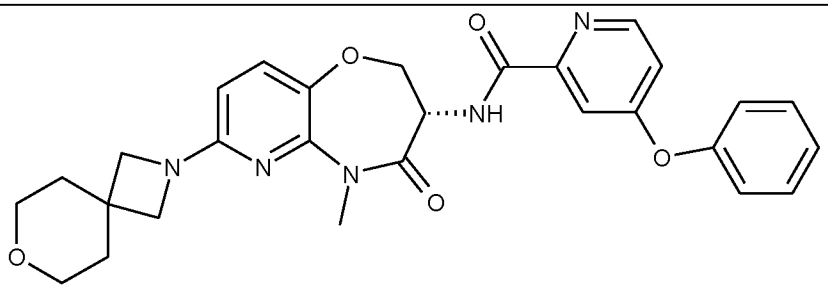
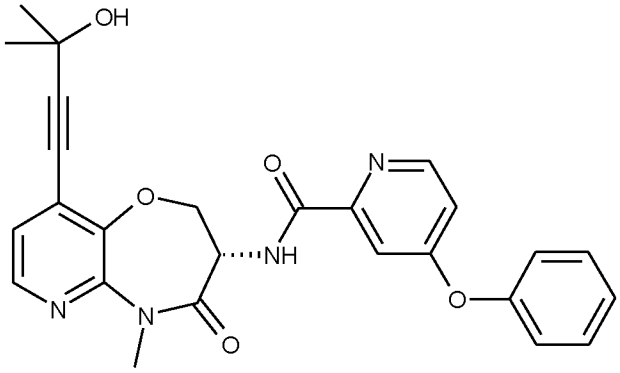
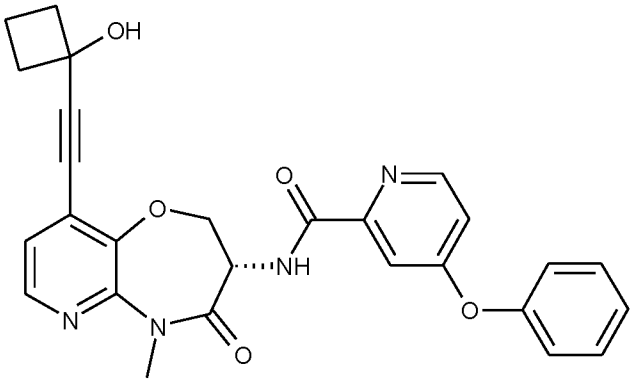
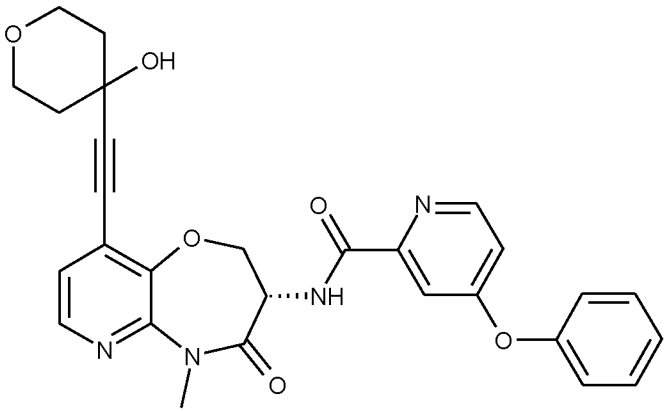
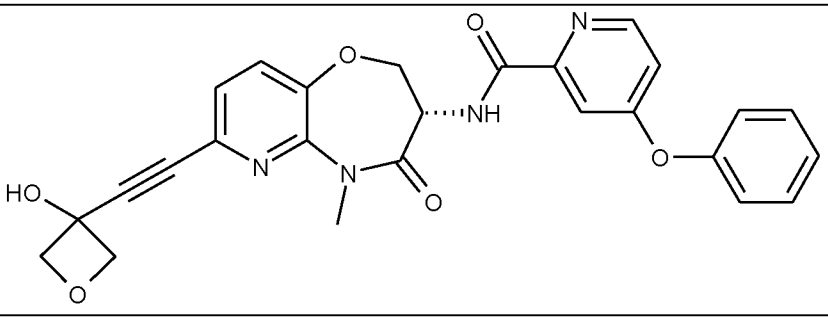
Формула IIK.

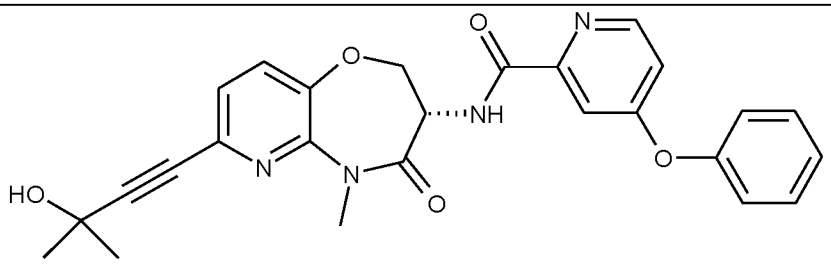
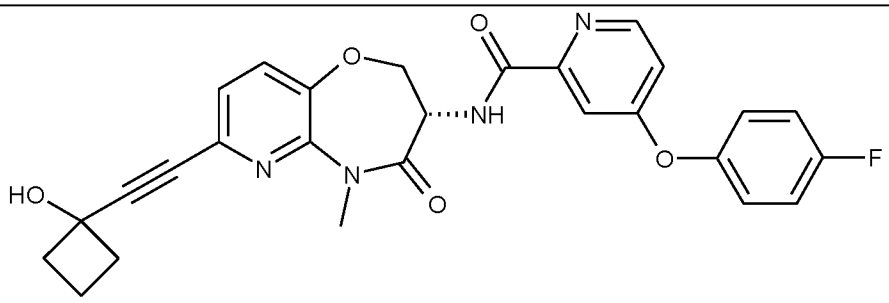
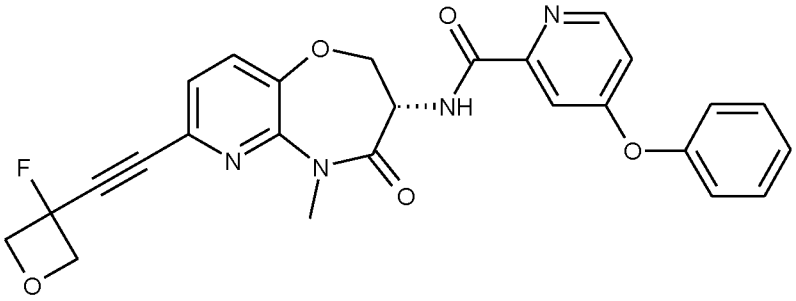
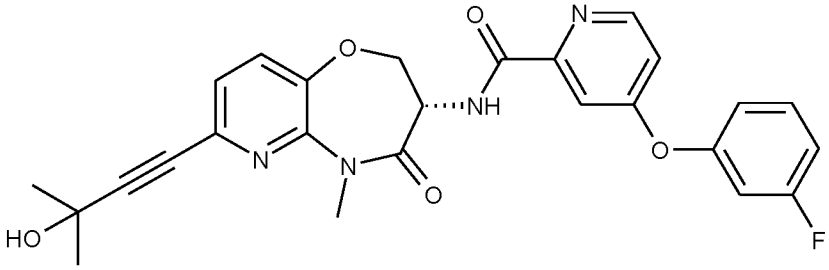
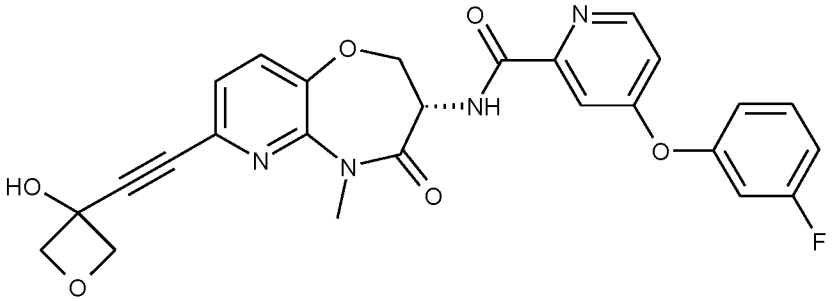
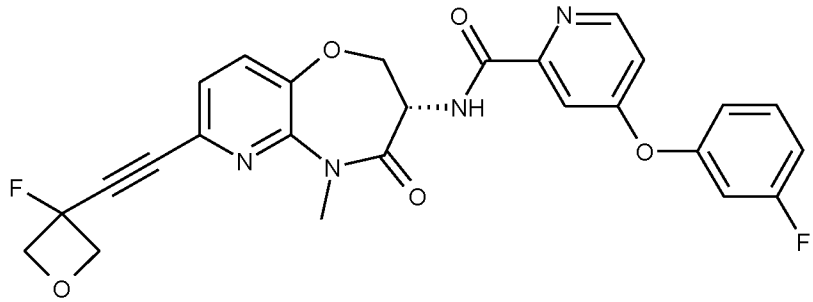
де W являє собою O або N. Як зрозуміло фахівцям у цій галузі, у разі, коли W являє собою N у Формулі IIK, N має відкриту валентність та може бути заміщений воднем або, з посиланням на Формулу I, групою R^e. Як приклад, відповідні групи R^e для заміщення азоту в таких випадках включають C_1-C_6-алкіл, C_1-C_6-галогеналкіл, C_1-C_6-гетероалкіл, C_{3-6}-циклоалкіл.

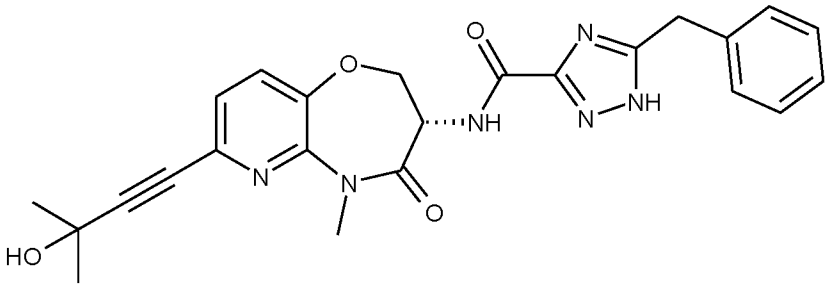
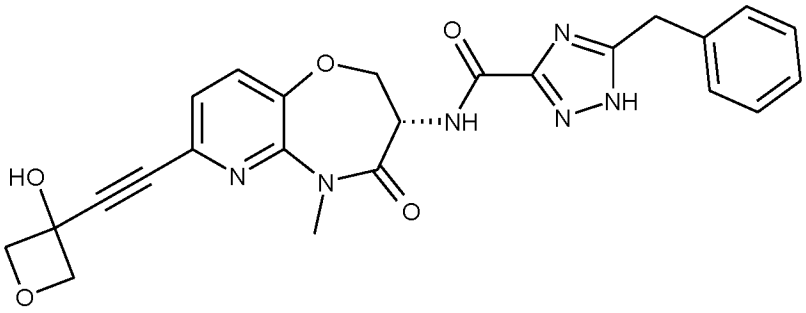
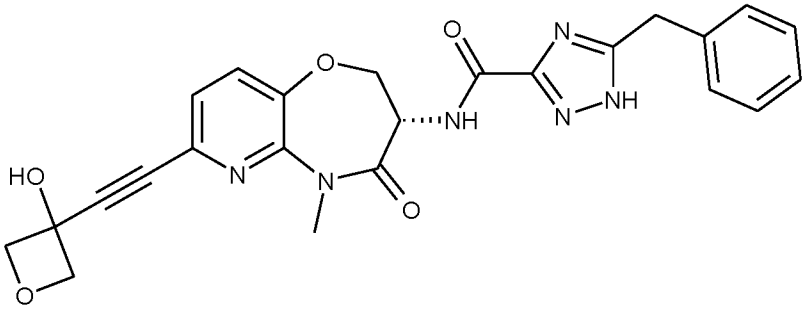
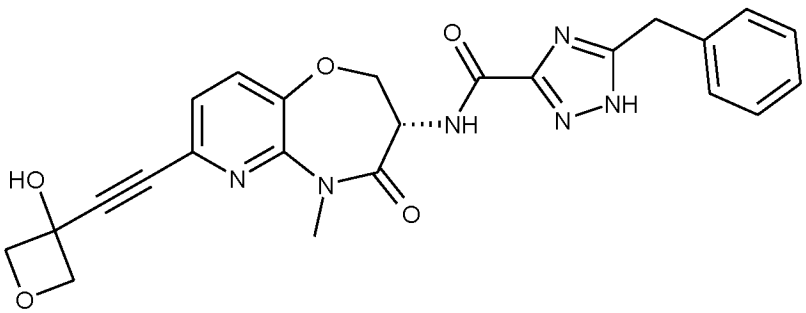
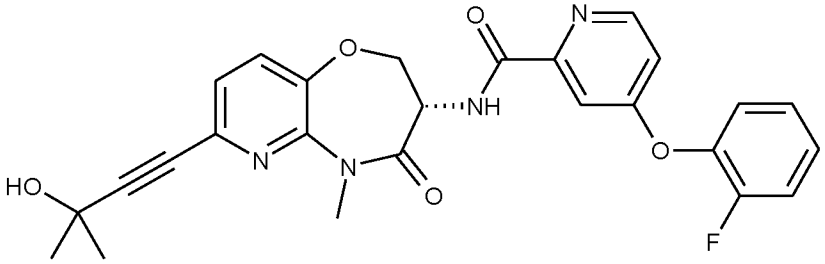
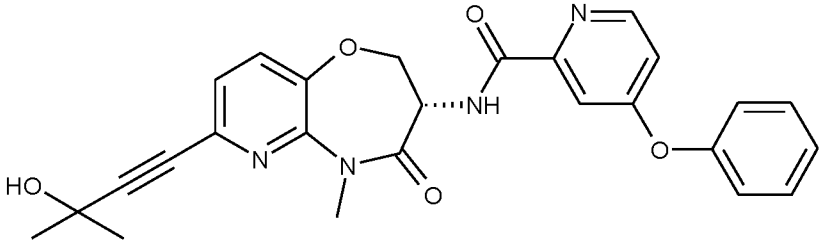
Деякі наведені як приклад сполуки в межах обсягу однієї або декількох Формули I, Формули II та Формул IIA-IIG, Формули IIH та Формули IIK включають:

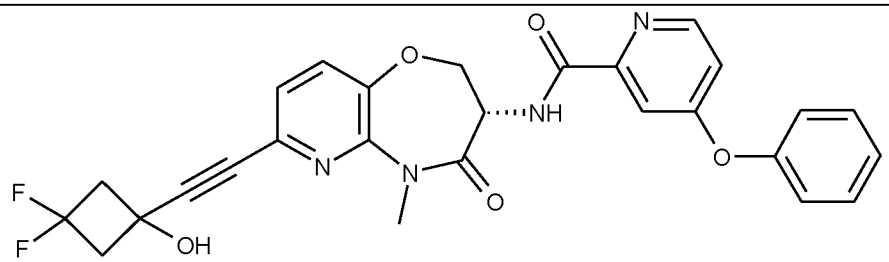
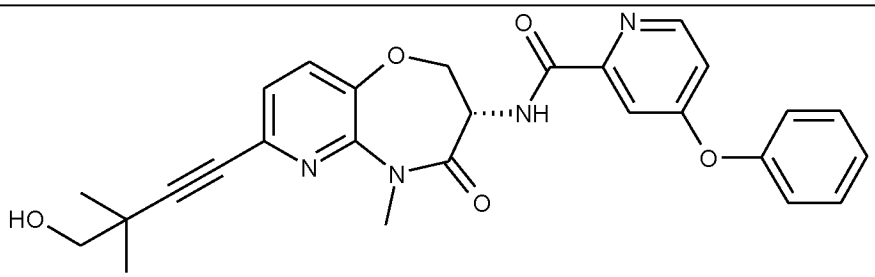
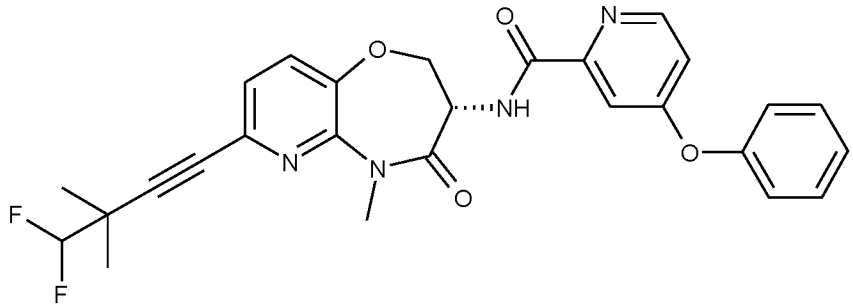
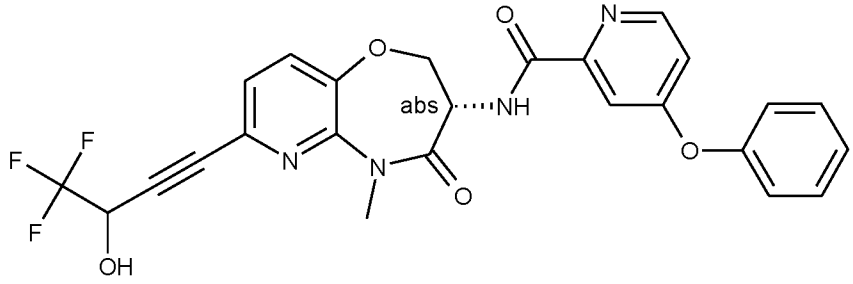
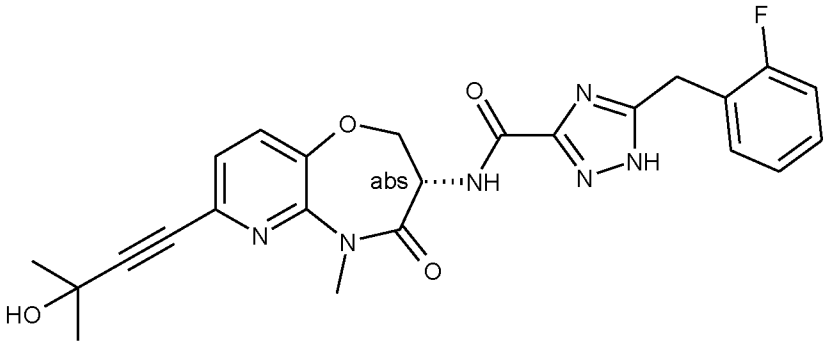
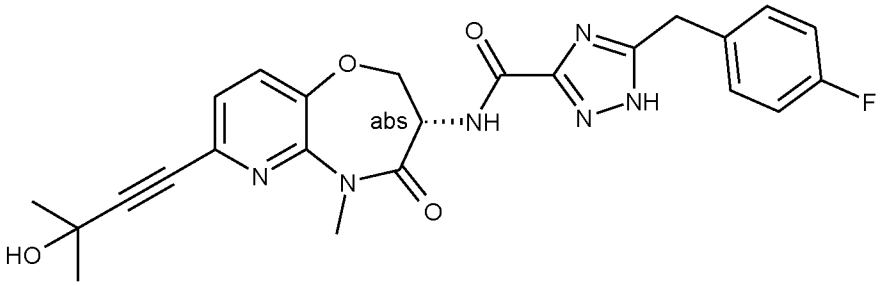
Сполука	Структура
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

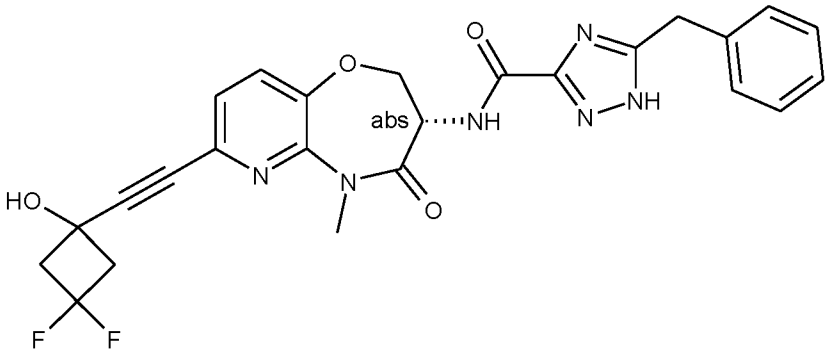
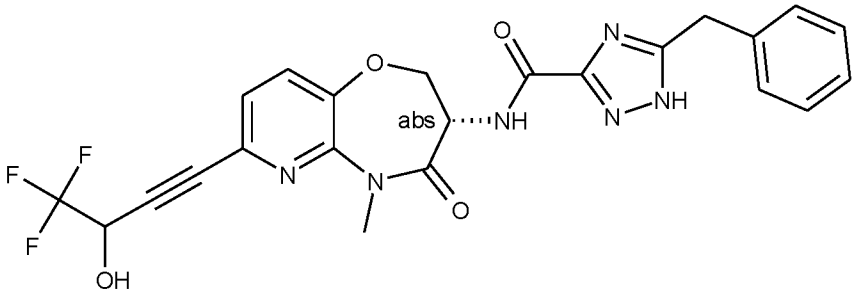
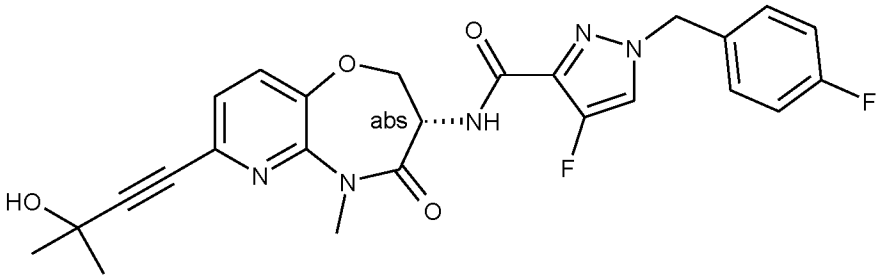
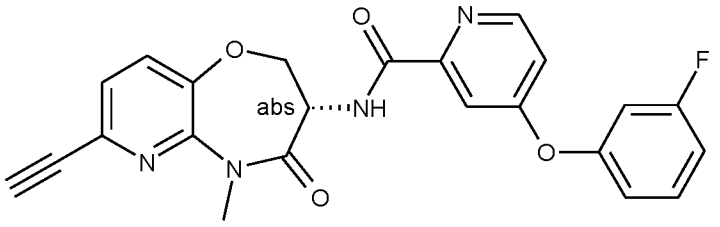
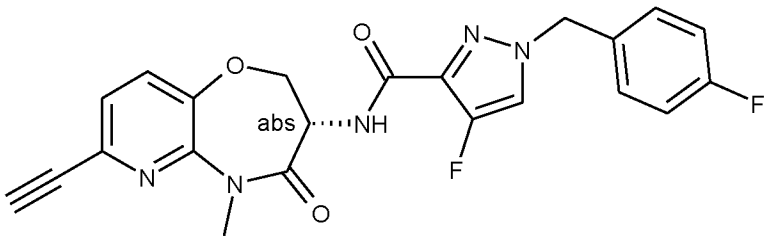
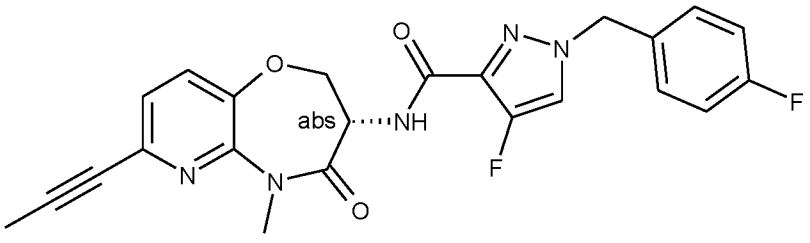
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

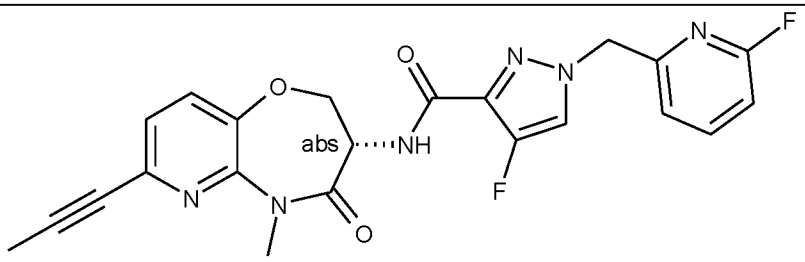
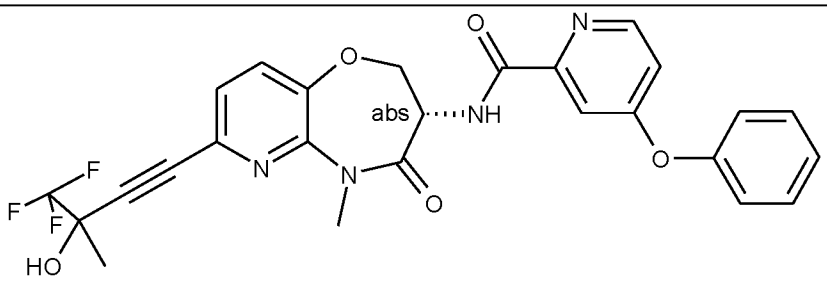
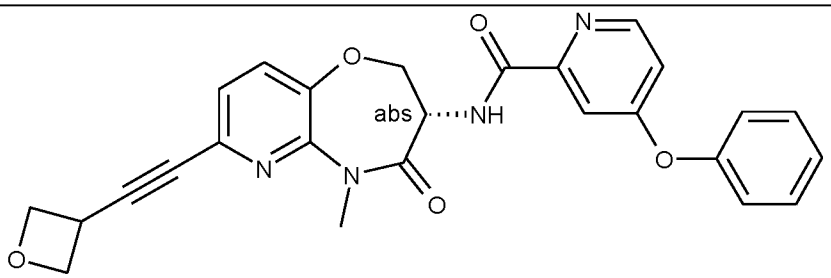
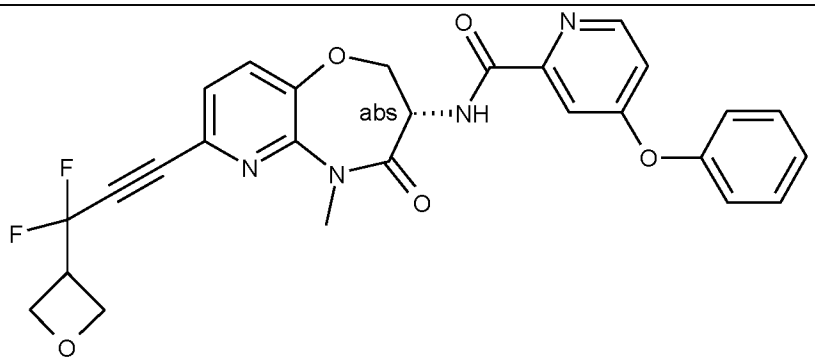
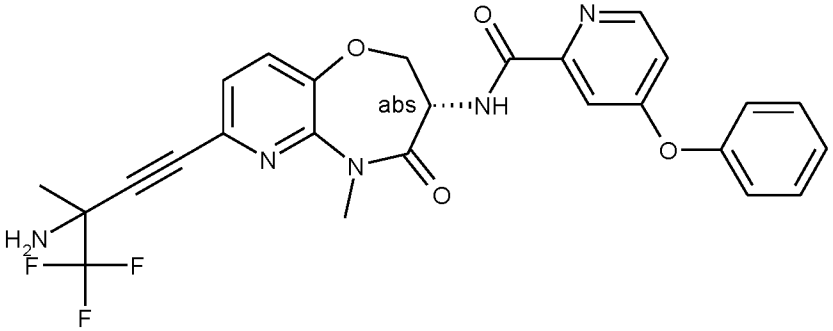
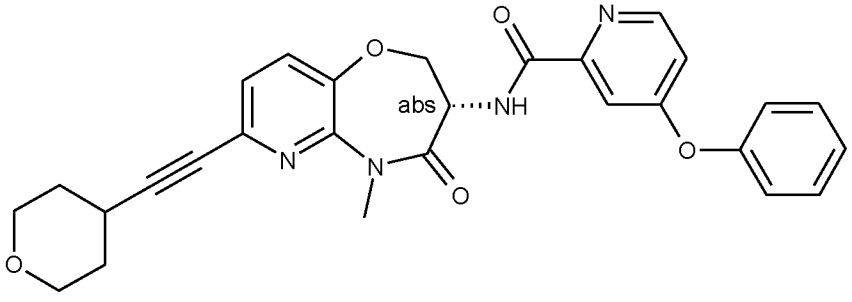
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

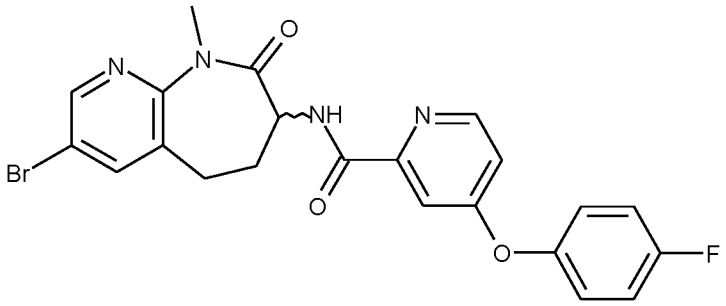
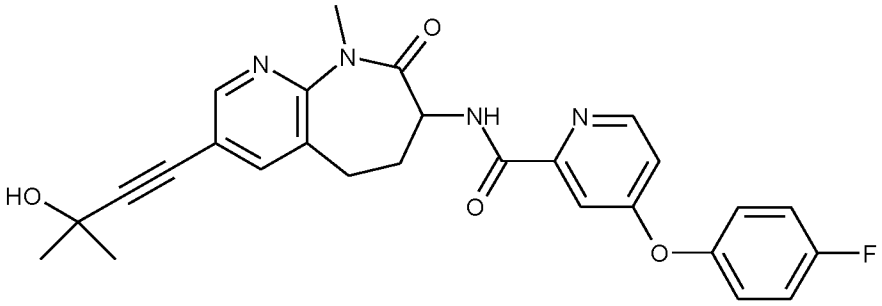
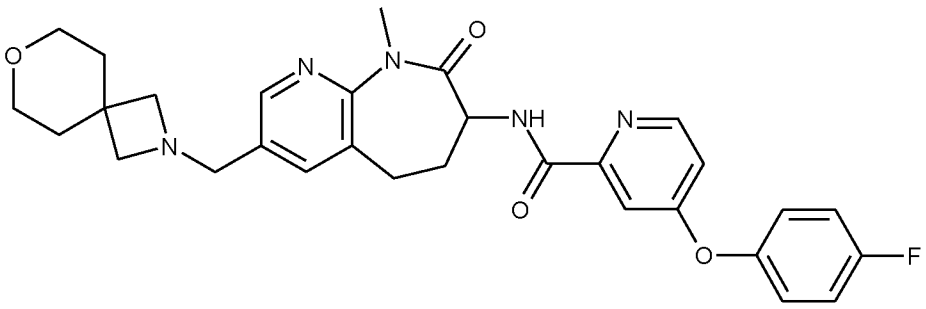
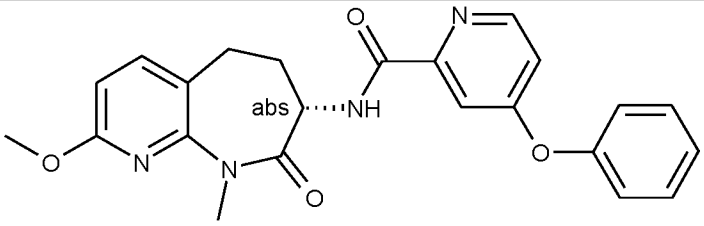
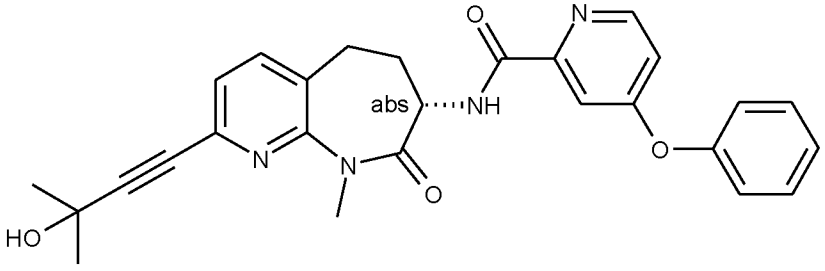
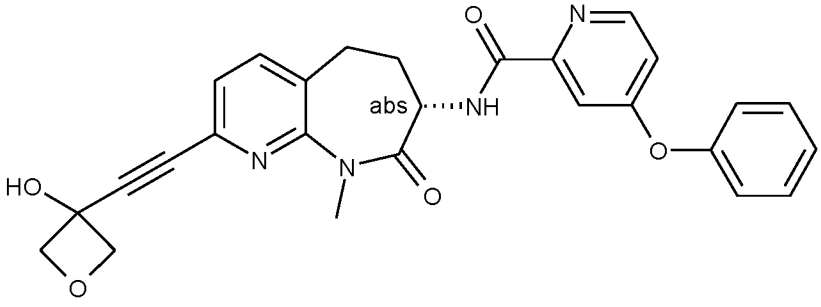
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

