



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128369** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00

A61K 31/553 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2020 07531</p> <p>(22) Дата подання заявки: 02.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 27.06.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/666,462</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.05.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 17.02.2021, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 26.06.2024, Бюл.№ 26</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/030476, 02.05.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Масуда Естебан (US), Шо Саймон (US), Тейлор Ванесса (US), Бгамідіпаті Самесекхар (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): РАЙДЖЕЛ ФАРМАСУТИКАЛС, ІНК., 1180 Veterans Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2014/125444 A1, 21.08.2014</p>
---	--

(54) СПОЛУКИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ RIP1, А ТАКОЖ СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

У даному документі розкриті сполуки, що інгібують кіназу, такі як сполуки, що інгібують протеїнкіназу-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), а також фармацевтичні композиції та комбінації, що містять такі інгібувальні сполуки. Розкриті сполуки, фармацевтичні композиції та/або комбінації можна застосовувати для лікування або попередження асоційованого з кіназою захворювання або стану, зокрема асоційованого з RIP1 захворювання або стану.

UA 128369 C2

Дана заявка заявляє пріоритет за більш ранньою датою подання попередньої заявки на патент США № 62/666 462, поданої 3 травня 2018 року, яка у повному обсязі включена в даний документ за допомогою посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

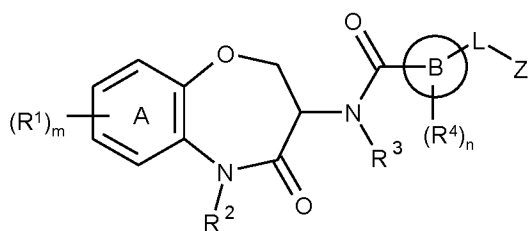
Даний винахід стосується сполук, а також способів одержання та застосування сполук, наприклад, призначених для інгібування протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором ("RIP1"), і для лікування захворювань та/або станів, пов'язаних із RIP1.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Протеїнкіназа-1, що взаємодіє з рецептором (яка далі за текстом називається "RIP1"), належить до родини тирозинкіназоподібних протеїнкіназ і являє собою серин/треонінову протеїнкіназу, що бере участь у передачі сигналів від рецепторів уродженого імунітету. RIP1 відіграє центральну роль у регуляції передачі сигналів клітин, і її роль у запрограмованій загибелі клітин пов'язана з різними запальними захворюваннями, такими як запальне захворювання кишечника, псоріаз та інші захворювання та/або стани, асоційовані із запаленням та/або некропtotичною загибеллю клітин.

СТИСЛИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

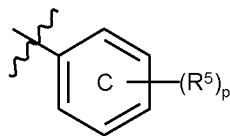
У даному документі розкриті варіанти здійснення сполуки, представлені формулою I,



Формула I,

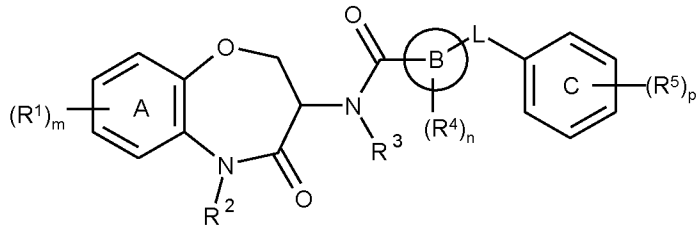
або її фармацевтично прийнятної солі. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки в межах обсягу формули I також включають їхні стереоізомери, N-оксиди, таутомери, гідрати, сольвати, ізомери та/або проліки на їхній основі.

Із посиланням на формулу I кільце B являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил; L являє собою гетероатом або R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D; Z являє собою C₁₋₁₀аліфатичну групу (таку як C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл або C₃₋₆циклоалкіл) або



; R¹ являє собою галоген, -C≡CH або групу -лінкер-R⁶, причому лінкер являє собою R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D, і R⁶ являє собою R^b, -C(R^f)₃ або -C(R^f)=C(R^f)₂; R² і R³ незалежно являють собою R^a; R⁴ і R⁵ незалежно являють собою R^e; R^a незалежно для кожного випадку являє собою H, D, C₁₋₁₀аліфатичну, C₁₋₁₀галогеналіфатичну, C₅₋₁₀ароматичну або C₃₋₆гетероциклічну групу; R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c або -C(O)NR^dR^d; R^c незалежно для кожного випадку являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C₅₋₁₀ароматичну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e); R^d незалежно для кожного випадку являє собою H; C₁₋₆алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆гетероциклічну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e); C₅₋₁₀арил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^b); C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^b); або дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₉гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений однією або декількома R^e); R^e незалежно для кожного випадку являє собою галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₅₋₁₀гетероарил або -OR^a; R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a, R^b або R^e, або дві групи R^f разом зі зв'язаним із ними атомом вуглецю утворюють C₃₋₆циклоалкільну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C₃₋₁₀гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e); m дорівнює від 1 до 4; n дорівнює 0, 1 або 2; і p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

Розкриті сполуки можуть характеризуватися структурою, що відповідає наведеній нижче формулі



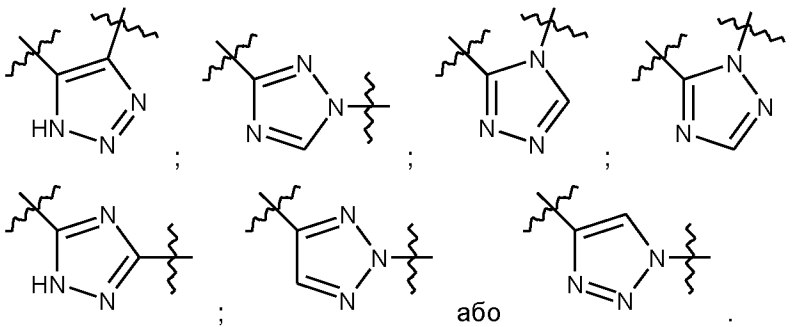
У будь-якому або у всіх перелічених вище варіантах здійснення кільце В може характеризуватися структурою, що відповідає формулі

5



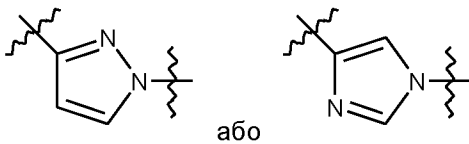
де щонайменше один W являє собою азот, і кожний W, що залишився, незалежно вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH, при цьому конкретні варіанти здійснення кільця В являють собою діазол, триазол, оксадіазол, оксазол або піридиніл. Придатні ілюстративні триазоли включають будь-які з наступних:

10



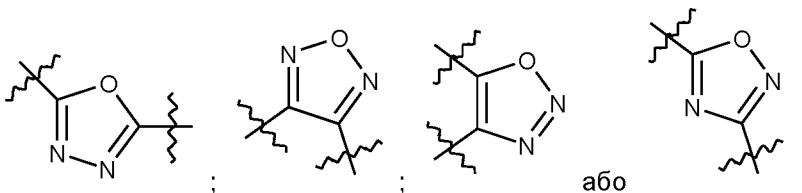
15

Придатний ілюстративний діазол включає будь-який із наступних:



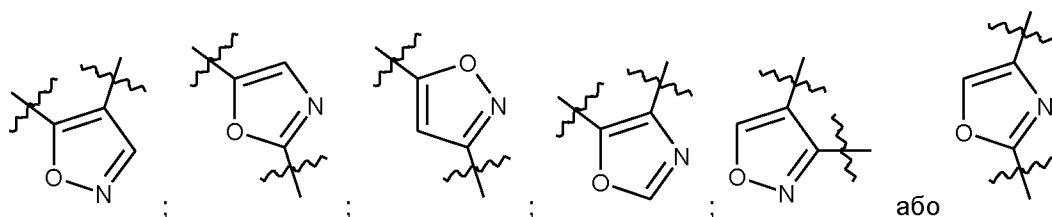
20

Придатні ілюстративні оксадіазоли включають будь-які з наступних:



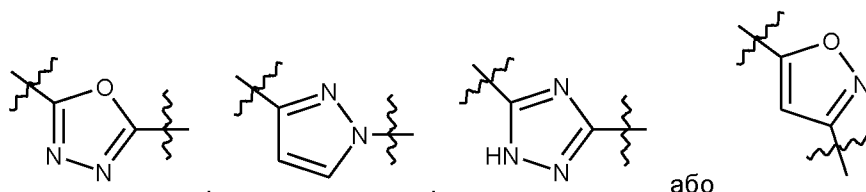
25

Придатні ілюстративні оксазоли включають будь-які з наступних:

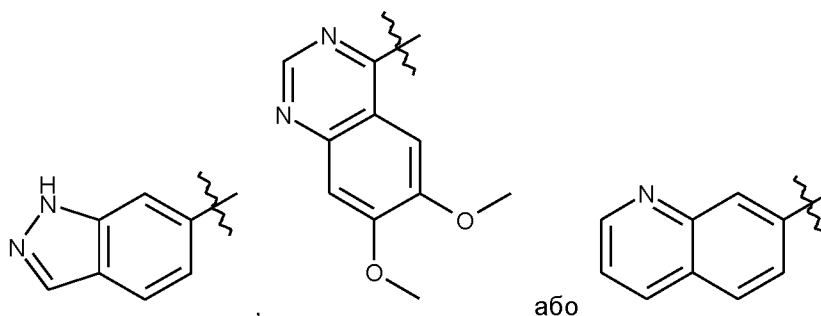


Певні розкриті сполуки містять групу R^5 , яка являє собою групу R^e , де R^e являє собою C_{1-4} аліфатичну групу або галоген, R^2 являє собою R^a , де R^a являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, і R^3 являє собою R^a , де R^a являє собою водень.

Для певних розкритих варіантів здійснення R^1 являє собою групу лінкер- R^6 , де лінкер являє собою R^a , і R^a являє собою C_{1-4} аліфатичну групу. C_{2-4} аліфатична група може являти собою алкільну, алкенільну або алкінільну групу. Група R^6 може являти собою R^b , де R^b являє собою $-C(R^f)_3$, де одна R^f являє собою R^e , зокрема $-OR^a$, де R^a являє собою H; і кожна з інших R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a , де R^a являє собою C_{1-4} алкіл, зокрема метил. У конкретних варіантах здійснення C_2 -група являє собою алкін. У будь-якому або у всіх вищезгаданих варіантах здійснення кільце B можна вибрати з



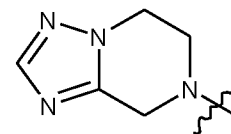
У деяких варіантах здійснення R^6 може являти собою R^b , де R^b являє собою $-C(O)OEt$; або R^b може являти собою $-C(O)NR^dR^d$, де кожна R^d незалежно для кожного випадку являє собою H, C_{5-10} гетероарил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{1-6} алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), або дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C_{3-9} гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C_{5-10} гетероарил (який може бути заміщений однією або декількома R^e). Більш конкретно одна R^d являє собою H, та інша R^d являє собою ароматичну групу, таку як



Певні сполуки можуть містити групу R^6 , яка являє собою R^b , де R^b являє собою $-OH$; OR^c , де R^c являє собою C_{1-10} алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10} алкеніл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C_{2-10} алкініл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C_{5-10} ароматичну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e); або NR^dR^d , при цьому одна R^d являє собою H, та інша R^d являє собою C_{5-10} ароматичну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e). У деяких варіантах здійснення R^b являє собою OR^c , де R^c являє собою C_2 алкіл, заміщений піридинілом. У деяких інших варіантах здійснення R^b може являти собою $-NR^dR^d$, де одна R^d являє собою H, та інша R^d являє собою піридиніл.

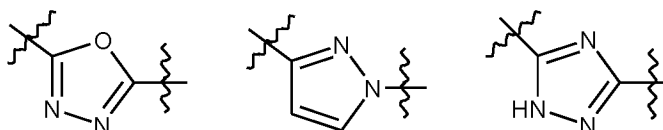
Лінкерна група в групі лінкер- R^6 може являти собою C_{1-} групу, і відповідна група R^6 являє собою R^b , де R^b являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C_{3-9} гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C_{5-10} гетероарил (який може бути заміщений однією або декількома R^e), при цьому, зокрема, дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C_{3-9} гетероциклічну групу, заміщену однією R^e . У таких варіантах здійснення R^e може являти собою C_{5-10} гетероарил, такий як

піридиніл. В інших варіантах здійснення дві групи R^d разом з азотом, з яким вони зв'язані, можуть утворювати C₅₋₁₀гетероарил, який необов'язково може бути заміщений однією або



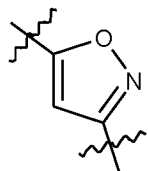
декількома R^e. C₅₋₁₀гетероарил без замісників R^e може являти собою

- 5 У деяких варіантах здійснення R⁵ являє собою R^e, де R^e являє собою галоген або метил. У деяких варіантах здійснення лінкер у групі лінкер-R⁶ являє собою R^a, де R^a являє собою C₁-, C₂-, C₃- або C₄аліфатичну групу, що передбачає алкільну, алкенільну або алкінільну групу. У деяких таких варіантах здійснення C₂-група передбачає алкін, і при цьому R⁶ являє собою R^b, де R^b являє собою -C(R^f)₃, де одна R^f являє собою R^e, і кожна з інших R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a, де R^a являє собою C₁₋₄алкіл. У конкретних варіантах здійснення R^e являє собою -OR^a, де R^a являє собою H. У деяких таких варіантах здійснення R^a являє собою