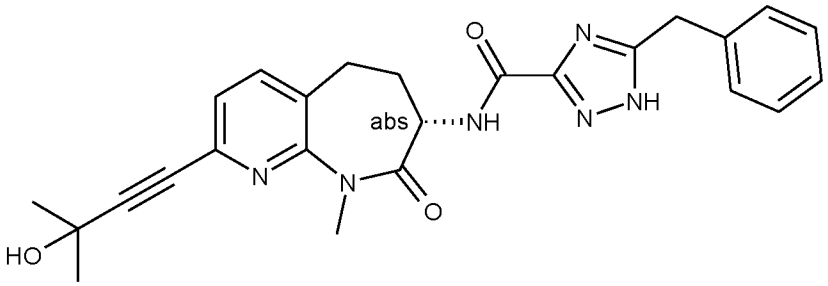
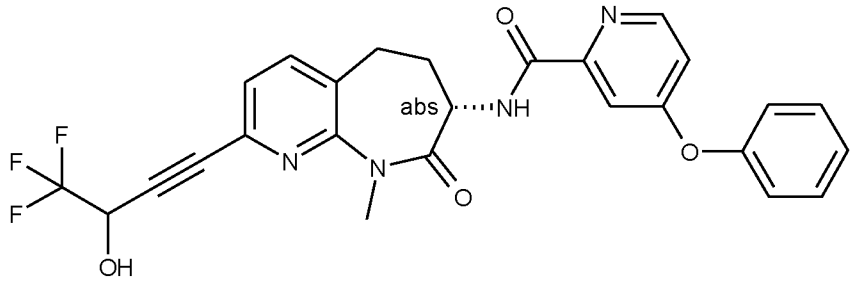
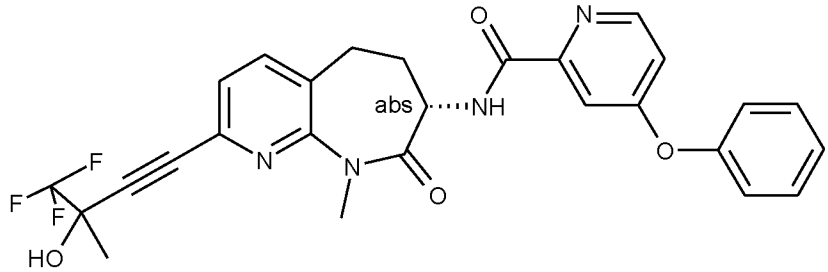
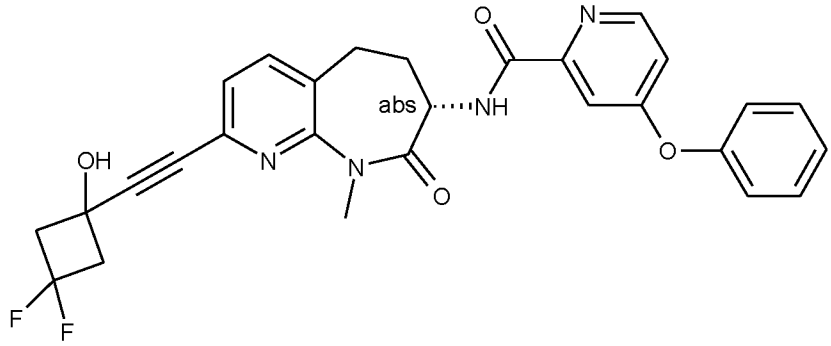
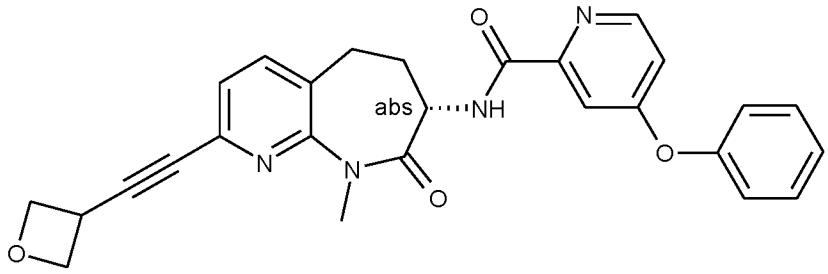
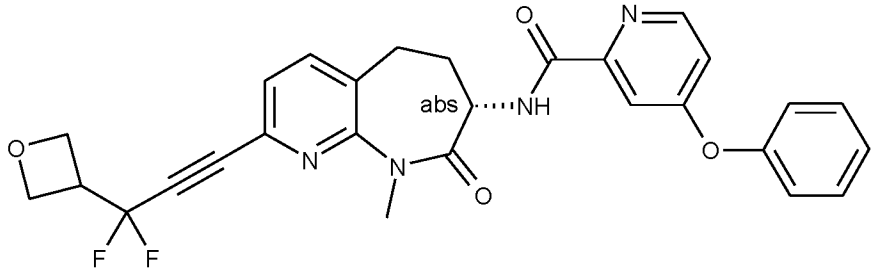
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

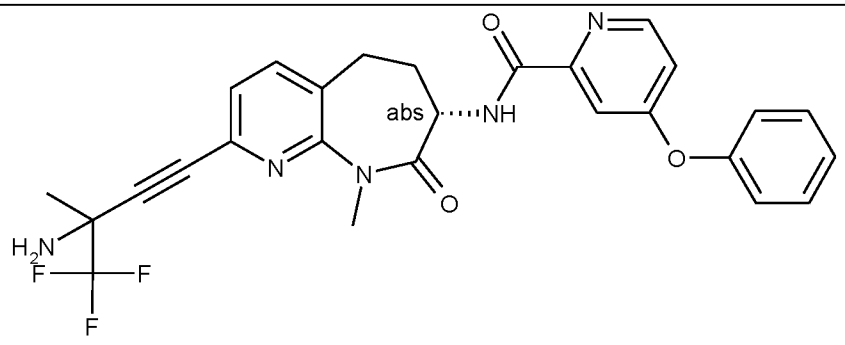
I-30	
I-31	 або
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

I-60	

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук можуть бути включені до фармацевтичної композиції або лікарського засобу, а у деяких варіантах здійснення цього винаходу сполука або сполуки можуть бути у формі початкової сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, N-оксиду, таутомеру, гідрату, сольвату, ізотопу або проліків. Фармацевтична композиція зазвичай містить щонайменше один додатковий компонент, відмінний від описаної сполуки або сполук, такий як фармацевтично прийнятний наповнювач, ад'ювант, додатковий терапевтичний агент (описаний у наступному розділі) або будь-яку їх комбінацію.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути включені до фармацевтичних композицій для різноманітних цілей, наприклад, для розведення фармацевтичної композиції для доставляння суб'єкту, для полегшення обробки композиції, для надання корисних властивостей матеріалу для приготування композиції, для полегшення диспергування з пристрою для доставляння, для стабілізації композиції (наприклад, антиоксиданти або буфери), для надання смачності або приємного смаку чи консистенції згаданій композиції тощо. Фармацевтично прийнятний наповнювач або наповнювачі можуть включати фармацевтично прийнятний носій або носії. До прикладів наповнювачів належать, але без обмеження ними: моно-, ди- та полісахариди, цукрові спирти та інші поліоли, такі як лактоза, глюкоза, рафіноза, мелезитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маніт, крохмаль або їх комбінації; поверхнево-активні речовини, такі як сорбіт, дифосфатидилхолін та лецитин; наповнювачі; буфери, такі як фосфатний і цитратний буфери; антиадгезиви, такі як стеарат магнію; сполучні речовини, такі як сахариди (включаючи дисахариди, такі як сахароза та лактоза), полісахариди (такі як крохмалі, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, прості ефіри целюлози (такі як гідроксипропілцелюлоза), желатин, синтетичні полімери (такі як полівінілпіролідон, поліалкіленгліколі); покриття (такі як прості ефіри целюлози, включаючи гідроксипропілметилцелюлозу, шелак, зеїн кукурудзяного протеїну та желатин); допоміжні речовини для вивільнення (такі як кишковорозчинні покриття); розпушувачі (такі як кросповідон, зшита натрійкарбоксиметилцелюлоза та натрій крохмальгліколят); заповнювачі (такі як двоосновний фосфат кальцію, рослинні жири та олії, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, сорбіт, карбонат кальцію та стеарат магнію); ароматизатори та підсолоджувачі (такі як м'ята, вишня, аніс, персик, абрикос або солодка, малина та ваніль); змащувальні речовини (такі як мінерали, наприклад, тальк або діоксид кремнію, жири, наприклад, рослинний стеарин, стеарат магнію або стеаринова кислота); консерванти (такі як антиоксиданти, прикладами яких є вітамін А, вітамін Е, вітамін С, ретинілпальмітат та селен, амінокислоти, прикладами яких є цистеїн та метіонін, лимонна кислота та цитрат натрію, парабени, прикладами яких є метилпарабен та пропілпарабен); барвники; допоміжні речовини для пресування; емульгатори; інкапсуляційні агенти; камеді; гранулятори; та їх комбінації.

III. Методи використання сполук

А. Захворювання/розлади

Розкриті сполуки, а також їх комбінації та/або фармацевтичні композиції можуть бути застосовані для інгібування кінази RIP1 шляхом введення в контакт кінази in vivo або ex vivo зі сполукою або сполуками за цим винаходом або композицією, яка містить сполуку або сполуки за цим винаходом. Розкрита сполука або сполуки чи композиції, які містять розкриту сполуку або сполуки, також можуть бути застосовані для зменшення інтенсивності симптомів захворювання, лікування або запобігання різноманітних захворювань та/або розладів. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу розкрита сполука, комбінації описаних сполук або їх фармацевтичні композиції можуть бути корисними для лікування станів, при яких інгібування RIP1 або шляху, що залучає RIP1, є терапевтично корисним. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадані сполуки безпосередньо інгібують активність кінази RIP1. У

деяких варіантах здійснення цього винаходу розкриті сполуки корисні для лікування аутоімунних захворювань, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нервових розладів, нейродегенеративних розладів, алергічних розладів, респіраторних захворювань, захворювань нирок, раків, ішемічних станів, дефіциту еритроцитів, травм легенів та головного мозку (наприклад, спричинених ішемією-реперфузією або цисплатином та/або порушенням мозкового кровообігу), а також бактеріальних та вірусних інфекцій.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу описана сполука, комбінації описаних сполук або фармацевтичні композиції, що містять ці сполуки, можуть бути застосовані для лікування або профілактики алергічних захворювань, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії, системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу, запальних захворювань кишечника, біліарного цирозу, увеїту, розсіяного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, бульозного пемфігоїду, саркоїдозу, псоріазу, аутоімунного міозиту, гранулематозу Вегенера, іхтіозу, офтальміопатії Грейвса або астми.

Розкрита сполука, комбінації описаних сполук або їх фармацевтичні композиції також можуть бути корисними для лікування розладів імунної регуляції, пов'язаних з відторгненням трансплантата кісткового мозку чи органу або реакцією "трансплантат проти хазяїна". Приклади запальних і імунорегуляторних розладів, які можна лікувати із застосуванням сполук (або фармацевтичних композицій або їх комбінацій), охоплюють, але без обмеження ними, трансплантацію органів або тканини, захворювання "трансплантат проти хазяїна", викликані трансплантацією, аутоімунні синдроми, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, тиреоїдит Хашимото, розсіяний склероз, системний склероз, синдром системної запальної відповіді, астенічний бульбарний параліч, діабет I типу, увеїт, задній увеїт, алергічний енцефаломієліт, гломерулонефрит, постінфекційні аутоімунні захворювання, включаючи ревматичну лихоманку та постінфекційний гломерулонефрит, запальні та гіперпроліферативні захворювання шкіри, псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзематозний дерматит, себорейний дерматит, червоний плаский лишай, пухирчатку, бульозний пемфігоїд, бульозний епідермоліз, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, васкуліт, еритему, шкірну еозинофілію, червоний вовчак, акне, осередкову алопецію, кератокон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, увеїт, пов'язаний з хворобою Бехчета, кератит, герпетичний кератит, кератоконус, епітеліальну дистрофію рогівки, лейкому рогівки, очну пухирчатку, виразку Мурена, склерит, офтальмопатію Грейвса, синдром Фогта-Коянагі-Харада, пилкові алергії, зворотну обструктивну хворобу дихальних шляхів, бронхіальну астму, алергічну астму, неалергічну астму, набуту астму, пилкову астму, хронічну або застарілу астму, пізню астму та гіперреактивність дихальних шляхів, бронхіт, виразку шлунка, пошкодження судин, спричинене ішемічною хворобою та тромбозом, ішемічні захворювання кишечника, ішемічно-реперфузійні ушкодження, запальні захворювання кишечника, некротичний ентероколіт, ураження кишечника, пов'язані з термічними опіками, целіакію, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хворобу Крона, виразковий коліт, мігрень, риніт, екзему, інтерстиціальний нефрит, синдром Гудпасчера, гемолітико-уремічний синдром, діабетичну нефропатію, множинний міозит, синдром Гійєна-Барре, хворобу Меньєра, поліневрит, множинний неврит, мононеврит, радикулопатію, гіпертиреоз, базедову хворобу, чисту еритроцитарну аплазію, аіртастичну анемію, гіпопластичну анемію, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну гемолітичну анемію, агранулоцитоз, перніціозну анемію, мегалобластну анемію, анеритроплазію, остеопороз, саркоїдоз, пневмосклероз, ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію, дерматотіозит, вульгарну лейкодерму, вульгарний іхтіоз, фотоалергічну чутливість, Т-клітинну лімфому шкіри, хронічний лімфолейкоз, артеріосклероз, атеросклероз, синдром аортиту, вузликовий поліартеріїт, міокардоз або інфаркт міокарда, склеродермію (включаючи системну склеродермію), антифосфоліпідний синдром, гранульому Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, еозинофільний фасцит, ураження ясен, періодонту, альвеолярної кістки, речовини зубної емалі, гломерулонефрит, алопецію за чоловічим типом або сенільну алопецію шляхом запобігання епіляції або забезпечення проростання волосся та/або сприяння утворенню та росту волосся, м'язову дистрофію, піодермію та синдром Сезарі, хворобу Аддісона, ішемічно-реперфузійне ураження органів, яке виникає при збереженні, трансплантації або ішемічній хворобі, ендотоксиновий шок, псевдомембранозний коліт, коліт, спричинений ліками або радіацією, ішемічну гостру ниркову недостатність, хронічну ниркову недостатність, токсикоз, викликаний легеневим киснем або лікарськими препаратами, рак легенів, емфізему легенів, катаракту, сидероз, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, відшарування сітківки, старечу макулярну дегенерацію, склоподібне рубцювання, опік рогівки лугом, мультиформний еритематозний дерматит, лінійний IgA-залежний бульозний дерматит та цементний дерматит, гінгівіт, пародонтит, сепсис, панкреатит, захворювання, спричинені забрудненням навколишнього

середовища, старіння, канцерогенез, метастази карциноми та гіпобаропатії, захворювання, спричинене викидом гістаміну або лейкотрієну-С4, хворобу Бехчета, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз, склерозуючий холангіт, часткову резекцію печінки, гострий некроз печінки, некроз, спричинений токсином, вірусний гепатит, шок або аноксію, В-вірусний гепатит, ні-А/ні-В гепатит, цироз, алкогольну хворобу печінки, включаючи алкогольний цироз, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), аутоімунні гепатобіліарні захворювання, токсичність ацетамінофену, гепатотоксичність, печінкову недостатність, фульмінантну печінкову недостатність, печінкову недостатність з пізнім початком, гостру хронічну печінкову недостатність, хронічні захворювання нирок, ураження/ушкодження нирок (викликане, наприклад, нефритом, трансплантацією нирки, хірургічним втручанням, введенням нефротоксичних препаратів, гострим ураженням нирок), посилення хіміотерапевтичного ефекту, цитомегаловірусну інфекцію, СНІД, рак, сенільну деменцію, хворобу Паркінсона, травму або хронічну бактеріальну інфекцію.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки за цим винаходом корисні для лікування нервового болю, включаючи невропатичний біль та біль, спричинений запаленням. '

У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадані сполуки корисні для лікування гарячкового синдрому, асоційованого з перетворювальним ферментом інтерлейкіну-1, періодичного синдрому, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлин, синдрому дефіциту NEMO, дефіциту HOIL-1, синдрому дефіциту лінійного убіквітинового ланцюгового комплексу, лізосомних хвороб накопичення (наприклад, хвороби Гоше, гангліозидозу GM2, альфа-манозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення складних ефірів холестерину, хронічного дефіциту гексозамінідази А, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, гангліозидозу GM1, муколіпідозу, інфантильної хвороби накопичення вільної сіалової кислоти, дефіциту ювенільної гексозамінідази А, хвороби Краббе, дефіциту лізосомальної кислої ліпази, метахроматичної лейкодистрофії, мукополісахаридозних розладів, множинного дефіциту сульфатази, хвороби Німана-Піка, нейронального цероїдного ліпофусцинозу, хвороби Помпе, пікнодизостозу, хвороби Сандгофа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сіалової кислоти, хвороби Тея-Сакса та хвороби Вольмана).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу описана сполука, комбінації описаних сполук або фармацевтичні композиції, які їх містять, корисні для лікування та/або профілактики ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, остеоартриту, системного червоного вовчака, вовчакового нефриту, анкілозивного спондиліту, остеопорозу, системної склеродермії, множинного склерозу, псоріазу, зокрема, пустульозного псоріазу, діабету I типу, діабету II типу, запальних захворювань кишечника (хвороби Крона та виразкового коліту), гіперімуноглобулінемії D та синдрому періодичної лихоманки, кріопірин-асоційованих періодичних синдромів, синдрому Шніцлера, системного ювенільного ідіопатичного артриту, початку хвороби Сталла у дорослих, подагри, нападів подагри, псевдоподагри, сафо-синдрому, хвороби Кастлемана, сепсису, інсульту, атеросклерозу, целіакії, DIRA (дефіцит антагоніста рецептора IL-1), хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона або хвороби Паркінсона.

Проліферативні захворювання, які можна лікувати із застосуванням описаної сполуки, комбінацій описаних сполук або фармацевтичних композицій, що їх містять, включають доброякісні або злоякісні пухлини, солідні пухлини, карциному мозку, нирок, печінки, надниркових залоз, сечового міхура, грудей, шлунка, пухлини шлунка, яєчника, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легені, піхви, шийки матки, яєчка, сечостатевого тракту, стравоходу, гортані, шкіри, кісток або щитовидної залози, саркому, гліобластому, нейробластому, множинну мієлому, рак шлунково-кишкового тракту, зокрема, карциному товстої кишки або колоректальну аденому, пухлину шиї та голови, епідермальну гіперпроліферацію, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального характеру, аденому, аденокарциному, кератоакантому, епідермоїдну карциному, великоклітинну карциному, недрібноклітинну карциному легені, лімфоми, Ходжкінську та неходжкінську, карциному молочної залози, фолікулярну карциному, недиференційовану карциному, папілярну карциному, семіному, меланому, розлади, спричинені IL-1, розлад, спричинений MyD88 (такий як дифузна В-великоклітинна лімфома (DLBCL) з активованих В-клітин (ABC), макроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Ходжкіна, первинна шкірна Т-клітинна лімфома або хронічний лімфолейкоз), тліючу або індолентну множинну мієлому, або гематологічні злоякісні пухлини (включаючи лейкемію, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), DLBCL, ABC DLBCL, хронічний лімфолейкоз (CLL), хронічну лімфоцитарну лімфому, хронічну мієлоїдну лейкемію (CML), первинновипотну лімфому, лімфому Беркітта/лейкемію, гострий лімфолейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмоцитарну лімфому, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні новоутворення (MDS/MPN), такі як хронічний

мієломоноцитарний лейкоз (CMML, включаючи CMML-0, CMML-1 та CMML-2), мієлофіброз, справжню поліцитемію, саркому Капоші, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), лімфому крайової зони селезінки, множинну мієлому, плазмоцитому, внутрішньосудинну великоклітинну В-клітинну лімфому). Зокрема, описані на цей час сполуки корисні для лікування стійких до ліків злоякісних новоутворень, таких як стійкі до інгібіторів JAK ібрутиніб-резистентні злоякісні новоутворення, включаючи стійкі до ібрутинібу гематологічні злоякісні новоутворення, такі як стійкий до ібрутинібу CLL та стійка до ібрутинібу макроглобулінемія Вальденстрема.

Незважаючи на те, що CMML має певні клінічні та патологічні ознаки як мієлопроліферативного новоутворення (MPN), так і мієлодиспластичного синдрому (MDS), CMML класифікується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в окрему категорію групи MDS/MPN, що перекриваються, (Arber et al, "The 2016 revision to the World Health Organization classification ofmyeloid neoplasms and acute leukemia[11] Blood, групи MDS/MPN vol. 127, number 20, pages 2391-2405, May 19, 2016). За даними ВООЗ, діагноз CMML тепер вимагає як наявності стійкого моноцитозу периферичної крові $\geq 1\times10^9$/л, так і моноцитів, що становлять ≥10 % від диференціального підрахунку лейкоцитів (WBC). Крім того, CMML можна діагностувати лише за визначенням, коли перебудови в генах PDGFRA, PDGFRB або FGFR1 були виключені, а в оновленні 2016 року злитий ген PCM1-JAK2 був доданий як критерій виключення. У деяких варіантах здійснення цього винаходу спосіб лікування CMML включає ідентифікування суб'єкта, який має діагностичні критерії ВООЗ (тобто постійний моноцитоз периферичної крові $\geq 1\times10^9$/л та моноцити, що становлять ≥10 % диференціального підрахунку лейкоцитів) та виключення перегрупувань в генах PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 або PCM1JAK2), та лікування суб'єкта шляхом введення інгібітора REP1, описаного в цьому описі, комбінацій таких сполук та/або їх композицій.

Приклади алергічних розладів, які можна лікувати із застосуванням описаної сполуки, комбінацій описаних сполук або їх фармацевтичних композицій, включають, але без обмеження ними, астму (наприклад, атопічну астму, алергічну астму, атопічну бронхіальну астму, опосередковану IgE, неатопічну астму, бронхіальну астму, неалергічну астму, есенціальну астму, справжню астму, спадкову астму, спричинену патофізіологічними порушеннями, есенціальну астму невідомої або неявної причини, емфізематозну астму, астму, спричинену фізичним навантаженням, астму, спричинену емоційними станами, екзогенну астму, спричинену факторами навколишнього середовища, астму, спричинену холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, спричинену або пов'язану з бактеріальною, грибковою, протозойною чи вірусною інфекцією, початкову астму, синдром немовляти зі свистячим диханням, бронхіоліт, астму з кашлем або медикаментозну астму), алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АВРА), алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, цілорічний риніт, вазомоторний риніт, постназальний крапельний, гнійний або негнійний синусит, гострий або хронічний синусит, решітчастий синусит, фронтит, верхньощелепний або клиноподібний синусит.

Як інший приклад, ревматоїдний артрит (RA) зазвичай призводить до набряку, болю, втрати рухливості та болючості цільових суглобів по всьому тілу. Ревматоїдний артрит характеризується хронічно запаленою синовіальною оболонкою, яка щільно переповнена лімфоцитами. Синовіальна мембрана, яка зазвичай має товщину в один клітинний шар, стає інтенсивно клітинною та набуває форму, схожу на лімфоїдну тканину, включаючи дендритні клітини, Т-, В- та NK-клітини, макрофаги та кластери плазматичних клітин. Цей процес, а також безліч імунопатологічних механізмів, включаючи утворення комплексів антиген-імуноглобулій, зрештою призводять до руйнування цілісності суглоба, що призводить до деформації, постійної втрати функції та/або ерозії кістки в суглобі або поблизу нього. Розкрита сполука, комбінації описаних сполук або фармацевтичні композиції, що їх містять, можуть бути застосовані для лікування, ослаблення будь-якого одного, декількох або всіх цих симптомів ревматоїдного артриту, або запобігання цим симптомам. Таким чином, у контексті ревматоїдного артриту вважається, що згадані сполуки забезпечують терапевтичну користь, якщо досягнуто зменшення або полегшення будь-яких симптомів, які зазвичай асоціюються з ревматоїдним артритом, незалежно від того, чи призводить лікування до супутнього лікування основного ревматоїдного артриту та/або зменшення кількості циркулюючого ревматоїдного фактора ("RF"),

Американський коледж ревматології (ACR) розробив критерії для визначення покращення та клінічної ремісії при ревматоїдному артриті. У разі такого параметра, ACR20 (критерії ACR для 20 % клінічного покращення) вимагає 20 % покращення кількості хворобливих та набряклих суглобів, а також 20 % покращення 3 параметрів із таких 5 параметрів: загальна оцінка пацієнта, загальна оцінка лікаря, оцінка пацієнтом болю, ступеня інвалідності та рівня реактанту гострої фази. Ці критерії були розширені на 50 % та 70 % покращення в ACR50 та ACR70,

відповідно. Інші критерії включають критерії Паулу та рентгенологічне прогресування (наприклад, шкала Шарпа).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу терапевтична користь у пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит, досягається, коли пацієнт демонструє ACR20. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу можуть бути досягнуті покращення ACR на рівні ACRC50 або навіть ACR70.

B. Комбінації терапевтичних засобів

Сполуки, описані у цьому описі, можуть бути застосовані окремо, у комбінації одна з іншою, в окремих фармацевтичних композиціях, разом в одній фармацевтичній композиції, або як доповнення до, або в комбінації з іншими встановленими методами лікування. Сполуку або сполуки чи композицію, що містить сполуку (або сполуки), можна вводити разово або багаторазово. У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з іншими терапевтичними засобами, корисними для лікування розладу або стану. Ці інші терапевтичні засоби можна вводити одночасно, послідовно в будь-якому порядку, тим самим шляхом введення або іншим шляхом, що й описані на цей час сполуки. Для послідовного введення сполуку або сполуки та терапевтичний засіб або засоби можна вводити таким чином, що ефективний період часу щонайменше однієї сполуки та терапевтичного засобу перекривається з ефективним періодом часу щонайменше однієї іншої сполуки та/або терапевтичного засобу. У наведеному як приклад варіанті здійснення комбінації, що містить чотири компоненти, ефективний період часу першого введеного компонента може збігатись з ефективними періодами часу другого, третього та четвертого компонентів, але ефективні періоди часу другого, третього та четвертого компонентів незалежно можуть або можуть не перекриватись один іншим. У іншому наведеному як приклад варіанті здійснення комбінації, що містить чотири компоненти, ефективний період часу першого введеного компонента збігається з ефективним періодом часу другого компонента, але не з періодом часу третього або четвертого; ефективний період часу другого компонента збігається з періодом часу першого та третього компонентів; а ефективний період часу четвертого компонента збігається з періодом лише третього компонента. У деяких варіантах здійснення цього винаходу ефективні періоди часу для всіх сполук та/або терапевтичних засобів перекриваються один іншим.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки вводять з іншим терапевтичним засобом, таким як анальгетик, антибіотик, антикоагулянт, антитіло, протизапальний засіб, імунодепресант, агоніст гуанілатциклази-C, кишковий секретагог, противірусний засіб, протипухлинний засіб, протигрибковий засіб або їх комбінація. Протизапальний засіб може бути стероїдним або нестероїдним протизапальним засобом. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нестероїдний протизапальний засіб вибраний із аміносаліцилатів, інгібіторів циклооксигенази, диклофенаку, етодолаку, фамотидину, фенопрофену, флурбіпрофену, кетопрофену, кеторолаку, ібупрофену, індометацину, меклофенамату, мефенамової кислоти, мелоксикаму, намбуметону, напроксену, оксапрозину, піроксикаму, сальсалату, суліндаку, толметину або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу імуносупресант являє собою меркаптопурин, кортикостероїд, алкілувальний засіб, інгібітор кальциневрину, інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, антилімфоцитарний глобулін, антитимоцитарний глобулін, антитіло проти T-клітин або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення цього винаходу антитіло являє собою інфліксимаб.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу дані сполуки можуть бути застосовані з протираковими або цитотоксичними засобами. Різні класи протиракових і протипухлинних сполук включають, але без обмеження ними, алкілувальні засоби, антиметаболіти, інгібітори BCL-2, алкалоїди барвінка, таксани, антибіотики, ферменти, цитокіни, координаційні комплекси платини, інгібітори протеасом, заміщені сечовини, інгібітори кінази, гормони та антагоністи гормонів та гіпометилювальні засоби, наприклад, інгібітори DNMT, такі як азацитидин та децитабін. До типових алкілувальних засобів належать, без обмеження, мехлортамін, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, етиленіміни, метилмеламіни, алкілсульфонати (наприклад, бусульфан) та кармустин. До типових антиметаболітів належать, як приклад, але не обмеження, аналог фолієвої кислоти метотрексат; аналог піримідину фторурацил, цитозин арбінозид; аналоги пурину меркаптопурин, тіогуанін та азатіоприн. До типових алкалоїдів барвінка належать, як приклад, а не обмеження, вінбластин, вінкристин, паклітаксел та колхіцин. До типових антибіотиків належать, як приклад, але не обмеження, актиноміцин D, даунорубіцин та блеоміцин. Типовий фермент, ефективний як протипухлинний засіб, включає L-аспарагіназу. До типових координаційних сполук належать, як приклад, але не обмеження, цисплатин та карбоплатин. До типових гормонів та споріднених з гормонами сполук

належать, як приклад, але не обмеження, адренокортикостероїди преднізон та дексаметазон; інгібітори ароматази аміноглютетимід, форместан та анастрозол; прогестинові сполуки гідроксипрогестерону капроат, медроксипрогестерон; та антиестрогенна сполука тамоксифен.

Ці та інші корисні протиракові сполуки описані в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil MJ. et al, ed.) Merck Publishing Group (2001) та Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), обидва з яких включені в цей опис шляхом посилання.

Серед антитіл до CTLA 4, які можна використовувати в комбінації з розкритими на цей час інгібіторами, є іпілімумаб, наявний на ринку як YERVOY® від виробника Bristol-Myers Squibb.

До інших хімієтерапевтичних засобів для комбінування належать імуноонкологічні засоби, такі як інгібітори шляху контрольних точок, наприклад, інгібітори PD-1, такі як ніволумаб та ламбролізумаб, й інгібітори PD-L1, такі як пембролізумаб, MEDI-4736 та MPDL3280A/RG7446. До додаткових інгібіторів контрольних точок для комбінування зі сполуками, розкритими в цьому описі, належать засоби проти LAG-3, такі як BMS-986016 (MDX-1408).

До інших хімієтерапевтичних засобів для поєднання з описаними на цей час інгібіторами належать засоби проти SLAMF7, такі як гуманізоване моноклональне антитіло елотузумаб (BMS-901608), засоби проти KIR, такі як моноклональне антитіло проти KIR лірилумаб (BMS-986015), та засоби проти CD137, такі як повністю людське моноклональне антитіло урелумаб (BMS-663513).

Описані на цей час сполуки також можуть бути з користю застосовані з терапією CAR-T-клітинами. Прикладами доступних на цей час засобів для клітинної терапії CAR-T є аксікабтаген цилолейцел та тісагенлеклейцел.

До додаткових антипроліферативних сполук, корисних в комбінації зі сполуками за цим винаходом, належать, як приклад, але без обмеження ними, антитіла, спрямовані проти рецепторів фактора росту (наприклад, анти-Her2); та цитокіни, такі як інтерферон-α та інтерферон-γ, інтерлейкін-2 та GM-CSF.

До додаткових хімієтерапевтичних засобів, корисних в комбінації з даними сполуками, належать інгібітори протеасом, такі як бортезоміб, карфілзоміб, маризоміб тощо.

До прикладів інгібіторів кінази, які корисні в комбінації з описаними на цей час сполуками, зокрема, при лікуванні злоякісних новоутворень, належать: інгібітори Btk, такі як ібрутиніб; інгібітори CDK, такі як палбоцикліб; інгібітори EGFR, такі як афатиніб, ерлотиніб, гефітиніб, лапатиніб, осимертиніб та вандетиніб; інгібітори Mek, такі як траметиніб; інгібітори Raf, такі як дабрафеніб, сорафеніб та вемурафеніб; інгібітори VEGFR, такі як акситиніб, ленватиніб, нінтеданіб, пазопаніб; інгібітори BCR-Abl, такі як бозутиніб, дазатиніб, іматиніб та нілотиніб; інгібітори FLT-3, такі як гільтеритиніб та квізартиніб, інгібітори PI3-кінази, такі як іделалізиб, інгібітори Syk, такі як фостаматиніб; та інгібітори JAK, такі як руксолітиніб та федратиніб.