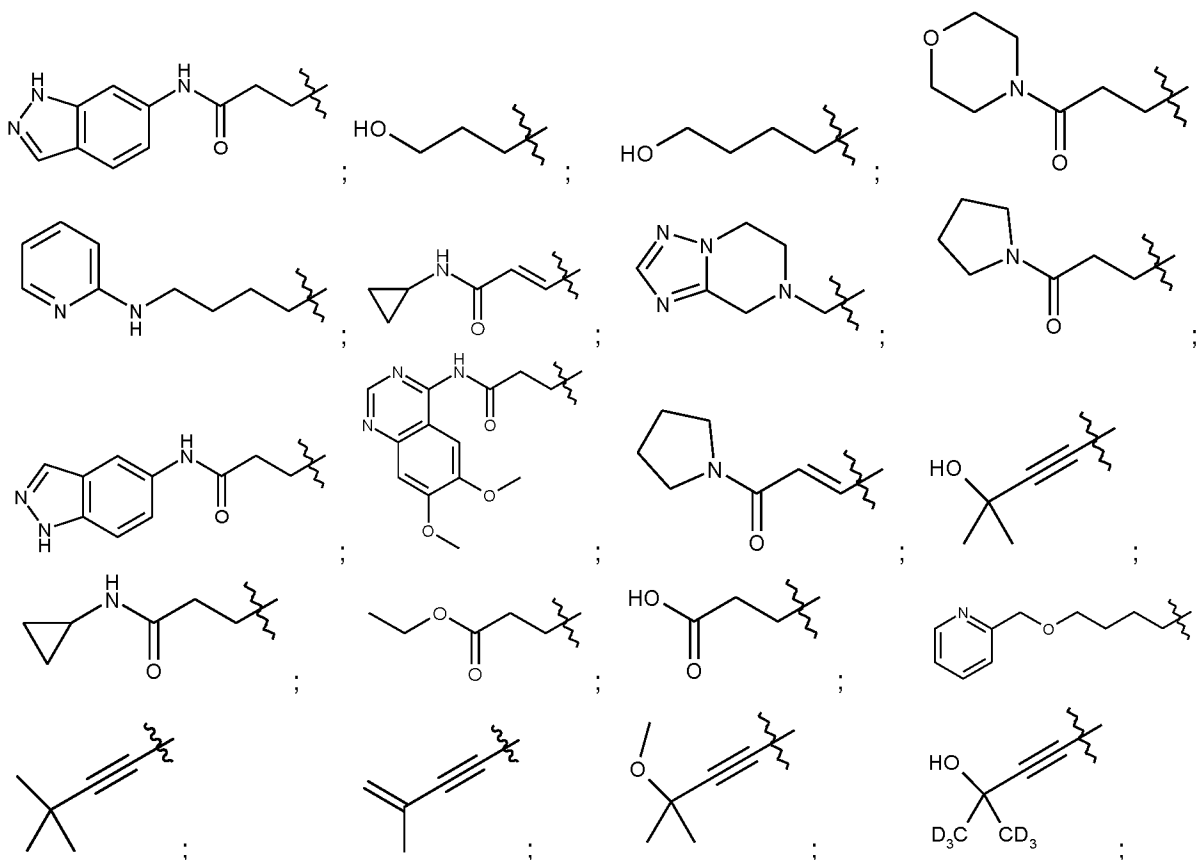
метил, і кільце В являє собою

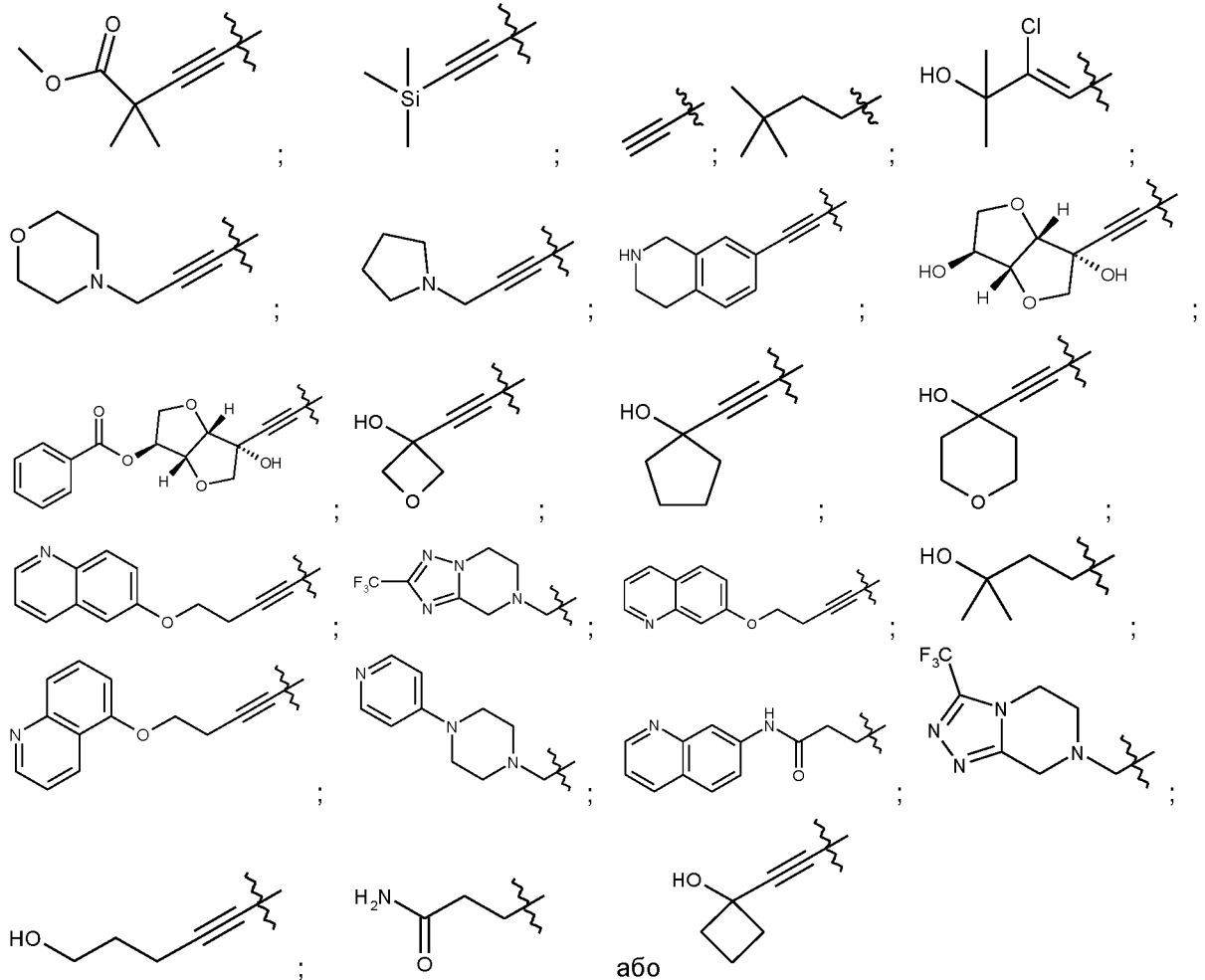
або



R¹ може бути розташований при будь-якому(-их) додатному(-их) атомі(-ах) вуглецю фенольного кільця А, наприклад, у положенні 1, 2, 3 або 4, як показано у формулі I. Ілюстративні групи R¹ є наступними:

15





Ілюстративні види сполук представлені в даному документі.

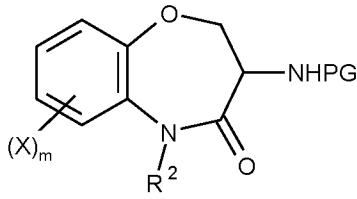
У даному документі також розкриті варіанти здійснення фармацевтичної композиції, що містить сполуку (або сполуки) відповідно до будь-якої з формул та/або різновиди, розкриті в даному документі (або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, N-оксид, таутомер, гідрат, сольват, ізоотоп або проліки на її основі), і щонайменше один додатковий активний та/або неактивний засіб, такий як наповнювач, терапевтичний засіб, ад'ювант або їх комбінації.

У даному документі також розкриті варіанти здійснення способу застосування розкритих сполук. Один такий варіант здійснення передбачає приведення в контакт протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), зі сполукою згідно з будь-якою з формул та/або різновидами, розкритими в даному документі (або її фармацевтично прийнятною сіллю, стереоізомером, N-оксидом, таутомером, гідратом, сольватом, ізоотопом або проліками на її основі), або з варіантом здійснення фармацевтичної композиції, описаним у даному документі. Приведення в контакт може відбуватися *ex vivo* або *in vivo*.

Також розкритий спосіб лікування захворювання у суб'єкта, який передбачає введення суб'єкту (i) терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою з формул та/або різновидів, розкритих у даному документі (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, N-оксиду, таутомеру, гідрату, сольвату, ізоотопу або проліків на її основі); та/або (ii) терапевтично ефективної кількості варіанта здійснення фармацевтичної композиції, описаного у даному документі; при цьому суб'єкт має захворювання, яке характеризується участю протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), або у нього підозрюється його наявність чи розвиток.

Також описані варіанти здійснення способу одержання варіантів здійснення сполуки, розкритої в даному документі. У деяких варіантах здійснення спосіб може включати забезпечення реакції сполучення вихідного матеріалу, що характеризується формулою А, із реагентом, що містить R¹, шляхом об'єднання вихідного матеріалу та реагенту, що містить R¹, при цьому R¹ містить групу лінкер-R⁶, із каталізатором на основі перехідного металу, основою та розчинником з утворенням функціоналізованого продукту; видалення захисної групи з

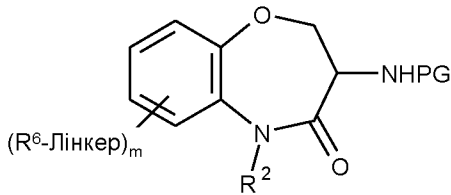
аміногрупи функціоналізованого продукту з одержанням аміносполуки й утворення амідного зв'язку між аміносполукою й учасником реакції сполучення, що містить кислотну групу, з одержанням сполуки, що містить амідну групу; при цьому формула А являє собою



5

формула А;

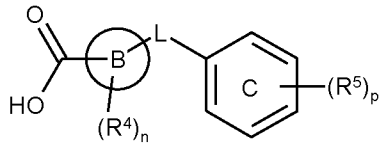
функціоналізований продукт характеризується структурою, що відповідає формулі В



10

формула В;

та учасник реакції сполучення, що містить кислотну групу, характеризується структурою, що відповідає формулі С,



15

формула С;

і при цьому

X являє собою галоген або трифлат;

PG являє собою захисну групу для аміногрупи;

і кожне з кільця В, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n і p є таким, як вказано для будь-якого одного або декількох із вищевказаних варіантів здійснення сполуки.

20

Вищевикладені й інші об'єкти та ознаки даного винаходу стануть більш очевидними з нижченаведеного докладного опису.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

I. Огляд термінів

25

Наступні пояснення термінів та способів наведені для ліпшого опису даного винаходу і для забезпечення фахівцям у даній галузі техніки вказівок щодо практичного здійснення даного винаходу. Форми однини стосуються одного або більше від одного, якщо з контексту явно не випливає інше. Термін "або" стосується одного елемента з визначених альтернативних елементів або комбінації двох або більше елементів, якщо з контексту явно не випливає інше. Використовуваний у даному документі термін "містить" означає "включає". Відповідно, "такий, що містить А або В" означає "такий, що включає А, В або А і В" без виключення додаткових елементів. Усі літературні джерела, у тому числі патенти та заявки на патенти, які цитуються в даному документі, включені за допомогою посилання.

30

Якщо не вказане інше, усі числа, що виражають кількості компонентів, значення молекулярної маси, процентного вмісту, температури, часу тощо, які використовуються в описі або формулі винаходу, слід розуміти як такі, що модифікуються терміном "приблизно". Відповідно, якщо неявно або явно не вказано інше, викладені чисельні параметри являють собою наближені величини, які можуть залежати від необхідних властивостей, що визначаються, та/або меж виявлення у стандартних тестових умовах/способах. У випадку безпосередньо і явно розрізняваних варіантів здійснення із обговорюваного рівня техніки числа із варіантів здійснення не являють собою наближені величини, якщо прямо не вказане слово "приблизно".

35

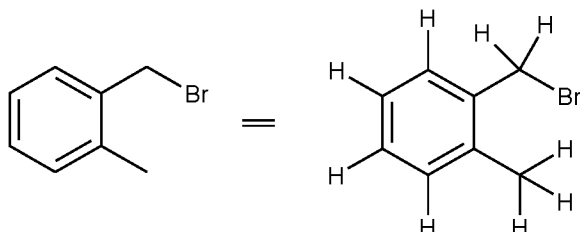
40

Якщо не вказане інше, усі технічні та наукові терміни, використовувані в даному документі, мають те ж саме значення, яке зазвичай розуміє фахівець у тій галузі техніки, до якої належить

даний винахід. Хоча в практичному здійсненні або випробуванні даного винаходу можна застосовувати способи та матеріали, аналогічні або еквівалентні до тих, що описані в даному документі, придатні способи та матеріали описані нижче. Матеріали, способи та приклади є

5 Якщо зображуються або описуються хімічні структури, якщо явно не визначене інше, то передбачається, що при всіх атомах вуглецю міститься атом водню, так що валентність кожного атома вуглецю дорівнює чотирьом. Наприклад, у структурі, показаній зліва на схемі нижче, передбачається наявність дев'яти атомів водню. У структурі, показаній справа, зображені дев'ять атомів водню.

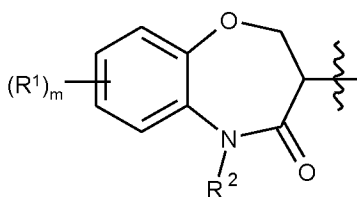
10



Іноді конкретний атом у структурі описується в текстовій формулі як такий, що має атом водню або атоми водню, наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що вищезгадані описові методики загальноприйняті в різних галузях хімії для забезпечення стислості та простоти опису органічних структур.

15

Якщо група R зображена як "плаваюча" у кільцевій системі, як, наприклад, R^1 у групі:

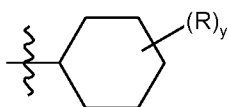


20

тоді, якщо не вказано інше, замісник R (наприклад, R^1 вище) може знаходитися при будь-якому атомі конденсованої біциклічної кільцевої системи, за винятком атома, що несе зв'язок із символом "~~~~", за умови, що утворюється стабільна структура.

Якщо група R зображена як така, що існує в кільцевій системі, яка містить насичені атоми вуглецю, як, наприклад, у формулі:

25



де в цьому прикладі у може становити більше ніж один, і якщо припустити, що кожний з них заміняє зображений, передбачуваний або прямо визначений у даному документі водень при кільці; тоді, якщо не вказано інше, дві R можуть знаходитися при одному атомі вуглецю. Простим прикладом є випадок, коли R являє собою метильну групу. Зображена структура може існувати у вигляді гемінального диметилу при атомі вуглецю зображеного кільця ("кільцевий" вуглець). В іншому прикладі дві R при одному атомі вуглецю, разом з таким атомом вуглецю, можуть бути включені в кільце з утворенням у такий спосіб структури спіроциклічного кільця ("спіроциклічна" група).

30

Використовуваний у даному документі термін "заміщений" стосується всіх наступних модифікаторів у терміні, наприклад, у терміні "заміщений арил- C_{1-8} алкіл" заміщення може бути наявним у частині " C_{1-8} алкіл", частині "арил" або в обох частинах арил- C_{1-8} алкільної групи.

40

Термін "заміщений", коли його використовують для модифікації вказаних групи або фрагмента, означає, що щонайменше один, а можливо два або більше атомів водню вказаних групи або фрагмента незалежно замінені однаковими або різними групами-замісниками, визначеними після цього. У конкретному варіанті здійснення група, фрагмент або замісник можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо вони прямо не визначені як "незаміщені" або "заміщені". Відповідно, будь-яка з указаних у даному документі груп може бути незаміщеною

45

або заміщеною, якщо в контексті не вказано інше, або конкретна структурна формула виключає заміщення. У конкретних варіантах здійснення замісник може бути або не бути явно визначений як заміщений, але він все одно вважається необов'язково заміщеним. Наприклад, "аліфатичний" або "циклічний" фрагмент може бути незаміщеним або заміщеним, але

5 "незаміщений аліфатичний" або "незаміщений циклічний" є незаміщеним.

"Замісники" або "групи-замісники" для заміщення одного або декількох атомів водню при насичених атомах вуглецю у вказаній групі або фрагменті можуть являти собою, якщо не вказано інше, $-R^{60}$, галоген, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, галогеналкіл, пергалогеналкіл, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ і $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60} являє собою C_{1-10} -аліфатичну, гетероаліфатичну або циклоаліфатичну групу, звичай C_{1-6} -аліфатичну, частіше C_{1-6} -алкіл, причому R^{60} необов'язково може бути заміщеною; кожна R^{70} незалежно для кожного випадку являє собою водень або R^{60} ; кожна R^{80} незалежно для кожного випадку являє собою R^{70} , або альтернативно дві групи R^{80} , взяті разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членну гетероциклоаліфатичну групу, яка необов'язково містить від 1 до 4 однакових або різних додаткових гетероатомів, вибраних із O, N та S, серед яких N необов'язково має заміщення R^{70} , таке як H або C_{1-3} -алкіл-заміщення; і кожний M^+ являє собою протиіон із сумарним одиничним позитивним зарядом. Кожний M^+ незалежно для кожного випадку являє собою, наприклад, іон лужного металу, такий як K^+ , Na^+ , Li^+ ; іон амонію, такий як $+N(R^{60})_4$; протонований іон амінокислоти, такий як іон лізину або іон аргініну; або іон лужноземельного металу, такий як $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ або $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (нижній індекс "0,5" означає, наприклад, що один із протиіонів для даних двовалентних іонів лужноземельних металів може являти собою іонізовану форму сполуки за даним винаходом, а інший – типовий протиіон, такий як хлорид, або дві іонізовані сполуки можуть відігравати роль протиіонів для таких двовалентних іонів лужноземельних металів, або двічі іонізована сполука може відігравати роль протиіону для таких двовалентних іонів лужноземельних металів). Як конкретні приклади $-N(R^{80})_2$ включає $-NH_2$, $-NH$ -алкіл, $-NH$ -піролідін-3-іл, N -піролідиніл, N -піперазиніл, $4N$ -метилпіперазин-1-іл, N -морфолініл тощо. Будь-які два атоми водню при одному атомі вуглецю також можуть бути замінені, наприклад, на $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ або $=S$.