У інших варіантах здійснення цього винаходу другий терапевтичний засіб може бути вибраний з-посеред будь-якого з таких:

анальгетики, включаючи морфін, фентаніл, гідроморфон, оксикодон, кодеїн, ацетамінофен, гідрокодон, бупренорфін, трамадол, венлафаксин, флупіртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамід, дипіпанон;

антибіотики, включаючи аміноглікозиди (наприклад, амікацин, гентаміцин, канаміцин, неоміцин, нетилміцин, тобраміцин та пароміцин), карбапенеми (наприклад, ертапенем, дорипенем, іміпенем, циластатин та меропенем), цефалоспорини (наприклад, цефадроксил, цефазолін, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефіксим, цефдинір, цефдіторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепім та цефобіпрол), глікопептиди (наприклад, тейкопланін, ванкоміцин та телаванцин), лінкозаміди (наприклад, кліндаміцин та інкомізин), ліпопептиди (наприклад, даптоміцин), макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, диритроміцин, еритроміцин, рокситроміцин, тролеандоміцин, телітроміцин та спектиноміцин), монобактами (наприклад, азтреонам), нітрофурани (наприклад, фуразолідон та нітрофурантоїн), пеніциліни (наприклад, амоксицилін, ампіцилін, азлоцилін, карбеніцилін, клоксацилін, диклоксацилін, флуклоксацилін, мезлоцилін, метицилін, нафцилін, оксацилін, пеніцилін G, пеніцилін V, піперацилін, темоцилін та тикарцилін), комбінації пеніцилінів (наприклад, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, піперацилін/тазобактам та тикарцилін/клавуланат), поліпептиди (наприклад, бацитрацин, колістин та поліміксин B), хінолони (наприклад, ципрофлоксацин, еноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налідиксова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин та темафлоксацин), сульфонаміди (наприклад, мафенід, сульфонамідохризоїдин, сульфацетамід, сульфадіазин, сульфадіазин

срібла, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанілімід, сульфасалазин, сульфізоксазол, триметоприм та триметоприм-сульфаметоксазол), тетрацикліни (наприклад, демеклоциклін, доксициклін, міноциклін, окситетрациклін та тетрациклін), антимікобактеріальні сполуки (наприклад, клофазимін, дапсон, капреоміцин, циклосерин, етамбутол, етіонамід, ізоніазид, піразинамід, рифампіцин (рифампін), рифабутин, рифапентин та стрептоміцин) та інші, такі як арсфенамін, хлорамфенікол, фосфоміцин, фузидова кислота, лінезолід, метронідазол, мупіроцин, платенсиміцин, хінупризин/далфопристин, рифаксимін, тіамфенікол, тайгециклін та тимідазол;

антитіла, включаючи антитіла проти TNF-α, наприклад, інфліксимаб (Remicade™), адалімумаб, голімумаб, цертолізумаб; антитіла проти B-клітин, наприклад, ритуксимаб; антитіла проти IL-6, наприклад, тоцилізумаб; антитіла проти EL-1, наприклад, анакінра; антитіла проти PD-1 та/або проти PD-L1, наприклад, ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; іксекізумаб, бродалумаб, офатумумаб, сірукумаб, кленоліксимаб, клазакіумаб, фезакінумаб, флетікумаб, маврилімумаб, окрелізумаб, сарилумаб, секукінумаб, торалізумаб, занолімумаб;

антикоагулянти, включаючи варфарин (Coumadin™), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, феніндіон, гепарин, фондапаринукс, ідрапаринукс, ривароксабан, апіксабан, гірудин, лепірудин, бівалірудин, аргатробам, дабігатран, ксимелагатран, батроксобін, гементин;

протизапальні засоби, включаючи стероїди, наприклад, будесонід, нестероїдні протизапальні засоби, наприклад, аміносаліцилати (наприклад, сульфасалазин, мезаламін, олсалазин та балсалазид), інгібітори циклооксигенази (інгібітори COX-2, такі як рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, етодолак, фамотидин, фенопрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, кеторолак, ібупрофен, індометацин, меклофенамат, мефенамінова кислота, мелоксикам, намбуметон, напроксен, оксапрозин, піроксикам, салсалат, суліндак, толметин;

імунодепресанти, включаючи меркаптопурин, кортикостероїди, такі як дексаметазон, гідрокортизон, преднізон, метилпреднізолон та преднізолон, алкілувальні засоби, такі як циклофосфамід, інгібітори кальциневрину, такі як циклоспорин, сиролімус та такролімус, інгібітори інозинмонофосфатдегідрогенази (IMPDH), такі як мікофенолат, мікофенолат мофетил та азатіоприн, а також засоби, призначені для пригнічення клітинного імунітету, залишаючи гуморальну імунологічну відповідь реципієнта незмінною, включаючи різні антитіла (наприклад, антилімфоцитарний глобулін (ALG), антитимоцитарний глобулін (ATG), моноклональні анти-Т-клітинні антитіла (OKT3)) та опромінення. Азатіоприн на цей час доступний від Salix Pharmaceuticals, Inc. під торговою маркою Azasan; меркаптопурин на цей час доступний від Gate Pharmaceuticals, Inc. під торговою маркою Purinethol; преднізон та преднізолон на цей час доступні від Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднізолон на цей час доступний від Pfizer; сіролімус (рапаміцин) на цей час доступний від Wyeth-Ayerst під торговою маркою Rapamune; такролімус на цей час доступний від Fujisawa під торговою маркою Prograf; циклоспорин на цей час доступний від Novartis під торговою маркою Sandimmune та від Abbott під торговою маркою Gengraf; інгібітори IMPDH, такі як мікофенолат мофетил та мікофенолова кислота, на цей час доступні від Roche під торговою маркою Cellcept та від Novartis під торговою маркою Myfortic; азатіоприн на цей час доступний від GlaxoSmithKline під торговою маркою Imuran; та антитіла на цей час доступні від Ortho Biotech під торговою маркою Orthoclone, від Novartis під торговою маркою Simulect (базиліксимаб) та від Roche під торговою маркою Zenapax (даклізумаб); та

агоністи рецептора гуанілатциклази-С або секретагоги кишкової секреції, наприклад, лінаклотид, що продається під назвою Linzess.

Ці різні засоби можна застосовувати відповідно до їх стандартних або звичайних дозувань, як зазначено в інформації про призначення, що супроводжує комерційно доступні форми лікарських препаратів (дивись також інформацію про призначення у виданні The Physician's Desk Reference за 2006 рік), розкриття якої включені до цього опису шляхом посилання.

IV. Методи одержання сполук

Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані будь-яким прийнятним методом, який буде зрозумілий фахівцю в цій галузі. Нижче наведений один приклад прийнятного методу з посиланням на конкретні сполуки в прикладах, й він може включати такий перший етап реакції за Схемою 1.

Схема 1

100

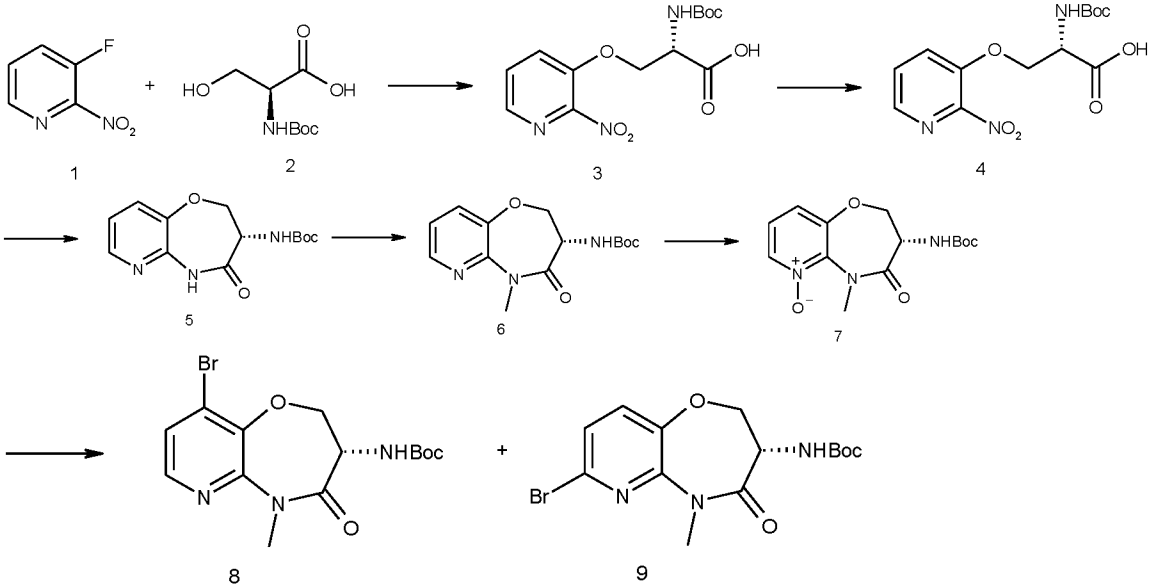
R6 - лінкер

102

104

З посиланням на Схему 1, захищений попередник 100 аміну можна з'єднати з групою R^1 102, яка містить групу "R^6-лінкер", як показано на Схемі 1, із використанням опосередкованої металом реакції крос-сполучення для одержання продукту 104 перехресного з'єднання. У деяких варіантах здійснення цього винаходу опосередковану металом реакцію крос-сполучення можна проводити з використанням каталізатора на основі перехідних металів, такого як паладієвий каталізатор. До прикладів паладієвих каталізаторів належать, але без обмеження ними, каталізатори Pd(0) (наприклад, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dba)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ тощо) або каталізатор Pd(II) (наприклад, XPhos Pd 2 покоління або 3 покоління, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$ тощо). У деяких варіантах здійснення цього винаходу паладієвий каталізатор можна використовувати в комбінації з іншим співкаталізатором, таким як CuI, для сприяння реакції крос-сполучення, наприклад, реакції Соногошири. При здійсненні опосередкованої металом реакції крос-сполучення також може використовуватись основа, така як амінна основа (наприклад, Et_3N), або неорганічна основа (наприклад, Cs_2CQ_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 або подібні), та розчинник (наприклад, диметилформамід). З посиланням на Схему 1, X є прийнятною групою для опосередкованої металом реакції крос-сполучення, такою як галоген або трифлатна група, а PG є амінзахисною групою, яка може бути вибрана, але без обмеження цим, з групи, до складу якої входить 9-флуоренілметоксикарбонільна ("Fmoc") група, трет-бутилоксикарбонільна ("Boc") група, тритильна ("Tr") група, алілоксикарбонільна ("Alloc") група, бензилоксикарбонільна ("Cbz") група тощо.

Синтез трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 8 та трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 9



1 2 3 4 5 6 7 8 9

Проміжні хімічні продукти 8 та 9 на інших схемах у цьому описі називаються проміжними хімічними продуктами II і I, відповідно.

Синтез N-(трет-бутоксикарбоніл)-O-(2-нітропіридин-3-іл)-L-серину (3)

До розчину (трет-бутоксикарбоніл)-L-серину 2 (5,13 г, 25,0 ммоль) у безводному DMF (диметилформамід) (100 мл) при 0 °C додавали розчин гідриду натрію (2,0 г, 60 % в маслі, 50 ммоль). Одержаний розчин перемішували при цій температурі протягом 2 год., потім додавали 3-фтор-2-нітропіридин 1 (3,60 г, 25,3 ммоль). Одержаний розчин витримували для нагрівання до температури навколишнього середовища протягом 8 год., та повільно гасили водним розчином HCl (3 н., 25 мл) доти, доки pH розчину не досягає рівня приблизно 4. Реакційний розчин

екстрагували етилацетатом (3×120 мл), та об'єднаний органічний шар промивали розсолом (40 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 10 % метанолу в дихлорметані, та одержували N-(трет-бутоксикарбоніл)-O-(2-нітропіридин-3-іл)-L-серин 3 (5,35 г, 65 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18-8,08 (m, 1H), 7,57 (d, J=3,3 Гц, 2H), 5,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,64 (dd, J=9,3 Гц, 2,9 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=9,3 Гц, 3,1 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H). MS (ESI, m/e) обчислено 327,1066; встановлено 228,1 $[M\text{-Boc}+H]^+$.

Синтез O-(2-амінопіридин-3-іл)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-серину (4)

До розчину N-(трет-бутоксикарбоніл)-O-(2-нітропіридин-3-іл)-L-серину 3 (4,81 г, 14,72 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали 5 % паладій на вугіллі (950 мг). Одержаний розчин гідрогенізували в шейкері Парра під тиском 60 фунт/кв. дюйм (0,4137 мПа) протягом 16 год., фільтрували через целіт, та промивали метанолом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та одержували неочищений продукт O-(2-амінопіридин-3-іл)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-серин 4 (4,40 г, вихід >95 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, який безпосередньо використовували на наступному етапі без очищення. MS (ESI, m/e) обчислено 297,1325; встановлено 298,0 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (5)

До розчину неочищеного O-(2-амінопіридин-3-іл)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-серину 4 (4,40 г, 14,72 ммоль) у безводному DMF (300 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (2,09 г, 2,80 мл, 16,19 ммоль), а потім HATU (6,16 г, 16,19 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів, потім додавали воду (200 мл), та водний розчин екстрагували етилацетатом (4×200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі з градієнтом, використовуючи від 0 % до 5 % метанолу в дихлорметані, та одержували трет-бутил-(S)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 5 (899 мг, 22 % за 2 етапи) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,16 (dd, J=4,7 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,0 Гц, 4,7 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,73-4,47 (m, 2H), 4,17 (dd, J=10,7 Гц, 9,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H). MS (ESI, m/e) обчислено 279,1219; встановлено 280,1 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (6)

До розчину трет-бутил-(S)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 5 (796 мг, 2,85 ммоль) у безводному DMF (28 мл) додавали спочатку безводний карбонат цезію (930 мг, 2,85 ммоль), а потім метилйодид (368 мг, 162 мкл, 2,59 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів, після чого додавали воду (100 мл) та етилацетат (100 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Потім об'єднаний органічний шар промивали розсолом (50 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску для одержання розчину залишку в DMF (приблизно 12 мл). Неочищений продукт очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 0 % до 50 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, підлуговували насиченим водним розчином бікарбонату натрію, та екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску, та одержували трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 6 (434 мг, 57 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J=4,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=7,9 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=7,9 Гц, 4,7 Гц, 1H), 5,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,73-4,53 (m, 2H), 4,31-4,12 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). MS (ESI, m/e) обчислено 293,1376; встановлено 194,1 $[M\text{-Boc}+H]^+$.

Синтез (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепіну 6-оксиду (7)

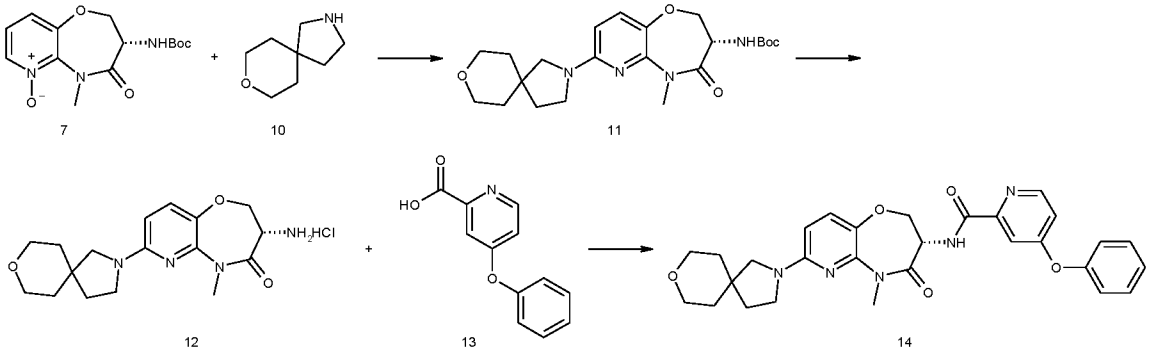
До розчину трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 6 (429 мг, 1,46 ммоль) у безводному дихлорметані (5 мл) додавали mCPBA (730 мг, максимальна чистота 77 %, 2,93 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 год., розбавляли дихлорметаном (200 мл), та промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (20 мл) та насиченим розчином тіосульфату натрію (20 мл). Одержаний органічний шар відокремлювали, промивали розсолом (2×30 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 5 % метанолу в дихлорметані, та одержували (S)-3-((трет-

бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепіну 6-оксиду 7 (303 мг, 67 %). MS (ESI, m/e) обчислено 309,1325; встановлено 310,0 $[M+H]^+$. Вихідний матеріал трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 6 (139 мг, 32 %) був частково відновлений.

Синтез трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (8) та трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-B][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (9)

До розчину (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепіну 6-оксиду 7 (303 мг, 0,98 ммоль) у безводному 1,2-дихлоретані (20 мл) додавали 4Å молекулярні сита (303 мг), а потім н-тетрабутиламоній бромід (474 мг, 1,47 ммоль). Реакційний розчин залишали перемішуватись при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин, потім додавали 4-метилбензолсульфоновий ангідрид (480 мг, 1,47 ммоль). Потім одержану реакційну суміш залишали перемішуватись при температурі навколишнього середовища протягом 17 год., та гріли при 65 °C протягом 8 год., охолоджували до температури навколишнього середовища, фільтрували через целіт, та промивали дихлорметаном (приблизно 100 мл). Потім фільтрат промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 10 % метанолу в дихлорметані, та одержували менш полярний ізомер трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 9 (67 мг, 18 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,50-4,21 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). MS (ESI, m/e) обчислено 371,0481; встановлено 372,0 $[M+H]^+$. Додаткові неочищені фракції об'єднували, та додатково очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 35 % до 80 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували більш полярний ізомер трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 8 (85 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 4,51-4,32 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI, m/e) обчислено 371,0481; встановлено 372,0 $[M+H]^+$. Вихідний матеріал (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепіну 6-оксид 7 (61 мг, 20 %) також був частково відновлений.

Синтез (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 14



7 10 11

12 13 14

Синтез трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 11

До розчину (S)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепіну 6-оксиду 7 (24,5 мг, 0,079 ммоль) та 8-окса-2-азаспіро[4.5]декану 10 (14,6 мг, 0,103 ммоль) у безводному дихлоретані (1 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (41 мг, 55 мкл, 0,317 ммоль), потім PyBrOP (48 мг, 0,103 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год., потім гріли при 60 °C протягом 2 днів. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, й одержаний залишок очищали HPLC с оберненою фазою з використанням градієнта від 0 % до 80 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом, й розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 11 (2,8 мг, 8 %). MS (ESI, m/e) обчислено 432,2373; встановлено 433,2 $[M+H]^+$.

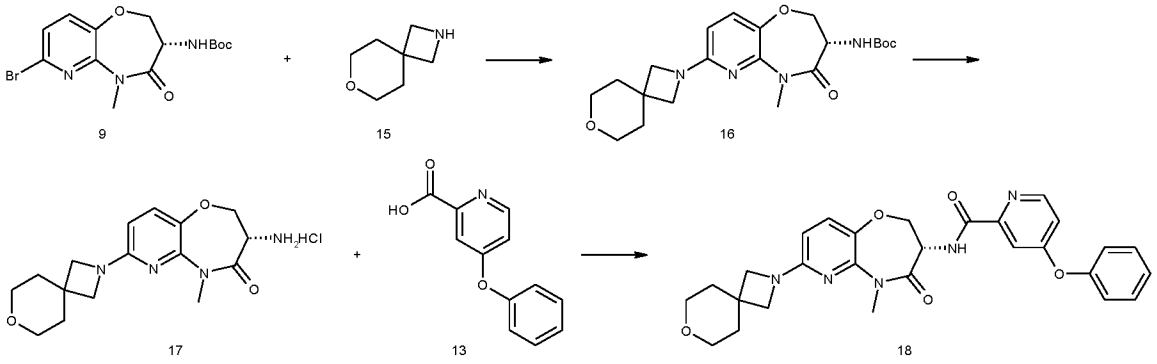
Синтез (S)-3-аміно-5-метил-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону гідрохлориду 12

Розчин хлористого водню (0,5 мл, 4,0 М у діоксані, 2 ммоль) додавали до флакона, який містив трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5])декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 11 (2,8 мг), та одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та одержували неочищений продукт гідрохлорид (S)-3-аміно-5-метил-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 12 (2,4 мг, >95 % вихід), який використовували безпосередньо на наступному етапі. MS (ESI, m/e) обчислено 332,1848; встановлено 333,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 14

До розчину гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 12 (2,4 мг, 6,48 мкмоль) та 4-феноксипіколінової кислоти 13 (2,8 мг, 13 мкмоль) у безводному DMF (0,5 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (4,2 мг, 5,6 мкл, 32 мкмоль), а потім HATU (4,9 мг, 13 мкмоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Додавали краплю води для того, щоб погасити реакцію, та одержаний розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 40 % до 100 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, та розбавляли етилацетатом (60 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2)-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 14 (2,2 мг, 64 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 529,2325; встановлено 530,2 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 18



9 15 16 17 13 18

Синтез трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 16

До розчину трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 9 (32 мг, 85 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (7,8 мг, 8,5 мкмоль), ксантфос (4,9 мг, 8,5 мкмоль) та карбонату цезію (56 мг, 170 мкмоль) у безводному 1,4-діоксані (1 мл) додавали 7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан (13 мг, 102 мкмоль). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, герметизували, та гріли при 90 °C протягом 16 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, та розбавляли етилацетатом (50 мл). Одержаний розчин промивали водою, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 30 % до 80 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом (100 мл), та промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 16 (35 мг, >95 % вихід) у вигляді блідої рідини. MS (ESI, m/e) обчислено 418,2216; встановлено 419,2 $[M+H]^+$.

Синтез гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4] оксазепін-4(5H)-ону 17

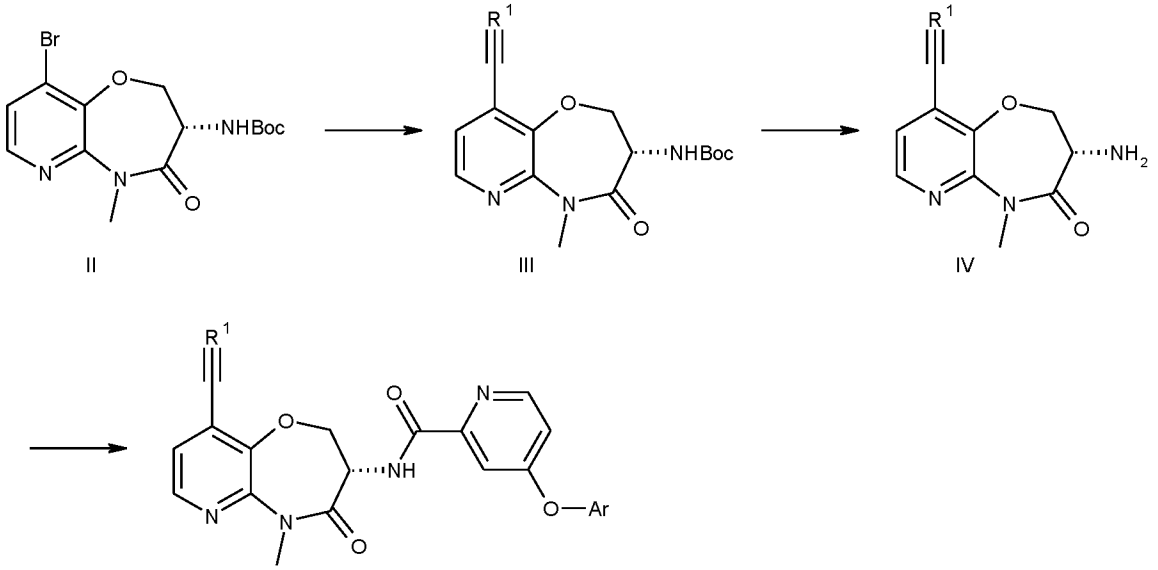
Розчин хлористого водню (0,5 мл, 4 М у діоксані, 2 ммоль) додавали до флакона, який містив трет-бутил-(S)-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан)-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 16 (35 мг, 0,085 ммоль), та реакційну суміш

перемішували. при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, отримуючи суміш (1:1) побічного продукту з розкриттям азетидинового кільця та бажаного продукту гідрохлориду (S)-3-аміно-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 17, який використовували безпосередньо на наступному етапі без очищення. MS (ESI, m/e) обчислено 318,1692; встановлено 319,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 18

Неочищений продукт гідрохлорид (S)-3-аміно-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 17 та 4-феноксипіколінову кислоту 13 (27,5 мг, 0,128 ммоль) розчиняли в безводному DMF (1 мл), та додавали спочатку діізопропілетиламін (55 мг, 74 мкл, 0,425 ммоль), а потім HATU (48,5 мг, 0,128 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Додавали дві краплі води для того, щоб погасити реакцію, й одержаний розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 40 % до 80 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом (60 мл), та одержаний органічний розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл), розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний продукт розчиняли у 80 % ацетонітрилу у воді, ліофілізували, та одержували (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 18 (5,7 мг, 13 % за 2 етапи). MS (ESI, m/e) обчислено 515,2169; встановлено 516,1 $[M+H]^+$.

Загальна методика одержання 9-заміщених піридооксаазепінових сполук



Наведені як приклад 9-заміщені піридооксаазепінові сполуки одержували відповідно до загальної процедури, викладеної вище. Універсальну проміжну хімічну сполуку II можна сполучати з різноманітними групами із застосуванням каталізованих металом (наприклад, каталізованих паладієм) реакцій крос-сполучення, як відомо фахівцям у цій галузі. Зокрема, алкінільні групи можуть бути легко приєднані до піридооксезепінового кільця відповідно до цієї загальної схеми шляхом адаптації процедур, викладених нижче. Так, наприклад, цим методом синтезовано сполуку I-14, сполуку I-15 та сполуку I-16.

Етап 1: Синтез проміжної хімічної сполуки (III)

До розчину проміжної хімічної сполуки II (0,1 ммоль, 1 екв.), заміщеного етину (0,2-0,3 ммоль, 2-3 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 екв.) та CuI (0,01 ммоль, 0,1 екв.) у безводному DMF (1 мл) у флаконі додавали Et_3N (0,4 ммоль, 4 екв.). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °C протягом 14-24 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували проміжну хімічну сполуку III.

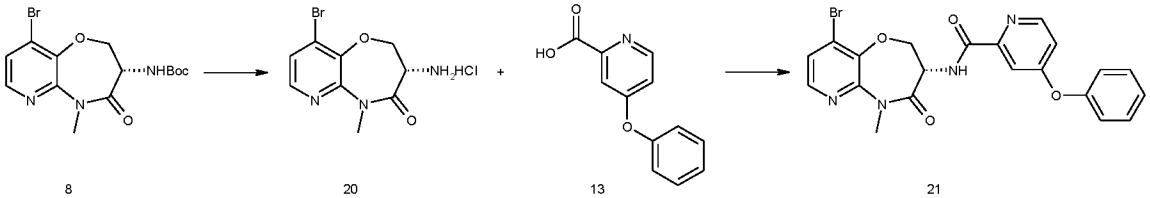
Етап 2: Синтез проміжної хімічної сполуки (IV)

Проміжну хімічну сполуку III (1 екв.) розчиняли в дихлорметані, потім додавали TFA (концентрація: 10 % у дихлорметані) або HCl (40 екв., 4 н. у діоксані). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища до повного зникнення вихідного матеріалу (моніторинг за допомогою HPLC з оберненою фазою). Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували неочищений продукт проміжної хімічної сполуки IV, який безпосередньо використовували на наступному етапі.

Етап 3: Синтез кінцевого продукту (V)

Проміжний хімічний продукт IV (1 екв.), відповідну кислоту (1,2 екв.) та діізопропілетиламін (5 екв.) розчиняли в DMF (концентрація від 0,05 М до 0,1 М), потім додавали HATU (1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14-24 год. До реакційного розчину додавали розсіл та етилацетат. Органічний шар відокремлювали, та сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували кінцевий продукт (V).

Синтез (S)-N-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 21



8 20 13 21

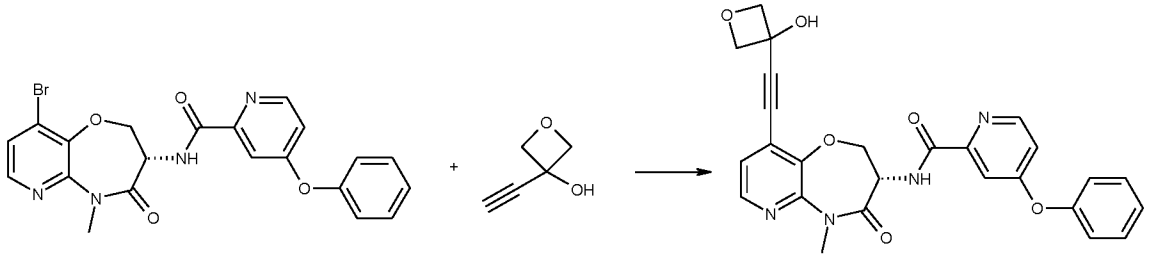
Синтез (S)-3-аміно-9-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону гідрохлориду 20

Розчин хлористого водню (1 мл, 4 М у діоксані, 4 ммоль) додавали до флакона, який містив трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 8 (52 мг, 0,139 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували гідрохлорид (S)-3-аміно-9-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 20 (43 мг, 100 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 270,9956; встановлено 272,0 $[M+H]^+$.

(S)-N-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 21

До розчину гідрохлориду (S)-3-аміно-9-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 20 (43 мг, 85,8 мкмоль) та 4-феноксипіколінової кислоти 13 (45 мг, 0,209 ммоль) у безводному DMF (1,4 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (135,2 мг, 0,18 мл, 1,05 ммоль), а потім HATU (79,5 мг, 0,209 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Потім додавали воду (0,1 мл), та розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 37 % до 90 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом (100 мл), та одержаний розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-N-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 21 (50 мг, 77 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ESI, m/e) обчислено 468,0433; встановлено 469,0 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(9-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 23 (I-15)

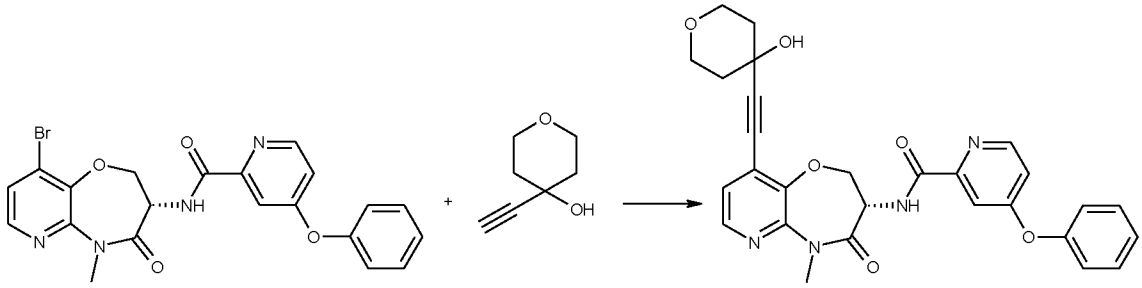


21 22 23

До розчину (S)-N-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 21 (25 мг, 53 мкмоль), 3-етинілоксетан-3-олу 22 (15,7 мг, 0,160 ммоль), CuI

(1 мг, 5,3 мкмоль) та $Pd(PPh_3)_4$ (6,2 мг, 5,3 мкмоль) в безводному DMF (1 мл) додавали триетиламін (32,4 мг, 45 мкл, 0,320 ммоль). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °С протягом 16 год., охолоджували до температури навколишнього середовища, та розбавляли етилацетатом (60 мл). Розведену реакційну суміш потім промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали із застосуванням HPLC з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 27 % до 67 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-N-(9-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-еноксипіколінамід 23 (8,5 мг, 33 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 486,1539; встановлено 487,1 $[M+H]^+$.

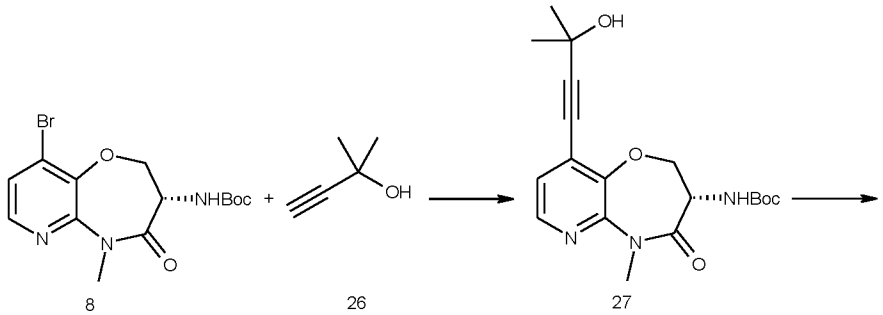
Синтез (S)-N-(9-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 25 (I-16)



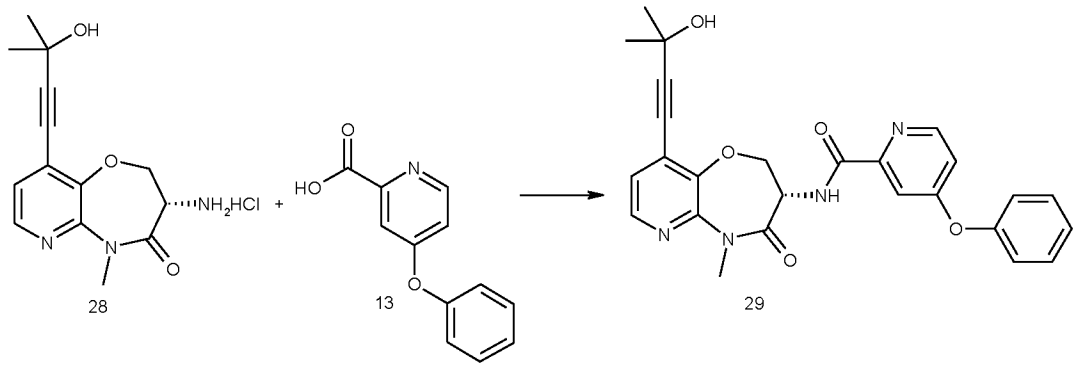
21 24 25

До розчину (S)-N-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 21 (24 мг, 51 мкмоль), 4-етинілтетрагідро-2H-піран-4-олу 24 (19,4 мг, 0,153 ммоль), CuI (1 мг, 5,1 мкмоль) та Pd(PPh3)4 (5,9 мг, 5,1 мкмоль) у безводному DMF (1 мл) додавали триетиламін (31 мг, 43 мкл, 0,307 ммоль). Потім реакційну суміш продували азотом протягом 1 хв, герметизували, та гріли при 70 °С протягом 16 год., охолоджували до температури навколишнього середовища, та розбавляли етилацетатом (60 мл). Реакційну суміш промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску, й одержаний залишок очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 27 % до 67 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-N-(9-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 25 (13,6 мг, 52 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 514,1852; встановлено 515,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 29 (I-14)



8 26 27



Синтез трет-бутил-(S)-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3, 2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 27

До розчину трет-бутил-(S)-(9-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл) карбамату 8 (32 мг, 0,086 ммоль) та 2-метилбут-3-ін-2-олу 26 (22 мг, 0,257 ммоль) у безводному DMF (1 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (9,9 мг, 8,6 мкмоль), CuI (1,6 мг, 8,6 мкмоль) та триетиламін (52 мг, 72 мкл, 0,515 ммоль). Потім реакційну суміш продували азотом протягом 1 хв, герметизували, та гріли при 70 °С протягом 22 год., охолоджували до температури навколишнього середовища, та розбавляли етилацетатом (80 мл). Одержану органічну суміш промивали водою (20 мл), розсолом (20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали із застосуванням HPLC з оберненою фазою, використовуючи градієнт від 20 % до 70 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, та розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували трет-бутил-(S)-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 27 (32 мг, >95 % вихід). MS (ESI, m/e) обчислено 375,1794; встановлено 320,0 $[M-^tBu+H]^+$.