Групи-замісники для заміни атомів водню при ненасичених атомах вуглецю в групах, що містять ненасичені атоми вуглецю, являють собою, якщо не вказане інше, $-R^{60}$, галоген, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкіл, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ та $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60} , R^{70} , R^{80} і M^+ є такими, як визначено раніше. У незалежному варіанті здійснення замісники не являють собою $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ або $-S^-M^+$.

Групи-замісники для заміни атомів водню при атомах азоту в групах, що містять такі атоми азоту, являють собою, якщо не вказано інше, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкіл, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ та $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, де R^{60} , R^{70} , R^{80} та M^+ визначені раніше.

В одному варіанті здійснення група, яка є заміщеною, містить від щонайменше одного замісника до можливої для конкретного фрагмента кількості замісників, наприклад, 1 замісник, 2 замісники, 3 замісники або 4 замісники.

Крім того, у варіантах здійснення, де група або фрагмент заміщені заміщеним замісником, включення таких заміщених замісників обмежене до трьох, у такий спосіб запобігають утворенню полімерів. Отже, у групі або фрагменті, що включають першу групу, яка є замісником для другої групи, що сама по собі є замісником для третьої групи, приєднаної до вихідної структури, перша (крайня) група може бути заміщена лише незаміщеними замісниками. Наприклад, у групі, що включає $-(арил-1)-(арил-2)-(арил-3)$, арил-3 може бути заміщений лише замісниками, які самі по собі не заміщені.

Будь-яка група або фрагмент, визначені в даному документі, можуть бути зв'язані з будь-якою іншою частиною розкритої структури, такою як вихідна або основна структура, як буде

зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, наприклад, з урахуванням правил валентності, під час порівняння з ілюстративними елементами та/або з урахуванням реакційної здатності функціональних груп, якщо здатність групи або фрагмента утворювати зв'язок з іншою частиною структури явно не вказана або не передбачена контекстом.

5 "Ацил" означає групу $-C(O)R$, де R являє собою H, аліфатичну, гетероаліфатичну або ароматичну групу (включаючи як арил, так і гетероарил). Ілюстративні ацильні фрагменти включають без обмеження $-C(O)H$, $-C(O)$ алкіл, $-C(O)C_{1-6}$ алкіл, $-C(O)C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C(O)$ циклоалкіл, $-C(O)$ алкеніл, $-C(O)$ циклоалкеніл, $-C(O)$ арил, $-C(O)$ гетероарил або $-C(O)$ гетероцикліл. Конкретні приклади включають $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$ або $-C(O)$ -циклопропіл.

10 "Аліфатична група" стосується групи або фрагмента переважно на основі вуглеводнів. Аліфатичні група або фрагмент можуть являти собою ациклічну, у тому числі алкілну, алкенільну або алкінілну групи (а також алкіленову, алкеніленову або алкініленову групи), їхні циклічні різновиди, такі як циклоаліфатичні групи або фрагменти, у тому числі циклоалкіл, циклоалкеніл або циклоалкініл, а також форми з прямим та розгалуженим ланцюгом, а також усі стереоізомери та позиційні ізомери. Якщо прямо не визначено інше, аліфатична група містить від одного до двадцяти п'яти атомів вуглецю (C_{1-25}); наприклад, від одного до п'ятнадцяти (C_{1-15}), від одного до десяти (C_{1-10}), від одного до шести (C_{1-6}) або від одного до чотирьох атомів вуглецю (C_{1-4}) для ациклічних аліфатичних групи або фрагмента, або від трьох до п'ятнадцяти (C_{3-15}), від трьох до десяти (C_{3-10}), від трьох до шести (C_{3-6}) або від трьох до чотирьох атомів вуглецю (C_{3-4}) для циклоаліфатичних групи або фрагмента. Аліфатична група може бути заміщеною або незаміщеною, якщо прямо не вказана "незаміщена аліфатична" або "заміщена аліфатична" група. Аліфатична група може бути заміщена одним або декількома замісниками (не більше ніж двома замісниками на кожний метиленовий атом вуглецю в аліфатичному ланцюзі, або не більше ніж одним замісником на кожний атом вуглецю з подвійним зв'язком $-C=C-$ в аліфатичному ланцюгу, або не більше ніж одним замісником на атом вуглецю кінцевої метинової групи).

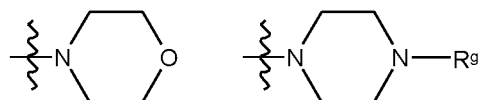
20 "Нижча аліфатична група" означає аліфатичну групу, що містить від одного до десяти атомів вуглецю (C_{1-10}), наприклад, від одного до шести (C_{1-6}) або від одного до чотирьох атомів вуглецю (C_{1-4}); або від трьох до десяти (C_{3-10}), наприклад, від трьох до шести атомів вуглецю (C_{3-6}) для нижчої циклоаліфатичної групи.

25 "Алкокси" означає групу $-OR$, де R являє собою заміщену чи незаміщену алкілну або заміщену чи незаміщену циклоалкілну групу. У певних прикладах R являє собою C_{1-6} алкілну групу або C_{3-6} циклоалкілну групу. Метокси ($-OCH_3$) та етокси ($-OCH_2CH_3$) являють собою ілюстративні алкоксигрупи. У заміщених алкокси R являє собою заміщений алкіл або заміщений циклоалкіл, приклади якого в розкритих у даному документі сполуках включають галогеналкоксигрупи, такі як $-OCF_2H$.

30 "Алкоксиалкіл" означає групу $-алкіл-OR$, де R являє собою заміщену чи незаміщену алкілну або заміщену чи незаміщену циклоалкілну групу; $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ являє собою ілюстративну алкоксиалкілну групу.

35 "Алкіл" означає групу залишку насиченого аліфатичного алкану, що містить від 1 до щонайменше 25 (C_{1-25}) атомів вуглецю, частіше від 1 до 10 (C_{1-10}) атомів вуглецю, як, наприклад, від 1 до 6 (C_{1-6}) атомів вуглецю. Алкільний фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним. Даний термін включає як приклад групи залишків лінійних та розгалужених алканів, 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-бутил ($-C(CH_3)_3$), н-пентил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) та неопентил ($-CH_2C(CH_3)_3$).

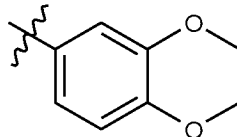
40 "Аміно" означає групу $-NH_2$, $-NHR$ або $-NRR$, де кожний R незалежно вибраний із H, аліфатичної групи, гетероаліфатичної групи, ароматичної групи, у тому числі як арилу, так і гетероарилу, або гетероциклоаліфатичної групи, або дві групи R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце. Приклади таких гетероциклічних кілець включають такі, де дві групи R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце $-(CH_2)_{2-5}-$, що необов'язково переривається однією або двома групами, що містять гетероатом,



45 такими як $-O-$ або $-N(R^9)$, як, наприклад, у групах являє собою R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ або $-C(O)N(R^{80})_2$.

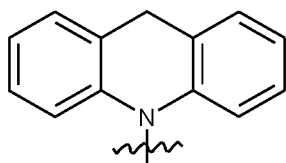
50 "Амід" означає групу $-N(R)$ ацил, де R являє собою водень, гетероаліфатичну групу або аліфатичну групу, таку як алкіл, зокрема C_{1-6} алкіл.

"Ароматична група" означає циклічні групи або фрагмент зі спряженими подвійними зв'язками, з 5-15 атомами у кільці, якщо не вказано інше, що містять одне кільце (наприклад, феніл, піридиніл або піразоліл) або декілька конденсованих кілець, з яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, нафтил, індоліл або піразолопіридиніл), тобто щонайменше одне кільце і необов'язково декілька конденсованих кілець мають безперервну делокалізовану π -електронну систему. Зазвичай кількість позаплощинних π -електронів відповідає правилу Хюккеля ($4n+2$). Точка приєднання до вихідної структури зазвичай знаходиться в ароматичній



частині конденсованої кільцевої системи. Наприклад,

Однак у деяких прикладах контекст або пряме розкриття можуть указувати на те, що точка приєднання знаходиться в неароматичній частині конденсованої кільцевої системи. Наприклад,



. Ароматичні групи або фрагменти можуть містити лише атоми вуглецю в кільці, наприклад, являти собою арильні групи або фрагменти, або вони можуть містити один або декілька атомів вуглецю в кільці та один або декілька гетероатомів у кільці, що містять неподілену пару електронів (наприклад, S, O, N, P або Si), наприклад, являти собою гетероарильні групи або фрагменти. Якщо не визначено інше, ароматична група може бути заміщеною або незаміщеною.