Синтез (S)-3-аміно-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону гідрохлориду 28

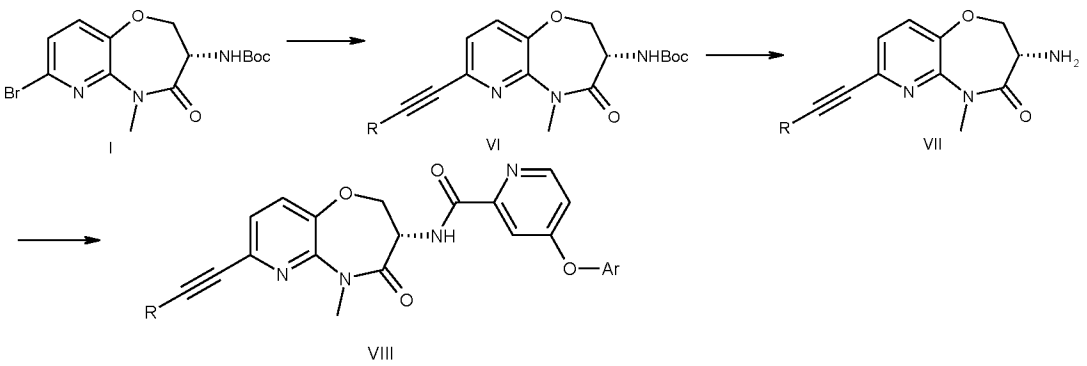
До розчину трет-бутил-(S)-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату 27 (32 мг, 0,086 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (2 мл) додавали розчин хлористого водню (0,2 мл, 4 М у діоксані, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 год., потім додавали додаткову кількість розчину хлористого водню (0,6 мл, 4 М у діоксані, 2,4 ммоль), та реакційну суміш залишали додатково перемішуватись протягом 9 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували гідрохлорид (S)-3-аміно-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 28 (27 мг, 100 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступному етапі. MS (ESI, m/e) обчислено 275,1270; встановлено 276,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 29

До розчину гідрохлориду (S)-3-аміно-9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 28 (27 мг, 0,0858 ммоль) та 4-феноксипіколінової кислоти 13 (28 мг, 0,129 ммоль) у безводному DMF (1,4 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (55,5 мг, 74 мкл, 0,429 ммоль), а потім HATU (48,9 мг, 0,129 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14 год. Додавали краплю води, та розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 40 % до 80 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-N-(9-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід 29 (22,1 мг, 55 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,46 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, J=11,3 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=9,6 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=11,3 Гц, 9,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). MS (ESI, m/e) обчислено 472,1747; встановлено 473,1 $[M+H]^+$.

Загальна процедура одержання 7-заміщених піридооксаазепінових сполук VIII

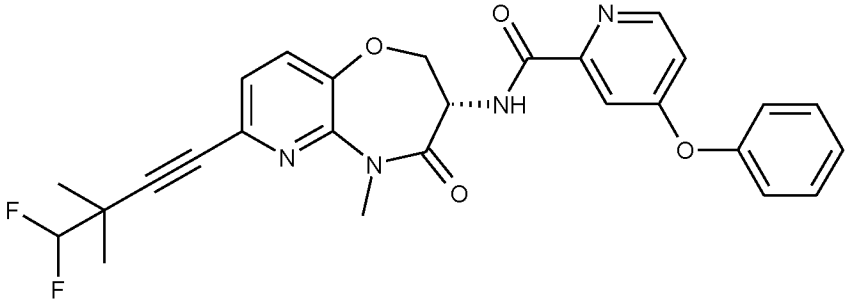
Метод А:



I VI VII VIII

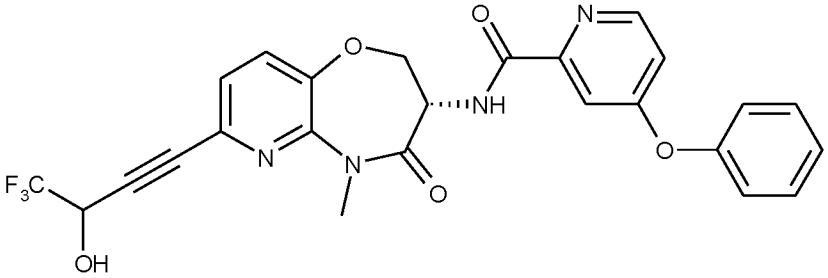
7-заміщені піридооксаазепінові сполуки одержували відповідно до загальної процедури Методу А, викладеної вище. Універсальну проміжну хімічну сполуку I можна сполучати з різноманітними групами із застосуванням каталізованих металом (наприклад, каталізованих паладієм) реакцій крос-сполучення, як відомо фахівцям у цій галузі. Зокрема, алкінільні групи можуть бути легко приєднані до піридооксезепінового кільця відповідно до цієї загальної схеми шляхом адаптації процедур, викладених нижче. Так, наприклад, сполуки, одержані за методом А, включають сполуку I-32, сполуку I-33, сполуку I-34, сполуку I-35, сполуку I-36, сполуку I-37, сполуку I-38, сполуку I-39, сполуку I-41, сполуку I-42, сполуку I-43, сполуку I-44, сполуку I-45, сполуку I-46 та сполуку I-47.

(S)-N-(7-(4,4-дифтор-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-32)



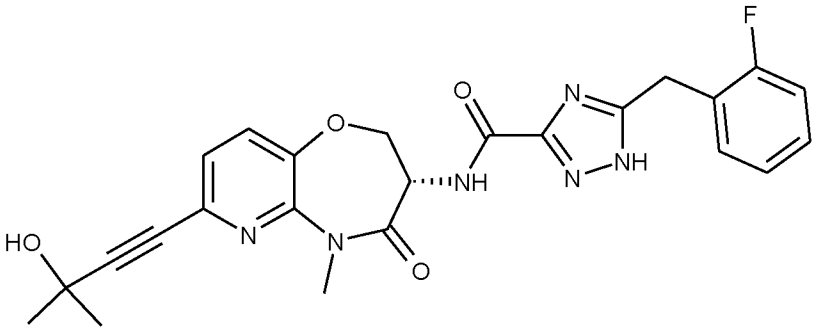
Цю сполуку одержали з відповідного альдегіду, одержаного шляхом окислення (S)-N-(7-(4-гідрокси-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду. MS (ESI, m/z) обчислено 506,1766; встановлено $[M+1]^+$ 507,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=48,3 Гц, 10,7 Гц, 1H), 5,02 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (ddd, J=9,7 Гц, 6,8 Гц, 1,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,62-0,59 (m, 3H), 0,55-0,51 (m, 3H).

N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гідроксибут-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-33)



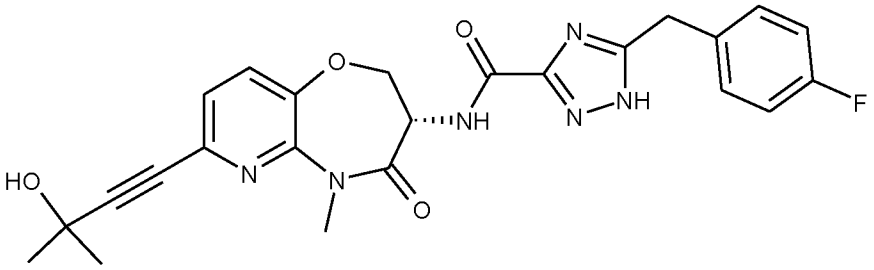
MS (ESI, m/z) обчислено 512,1308; встановлено $[M+1]^+$ 513,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 9,03-8,89 (m, 1H), 8,45 (dt, J=5,7 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,61 (dt, J=2,6 Гц, 0,7 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, J=8,1 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,18-4,99 (m, 1H), 4,94 (t, J=6,3 Гц, 1H), 4,81 (dt, J=9,7 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 3H), 3,23-2,86 (m, 1H).

(S)-5-(2-фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-34)



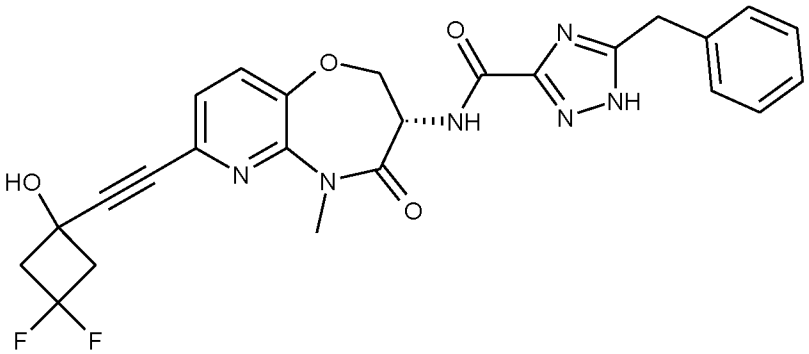
MS (ESI, m/z) обчислено 478,1765; встановлено $[M+1]^+$ 479,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 12,18 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 2H), 5,01 (dt, J=11,4, 7,0 Гц, 1H), 4,75 (dd, J=9,8, 7,0 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=11,4, 9,8 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

(S)-5-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-35)



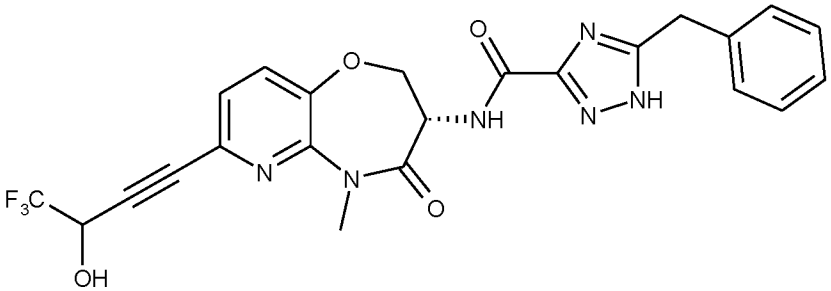
MS (ESI, m/z) обчислено 478,1765; встановлено $[M+1]^+$ 479,1.

(S)-5-бензил-N-(7-((3,3-дифтор-1-гідроксициклобутил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-36)



MS (ESI, m/z) обчислено 508,1671; встановлено $[M+1]^+$ 509,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 12,33 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31-7,17 (m, 6H), 5,02 (dt, J=11,3 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,73 (dd, J=9,8 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=11,4 Гц, 9,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,99 (dtd, J=13,0 Гц, 11,7 Гц, 4,0 Гц, 2H).

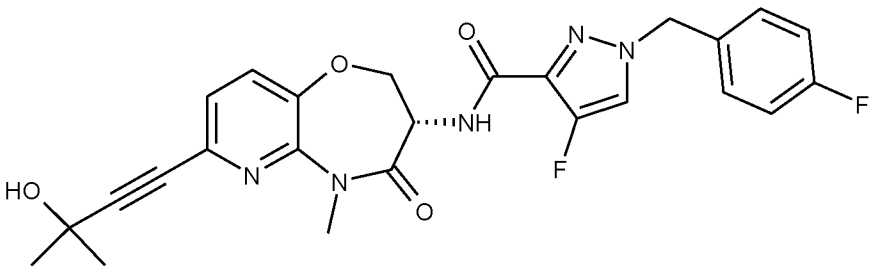
5-бензил-N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гідроксибут-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-37)



MS (ESI, m/z) обчислено 500,1420; встановлено $[M+1]^+$ 500,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 9,20 (s, 0,5H), 8,11 (dd, J=6,9 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,1 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,36-7,29

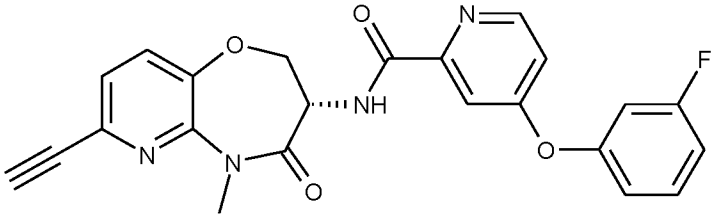
(m, 3H), 7,28 (d, J=4,0 Гц, 2H), 6,27 (q, J=5,7 Гц, 0,5H), 5,13-4,89 (m, 2H), 4,78 (ddd, J=9,8 Гц, 6,8 Гц, 3,0 Гц, 1H), 4,35 (ddd, J=11,3 Гц, 9,9 Гц, 1,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 3H).

(S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід (I-38)



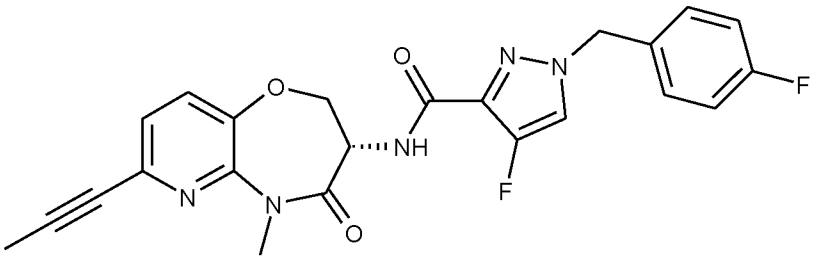
MS (ESI, m/z) обчислено 495,1718; встановлено $[M+1]^+$ 496,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,64 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,07-6,98 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,00 (dt, J=11,3 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,82 (dd, J=9,7 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=11,3 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

(S)-N-(7-етиніл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-(3-фторфенокси)піколінамід (I-39)



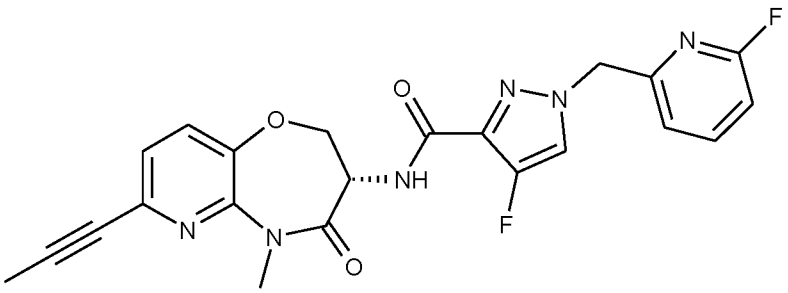
Цю сполуку одержали шляхом десилилування (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсиліл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінаміду. MS (ESI, m/z) обчислено 432,1234; встановлено $[M+1]^+$ 433,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,94 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,88 (ddt, J=8,1 Гц, 2,2 Гц, 0,8 Гц, 1H), 6,82 (dt, J=9,3 Гц, 2,3 Гц, 1H), 5,03 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=9,7 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,17 (s, 1H).

(S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(проп-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід (I-41)



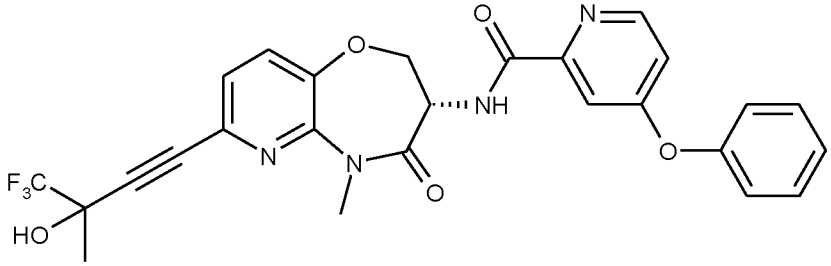
MS (ESI, m/z) обчислено 451,1456; встановлено $[M+1]^+$ 452,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,66 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,21 (td, J=4,3 Гц, 1,4 Гц, 3H), 7,09-6,97 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (dt, J=11,2 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,83 (dd, J=9,7 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=11,3 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

(S)-4-фтор-1-((6-фторпіридин-2-іл)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(проп-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід (I-42)



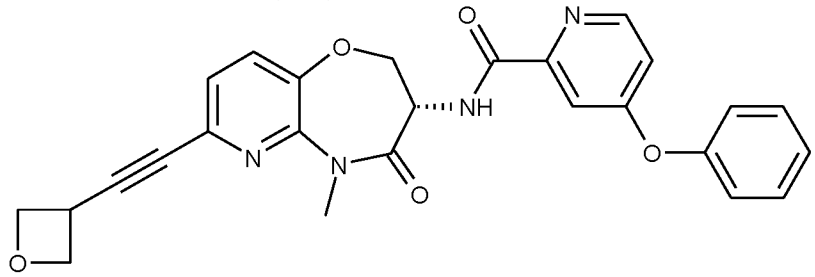
MS (ESI, m/z) обчислено 452,1408; встановлено $[M+1]^+$ 453,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,85-7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,2 (dt, J=11,2 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,83 (dd, J=9,7 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=11,2 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-43)



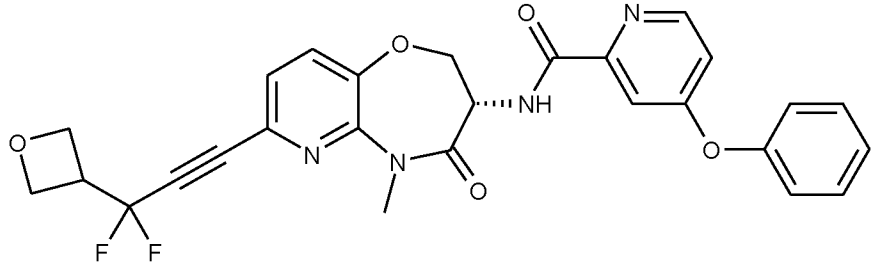
MS (ESI, m/z) обчислено 526,1464; встановлено $[M+1]^+$ 527,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 9,01 (dd, J=23,0 Гц, 6,7 Гц, 1H), 8,44 (dt, J=5,6 Гц, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (ddd, J=3,3 Гц, 2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,07 (dq, J=7,3 Гц, 1,0 Гц, 2H), 6,94 (ddd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 5,19 (ddt, J=51,2 Гц, 11,3 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,85 (ddd, J=19,7 Гц, 9,7 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,35 (ddd, J=10,5 Гц, 9,7 Гц, 1,8 Гц, 1H), 3,49-3,37 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 3H).

(S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-ілетиніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-44)



MS (ESI, m/z) обчислено 470,1590; встановлено $[M+1]^+$ 471,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,95 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (dt, J=11,4 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,86 (dq, J=7,4 Гц, 5,6 Гц, 4H), 4,78 (dd, J=9,7 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 4,11 (tt, J=8,5 Гц, 7,4 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H).

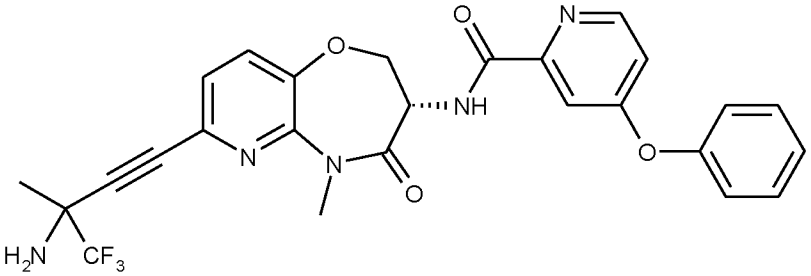
(S)-N-(7-(3,3-дифтор-3-(оксетан-3-іл)проп-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-45)



MS (ESI, m/z) обчислено 520,1558; встановлено $[M+1]^+$ 521,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-

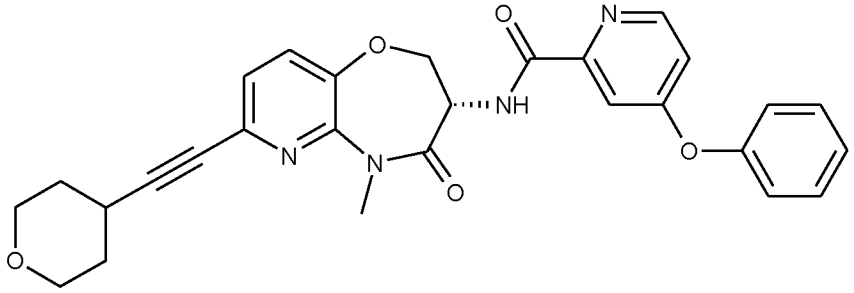
d) δ (млн$^{-1}$) 8,92 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,02 (dt, J=11,4 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,88-4,75 (m, 5H), 4,39 (dd, J=11,4 Гц, 9,8 Гц, 1H), 3,73 (dtdd, J=14,6 Гц, 12,5 Гц, 8,1 Гц, 6,5 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H).

N-((3S)-7-(3-аміно-4,4,4-трифтор-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-46)



MS (ESI, m/z) обчислено 525,1624; встановлено [M+1]$^+$ 526,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=9,7 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,66 (s, 3H).

(S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-47)



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

Етап 1: Синтез проміжної хімічної сполуки (VI)

До розчину проміжної хімічної сполуки I (0,1 ммоль, 1 екв.), заміщеного етину (0,2-0,3 ммоль, 2-3 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 екв.) та CuI (0,01 ммоль, 0,1 екв.) у безводному DMF (1 мл) у флаконі додавали Et_3N (0,4 ммоль, 4 екв.). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °C протягом 14-24 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували проміжну хімічну сполуку VI.

Етап 2: Синтез проміжної хімічної сполуки (VII)

Проміжну хімічну сполуку VI (1 екв.) розчиняли в дихлорметані, потім додавали TFA (концентрація: 10 % у дихлорметані) або HCl (40 екв., 4 н. у діоксані). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища до повного зникнення початкового матеріалу (моніторинг за допомогою HPLC з оберненою фазою). Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували неочищений продукт проміжної хімічної сполуки VII, який безпосередньо використовували на наступному етапі.

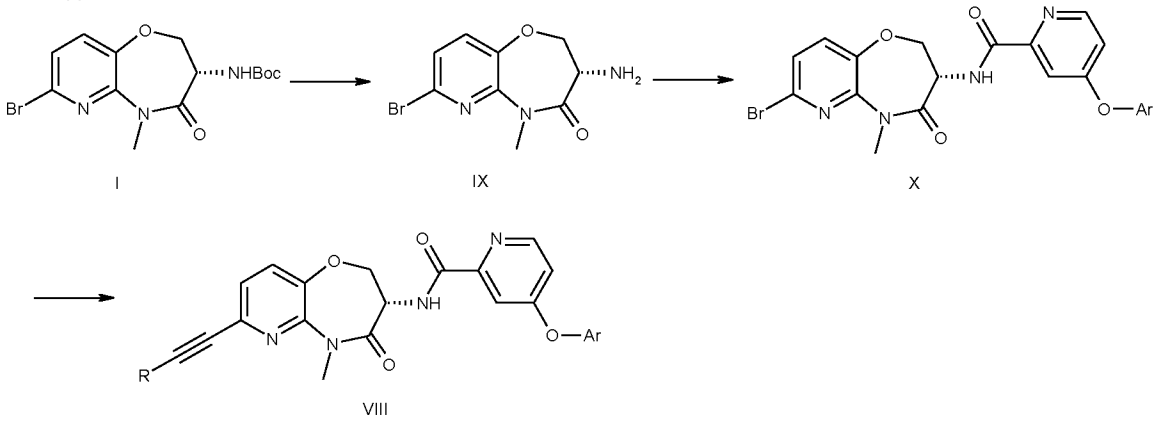
Етап 3: Синтез кінцевого продукту (VIII)

Проміжний хімічний продукт VII (1 екв.), відповідну кислоту (1,2 екв.) та діізопропілетиламін (5 екв.) розчиняли в DMF (концентрація від 0,05 M до 0,1 M), потім додавали HATU (1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14-24 год. До реакційного розчину додавали розсіл та етилацетат. Органічний шар відокремлювали,

та сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували кінцевий продукт (VIII).

Наведені як приклад 7-заміщені піридооксаазепінові сполуки також одержували відповідно до загальної процедури методу B, викладеної нижче.

Метод B:



I IX X VIII

Етап 1: Синтез проміжної хімічної сполуки IX

Проміжну хімічну сполуку I розчиняли в 10 % розчині трифтороцтової кислоти в дихлорметані (0,1 M), та перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 3 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували неочищену сіль трифтороцтової кислоти IX, яку використовували безпосередньо на наступному етапі. MS (ESI, m/z) Розраховано 270,9956; Знайдено $[M+1]^+$ 271,9.

Етап 2: Синтез проміжної хімічної сполуки X

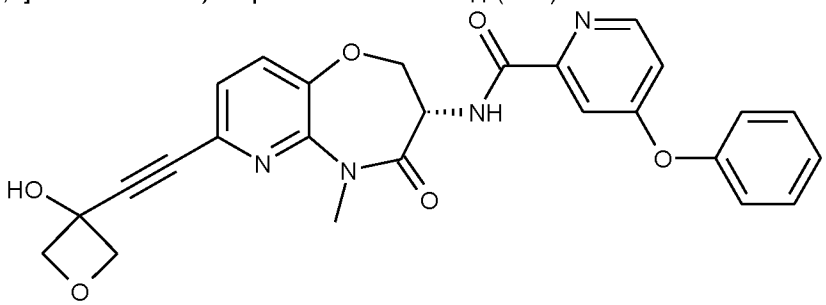
Проміжну хімічну сполуку IX (1 екв.), відповідну кислоту (1,2 екв.) та діізопропілетиламін (5 екв.) розчиняли в DMF (концентрація від 0,05 M до 0,1 M), потім додавали HATU (1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14-24 год. До реакційного розчину додавали розсіл та етилацетат. Органічний шар відокремлювали, та сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували проміжну хімічну сполуку (X).

Етап 3: Синтез кінцевого продукту VIII

До розчину проміжної хімічної сполуки X (0,1 ммоль, 1 екв.), заміщеного етину (0,2-0,3 ммоль, 2-3 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 екв.) та CuI (0,01 ммоль, 0,1 екв.) у безводному DMF (1 мл) у флаконі додавали Et_3N (0,4 ммоль, 4 екв.). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °C протягом 14-24 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували кінцевий продукт VIII.

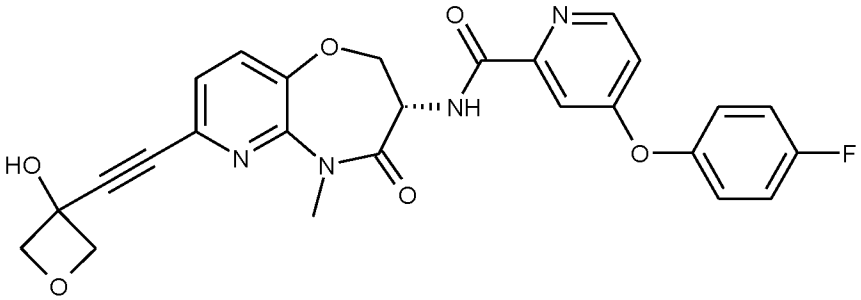
Сполуки, синтезовані методом B, включають сполуку I-17, сполуку I-19, сполуку I-20, сполуку I-21, сполуку I-22, сполуку I-23, сполуку I-24, сполуку I-25, сполуку I-26, сполуку I-27, сполуку I-28, сполуку I-29, сполуку I-30 та сполуку I-40.

((S)-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-17)



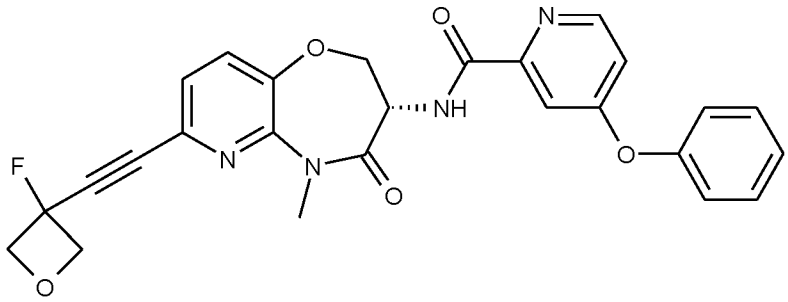
MS (ESI, m/z) обчислено 486,1539; встановлено $[M+1]^+$ 487,1.

(S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід (I-19)



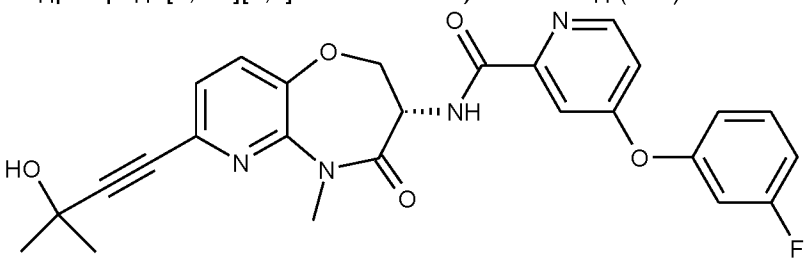
MS (ESI, m/z) обчислено 504,1445; встановлено $[M+1]^+$ 505,1.

(S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-20)



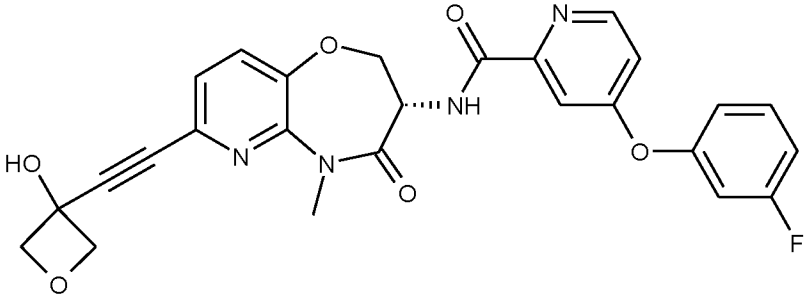
До розчину ((S)-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду (9,5 мг, 0,0195 ммоль) у безводному дихлорметані (1 мл) при -78 °С додавали Deoxo-Fluor (8,6 мг, 7,2 мкл, 0,039 ммоль). Розчин перемішували при цій температурі протягом 30 хв, потім додавали додаткову кількість Deoxo-Fluor (4,3 мг, 3,6 мкл, 0,020 ммоль), та додатково перемішували протягом 15 хв. Додавали спочатку насичений розчин бікарбонату натрію (0,1 мл), потім дихлорметан (60 мл). Розчин промивали водою (15 мл), розсолом (15 мл), та сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали HPLC з оберненою фазою (від 40 % до 70 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиної кислоти). Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом, промивали невеликою кількістю насиченого водного розчину бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували під зниженим тиском, та одержували (S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (2,5 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 488,1496; встановлено $[M+1]^+$ 489,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,98-8,87 (m, 1H), 8,48-8,37 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,08 (dd, J=2,0 Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=2,1 Гц, 1,0 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 5,12-4,86 (m, 5H), 4,79 (dd, J=9,7 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,55 (m, 3H).

(S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід (I-21)



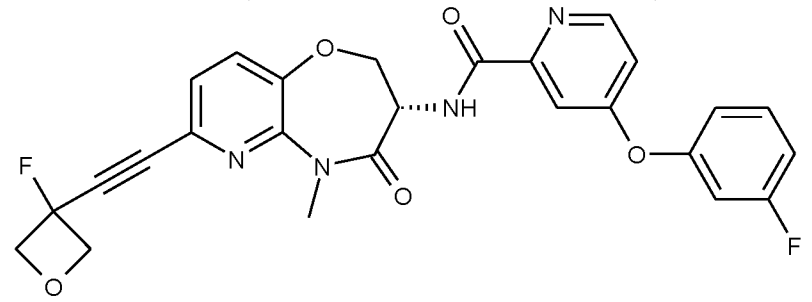
MS (ESI, m/z) обчислено 490,1652; встановлено $[M+1]^+$ 491,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) δ 8,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J=5,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,38 (td, J=8,3 Гц, 6,5 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,87 (ddt, J=8,2 Гц, 2,2 Гц, 0,8 Гц, 1H), 6,81 (dt, J=9,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (dt, J=11,4 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,34 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

(S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід (I-22)



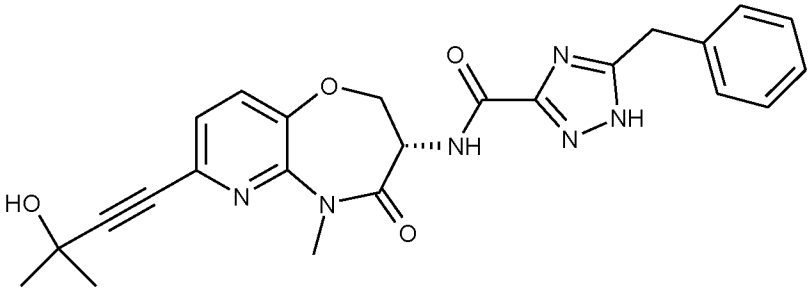
MS (ESI, m/z) обчислено 504,1445; встановлено $[M+1]^+$ 505,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 9,01-8,86 (m, 1H), 8,53-8,41 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,38 (td, J=8,3 Гц, 6,5 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,14-6,92 (m, 2H), 6,87 (ddt, J=8,2 Гц, 2,3 Гц, 0,8 Гц, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 5,06 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,97 (td, J=6,2 Гц, 5,8 Гц, 0,9 Гц, 2H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,71 (dt, J=6,9 Гц, 0,7 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (d, J=13,5 Гц, 3H).