"Арил" означає ароматичну карбоциклічну групу з 6-15 атомами вуглецю, якщо не вказано інше, що містить одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець, з яких щонайменше одне кільце є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, бензодіоксол тощо). Якщо будь-яка частина ароматичного кільця містить гетероатом, то група являє собою гетероарил, а не арил. Арильні групи можуть бути, наприклад, моноциклічними, біциклічними, трициклічними або тетрациклічними. Якщо не визначено інше, арильна група може бути заміщеною або незаміщеною.

"Араліфатична група" означає арильну групу, приєднану до вихідної структури за допомогою аліфатичного фрагмента. Араліфатична група включає аралкільні або аралалкільні групи, такі як бензил та фенілетил.

"Карбоксил" означає $-\text{CO}_2\text{H}$.

"Карбоксамід" означає $-\text{C}(\text{O})\text{аміно}$.

"Естер карбонової кислоти" або "карбоксиестер" означає групу $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, де R являє собою аліфатичну групу, гетероаліфатичну групу або ароматичну групу (у тому числі як арил, так і гетероарил).

"Карбоксилат" означає $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ або його солі.

"Ціано" означає групу $-\text{CN}$.

"Циклоаліфатична група" означає циклічну аліфатичну групу, що має одне кільце (наприклад, циклогексил) або декілька кілець, наприклад, у конденсованій, містковій або спіроциклічній системі, при цьому кільце або щонайменше одне з кілець у системі є аліфатичним. Зазвичай точка приєднання до вихідної структури знаходиться в аліфатичній частині багатокільцевої системи. Циклоаліфатична група включає насичені та ненасичені системи, у тому числі циклоалкіл, циклоалкеніл та циклоалкініл. Циклоаліфатична група може містити від трьох до двадцяти п'яти атомів вуглецю; наприклад, від трьох до п'ятнадцяти, від трьох до десяти або від трьох до шести атомів вуглецю. Якщо не визначено інше, циклоаліфатична група може бути заміщеною або незаміщеною. Ілюстративні циклоаліфатичні групи включають без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл або циклогексеніл.

"Галогено", "галогенід" або "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

"Галогеналкіл" означає алкільний фрагмент, заміщений одним або декількома атомами галогену. Ілюстративні галогеналкільні фрагменти включають $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ та $-\text{CF}_3$.

"Гетероаліфатичний" означає аліфатичні сполуки або групи, що містять щонайменше один гетероатом та щонайменше один атом вуглецю, тобто щонайменше один атом вуглецю від аліфатичних сполуки або групи, що містять щонайменше два атоми вуглецю, які були замінені на атом, що має щонайменше одну неподілену пару електронів, зазвичай на атом азоту, кисню,

фосфору, кремнію або сірки. Гетероаліфатичні сполуки або групи можуть бути заміщеними або незаміщеними, розгалуженими або нерозгалуженими, хіральними або ахіральними та/або ациклічними або циклічними, такими як гетероциклоаліфатична група.

5 "Гетероарил" означає ароматичні групи або фрагмент, що містять, якщо не вказано інше, від 5 до 15 атомів у кільці, що включають щонайменше один атом вуглецю та щонайменше один гетероатом, такий як N, S, O, P або Si. Гетероарильні групи або фрагмент можуть містити одне кільце (наприклад, піридиніл, піримідиніл або піразоліл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, індоліл, бензопіразоліл або піразолопіридиніл). Гетероарильні групи або фрагмент можуть бути, наприклад, моноциклічними, біциклічними, трициклічними або тетрациклічними. 10 Якщо не визначено інше, гетероарильні групи або фрагмент можуть бути заміщеними або незаміщеними.

"Гетероцикліл", "гетероцикло" та "гетероцикл" означають як ароматичні, так і неароматичні кільцеві системи і більш конкретно означають стабільний фрагмент у вигляді тричленного-п'ятнадцятичленного кільця, що містить щонайменше один атом вуглецю, зазвичай декілька атомів вуглецю, та щонайменше один гетероатом, наприклад, від одного до п'яти гетероатомів. Гетероатом(-и) може(-уть) являти собою атомом(-и) азоту, фосфору, кисню, кремнію або сірки. Гетероциклільний фрагмент може являти собою моноциклічний фрагмент або може містити декілька кілець, як, наприклад, у біциклічній або трициклічній кільцевій системі, за умови, що щонайменше одне з кілець містить гетероатом. Такий фрагмент із декількома кільцями може 20 включати конденсовані або місткові кільцеві системи, а також спіроциклічні системи; при цьому будь-які атоми азоту, фосфору, вуглецю, кремнію або сірки в гетероциклільному фрагменті можуть бути необов'язково окиснені до різних ступенів окиснення. Для зручності передбачається, що атоми азоту, зокрема, але не виключно такі, що визначені як атоми азоту, які знаходяться в ароматичному кільці, включають їхню відповідну N-оксидну форму, навіть якщо вона явно не визначена як така в конкретному прикладі. Отже, для сполуки, що містить, наприклад, піридинільне кільце, відповідний піридиніл-N-оксид включений як інша сполука за даним винаходом, якщо це не виключено прямо або не виключено контекстом. Крім того, атоми азоту, які знаходяться у кільці, можуть бути необов'язково кватернізовані. Гетероцикл включає гетероарильні фрагменти та гетероаліциклільні або гетероциклоаліфатичні фрагменти, що 30 являють собою гетероциклільні кільця, які є частково або повністю насиченими. Приклади гетероциклільних груп включають без обмеження азетидиніл, оксетаніл, акридиніл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, карбазоліл, цинолініл, діоксоланіл, індолізиніл, нафтиридиніл, пергідроазепініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетразоіл, 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, оксазолідиніл, триазоліл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, дізабіциклогептан, дізапан, діазепін, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієліл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, діоксафосфоланіл та оксадіазоліл. 40

45 "Гідроксил" означає групу $-\text{OH}$.

"Нітро" означає групу $-\text{NO}_2$.

"Фосфат" означає групу $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, де кожний $-\text{OR}'$ незалежно являє собою $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -аліфатичну групу, таку як $-\text{O}$ -алкіл або $-\text{O}$ -циклоалкіл; $-\text{O}$ -ароматичну групу, у тому числі як $-\text{O}$ -арил, так і $-\text{O}$ -гетероарил, $-\text{O}$ -аралкіл; або $-\text{OR}'$ являє собою $-\text{O}-\text{M}^+$, де M^+ являє собою протиіон з одиничним позитивним зарядом. Кожний M^+ може являти собою іон лужного металу, такий як K^+ , Na^+ , Li^+ ; іон амонію, такий як $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, де R'' являє собою H, аліфатичну, гетероаліфатичну або ароматичну групу (у тому числі як арил, так і гетероарил); або іон лужноземельного металу, такий як $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ або $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$. Фосфонооксиалкіл означає групу $-\text{алкілфосфату}$, таку як, наприклад, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, або його сіль, таку як $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{Na}^+)_2$, і 55 (((діалкоксифосфорил)окси)алкіл) означає діалкіловий естер фосфонооксиалкільної групи, такий як, наприклад, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$.

"Фосфонат" означає групу $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, де кожний $-\text{OR}'$ незалежно являє собою $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -аліфатичну групу, таку як $-\text{O}$ -алкіл або $-\text{O}$ -циклоалкіл; $-\text{O}$ -ароматичну групу, у тому числі як $-\text{O}$ -арил, так і $-\text{O}$ -гетероарил, або $-\text{O}$ -аралкіл; або $-\text{OR}'$ являє собою $-\text{O}-\text{M}^+$, а M^+ являє собою протиіон з одиничним позитивним зарядом. Кожний M^+ являє собою позитивно заряджений 60

протион і може являти собою, наприклад, іон лужного металу, такий як K^+ , Na^+ , Li^+ ; іон амонію, такий як $+N(R'')_4$, де R'' являє собою H, аліфатичну, гетероаліфатичну або ароматичну групу (у тому числі як арил, так і гетероарил); або іон лужноземельного металу, такий як $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ або $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Фосфоноалкіл означає групу –алкілфосфонату, таку як, наприклад, $-CH_2P(O)(OH)_2$ або $-CH_2P(O)(O^-Na^+)_2$, а ((діалкоксифосфорил)алкіл) означає діалкіловий естер фосфоноалкільної групи, такий як, наприклад, $-CH_2P(O)(O\text{-трет-бутил})_2$.