(S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-(3-фторфенокси)піколінамід (I-23)



До розчину (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінаміду (12,4 мг, 0,0246 ммоль) у безводному дихлорметані (1 мл) при -78 °C додавали Deoxo-Fluor (16,3 мг, 14 мкл, 0,0737) ммоль). Одержаний розчин перемішували при цій температурі протягом 30 хв, додавали спочатку насичений розчин бікарбонату натрію (0,2 мл), після чого дихлорметан (80 мл). Розчин промивали водою (15 мл), розсолом (15 мл), та сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали HPLC з оберненою фазою (від 40 % до 70 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиної кислоти). Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом, промивали невеликою кількістю насиченого водного розчину бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-N-(7-((3)-фтороксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-(3-фторфенокси)піколінамід (4,7 мг, 38 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 506,1402; встановлено $[M+1]^+$ 507,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,99-8,85 (m, 1H), 8,53-8,41 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 5,10-4,88 (m, 5H), 4,81 (dd, J=9,7 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H).

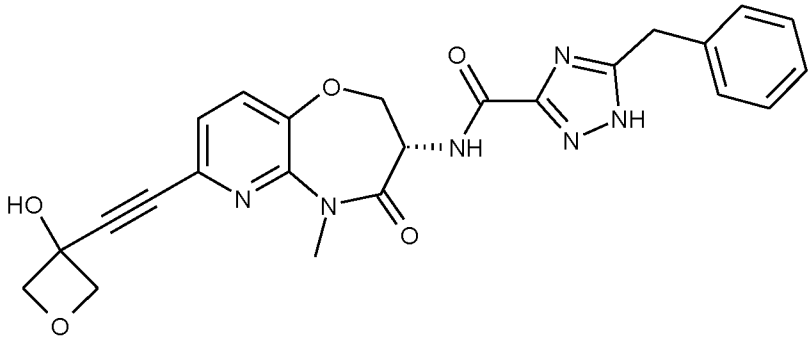
(S)-5-бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-24)



MS (ESI, m/z) обчислено 460,1859; встановлено $[M+1]^+$ 461,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанолі) δ (млн$^{-1}$) 7,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 5,03 (dd, J=10,5 Гц, 7,1 Гц,

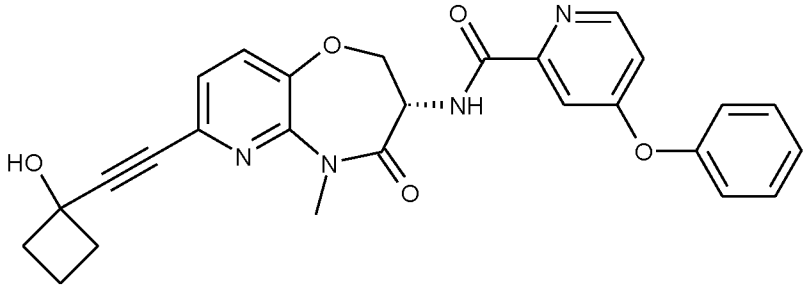
1H), 4,67 (dd, J=9,8 Гц, 7,1 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,6 Гц, 9,8 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 0,58 (s, 6H).

(S)-5-бензил-N-(7-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-25))



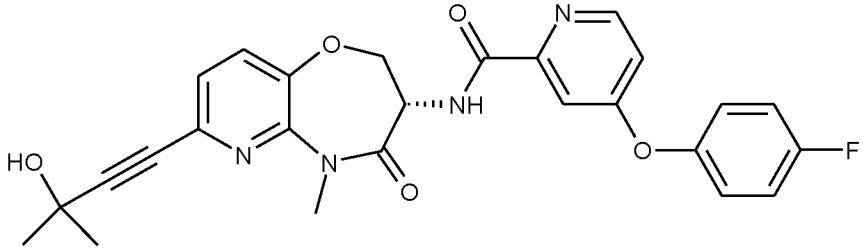
MS (ESI, m/z) обчислено 474,1652; встановлено $[M+1]^+$ 475,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанолі) δ (млн$^{-1}$) 7,64 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 5,04 (dd, J=10,5 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,89 (d, J=0,9 Гц, 2H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,67 (dd, J=7,2 Гц, 2,7 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=11,6 Гц, 9,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

(S)-N-(7-((1-гідроксициклобутил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-26)



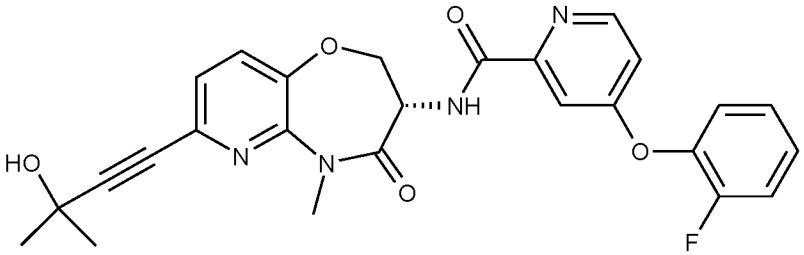
MS (ESI, m/z) обчислено 484,1747; встановлено $[M+1]^+$ 485,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=9,7 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H).

(S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід (I-27)



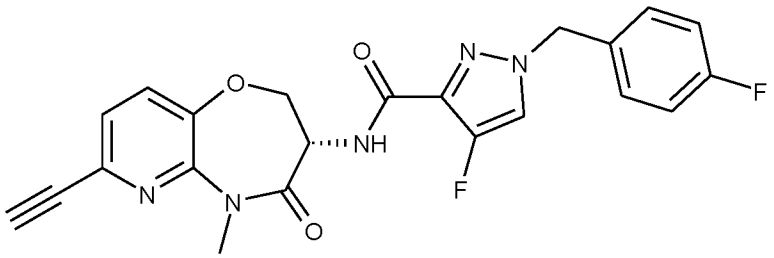
MS (ESI, m/z) обчислено 490,1652; встановлено $[M+1]^+$ 491,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=5,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (dt, J=11,3 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,34 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,52 (d, J=1,3 Гц, 3H).

(S)-4-(2-фторфенокси)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)піколінамід (I-28)



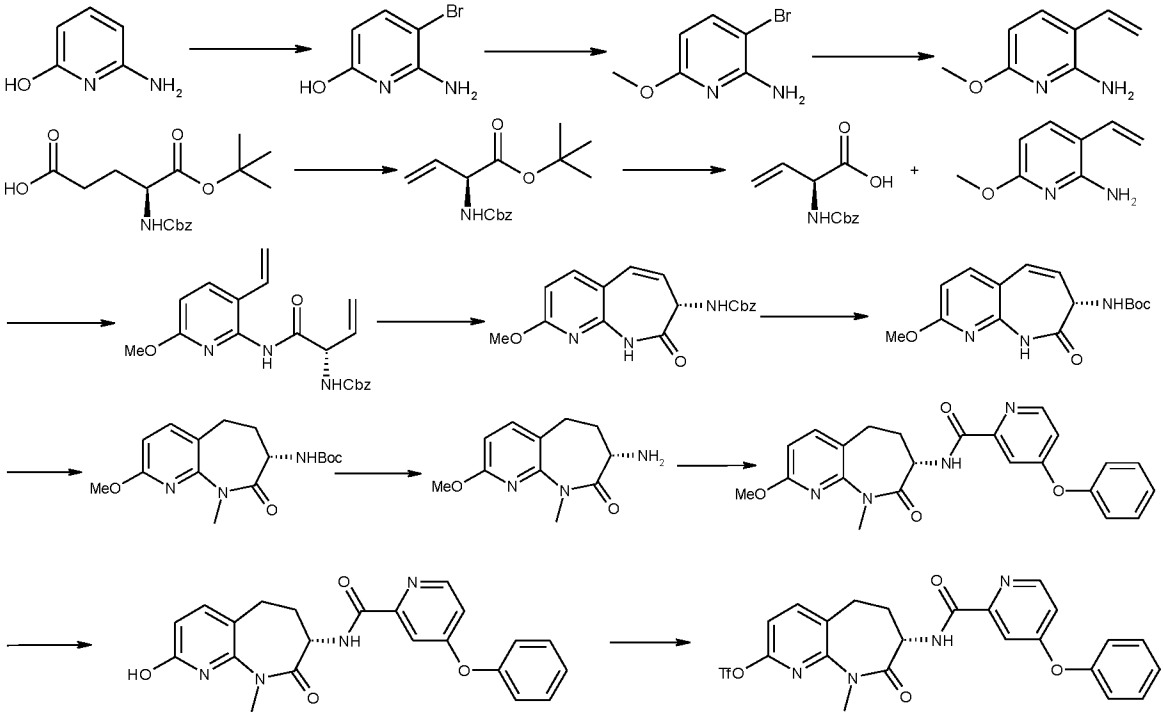
MS (ESI, m/z) обчислено 490,1652; встановлено $[M+1]^+$ 491,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,95 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,59 (dt, J=2,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98 (ddd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 5,03 (dt, J=11,4 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,79 (dd, J=9,7 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 4,13 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

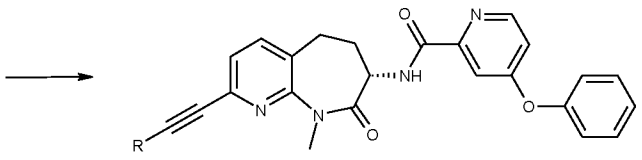
(S)-N-(7-етиніл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-карбоксамід (I-40)



Цю сполуку одержали шляхом десилилування (S)-4-фтор-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсиліл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксаміду. MS (ESI, m/z) обчислено 437,1299; встановлено $[M+1]^+$ 438,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,66 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,03 (dt, J=11,3 Гц, 6,7 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=9,7 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=11,3 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16 (s, 1H).

Загальний синтез 7-етинілпіридоазепінової сполуки XI





XI

Як буде легко зрозуміло фахівцям у цій галузі, проілюстрований синтез сполуки XI може бути застосований до сполук, які мають різні групи R.

6-аміно-5-бромопіридин-2-ол

6-амінопіридин-2-ол (11 г, 0,1 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (220 мл), потім додавали бром (16 г, 5,12 мл, 0,1 ммоль) при температурі навколишнього середовища. Одержаний розчин перемішували при цій температурі протягом 40 хв. Додавали воду (200 мл), та розчин фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×400 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2×100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували неочищений продукт 6-аміно-5-бромпіридин-2-олу (8,3 г) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення. MS (ESI, m/z) обчислено 187,9585; встановлено $[M+1]^+$ 188,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ (млн$^{-1}$) 10,79 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,60 (d, J=8,8 Гц, 1H).

3-бром-6-метоксипіридин-2-амін

Неочищений матеріал 6-аміно-5-бромпіридин-2-олу (8,3 г, 43,9 ммоль) розчиняли в ацетоні (130 мл), додавали спочатку гідроксид калію (7,4 г, 0,132 моль), після чого диметилсульфат (7,20 г, 5,4 мл, 57,1 ммоль). Реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 год. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. До залишку додавали розсіл (100 мл), та екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 30 % етилацетату в гексані, та одержували 3-бром-6-метоксипіридин-2-амін (4,09 г, 20 % за 2 етапи) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 201,9742; встановлено $[M+1]^+$ 202,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

6-метокси-3-вінілпіридин-2-амін

До розчину 3-бром-6-метоксипіридин-2-аміну (4,09 г, 20,3 ммоль) та трибутил(вініл)станану (9,64 г, 30,4 ммоль) у безводному толуолі (66 мл) додавали $Pd(PPh_3)_4$ (1,17 г, 1,01 ммоль). Розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 110 °C протягом 16 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали спочатку водний розчин фториду калію (100 мл, 1М), після чого етилацетат (500 мл). Розчин фільтрували через целіт, промивали етилацетатом. Органіку відокремлювали, промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 10 % етилацетату в гексані, та одержували 6-метокси-3-вінілпіридин-2-амін (2,09 г, 69 %) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS (ESI, m/z) обчислено 150,0793; встановлено $[M+1]^+$ 150,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,46 (dd, J=8,2 Гц, 0,6 Гц, 1H), 6,57 (ddt, J=17,4 Гц, 11,1 Гц, 0,6 Гц, 1H), 6,14 (dd, J=8,2 Гц, 0,6 Гц, 1H), 5,49 (dd, J=17,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 5,21 (dd, J=11,1 Гц, 1,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

трет-Бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-еноат

До розчину (S)-4-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентанової кислоти (20 г, 59,3 ммоль) у безводному бензолі (600 мл) додавали ацетат міді (II) (2,7 г, 14,8 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 2 год., потім додавали тетраацетат свинцю (55,3 г, 0,119 моль). Одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 14 год., а потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакційний розчин фільтрували через целіт, та промивали етилацетатом (1200 мл). Органічний шар промивали водою (2×300 мл), розсолом (300 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 10 % етилацетату в гексані, та одержували трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-еноат (4,3 г, 25 %) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS (ESI, m/z) обчислено 291,1471; встановлено $[M-^tBu+1]^+$ 236,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,44-7,27 (m, 5H), 5,90 (ddd, J=16,3 Гц, 10,4 Гц, 5,3 Гц, 1H), 5,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,34

(ddd, J=17,2 Гц, 1,8 Гц, 0,7 Гц, 1H), 5,24 (ddd, J=10,4 Гц, 1,8 Гц, 0,7 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,86-4,74 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

(S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-енова кислота

До розчину трет-бутил-(S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-еноату (4,3 г, 14,8 ммоль) у безводному дихлорметані (340 мл) при 0 °C додавали трифтороцтову кислоту (50,5 г, 34 мл, 0,443 моль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-енову кислоту (3,3 г, 95 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 235,0845; встановлено $[M-1]^+$ 234,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ (млн$^{-1}$) δ 12,80 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 5H), 5,91 (ddd, J=16,8 Гц, 10,4 Гц, 6,1 Гц, 1H), 5,33 (dt, J=17,2 Гц, 0,5 Гц, 1H), 5,21 (dt, J=10,4 Гц, 1,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,62 (ddt, J=7,8 Гц, 6,1 Гц, 1,7 Гц, 1H).

Бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-вінілпіридин-2-іл)аміно)-1-оксобут-3-ен-2-іл)карбамат

До мутного розчину (S)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)бут-3-енової кислоти (1,75 г, 7,55 ммоль) у безводному дихлорметані (35 мл) при 0 °C краплями додавали 1-хлор-N, N-2-триметилпроп-1-ен-1-амін (1,01 г, 1 мл, 7,55 г), та перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Потім краплями додавали спочатку 6-метокси-3-вінілпіридин-2-амін (1,03 г, 6,87 ммоль) у безводному дихлорметані (5 мл), а потім триетиламін (0,76 г, 1,05 мл, 7,55 ммоль). Одержаний розчин додатково перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год., та додавали дихлорметан (150 мл). Розчин промивали невеликою кількістю водного розчину HCl (1 н), водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % етилацетату в гексані, та одержували бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-вінілпіридин-2-іл)аміно)-1-оксобут-3-ен-2-іл)карбамат (568 мг, 23 %) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS (ESI, m/z) обчислено 367,1532; встановлено $[M+1]^+$ 368,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,75 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 6,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=17,5 Гц, 11,1 Гц, 1H), 6,02 (ddd, J=16,9 Гц, 10,2 Гц, 6,3 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,59 (dd, J=17,4 Гц, 0,9 Гц, 1H), 5,47 (d, J=17,0 Гц, 1H), 5...37 (d, J=10,1 Гц, 1H), 5,30 (d, J=11,0 Гц, 1H), 5,14 (d, J=1,3 Гц, 2H), 3,98-3,72 (s, 3H).

Бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигідро-7H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат

До суспензії бензил-(S)-(1-((6-метокси-3-вінілпіридин-2-іл)аміно)-1-оксобут-3-ен-2-іл)карбамату (573 мг, 1,56 ммоль) в безводному толуолі (78 мл) додавали каталізатор Граббса 2-го покоління (133 мг, 0,156 ммоль). Розчин продували азотом протягом 1 хв, потім гріли при 80 °C в атмосфері азоту протягом 15 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 30 % етилацетату в гексані, та одержували бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигідро-7H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат (343 мг, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 339,1219; встановлено $[M+1]^+$ 340,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,97 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 6,63-6,53 (m, 2H), 6,22 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,67 (dd, J=10,0 Гц, 4,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,41 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

трет-Бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат

До розчину бензил-(S)-(2-метокси-8-оксо-8,9-дигідро-7H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамату (341 мг, 1 ммоль) у MeOH додавали 10 % паладію на вугіллі (110 мг) та ди-трет-бутилкарбонат (537 мг, 2 ммоль). Реакційну суміш гідрували під тиском водню 50 PSI (344,7 кПа) у шейкері Парра протягом 15 год. Реакційний розчин фільтрували через целіт, та промивали MeOH. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 40 % етилацетату в гексані, та одержували трет-бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат (151 мг, 49 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 307,1532; встановлено $[M+1-Boc]^+$ 208,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,82 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,29 (dt, J=10,5 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

трет-Бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат

До розчину трет-бутил-(S)-(2-метокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамату (150 мг, 0,489 ммоль) у безводному DMF (4 мл) додавали спочатку метилйодид (69,3 мг, 30,4 мкл, 0,489 ммоль), а потім карбонат цезію (159 мг, 0,489 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали водою, розсолом, сушили над

безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 30 % етилацетату в гексані, та одержували трет-бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамат (147 мг, 94 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 321,1689; встановлено $[M+1\text{-Boc}]^+$ 222,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 7,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,26 (dt, J=11,2 Гц, 7,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,52 (dd, J=12,3 Гц, 6,4 Гц, 1H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

(S)-7-аміно-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагідро-8H-піридо[2,3-b]азепін-8-он

До розчину трет-бутил-(S)-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)карбамату (35 мг, 0,11 ммоль) у безводному дихлорметані (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,1 мл). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. Потім додавали безводний 1,2-дихлоретан (1 мл). Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували неочищену сіль трифтороцтової кислоти (S)-7-аміно-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагідро-8H-піридо[2,3-b]азепін-8-ону. Одержаний залишок використовували безпосередньо на наступному етапі. MS (ESI, m/z) обчислено 221,1164; встановлено $[M+1]^+$ 222,1

(S)-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід

До розчину неочищеної солі трифтороцтової кислоти (S)-7-аміно-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагідро-8H-піридо[2,3-b]азепін-8-ону (0,11 ммоль) та 4-феноксипіколінової кислоти (28 мг, 0,13 ммоль) у безводному DMF (1 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (56 мг, 75 мкл, 0,43 ммоль), а потім HATU (49,4 мг, 0,13 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год. Для гасіння реакції додавали краплю води. Розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою (від 30 % до 70 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиної кислоти). Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-N-(2-метокси-9-метил)-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (43 мг, 95 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 418,1641; встановлено $[M+1]^+$ 419,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,66 (dt, J=11,4 Гц, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H).

(S)-N-(2-гідрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід

До розчину (S)-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінаміду (29 мг, 0,069 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1 мл) додавали трибромід фосфору (56 мг, 20 мкл, 0,21 ммоль). Одержаний розчин гріли при 80 °C протягом 3 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, та обережно додавали метанол для гасіння реакції. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Неочищену тверду речовину розчиняли в ДМСО, та очищали HPLC з оберненою фазою (від 20 % до 56 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиною кислотою). Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-N-(2-гідрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (24 мг, 87 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 404,1485; встановлено $[M+1]^+$ 405,1.

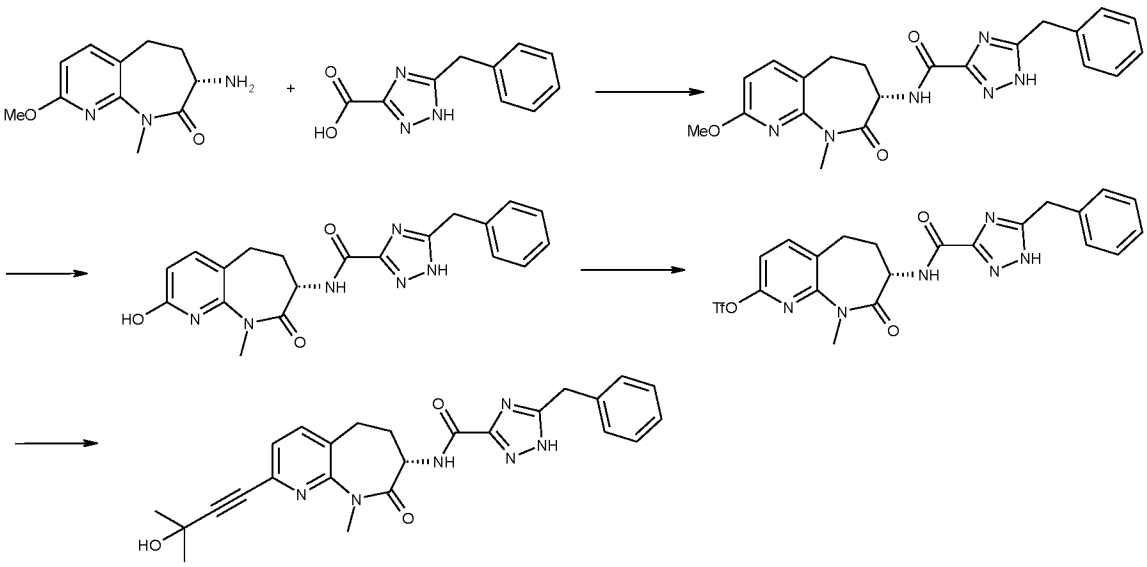
(S)-9-метил-8-оксо-7-(4-феноксипіколінамідо)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-ілтрифторметансульфонат

До розчину (S)-N-(2-гідрокси-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінаміду (24,2 мг, 0,06 ммоль) та 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонаміду (25,6 мг, 0,072 ммоль) у безводному DMF (1 мл) додавали безводний карбонат калію (17,4 мг, 0,126 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, промивали водою, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % етилацетату в гексані, та одержували (S)-9-метил-8-оксо-7-(4-феноксипіколінамідо)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-ілтрифторметансульфонат (30 мг, 92 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 536,0977; встановлено $[M+1]^+$ 537,0.

Загальна процедура одержання 7-етинілпіридоазепінової сполуки XI

До розчину (S)-9-метил-8-оксо-7-(4-феноксипіколінамідо)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-іл трифторметансульфонату (0,03 ммоль, 1 екв.), заміщеного етину (0,06-0,09 ммоль, 2-3 екв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 ммоль, 0,1 екв.) та CuI (0,01 ммоль, 0,1 екв.) у безводному DMF (0,5 мл) у флаконі додавали Et_3N (0,4 ммоль, 4 екв.). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °C протягом 14-24 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі або HPLC з оберненою фазою (рухома фаза A: вода з 0,1 % HCOOH; рухома фаза B: ацетонітрил з 0,1 % HCOOH), та одержували проміжний кінцевий продукт XI. Сполуки I-52, I-53, I-54, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59 та I-60 є прикладами сполук, синтезованих цим загальним методом. Піколінамідне кільце (кільце "B" за наведеними у цьому описі формулами) може бути замінене іншими гетероарильними групами в загальному синтезі XI, наведеному вище, що буде легко оцінено фахівцями в цій галузі. Наприклад, піколінамідна складова може бути замінена іншим 5- або 6-членним гетероарильним кільцем, розкритим у цьому описі. Як приклад такої заміни, сполука I-54 містить триазол у положенні "B" кільця. Загальний синтез, описаний вище, був адаптований відповідно до наведеного нижче робочого прикладу.

Синтез (S)-5-бензил-N-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (I-54)



Етап 1 (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл) -1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

До розчину неочищеної солі трифтороцтової кислоти (S)-7-аміно-2-метокси-9-метил-5,6,7,9-тетрагідро-8H-піридо[2,3-b]азепін-8-ону (0,0523 ммоль) та 5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (10,6 мг, 0,0523 ммоль) у безводному DMF (0,5 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (27 мг, 37 мкл, 0,209 ммоль), потім HATU (21,9 мг, 0,0575 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год. Для гасіння реакції додавали краплю води. Розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою (від 15 % до 52 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиної кислоти). Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (21 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 406,1753; встановлено $[M+1]^+$ 407,1.

Етап 2 (S)-5-бензил-N-(2-гідрокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл) -1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

До розчину (S)-5-бензил-N-(2-метокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (21 мг, 0,051 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1 мл) додавали трибромід фосфору (41 мг, 14 мкл, 0,15 ммоль). Одержаний розчин гріли при 80 °C протягом 3 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, та обережно додавали метанол для гасіння реакції. Всі розчинники видаляли при зниженому тиску. Неочищену тверду речовину розчиняли в DMSO, та очищали HPLC з оберненою фазою (від 10 % до 40 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиною кислотою). Бажані фракції об'єднували, ліофілізували, та одержували (S)-5-бензил-N-(2-гідрокси-9-метил-8-оксо-

6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (18 мг, 91 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 392,1597; встановлено $[M+1]^+$ 393,1.

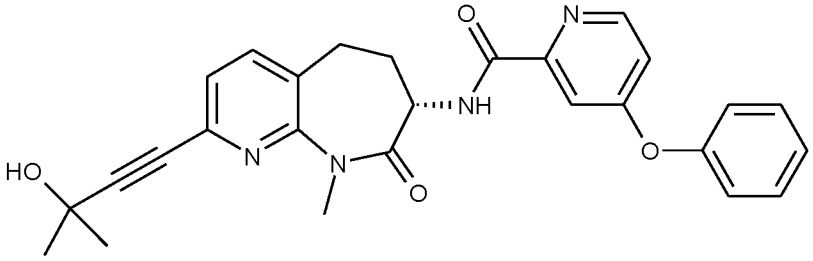
Етап 3 (S)-7-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-ілтрифторметансульфонат

До розчину (S)-5-бензил-N-(2-гідрокси-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (18 мг, 0,046 ммоль) та 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-((трифторметил)сульфоніл)метансульфонаміду (19,7 мг, 0,055 ммоль) у безводному DMF (1 мл) додавали безводний карбонат калію (15,2 мг, 0,11 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, промивали водою, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 % до 50 % ацетону в гексані, та одержували (S)-7-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-іл трифторметансульфонат (22 мг, 92 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 524,1090; встановлено $[M+1]^+$ 525,0.

Етап 4 (S)-5-бензил-N-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

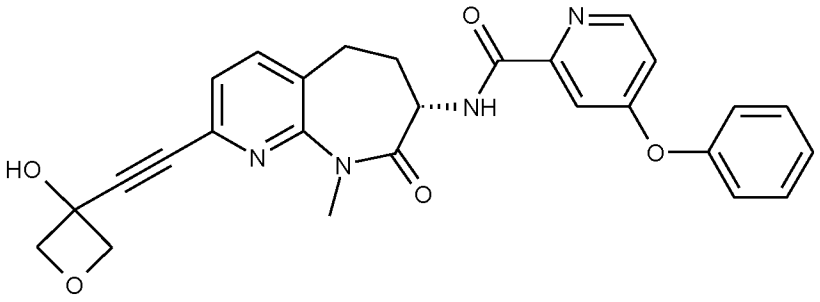
До розчину (S)-7-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-2-ілтрифторметансульфонату (22 мг, 0,0422 ммоль), 2-метилбут-3-ін-2-олу (11,6 мг, 0,0138 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (5,3 мг, 0,0046 ммоль) та CuI (0,9 мг, 0,0046 ммоль) у безводному DMF (1 мл) у флаконі додавали Et_3N (18,6 мг, 26 мкл, 0,184 ммоль). Реакційний розчин продували азотом протягом 1 хв, потім герметизували, та гріли при 70 °C протягом 14 год. Реакційний розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли етилацетатом, промивали розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали HPLC з оберненою фазою (від 15 % до 47 % ацетонітрилу у воді з 0,1 % мурашиною кислотою). Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом, промивали невеликою кількістю насиченого бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-5-бензил-N-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (4,0 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/z) обчислено 458,2066; встановлено $[M+1]^+$ 459,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,23 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,57 (dt, J=12,1 Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,63 (s, 6H).

(S)-N-(2-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-52)



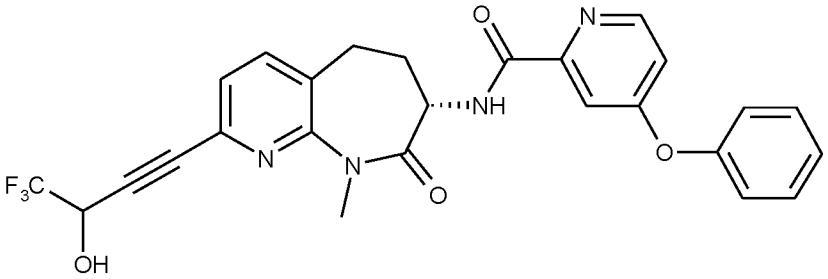
MS (ESI, m/z) обчислено 470,1954; встановлено $[M+1]^+$ 471,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 4,59 (dt, J=11,1 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,65 (s, 6H).

(S)-N-(2-((3-гідроксіоксетан-3-іл)етиніл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-53)



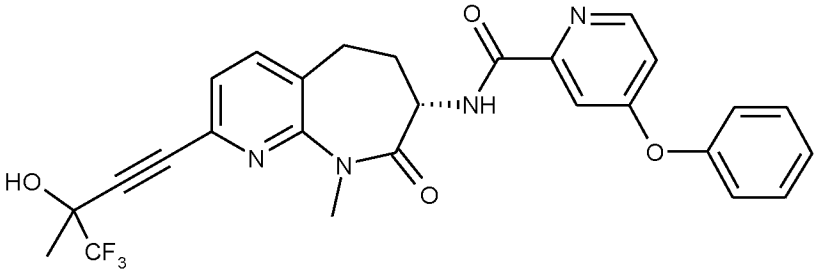
MS (ESI, m/z) обчислено 484,1747; встановлено $[M+1]^+$ 485,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,94 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,44 (dd, J=5,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 4,98 (dd, J=6,6 Гц, 1,0 Гц, 2H), 4,80 (dt, J=6,8 Гц, 0,7 Гц, 2H), 4,61 (dt, J=11,1 Гц, 7,3 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H).

N-((7S)-9-метил-8-оксо-2-(4,4,4-трифтор-3-гідроксибут-1-ін-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-55)



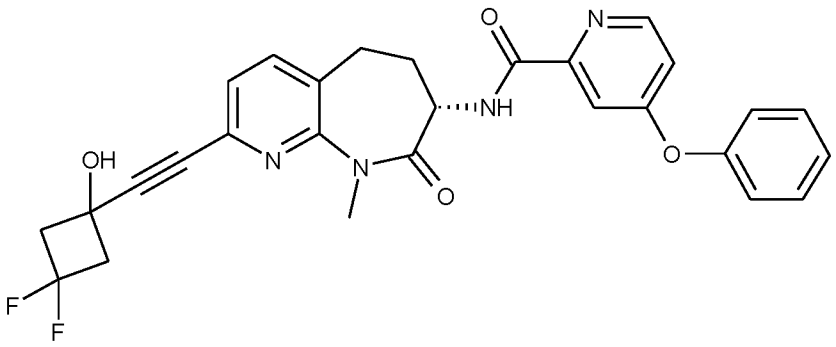
MS (ESI, m/z) обчислено 510,1515; встановлено [M+1]+ 511,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 9,01 (dd, J=20,7 Гц, 7,2 Гц, 1H), 8,42 (dd, J=5,6 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,92 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 4,91 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,80-4,52 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 0,5H), 3,66-3,52 (m, 0,5H), 3,52-3,34 (m, 3H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 1H).

N-((7S)-9-метил-8-оксо-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-56)



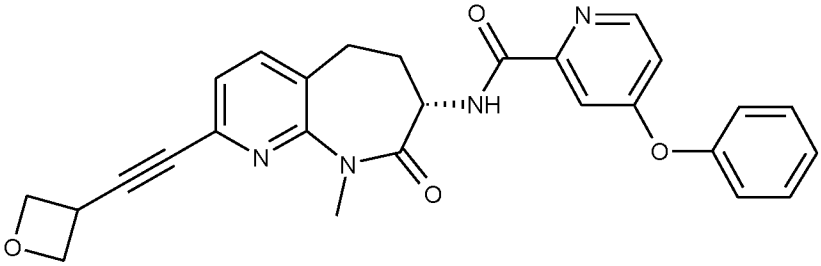
MS (ESI, m/z) обчислено 524,1671; встановлено $[M+1]^+$ 525,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,97 (dd, J=12,6 Гц, 7,2 Гц, 1H), 8,43 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,64 (ddt, J=20,4 Гц, 11,3 Гц, 7,1 Гц,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

(S)-N-(2-((3,3-дифтор-1-гідроксициклобутил)етиніл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-57)



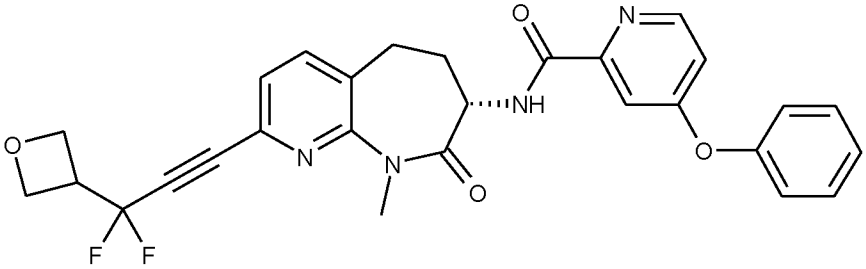
MS (ESI, m/z) обчислено 518,1766; встановлено $[M+1]^+$ 519,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,95 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,27 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,10-7,04 (m,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

(S)-N-(9-метил-2-(оксетан-3-ілетиніл)-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-58)



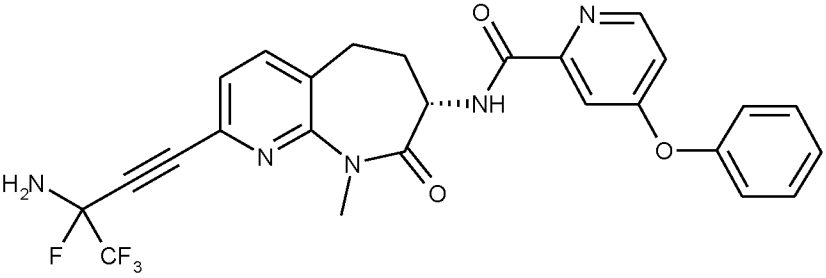
MS (ESI, m/z) обчислено 468,1798; встановлено $[M+1]^+$ 469,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,94 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,5 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 4,92-4,79 (m, 4H), 4,60 (dt, J=11,2 Гц, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,5 Гц, 7,4 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H).