"Пацієнт" або "суб'єкт" може загалом означати будь-яку живу істоту, але частіше означає ссавців та інших тварин, зокрема людей. Отже, розкриті способи є застосовними як у терапії людини, так і у ветеринарії.

"Фармацевтично прийнятний наповнювач" означає речовину, відмінну від активного інгредієнта, яку включають у композицію, що містить активний інгредієнт. Використовуваний у даному документі наповнювач може бути включений у частинки фармацевтичної композиції, або він може бути фізично змішаний із частинками фармацевтичної композиції. Наповнювач можна застосовувати, наприклад, для розбавлення активного засобу та/або для модифікації властивостей фармацевтичної композиції. Наповнювачі можуть включати без обмеження антиадгезиви, зв'язувальні речовини, речовини для нанесення покриття, розчинні в кишечнику покриття, розпушувачі, ароматизатори, підсолоджувачі, барвники, змашувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, сорбенти, консерванти, носії або середовища-носії. Наповнювачі можуть являти собою різновиди крохмалю та різновиди модифікованого крохмалю, целюлозу та похідні целюлози, сахариди та їхні похідні, такі як дисахариди, полісахариди та цукрові спирти, білок, синтетичні полімери, зшиті полімери, антиоксиданти, амінокислоти або консерванти. Ілюстративні наповнювачі включають без обмеження стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарин рослинного походження, сахарозу, лактозу, різновиди крохмалю, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, ксиліт, сорбіт, мальтит, желатин, полівінілпіролідон (PVP), поліетиленгліколь (PEG), сукцинат токоферилполіетиленгліколю 1000 (також відомий як вітамін E-TPGS або TPGS), карбоксиметилцелюлозу, дипальмітоїлфосфатидилхолін (DPPC), вітамін A, вітамін E, вітамін C, ретинілпальмітат, селен, цистеїн, метіонін, лимонну кислоту, цитрат натрію, метилпарабен, пропілпарабен, цукор, діоксид кремнію, тальк, карбонат магнію, крохмальгліколят натрію, тартазин, аспартам, бензалконію хлорид, кунжутну олію, пропілгалат, метабісульфіт натрію або ланолін.

"Ад'ювант" являє собою компонент, який модифікує ефект інших засобів, зазвичай активного інгредієнта. Ад'юванти найчастіше являють собою фармакологічні та/або імунологічні засоби. Ад'ювант може модифікувати ефект активного інгредієнта шляхом посилення імунної відповіді. Ад'ювант може також діяти як стабілізуювальний засіб для складу. Ілюстративні ад'юванти включають без обмеження гідроксид алюмінію, галуни, фосфат алюмінію, убиті бактерії, сквален, детергенти, цитокіни, парафінове масло та комбіновані ад'юванти, такі як повний ад'ювант Фрейнда або неповний ад'ювант Фрейнда.

"Фармацевтично прийнятний носій" означає наповнювач, який являє собою носій або середовище-носій, такий як засіб, що сприяє суспендуванню, засіб, що сприяє солюбілізації, або засіб, що сприяє одержанню аерозолів. У Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), що є включеним у даний документ за допомогою посилання, описуються ілюстративні композиції та склади, які є придатними для фармацевтичної доставки однієї або декількох із терапевтичних композицій та додаткових фармацевтичних засобів.

Загалом природа носія буде залежати від конкретного використовуваного способу введення. Наприклад, склади для парентерального введення зазвичай передбачають ін'єкційні текучі середовища, які включають фармацевтично та фізіологічно прийнятні текучі середовища, такі як вода, фізіологічний розчин, збалансовані сольові розчини, водний розчин декстрози, гліцерин тощо як середовище-носій. У деяких прикладах фармацевтично прийнятний носій може бути стерильним, щоб він був придатним для введення суб'єкту (наприклад, шляхом парентеральної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції). Окрім біологічно нейтральних носіїв фармацевтичні композиції, що підлягають введенню, можуть містити незначні кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як змочувальні або емульгуювальні засоби, консерванти, буферні засоби, що регулюють рН, тощо, наприклад, ацетат натрію або сорбітанмонолаурат.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає фармацевтично прийнятні солі сполуки, одержані із низки органічних і неорганічних протионів, які відомі фахівцю у даній галузі техніки та включають лише як приклад натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній тощо; і у разі, якщо молекула містить основну функціональну групу, – солі органічних або неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат тощо.

"Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти" являють собою підгрупу "фармацевтично прийнятних солей", які зберігають біологічну ефективність вільних основ, хоча вони утворені з кислотними компонентами. Зокрема, розкриті сполуки утворюють солі з низкою фармацевтично прийнятних кислот, у тому числі без обмеження з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо, а також з органічними кислотами, такими як амінокислоти, мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, бензолсульфонова кислота, ізетіонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, ксинафоева кислота тощо. "Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи" являють собою підгрупу "фармацевтично прийнятних солей", які одержані з неорганічних основ, таких як солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію тощо. Ілюстративні солі являють собою солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають без обмеження солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, у тому числі заміщених амінів, що зустрічаються в природі, циклічних амінів та катіонообмінних смол, таких як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, трис(гідроксиметил)амінометан (Трис), етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінові смоли тощо. Ілюстративні органічні основи являють собою ізопропіламін, діетиламін, трис(гідроксиметил)амінометан (Трис), етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін та кофеїн (див., наприклад, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, який включений у даний документ за допомогою посилання). У конкретних розкритих варіантах здійснення сполуки можуть являти собою формиат, трифторацетат, гідрохлорид або натрієву сіль.

"Ефективна кількість" щодо 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 "ефективна кількість" являє собою кількість, достатню для інгібування RIP1; для того, щоб викликати бажану біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, у суб'єкта або пацієнта; для лікування вказаного порушення або захворювання; для полегшення або усунення одного або декількох його симптомів та/або для попередження виникнення захворювання або порушення. Кількість сполуки, яка складає "ефективну кількість", може варіюватися залежно від сполуки, бажаного результату, хворобливого стану та його важкості, ваги, віку та статі пацієнта, який підлягає лікуванню, тощо, як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки.

"Проліки" означають сполуки, які перетворюються *in vivo* з одержанням біологічно активної сполуки або сполуки, яка є більш біологічно активною, ніж вихідна сполука. Перетворення *in vivo* може відбуватися, наприклад, шляхом гідролізу або ферментативного перетворення. Типові приклади фрагментів-проліків включають без обмеження естерні та амідні форми сполуки, активна форма якої містить фрагмент карбонової кислоти. Приклади фармацевтично прийнятних естерів сполук за даним винаходом включають без обмеження естери, утворені фосфатними групами та карбоновими кислотами, такі як аліфатичні естери, зокрема алкілові естери (наприклад, C₁₋₆алкілові естери). Інші фрагменти-проліки включають естери фосфорної кислоти, такі як -CH₂-O-P(O)(OR')₂ або його сіль, де R' являє собою H або C₁₋₆алкіл. Прийнятні естери також включають циклоалкілові естери та арилалкілові естери, такі як без обмеження бензілові. Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполук за даним винаходом включають без обмеження первинні аміді, а також вторинні та третинні алкіламіди (наприклад, що містять від приблизно одного до приблизно шести атомів вуглецю). Аміді та естери розкритих ілюстративних варіантів здійснення сполук згідно із даним винаходом можна одержати згідно із традиційними способами. Докладне обговорення проліків представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14, 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 у даний документ за допомогою посилання для всіх цілей.