(S)-N-(2-(3,3-дифтор-3-(оксетан-3-іл)проп-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-59)



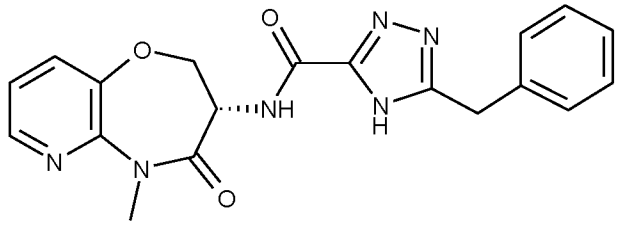
MS (ESI, m/z) обчислено 518,1766; встановлено $[M+1]^+$ 519,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн$^{-1}$) 8,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,94 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 4,90-4,74 (m, 4H), 4,59 (dt, J=11,3 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3,83-3,62 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,96-2,76 (m, 2H), 2,72 (dd, J=11,9 Гц, 6,2 Гц, 1H), 2,20-2,06 (m, 1H).

N-((7S)-2-(3-аміно-4,4,4-трифтор-3-метилбут-1-ін-1-іл)-9-метил-8-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піридо[2,3-b]азепін-7-іл)-4-феноксипіколінамід (I-60).



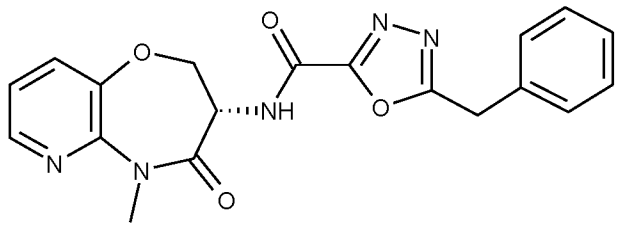
MS (ESI, m/z) обчислено 523,1831; встановлено $[M+1]^+$ 524,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн.$^{-1}$) 8,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6 Гц, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (dt, J=11,1 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,67 (d, J=0,9 Гц, 3H).

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-гетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-1)



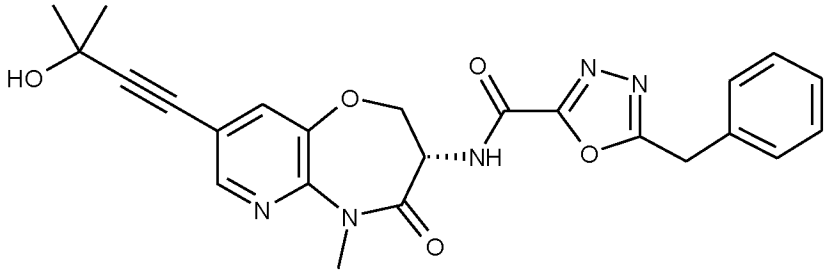
^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,30 (dd, J=4,7 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,18 (dd, J=8,0 Гц, 4,7 Гц, 1H), 4,99 (dt, 7=11,3 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,76 (dd, J=9,8 Гц, 7,1 Гц, 1H), 4,32 (dd, 7=11,3 Гц, 9,8 Гц, 1H), 4,17 (d, J=2,1 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H). HRMS (TOFMS ES+) точна маса $C_{19}H_{18}N_6O_3$ 378,1440, встановлено 379,1566.

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід (I-2)

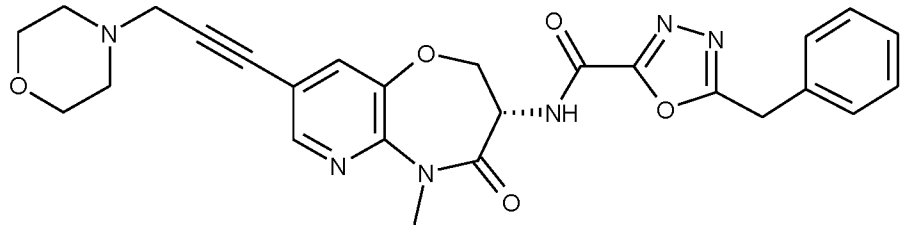


MS (ESI, m/e) обчислено 379,1281; встановлено 380,0 $[M+H]^+$.

(S)-5-бензил-N-(8-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (I-3)

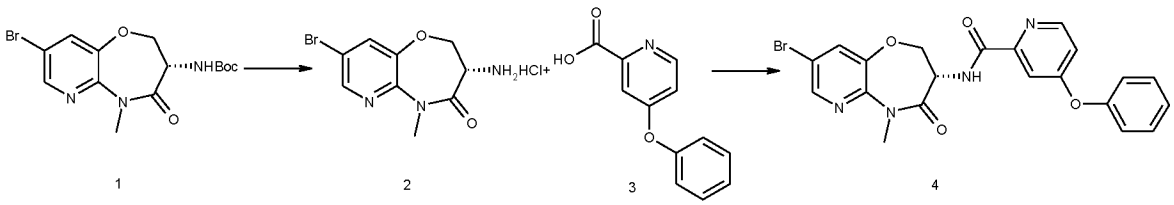


MS (ESI, m/e) обчислено 460,1859; встановлено 443,1 $[M-H_2O+H]^+$.(S)-5-бензил-N-(5-метил-8-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-6][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід (I-5)



MS (ESI, m/e) обчислено 502,1965; встановлено 503,1 $[M+H]^+$.

Синтез гідрохлориду (S)-3-аміно-8-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону (I-6)

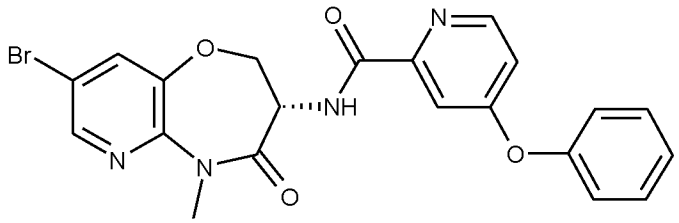


8-бромосполука, зображена на схемі вище як структура 4, є сполукою I-6 за цим описом. Сполука I-6, крім прояву інгібіторної активності щодо RIP1K, є корисною як проміжна хімічна сполука для синтезу 8-заміщених піридоксазепінів. Наприклад, сполука I-6 може бути перехресно сполучена, наприклад, в умовах, каталізованих паладієм, з аміногрупами, а також ненасиченими групами, як відомо фахівцям у цій галузі. Розчин хлористого водню (1 мл, 4 М у діоксані, 4 ммоль) додавали у флакон, що містив трет-бутил-(S)-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамат 1 (одержаний, як описано в WO2020239074, 52 мг, 0,139 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 19 год. Усі розчинники видаляли при зниженому тиску, та одержували (S)-3-аміно-8-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону гідрохлорид 2 (43 мг, 100 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 270,9956; встановлено 272,0 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-N-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду (4)

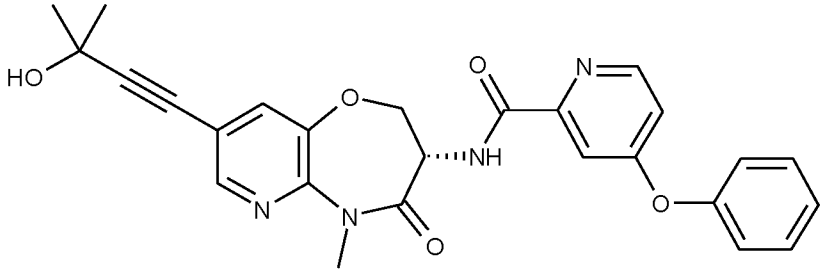
До розчину гідрохлориду (S)-3-аміно-8-бром-5-метил-2,3-дигідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 2 (43 мг, 86 мкмоль) та 4-феноксипіколінової кислоти 3 (45 мг, 0,21 ммоль) у безводному DMF (1,4 мл) додавали спочатку діізопропілетиламін (135 мг, 0,18 мл, 1,1 ммоль), а потім HATU (80 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Потім додавали воду (0,1 мл), та розчин безпосередньо очищали HPLC з оберненою фазою з використанням градієнта від 37 % до 90 % ацетонітрилу у воді, забуференій 0,1 % мурашиною кислотою. Бажані фракції об'єднували, розбавляли етилацетатом (100 мл), та одержаний розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, розсолом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та одержували (S)-N-(8)-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінаміду 4 (50 мг, 77 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI, m/e) обчислено 468,0433; встановлено 468,9 $[M+H]^+$.

(S)-N-(8-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-еноксипіколінамід (I-6)



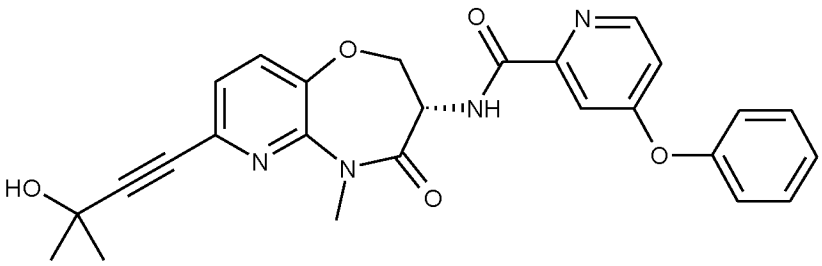
MS (ESI, m/e) обчислено 468,0433; встановлено 468,9 $[M+H]^+$. (I-6)

(S)-N-(8-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-7)



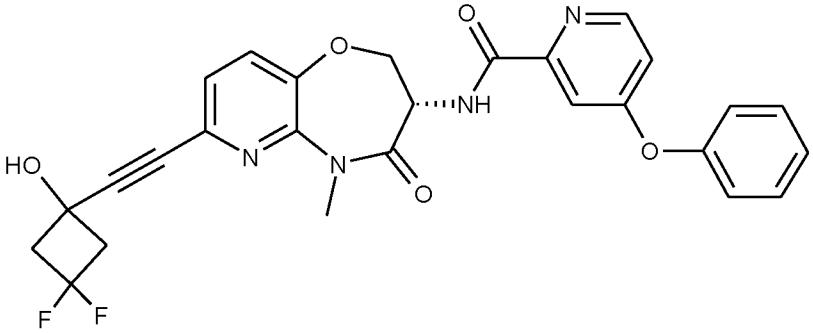
MS (ESI, m/e) обчислено 472,1747; встановлено 473,1 $[M+H]^+$.

(S)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-18)



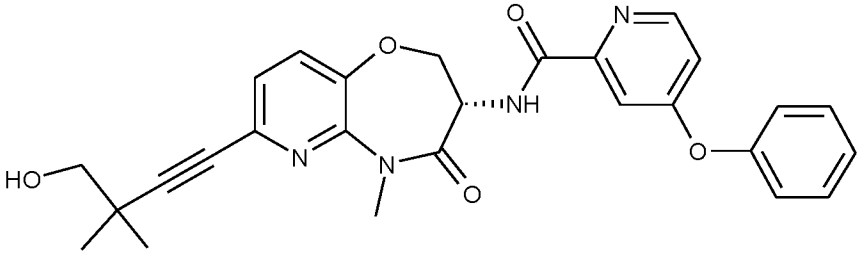
MS (ESI, m/z) обчислено 472,1747; встановлено $[M+1]^+$ 473,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ (млн.$^{-1}$) 8,52 (dd, J=5,7 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,36 (d, 1=8,2Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,09 (dd, J=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=10,5 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=9,8 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=10,5 Гц, 9,8 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 0,57 (s, 6H).

(S)-N-(7-((3,3-дифтор-1-гідроксициклобутил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-30)



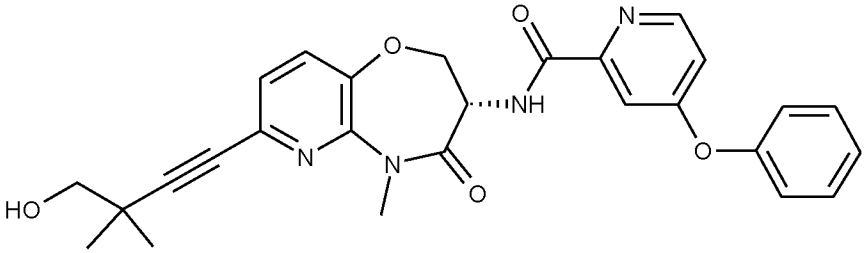
MS (ESI, m/z) обчислено 520,1558; встановлено $[M+1]^+$ 521,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн.$^{-1}$) 8,97 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,24 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,09 (dt, J=11,4 Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=9,7Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (tdd, J=11,9Гц, 9,3 Гц, 3,7 Гц, 2H), 3,08-2,86 (m, 3H).

(S)-N-(7-(4-гідрокси-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-31)



MS (ESI, m/z) обчислено 486,1903; встановлено $[M+1]^+$ 487,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (млн.$^{-1}$) 8,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, J=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (dt, J=11,4Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=9,7 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,34 (s, 6H).

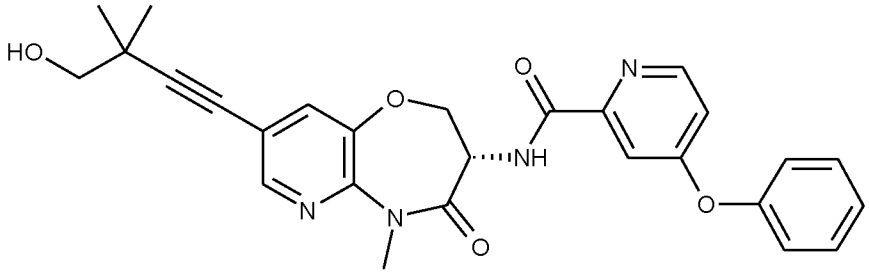
(S)-N-(7-(4-гідрокси-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-31)



^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,74 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,47 (dd, 7=5,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, 7=2,6 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, 7=5,6 Гц, 2,6 Гц, 1H), 4,97 (dt, 7=11,2 Гц, 7,3 Гц, 1H), 4,69 (dd, 7=9,7 Гц, 7,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, 7=11,3 Гц, 9,7

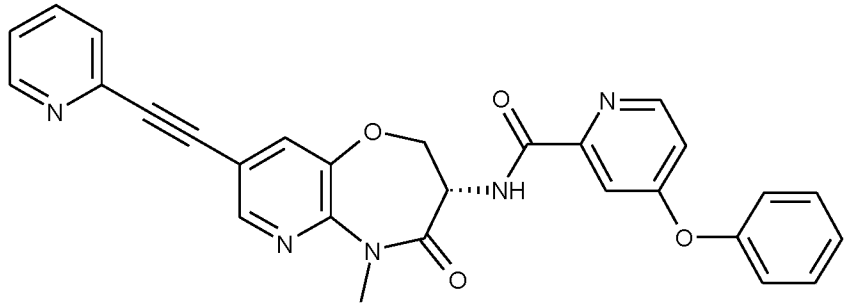
Гц, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,29 (s, 6H). HRMS (TOFMS ES+) точна маса $C_{28}H_{27}N_3O_5$ 485,1951, встановлено 486,2024.

(S)-N-(8-(4-гідрокси-3,3-диметилбут-1-ін-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-8)



^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, 7=7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, 7=5,6 Гц, 1H), 8,30 (d, 7=1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, 7=2,5 Гц, 1H), 7,51 (d, 7=2,0 Гц, 1H), 7,41 (td, 7=8,9 Гц, 7,2 Гц, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,95 (dd, 7=5,6 Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (dt, 7=11,4 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,76 (dd, 7=9,7 Гц, 7,0 Гц, 1H), 4,34 (dd, 7=11,4 Гц, 9,7 Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,33 (s, 6H). HRMS (TOFMS ES+) точна маса $C_{27}H_{26}N_4O_5$ 486,1903, встановлено 487,1988.

(S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(піридин-2-ілетиніл)-2,3,4,5-тетрагідропіридо[3,2-b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід (I-9)



HRMS (TOFMS ES+) точна маса $C_{28}H_{21}N_5O_4$ 491,1594, встановлено 492,1680.

Інгібування кінази

У цьому прикладі сполуки, розкриті в цьому описі, оцінювали із застосуванням біохімічного дослідження з використанням технології ADP-Glo™.

Реагенти ADP-Glo™ (Promega, Madison, штат Вісконсин, США) розморожували при температурі навколишнього середовища. Реагент для виявлення кінази готували змішуванням буфера для виявлення кінази з ліофілізованим субстратом для виявлення кінази.

500 мл базового об'єму 5x Reaction Kinase Buffer одержали шляхом змішування 1000 мкл 1M $MgCl_2$, 500 мкл 1M Трис-HCl, pH7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA та 3475 мкл дистильованої H_2O. Було виготовлено 3 мл 2-кратного робочого об'єму Reaction Kinase Buffer, що містив кінцеву концентрацію 100 мкМ DTT (дитіотреїтол) та 4 мМ $MnCl_2$.

Компоненти ферменту RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, штат Каліфорнія, США) розморожували на льоду. Розведений RIPK1 готували в їх кіназному реакційному буфері (розведеному з 2x буфера) до 31 нг/лунка. 166 мкМ робочого базового розчину ^ля дослідження АТФ готували в їх кіназному реакційному буфері (розведеному з 2x буфера).

Сполуки послідовно розводили в DMSO від 250 мкМ у 4-кратних розведеннях, потім розводили 1:5 у 2x реакційному буфері в 96-лунковому планшеті. 1,0 мкл розведеної сполуки додавали в 384-лунковий планшет двічі. 2 мкл розведеного активного RIPK1 додавали у 384-лунковий планшет (не додавати до стовпчика 1); до стовпчика 1 додавали 2x буфера RXN. АКТ (протеїнкіназа B) (Anaspec, Fremont, штат Каліфорнія, США) (150 нМ) об'єднували з робочим розчином АТФ у рівному об'ємі, та у 384-лунковий планшет додавали по 2 мкл/лунка. Кінцевий реакційний об'єм становить 5,0 мкл.

Планшет швидко центрифугували, та реакційну суміш інкубували при 30 °C протягом 30 хв. Реакцію припиняли додаванням 5 мкл ADP-Glo™. Планшет швидко центрифугували, й реакційну суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 40 хв. Потім додавали реагент для виявлення кінази, та інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Відносну світлову одиницю (RLU) кіназної реакції визначали люмінесцентним методом (люмінесценція 0,1 с) із застосуванням люмінометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, штат Массачусетс, США). Значення IC_{50}, одержані в цьому прикладі, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука	RIPK1 ADP-Glo кіназа (IC_{50})
I-1	0,0375
I-2	0,038
I-3	0,0627
I-4	0,0229
I-5	0,0728
I-6	0,0221
I-7	0,0693
I-8	0,034
I-9	1,845
I-10	0,0538
I-11	12,03
I-12	0,1482
I-13	0,0257
I-14	3,723
I-15	0,2192
I-16	6,255
I-17	0,024
I-18	0,0227
I-19	0,0162
I-20	0,0099
I-21	0,023
I-22	0,0172
I-23	0,0261
I-24	0,0291
I-25	0,1104
I-26	0,0265
I-27	0,026
I-28	0,0188
I-29	0,0211
I-30	0,0179
I-31	0,0196
I-32	0,0381
I-33	0,013
I-34	0,0269
I-35	0,0201
I-36	0,0335
I-37	0,0377
I-38	0,0208
I-39	0,0217
I-40	0,012
I-41	0,0189
I-42	0,018
I-43	0,0112
I-44	0,0116
I-45	0,0598
I-46	0,0108
I-47	0,0321
I-48	0,0344
I-49	0,1097
I-50	5,058
I-51	0,0167
I-52	0,0178
I-53	0,0117
I-54	0,1016

I-55	0,0135
I-56	0,0157
I-57	0,0079
I-58	0,0172
I-59	0,0205
I-60	0,0085

Дані цільноклітинного дослідження

У цьому прикладі клітини U937 та L929 піддавали впливу сполук за цим описом, та проводили дослідження некроптозу клітин для оцінювання активності згаданих сполук проти RIP1 людини та RIP1 миші.

Клітини U937 та L929 одержували з Американської колекції типових культур (Manassa, штат Вірджинія, США). Обидві лінії клітин підтримували в логарифмічній фазі росту в середовищі RPMI 1640 повного складу (Sigma, ST Louis, штат Міссурі, США) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Sigma, ST Louis, штат Міссурі, США) при 37 °C з 5 % CO_2. Для дослідження некроптозу клітини L929 висівали на 18 год. на 96-лункові чорні планшети Costar з прозорим дном (Fisher Scientific, Hampton, штат Нью-Гемпшир, США) у середовище (100 мкл/лунка) з розрахунку 10 тис. клітин/лунка; клітини лінії U937 висівали в день дослідження у середовище (50 мкл/лунка), яке містило 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Basel. Швейцарія) з розрахунку 50 тис. клітин/лунка. Середовище клітин лінії L929 з 96-лункових планшетів видаляли, та замінювали новим середовищем (50 мкл/лунка), яке містило 40 мкМ zVAD-fmk. Кожну сполуку за цим описом, яку оцінювали в цьому прикладі, серійно розводили в DMSO від 2,5 мМ у 4-кратних розведеннях з подальшим розведенням 1:125 у середовищі повного складу. Далі до клітин на планшетах додавали 2х сполуки (50 мкл/лунка). Клітини попередньо інкубували зі сполукою протягом 1 год. при 37 °C з 5 % CO_2, та перед додаванням 1 їх TNFa (10 мкл/лунка) (Peprotech, Rocky Hill, штат Нью-Джерсі, США) до одержання кінцевої концентрації TNFa 2 нг/мл. Відносну кількість некроптичних клітин визначали люмінесцентним методом із застосуванням люмінометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, штат Массачусетс, США) та реагенту CellTiter-Glo® для люмінесцентного дослідження життєздатності клітин (Promega, Madison, штат Вісконсин, США), доданого відповідно до інструкцій виробника після 18-годинного стимулювання TNFa при 37 °C з 5 % CO_2. Результати цього прикладу підсумовані в Таблиці 2. Цей приклад встановлює, що приклади здійснення сполук, розкритих у цьому описі, мають несподівано сильну активність проти людського RIP1 та мишачого RIP1, що дозволяє оцінити їх на мишачих моделях захворювання in vivo. Ці результати корисні для визначення безпечних та ефективних доз для людей.

Таблиця 2

Сполука	L29-CTC-відновлення, L929, TNFa+zVAD (IC_{50})	U937 Zvad TNF CTG відновлення, U937, TNFa+Zvad (IC_{50})
1-1	2,197	0,0054
1-2	1,735	0,0088
1-3	0,7303	0,0114
1-4	0,5818	0,0452
1-5	0,848	0,0025
1-6	0,2323	0,0024
1-7	1,004	0,0022
1-8	0,5385	0,0033
1-9	14,67	0,514
1-10	0,8896	0,1658
1-11	9999	9999
1-12	12,65	0,0352
1-13	4,111	0,0115
1-14	9999	3,64
1-15	7,396	19,19
1-16	9999	7,11
1-17	0,3923	0,0025
1-18	0,8655	0,0043
1-19	0,6463	0,0166

1-20	0,7101	0,0024
1-21	2,631	0,0097
1-22	0,6688	0,0017
1-23	2,354	0,0023
1-24	0,6616	0,003
1-25	8,816	0,0273
1-26	0,3244	0,0013
1-27	9,421	0,0706
1-28	0,553	0,0067
1-29	0,626	0,0027
1-30	0,6477	0,001
1-31	2,197	0,0054
1-32	1,735	0,0088
1-33	0,204	0,0014
1-34	0,2158	0,0063
1-35	0,7077	0,0114
1-36	0,0159	0,0009
1-37	0,0318	0,0034
1-38	0,0066	0,0021
1-39	4,199	0,021
1-40	0,7748	0,0276
1-41	0,3381	0,0033
1-42	0,9114	0,0196
1-43	0,3231	0,0036
1-44	0,0597	0,0011
1-45	0,9454	0,0162
1-46	0,1986	0,0027
1-47	0,0065	0,0003
1-48	3,403	0,0543
1-49	30,3	0,2435
1-50	67,61	6,142
1-51	5,134	0,0874
1-52	0,0475	0,0128
1-53	0,0221	0,0057
1-54	0,4367	0,0128
1-55	0,0755	0,0045
1-56	0,0582	0,0041
1-57	0,1357	0,008
1-58	0,0813	0,003
1-59	0,0582	0,0056
1-60	0,2034	0,0057

Дослідження гострої гіпотермії in vivo

У цьому прикладі дослідження гострої гіпотермії на мишачій моделі використовувався для оцінювання здатності сполук, описаних у цьому описі, інгібувати гіпотермію, спричинену TNF-альфа.

Мишей-самиць лінії C57BL/6 випадковим чином групували, та зважували у День -1. У день дослідження (День 0) мишам перорально вводили носій або досліджуваний препарат. Через п'ятнадцять хвилин після перорального введення досліджуваних агентів кожній миші шляхом внутрішньоочеревинної (IP) ін'єкції вводили розчин, який містив людський рекомбінантний фактор некрозу пухлин альфа (TNF-a, 25,0 мкг) та zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тіла вимірювали за 0 год. (перед внутрішньоочеревинними ін'єкціями), та щогодини із застосуванням ректального термометра. Через три (3) години після внутрішньоочеревинних ін'єкцій TNF-a та zVAD/FMK мишей умертвляли шляхом задушення CO_2, та відбирали кров шляхом пункції серця. Сироватку та плазму збирали для визначення рівня цитокінів та сполук, відповідно. Окремі групи мишей (миші-супутники) включені для визначення рівнів сполуки в плазмі під час введення TNFa/zVAD-FMK. Сполуки за цим винаходом інгібували гіпотермію, спричинену TNF-альфа.

Проникнення в головний мозок

Деякі варіанти здійснення цього винаходу надають сполуку, сполуки або їх композиції для проходження гематоенцефалічного бар'єра. Розкриті варіанти здійснення сполук та композицій демонструють достатнє проникнення в головний мозок як потенційні терапевтичні засоби при неврологічних захворюваннях. Проникнення в головний мозок можна оцінити шляхом оцінювання співвідношення головний мозок/плазма (B/P), визначеного із застосуванням фармакокінетичних досліджень in vivo на гризунах та визначення вільної фракції в головному мозку гризунів in vitro. Як приклад, співвідношення B/P для сполуки 1-44 дорівнювало 1,6, а для сполуки 1-58 співвідношення B/P становило 0,44. Сполуки інших прикладів показали вищі коефіцієнти розподілу. Без обмеження теорією вважається, що сполуки з більш високим співвідношенням розподілу головний мозок/плазма можуть бути більш фармакологічно активними проти неврологічних розладів. Інші методи оцінювання проникнення в головний мозок відомі фахівцям у цій галузі. Дивись, наприклад, Liu, X., et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008. II-MDR1 Permeability. У цьому методі пасивна проникність мембрани (Papp) та потенціал ефлюксу субстрату P-gp (P-глікопротеїн) визначали із застосуванням лінії клітин MDCKII-MDR1 як in vitro моделі ефективної проникності сполуки через BBB (гематоенцефалічний бар'єр). Сполуки з коефіцієнтом ефлюксу MDCKII-MDR1, меншим або рівним 2,5, ймовірно, продемонструють здатність долати гематоенцефалічний бар'єр.

Вільна фракція головного мозку є прогностичним маркером для оцінювання потенціалу можливих лікарських засобів в ЦНС. Дивись, Read K.D.; Braggio S., Assessing brain free fraction in early drug discovery. Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2010, 6, 337-344.

Відповідно, вільна фракція головного мозку для репрезентативних сполук наведена в Таблиці 3.

Таблиця 3

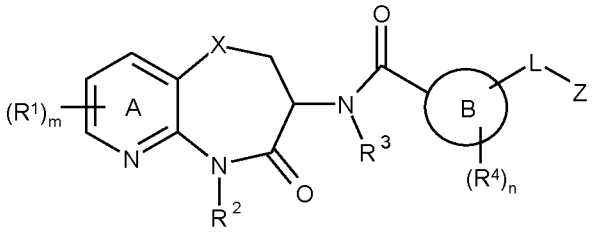
Сполука	% незв'язаної
I-18	2,7
I-21	2,19
I-33	0,57
I-44	1,70
I-46	0,89
I-56	0,93
I-58	1,84

Визначення вільної фракції головного мозку є відомим, завдяки чому фахівці в цій галузі можуть визначити вільну фракцію головного мозку для додаткових сполук, розкритих у цьому описі. Дивись Srinivas, Nithya, et al., "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in the Central Nervous System." Clinical pharmacokinetics vol. 57,9 (2018): 1059-1074. doi:10.1007/s40262-018-0632-y. Вільна фракція головного мозку, наведена в Таблиці 3, вказує на те, що наведені як приклад сполуки демонструють характеристики ЦНС-активних сполук.

З огляду на багато можливих варіантів здійснення, до яких можуть бути застосовані принципи розкритого винаходу, слід вважати, що проілюстровані приклади здійснення є лише прикладами цього винаходу, яким віддають перевагу, та не мають розглядатись як такі, що обмежують обсяг цього винаходу. Натомість обсяг цього винаходу визначається наведеною нижче формулою винаходу. Тому заявники заявляють як свій винахід усе, що входить до обсягу та суті пунктів формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

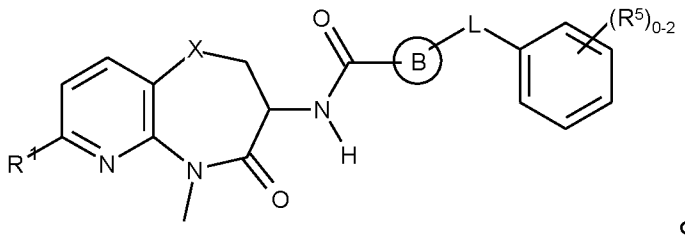
1. Сполука Формули I:



,

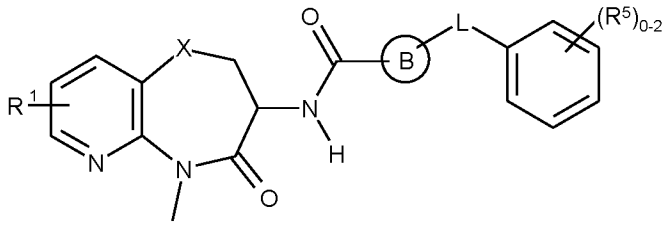
де кільце B являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил;
X являє собою CH_2 або O;
L являє собою O, NH, S або R^a, за умови, що R^a не є воднем;
Z являє собою C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл, C_{3-6}-циклоалкіл, арил або гетероарил, кожен з яких заміщений нулем, однією або декількома групами R^5;
R^1 незалежно для кожного випадку являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними азотом утворюють C_{3-10}-гетероциклічну групу, -C≡CH або групу -лінкер-R^6, при цьому згаданий лінкер являє собою C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл або C_{1-10}-циклоаліфатичну складову, а R^6 являє собою R^b, $-C(R^f)_3$ або $-C(R^f)=C(R^f)_2$; C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу, де кожен лінкер заміщений нулем, одним або декількома галогенами, R^a або обома;
R^2 та R^3 незалежно являють собою R^a;
R^4 та R^5 незалежно для кожного випадку являють собою R^e;
R^a незалежно для кожного випадку являє собою водень, C_{1-10}-аліфатичну групу, C_{1-10}-галогеналіфатичну групу, C_{5-10}-ароматичну групу або C_{3-6}-гетероциклічну групу;
R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^eR^e$, $-Si(R^a)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OR^c$ або $-C(O)NR^eR^e$;
R^c незалежно для кожного випадку являє собою C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл, C_{3-6}-циклоалкіл або C_{5-10}-ароматичну групу, де C_{1-10}-алкіл, C_{2-10}-алкеніл, C_{2-10}-алкініл, C_{3-6}-циклоалкіл або C_{5-10}-ароматична група заміщені 0, 1, 2 або 3 R^e;
R^d являє собою C_{1-9}-аліфатичну групу, заміщену 0, 1, 2 або 3 групами R^a, R^b та/або R^e;
R^e незалежно для кожного випадку являє собою оксогрупу (=O), $-OR^a$, $N(R^a)_2$, галоген, C_{1-6}-алкіл, C_{1-6}-галогеналкіл, C_{1-6}-гетероалкіл, C_{3-6}-циклоалкіл або дві групи R^e, об'єднані разом, з утворенням C_{3-10}-гетероциклічної групи з атомом азоту, з яким зв'язані дві групи R^e;
m дорівнює 1-4; та
n дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука за п. 1, де кільце B являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил.
3. Сполука за п. 1, де кільце B являє собою 5-членний гетероарил.
4. Сполука за п. 3, де кільце B являє собою триазол, діазол, оксазол або оксадіазол.
5. Сполука за п. 1, де кільце B являє собою піразоліл, а складова $-N(R^3)C(O)-$ приєднана до кільця B на кільцевому атомі азоту кільця B.
6. Сполука за п. 1, де кільце B являє собою 6-членний гетероарил.
7. Сполука за п. 6, де кільце B являє собою піридиніл.
8. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою C_{1-6}-алкіл.
9. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою метил.
10. Сполука за п. 9, де R^2 являє собою CD_3.
11. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою H.
12. Сполука за п. 1, де n дорівнює 0.
13. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1.
14. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^4 являє собою C_{1-6}-алкіл.
15. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^4 являє собою фтор.
16. Сполука за п. 13, де R^4 являє собою C_{1-6}-алкіл або фтор.
17. Сполука за п. 1, де X являє собою O.
18. Сполука за п. 1, де X являє собою $-CH_2-$.
19. Сполука за п. 1, де L являє собою O, NH або S.
20. Сполука за п. 12, де L являє собою O.
21. Сполука за п. 1, де L являє собою C_{1-6}-алкіл.
22. Сполука за п. 1, яка має Формулу II



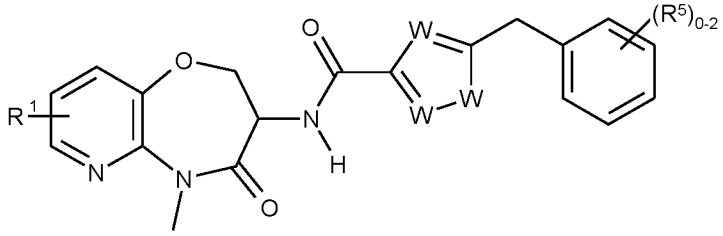
Формула II.

23. Сполука за п. 1, яка має Формулу IIA

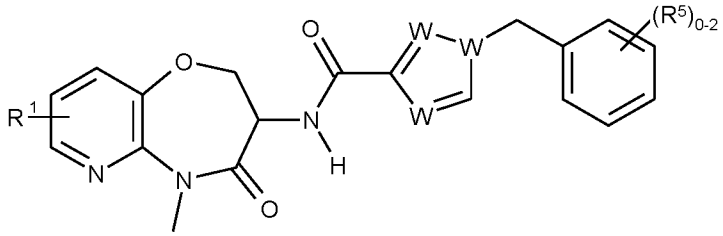


Формула IIA.

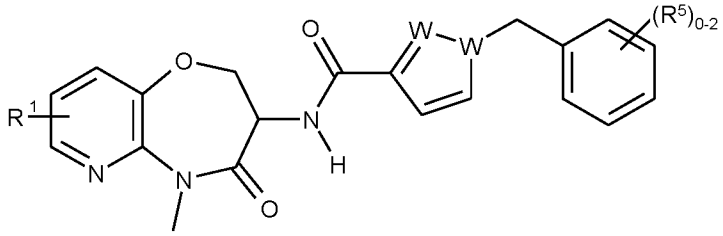
24. Сполука за п. 1, яка має Формулу IIB, Формулу IIC, Формулу IID або Формулу IIE:



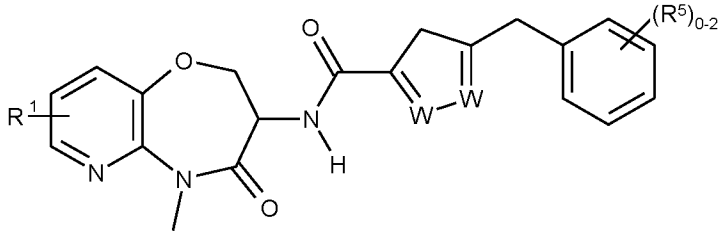
, Формула IIB



, Формула IIC



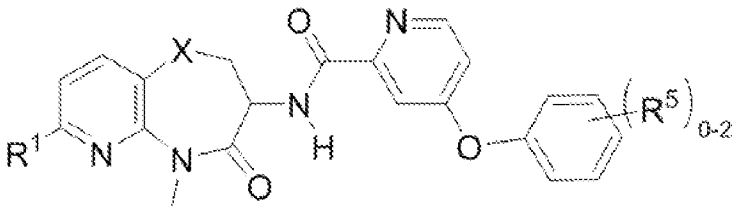
, Формула IID



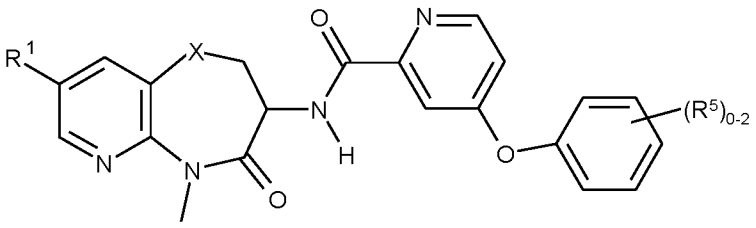
, Формула IIE

де кожен W незалежно являє собою N або O.

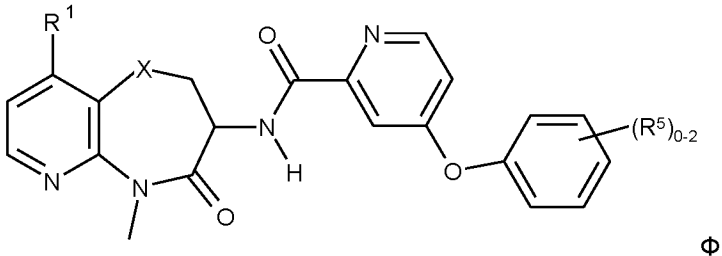
25. Сполука за п. 1, яка має Формулу IIF, Формулу IIG, Формулу IIH:



, Формула IIF

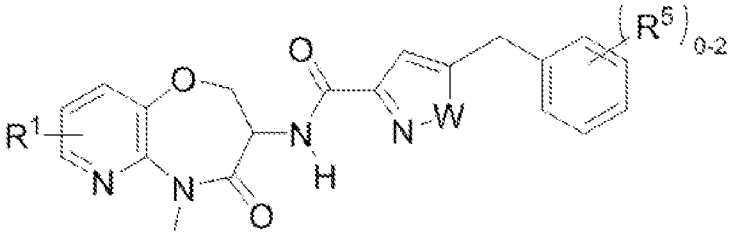


, Формула IIG



Формула IIH.

26. Сполука за п. 1, яка має Формулу IIK



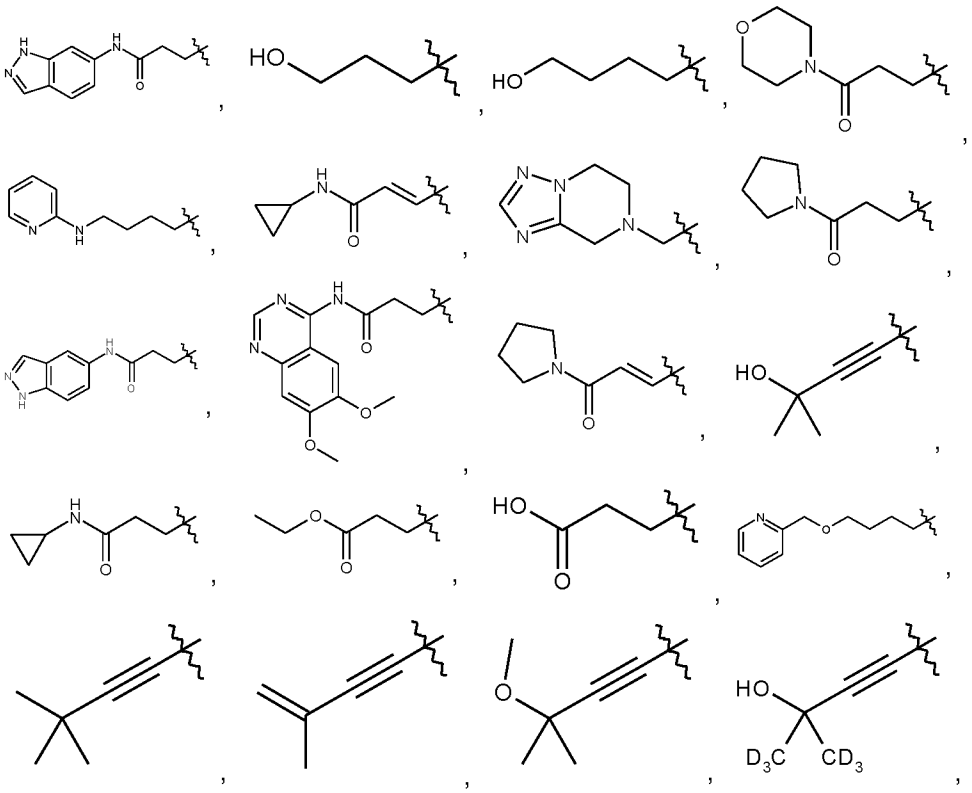
Формула IIK.

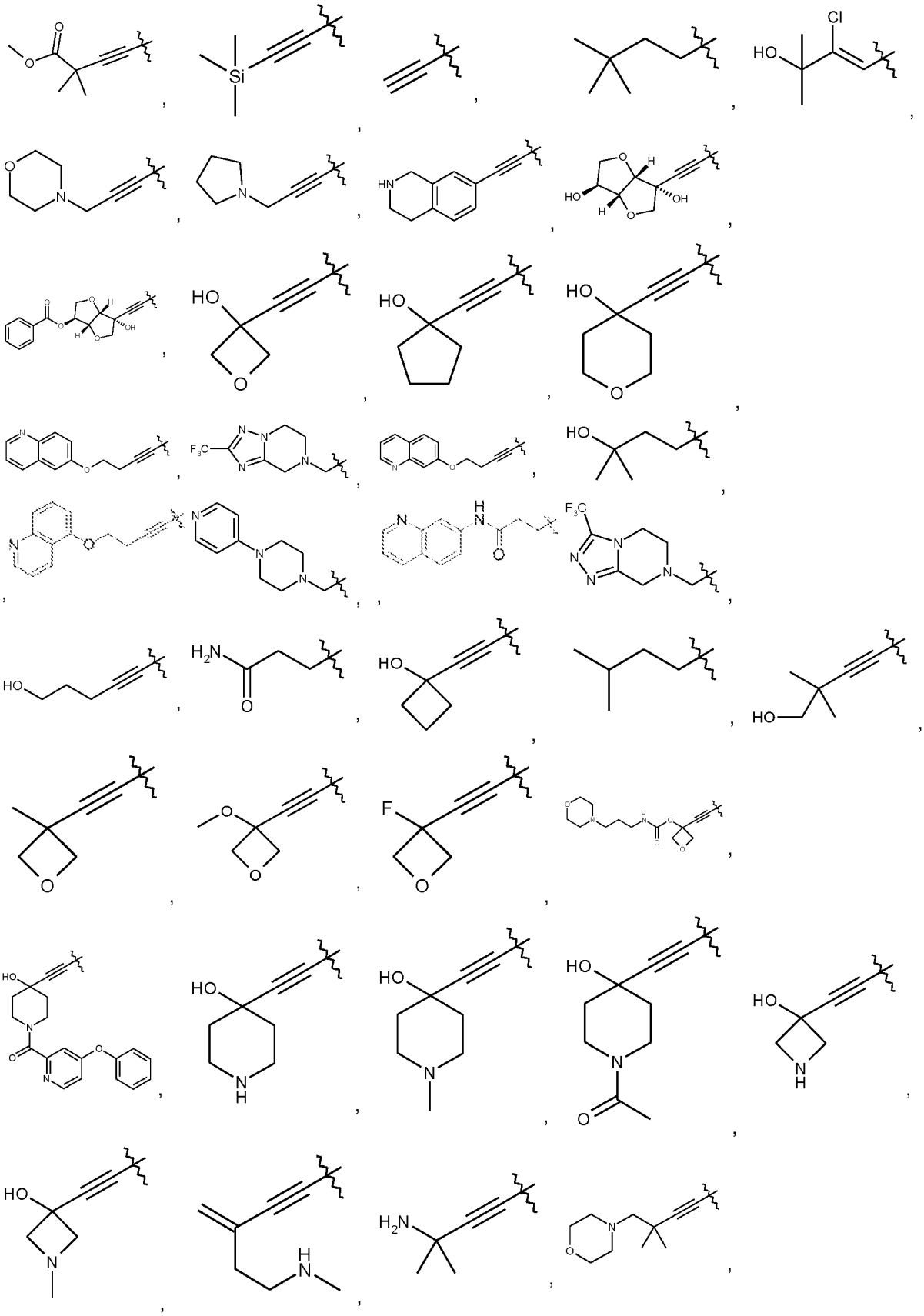
27. Сполука за п. 1, де m дорівнює 1.

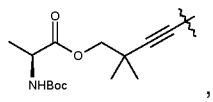
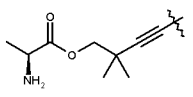
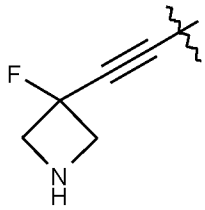
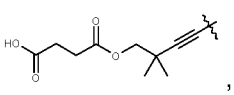
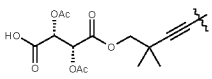
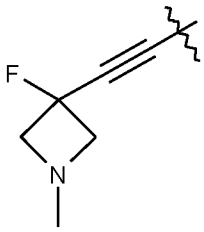
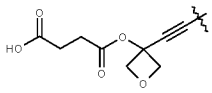
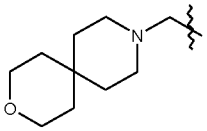
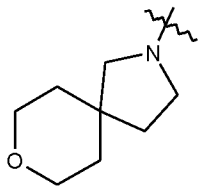
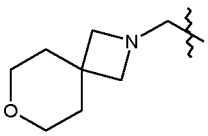
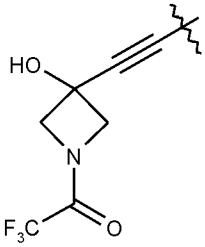
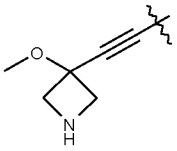
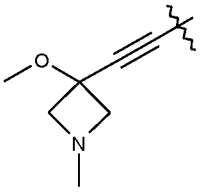
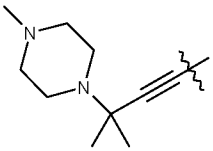
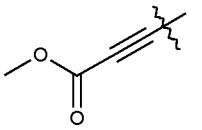
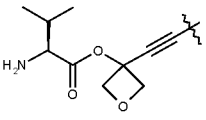
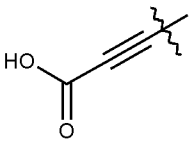
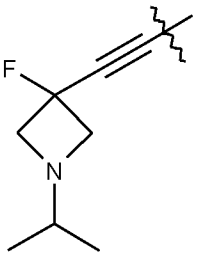
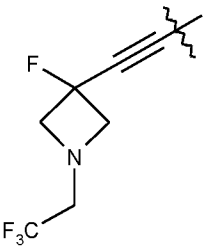
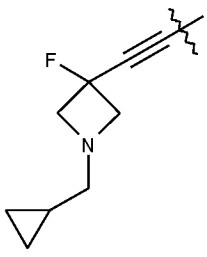
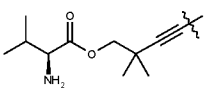
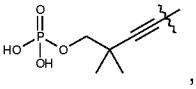
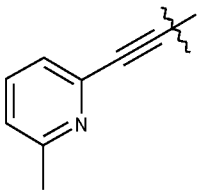
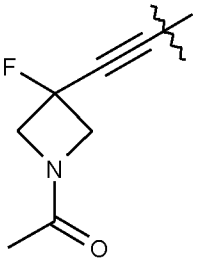
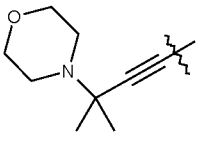
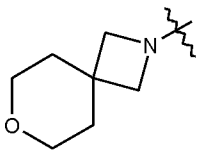
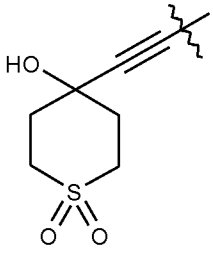
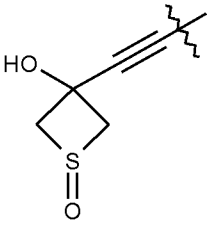
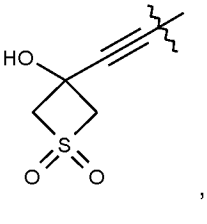
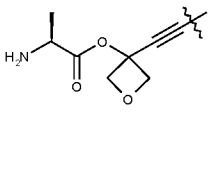
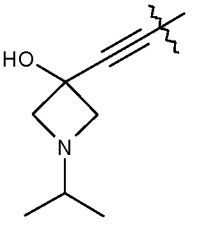
28. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^1 являє собою -лінкер-R^6.

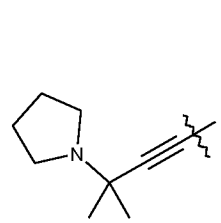
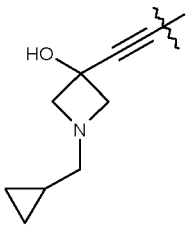
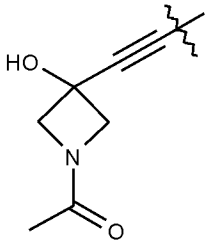
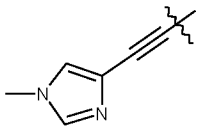
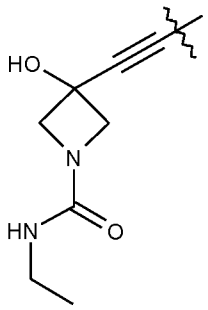
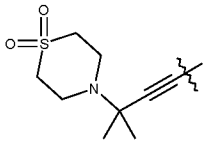
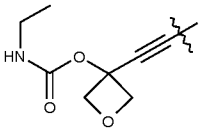
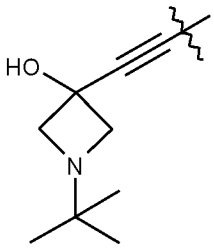
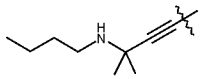
29. Сполука за п. 27, де щонайменше один R^1 являє собою 8-12-членний спірогетероцикліл, C_{1-10}-алкіл або C_{2-10}-алкін.

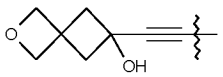
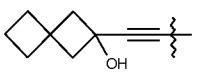
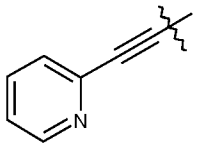
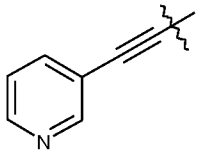
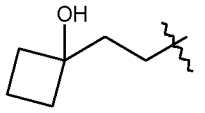
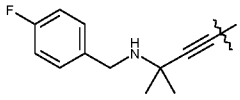
30. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^1 вибраний з:

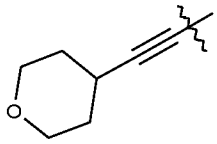




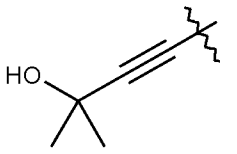
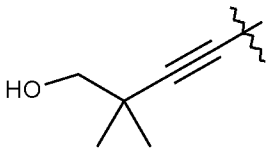
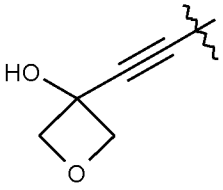
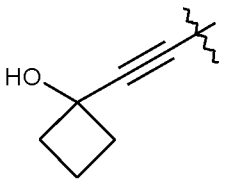
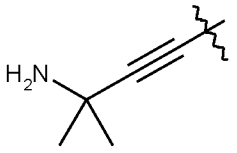
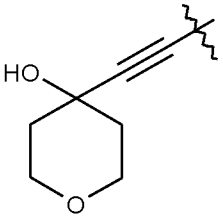
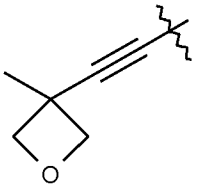
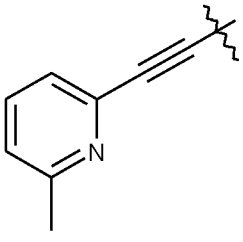
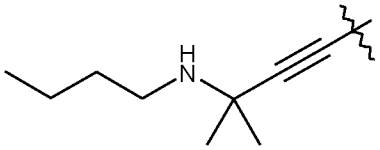
































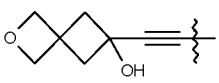
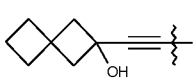










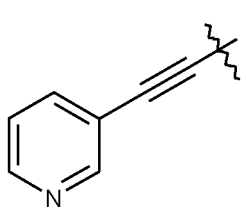
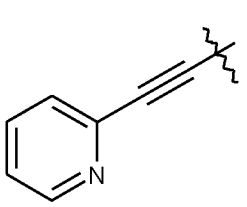
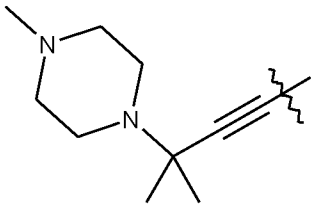
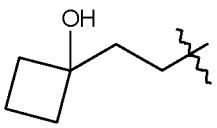
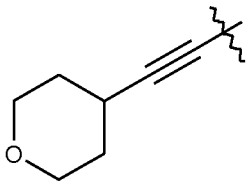
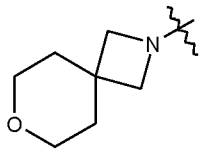









31. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^1 являє собою:

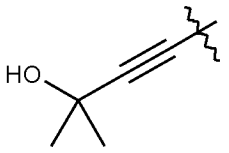
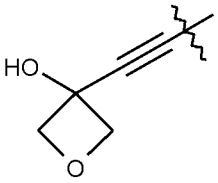
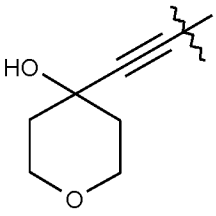
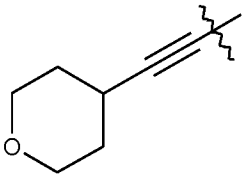
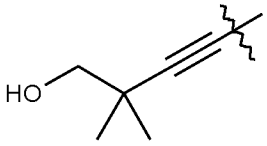
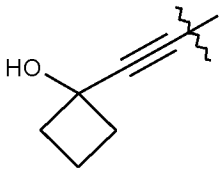










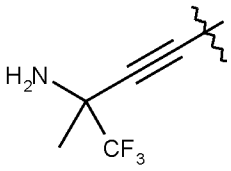
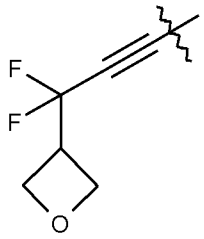
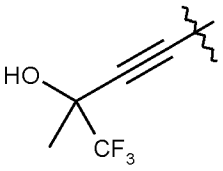
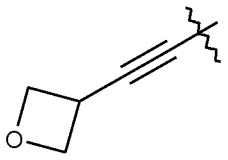
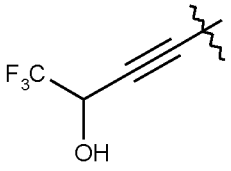
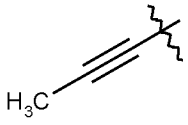
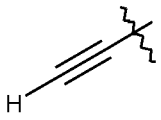
або .

32. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^1 вибраний з:

або .

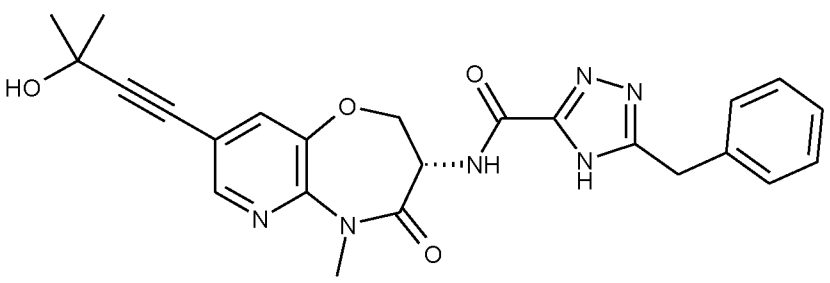
33. Сполука за п. 1, де щонайменше один R^1 вибраний з:

.

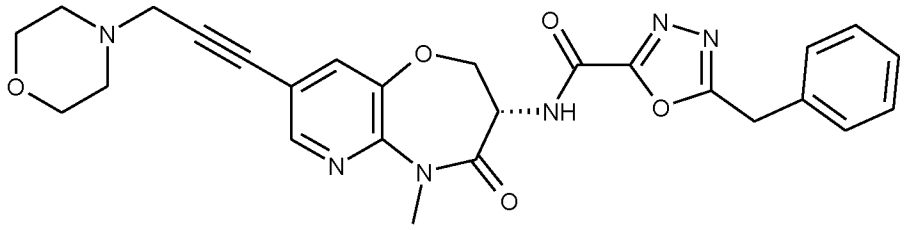
34. Сполука за п. 1, яка має Формулу:

I-3



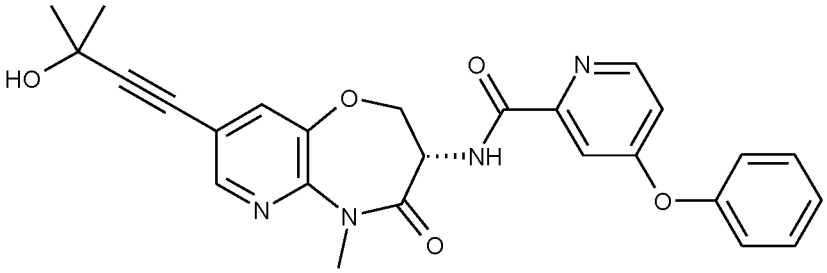
.

I-5



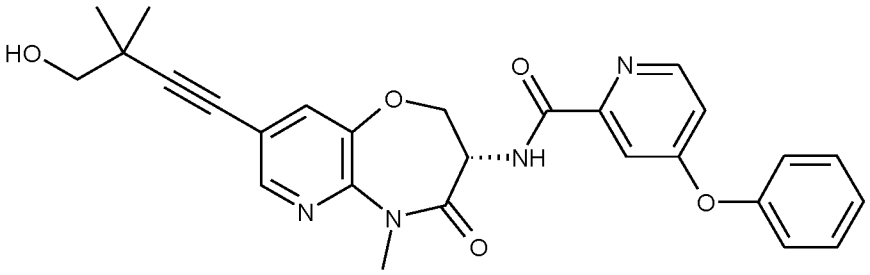
,

I-7



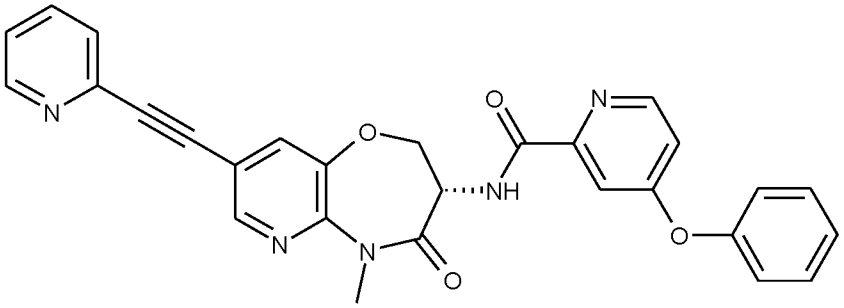
,

I-8



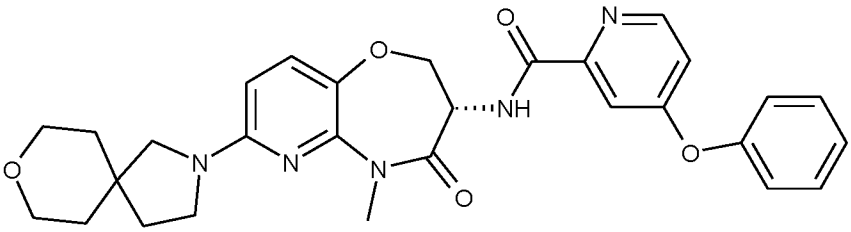
,

I-9



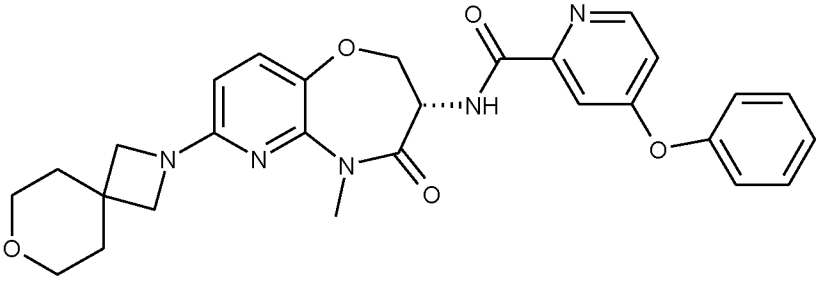
,

I-12

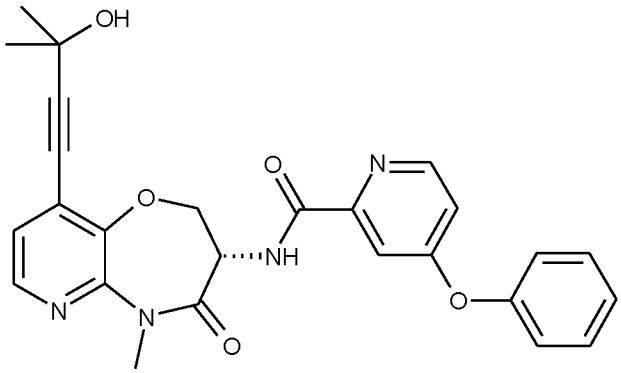


,

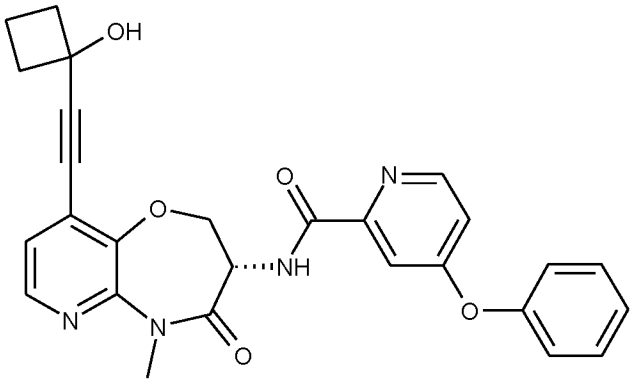
I-13



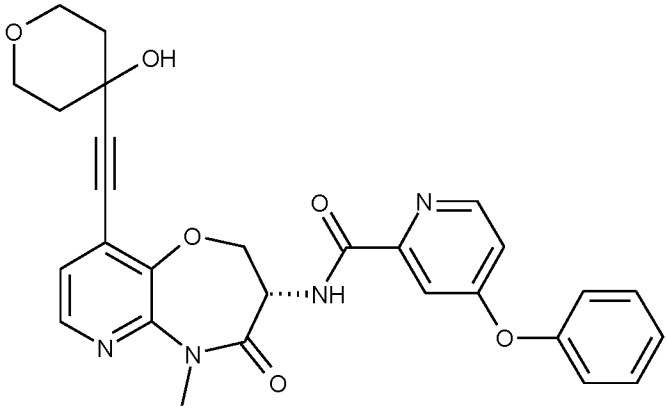
,

I-14 

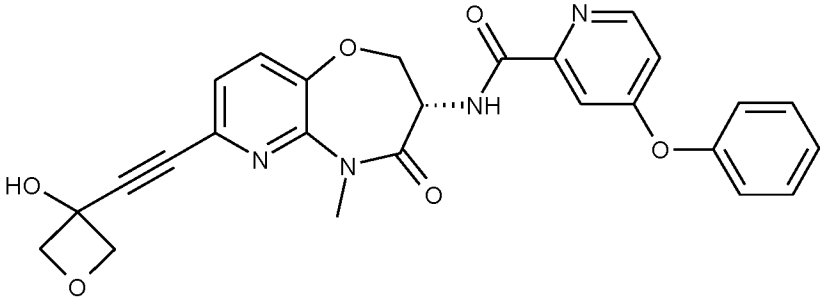
,

I-15 

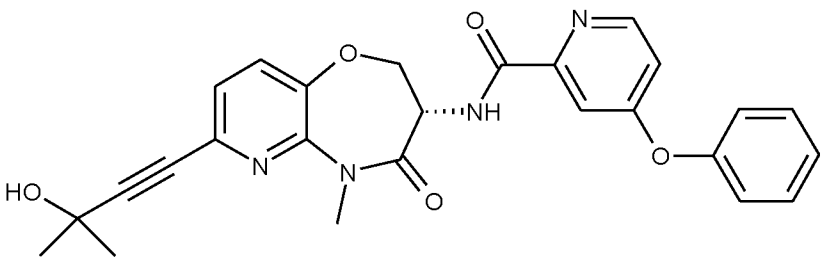
,

I-16 

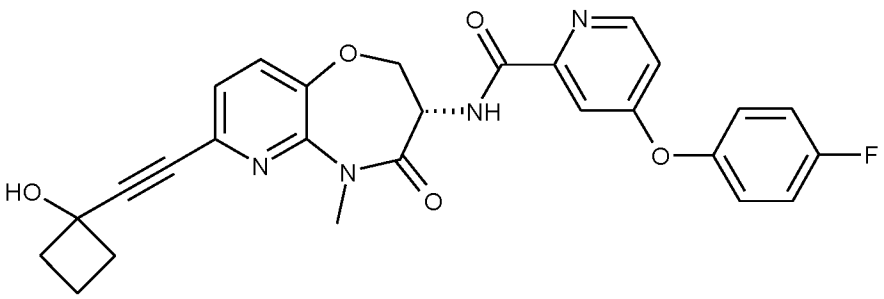
,

I-17 

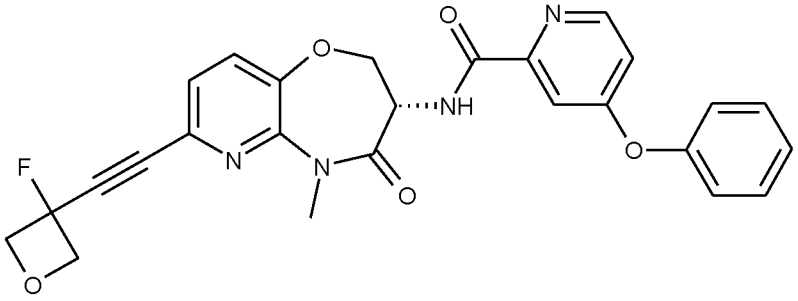
,

I-18 

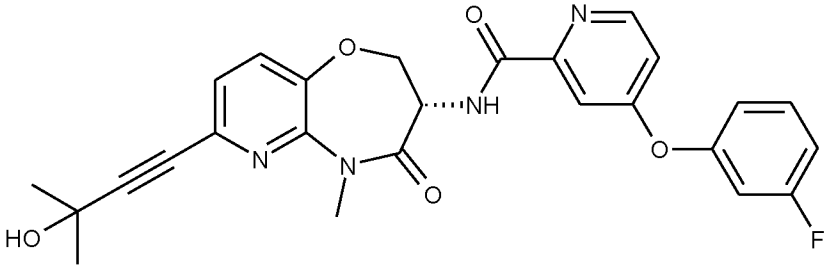
,

I-19 

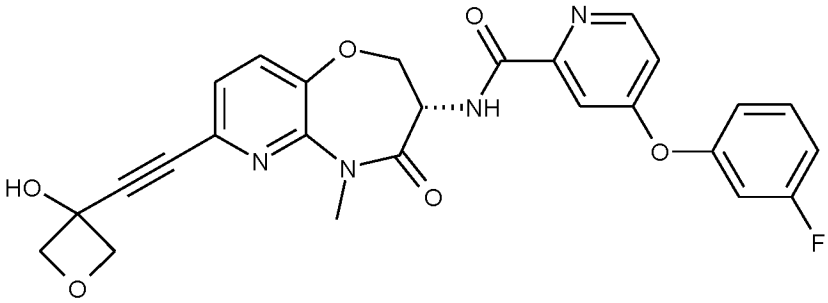
,

I-20 

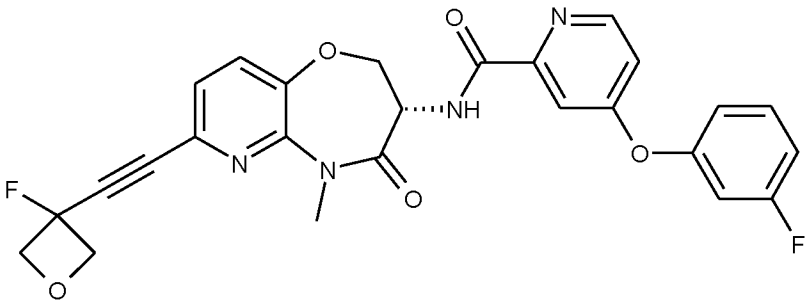
,

I-21 

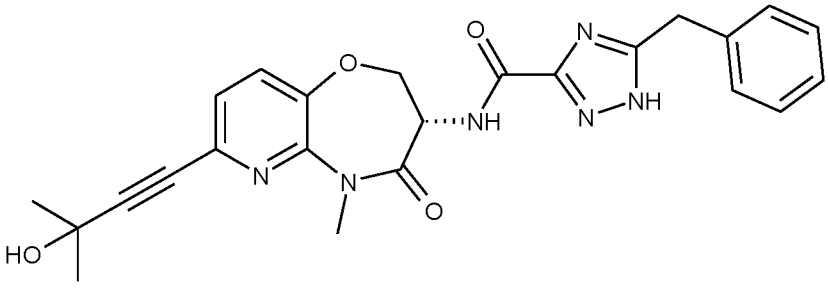
,

I-22 

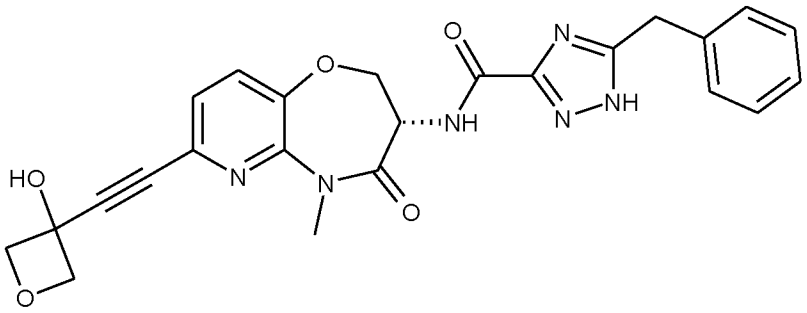
,

I-23 

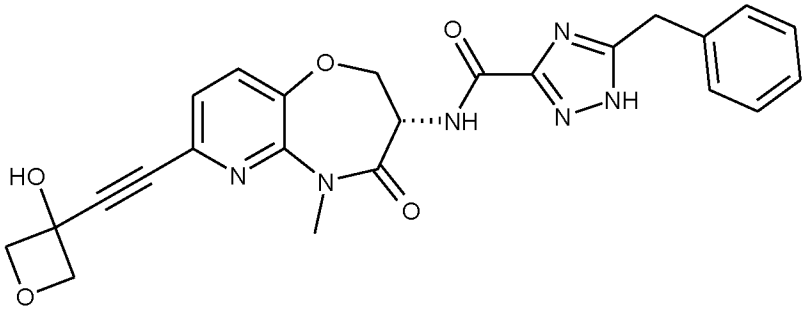
,

I-24 

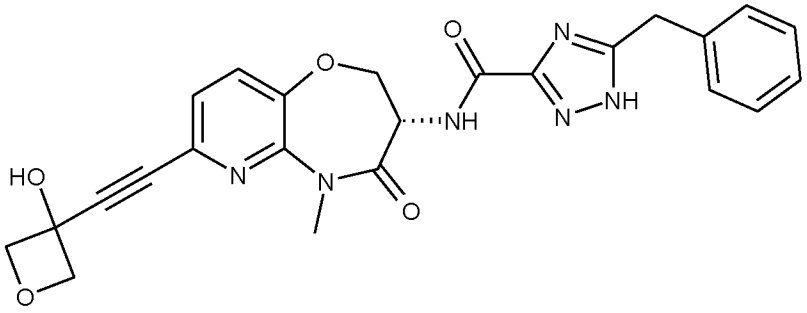
,

I-25 

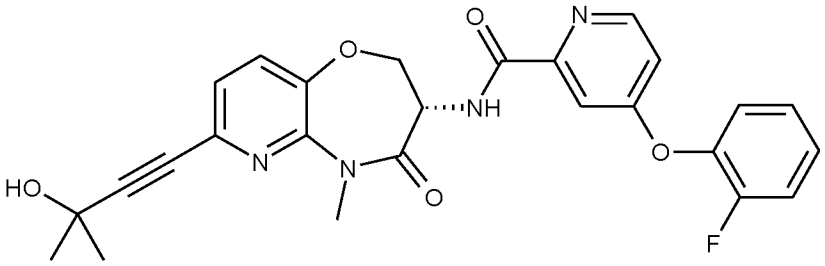
,

I-26 

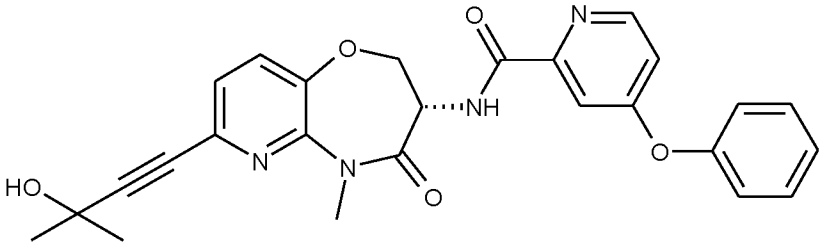
,

I-27 

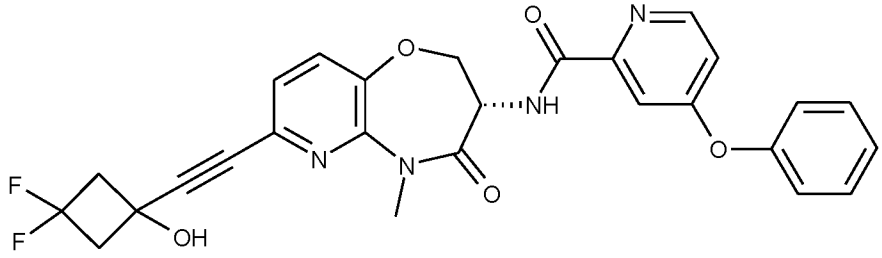
,

I-28 

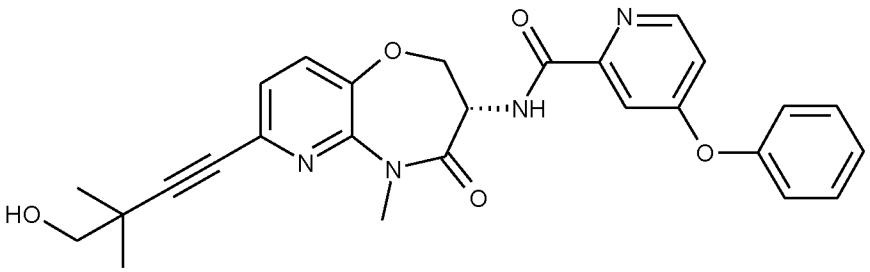
,

I-29 

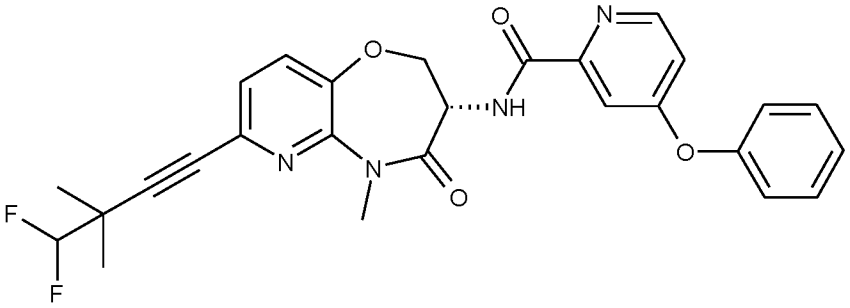
,

I-30 

,

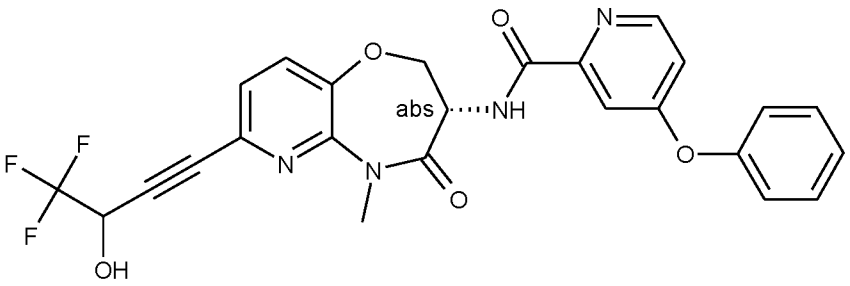
I-31 

або

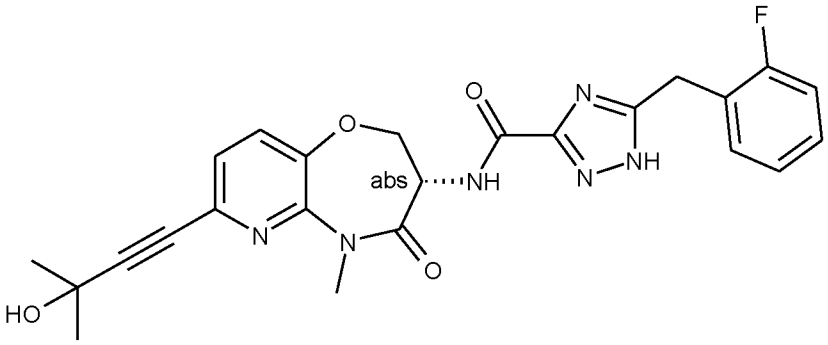
I-32 

.

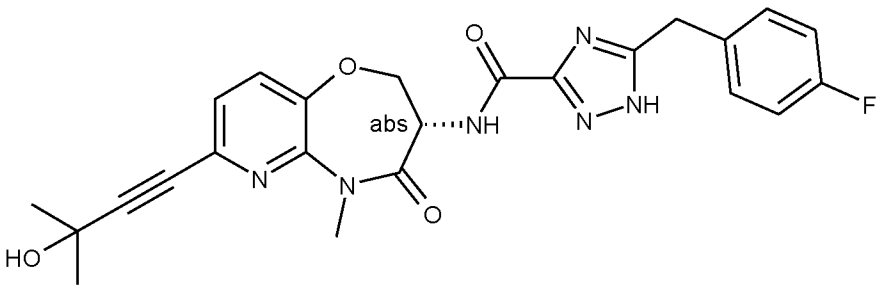
35. Сполука за п. 1, яка має Формулу:

I-33 

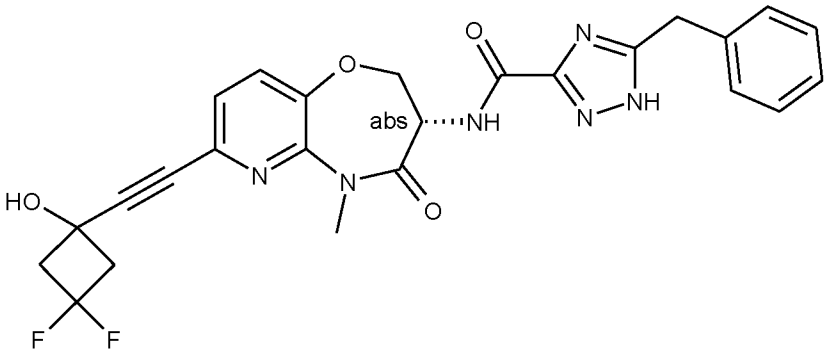
,

I-34 

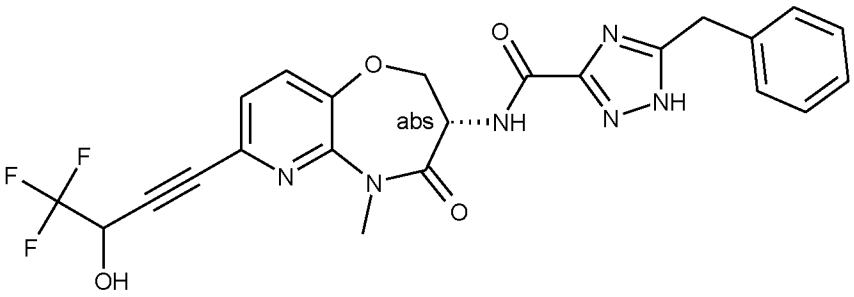
,

I-35 

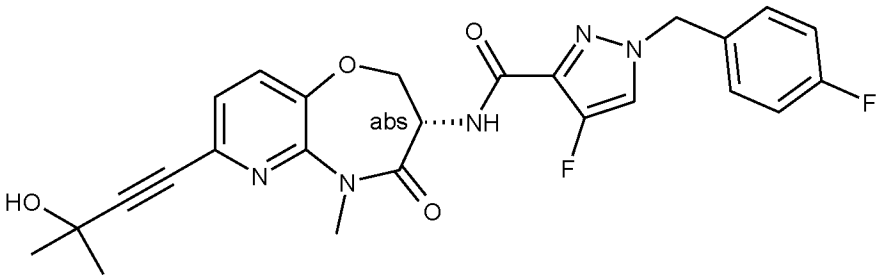
,

I-36 

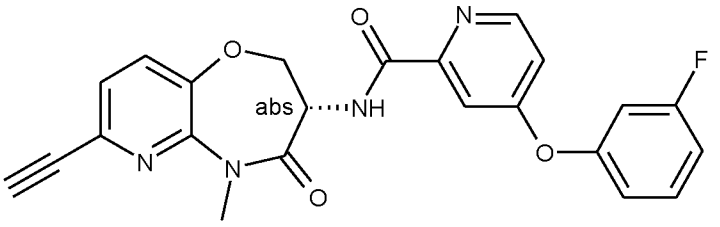
,

I-37 

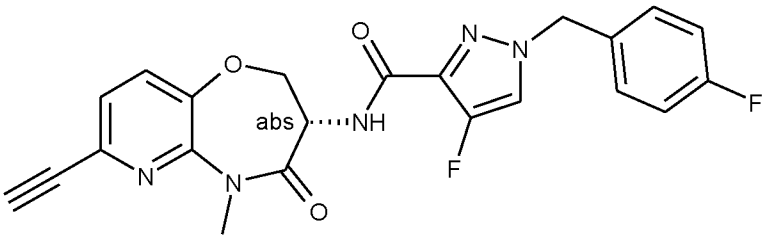
,

I-38 

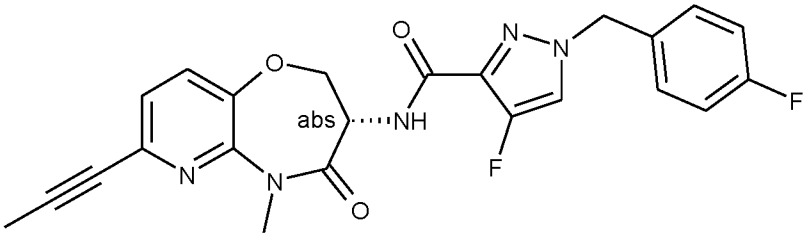
,

I-39 

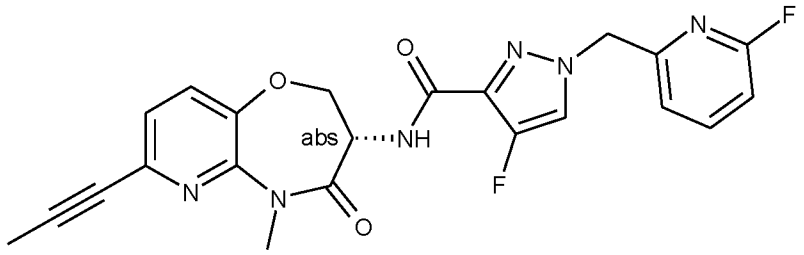
,

I-40 

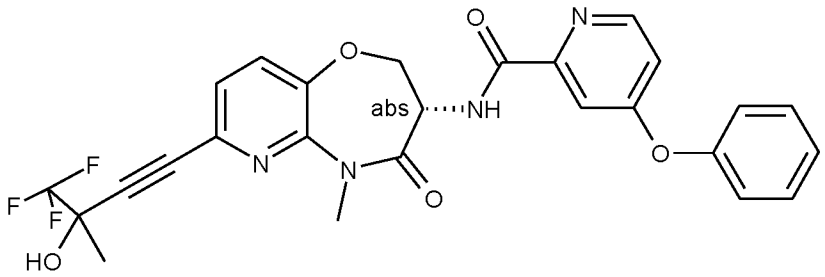
,

I-41 

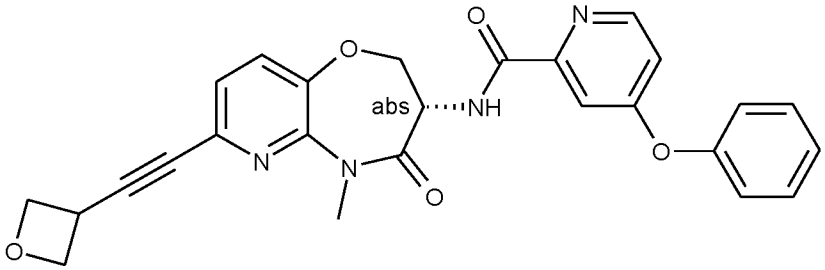
,

I-42 

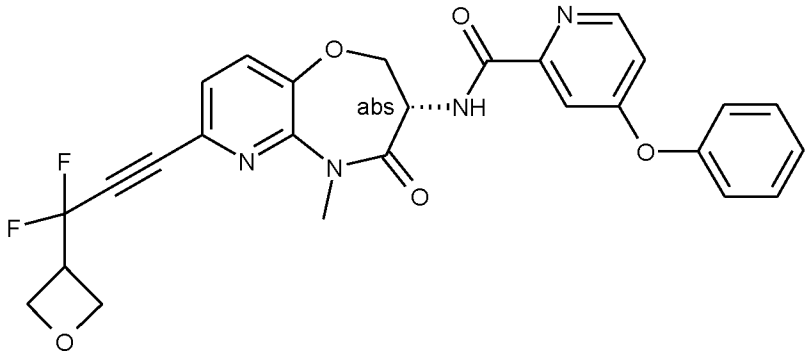
,

I-43 

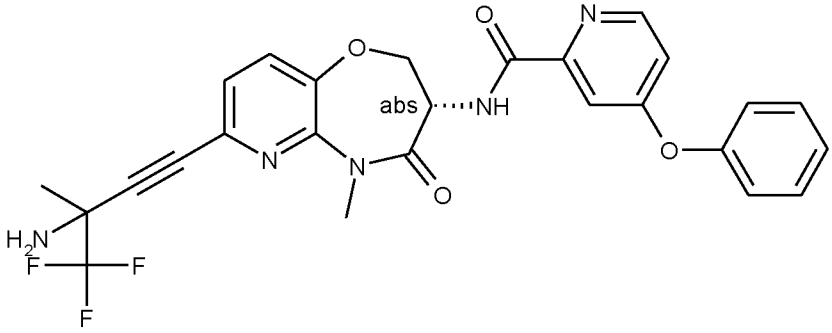
,

I-44 

,

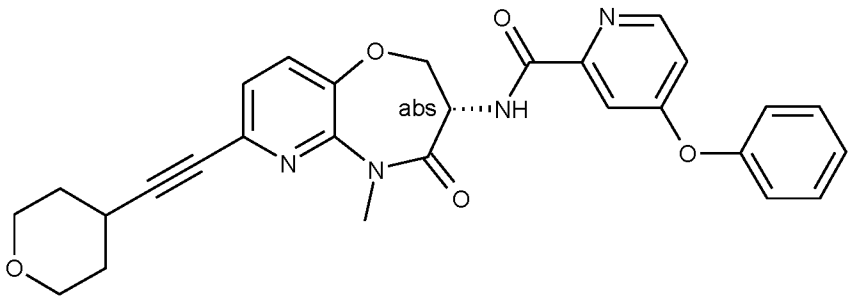
I-45 

,

I-46 

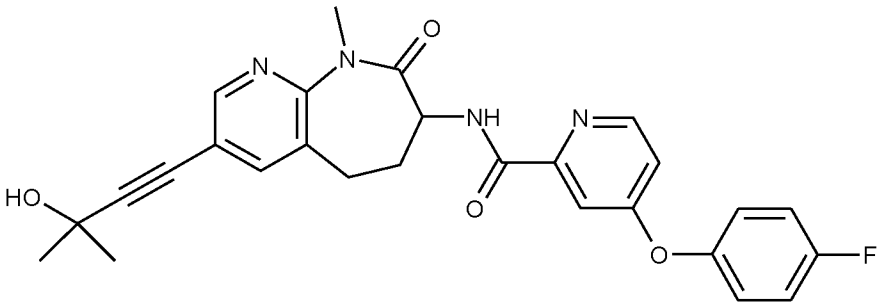
,

I-47



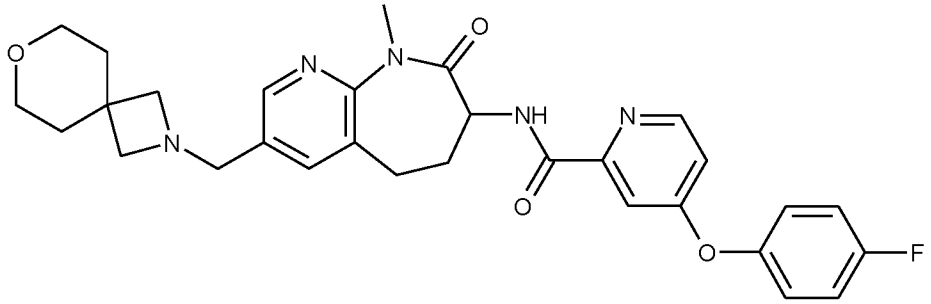
,

I-49



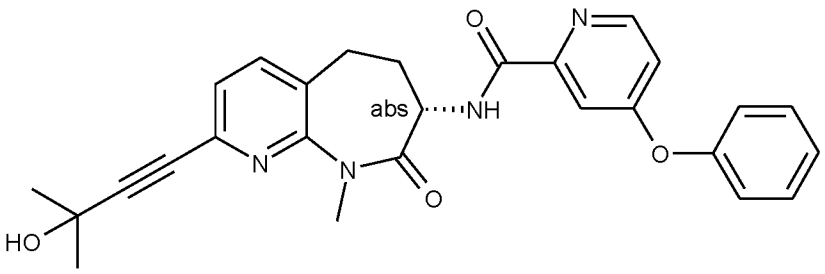
,

I-50



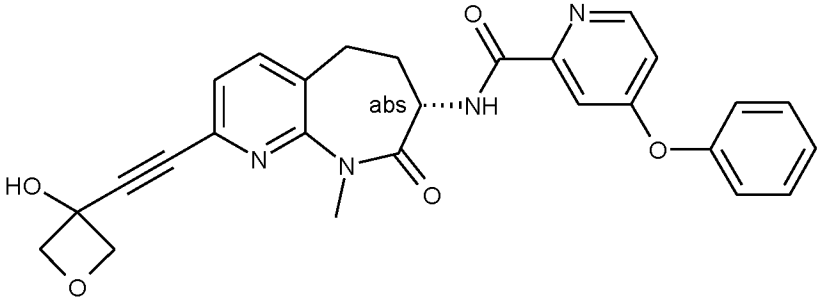
,

I-52

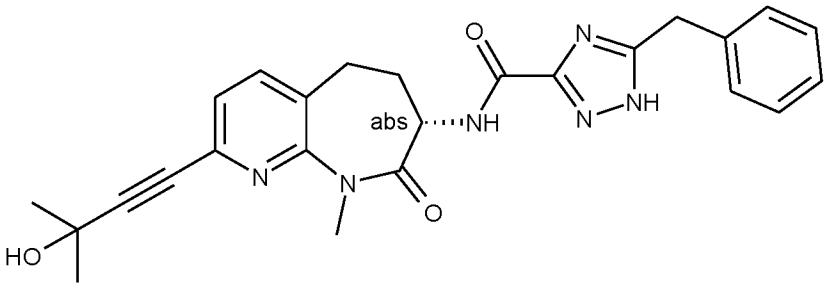


,

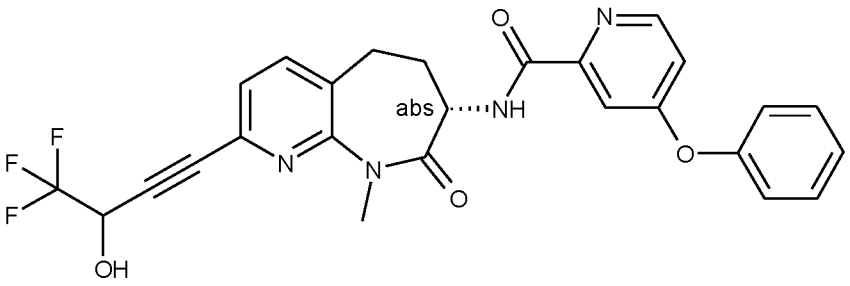
I-53



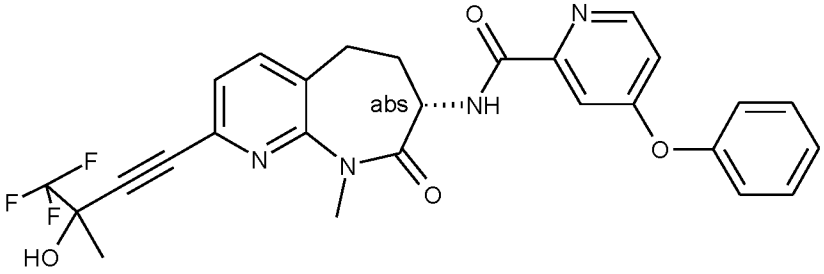
,

I-54 

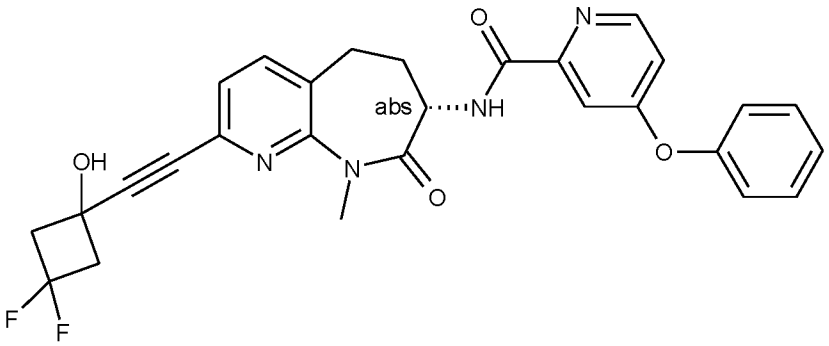
,

I-55 

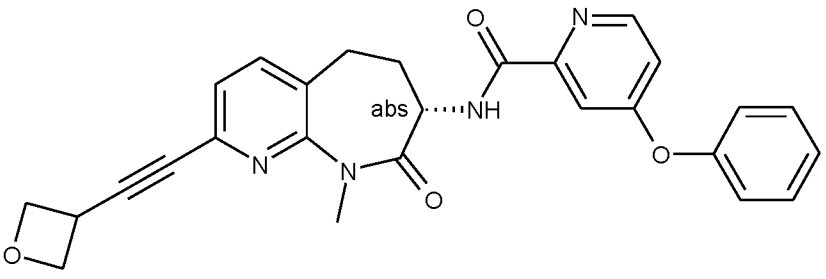
,

I-56 

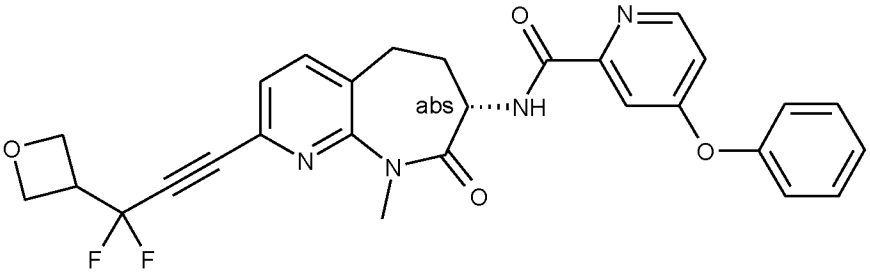
,

I-57 

,

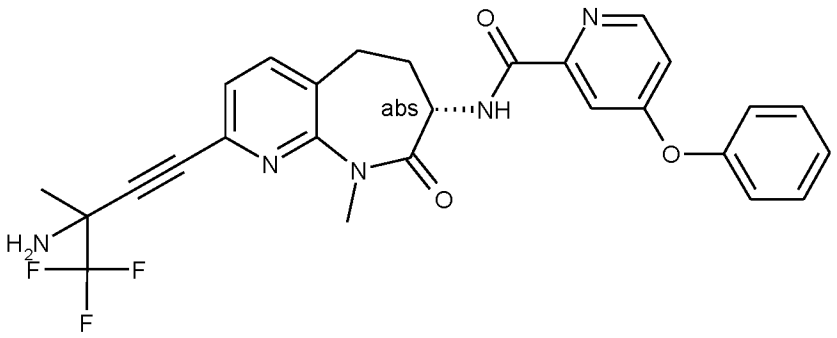
I-58 

,

I-59 

або

I-60



36. Сполука за будь-яким з пп. 1-35 для застосування в лікуванні захворювання, при цьому це захворювання являє собою захворювання із залученням протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1).

37. Сполука за п. 36, при цьому захворювання являє собою запальний або імунорегуляторний розлад.

38. Сполука за п. 36, при цьому захворювання являє собою захворювання старіння.

39. Сполука за п. 36, при цьому захворювання являє собою бічний аміотрофічний склероз (ALS), розсіяний склероз, хворобу Паркінсона або хворобу Альцгеймера.

40. Сполука за п. 36, при цьому захворювання являє собою атопічний дерматит, ревматоїдний артрит або анкілозивний спондиліт.

41. Сполука за п. 36, при цьому захворювання являє собою мієлодиспластичний синдром.

42. Спосіб виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання, при цьому захворювання являє собою захворювання із залученням протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), який **відрізняється** тим, що лікарський засіб виготовляють зі сполукою за будь-яким з пп. 1-35 як його діючою речовиною.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою запальний або імунорегуляторний розлад.

44. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою захворювання старіння.

45. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою бічний аміотрофічний склероз (ALS), розсіяний склероз, хворобу Паркінсона або хворобу Альцгеймера.

46. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою атопічний дерматит, ревматоїдний артрит або анкілозивний спондиліт.

47. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою мієлодиспластичний синдром.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601