"Сольват" означає комплекс, утворений шляхом об'єднання молекул розчинника з молекулами або іонами розчиненої речовини. Розчинник може бути органічним розчинником, неорганічним розчинником або сумішшю обох з них. Ілюстративні розчинники включають без обмеження спирти, такі як метанол, етанол, пропанол; аміді, такі як N,N-діаліфатичні аміді, наприклад, N,N-диметилформамід; тетрагідрофуран; алкілсульфоксиди, такі як

диметилсульфоксид; воду та їх комбінації. Сполуки, описані в даному документі, можуть існувати як у несольватованій, так і у сольватованій формах під час об'єднання з розчинниками незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними або ні, такими як вода, етанол тощо. Сольватовані форми розкритих у даному документі сполук знаходяться у межах обсягу

5

варіантів здійснення, розкритих у даному документі.
"Сульфонамід" означає групу або фрагмент $-SO_2$ аміно або $-N(R)$ сульфоніл, де R являє собою H, аліфатичну, гетероаліфатичну або ароматичну групу (у тому числі як арил, так і гетероарил).

10

"Сульфаніл" означає групу $-SH$, $-S$ -аліфатичну, $-S$ -гетероаліфатичну, $-S$ -ароматичну групу (у тому числі як $-S$ -арил, так і $-S$ -гетероарил).

"Сульфініл" означає групу або фрагмент $-S(O)H$, $-S(O)$ аліфатичну, $-S(O)$ гетероаліфатичну або $-S(O)$ ароматичну групи (у тому числі як $-S(O)$ арил, так і $-S(O)$ гетероарил).

"Сульфоніл" означає $-SO_2H$, $-SO_2$ аліфатичну, $-SO_2$ гетероаліфатичну, $-SO_2$ ароматичну групу (у тому числі як $-SO_2$ арил, так і $-SO_2$ гетероарил).

15

Використовуване у даному документі "здійснення лікування" або "лікування" означає лікування захворювання або стану, що становлять інтерес, у пацієнта або суб'єкта, зокрема у людини, яка має захворювання або стан, що становить інтерес, і передбачає як приклад і без обмеження:

20

(i) попередження виникнення захворювання або стану у пацієнта або суб'єкта, зокрема, якщо такий пацієнт або суб'єкт має схильність до даного стану, але йому ще не був поставлений діагноз;

(ii) пригнічення розвитку захворювання або стану, наприклад, затримання або уповільнення його розвитку;

25

(iii) полегшення захворювання або стану, наприклад, зумовлення зменшення симптому або регресію захворювання чи стану або їхніх симптомів; або

(iv) стабілізацію захворювання або стану.

Використовувані у даному документі терміни "захворювання" і "стан" можуть використовуватися взаємозамінно або можуть відрізнятися тим, що конкретні хвороба або стан можуть не мати відомого збудника (внаслідок чого етіологія залишається невизначеною), і тому вони усе ще не визнані як захворювання, а лише як небажаний стан або синдром, у разі яких клініцистами була ідентифікована більш-менш конкретна сукупність симптомів.

30

Вищенаведені визначення і нижченаведені загальні формули не призначені для включення неприпустимих схем заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 групами, що являють собою атоми фтору). Такі неприпустимі схеми заміщення легко розпізнає фахівець у даній галузі техніки.

35

Фахівцю у даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки можуть демонструвати явища таутомерії, конформаційної ізомерії, геометричної ізомерії та/або оптичної ізомерії. Наприклад, певні розкриті сполуки можуть містити один або декілька хіральних центрів та/або подвійних зв'язків і, як наслідок, можуть існувати у вигляді стереоізомерів, таких як ізомери за положенням подвійного зв'язку (тобто геометричні ізомери), енантіомери, діастереомери та їх суміші, такі як рацемічні суміші. Як інший приклад певні розкриті сполуки можуть існувати в декількох таутомерних формах, у тому числі в енольній формі, кетонній формі та у формі їх сумішей. Оскільки різні назви сполук, формули та зображення сполук в описі та формулі винаходу можуть представляти лише одну з можливих таутомерних, конформаційно ізомерних, оптично ізомерних або геометрично ізомерних форм, фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що розкриті сполуки охоплюють будь-які таутомерні, конформаційно ізомерні, оптично ізомерні та/або геометрично ізомерні форми сполук, описаних у даному документі, а також суміші таких різних відмінних ізомерних форм. Суміші різних ізомерних форм, включаючи суміші енантіомерів та/або стереоізомерів, можуть бути розділені для одержання кожного окремого енантіомеру й/або стереоізомеру з використанням методів, відомих фахівцям у даній галузі, зокрема, із перевагами даного винаходу. У випадках обмеженого обертання, наприклад, навколо амідного зв'язку або між двома безпосередньо приєднаними кільцями, такими як піридинільні кільця, біфенільні групи тощо, також можливе існування атропоізомерів, які також конкретно включені у визначення сполук за даним винаходом.

40

45

50

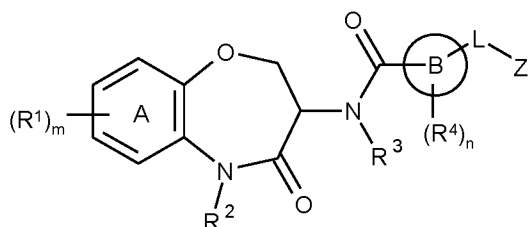
55

У будь-якому з варіантів здійснення будь-який або всі атоми водню, що знаходяться у сполуці або у конкретній групі чи фрагменті сполуки, можуть бути замінені атомами дейтерію або тритію. Отже, перелік алкілу включає дейтерований алкіл, у якому від одного до максимальної кількості наявних атомів водню можуть бути замінені на дейтерій. Наприклад, етил означає як C_2H_5 , так і C_2H_5 , де від 1 до 5 атомів водню замінені на дейтерій, такий як $C_2D_xH_{5-x}$.

II. Активні щодо RIP1 сполуки та фармацевтичні композиції, що містять активні щодо RIP1 сполуки

A. Сполуки

У даному документі розкриті сполуки та фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, які є застосовними для інгібування RIP1 та/або для лікування захворювань та/або станів, асоційованих із RIP1. У деяких варіантах здійснення сполуки є селективними інгібіторами кіназ. Наприклад, ілюстративні сполуки здатні селективно інгібувати RIP1 порівняно з RIP2, RIP3 або як RIP2, так і RIP3. У деяких варіантах здійснення сполука за даним винаходом може характеризуватися структурою, яка відповідає формулі I,



Формула I,

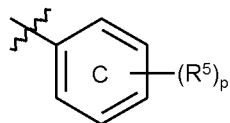
або відповідною їй фармацевтично прийнятною сіллю. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що обсяг розкритих загальних формул охоплює усі стереоізомери, N-оксиди, таутомери, гідрати, сольвати, ізомери та/або проліки сполук, які, втім, мають структурні ознаки, які передбачаються такими формулами.

Із посиланням на формулу I:

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

L являє собою гетероатом або R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D;

Z являє собою C₁₋₁₀аліфатичну групу (таку як C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл або C₃₋



6циклоалкіл) або ;

R¹ являє собою галоген, -C≡CH або групу -лінкер-R⁶, де лінкер являє собою R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D, і R⁶ являє собою R^b, -C(R^f)₃ або -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² і R³ незалежно являють собою R^a;

R⁴ і R⁵ незалежно являють собою R^e;

R^a незалежно для кожного випадку являє собою H або D (за винятком варіантів здійснення, де L являє собою R^a), C₁₋₁₀аліфатичну групу (таку як C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл або C₃₋₆циклоалкіл), C₁₋₁₀галогеналіфатичну групу, C₅₋₁₀ароматичну групу або C₃₋₆гетероциклічну групу;

R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c або -C(O)NR^dR^d;

R^c незалежно для кожного випадку являє собою C₁₋₁₀алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₂₋₁₀алкеніл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₂₋₁₀алкініл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C₅₋₁₀ароматичну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e);

R^d незалежно для кожного випадку являє собою H; C₁₋₆алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆гетероциклічну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e); C₅₋₁₀арил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^b); C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); або дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₉гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений однією або декількома R^e);

R^e незалежно для кожного випадку являє собою галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₅₋₁₀гетероарил або -OR^a; і

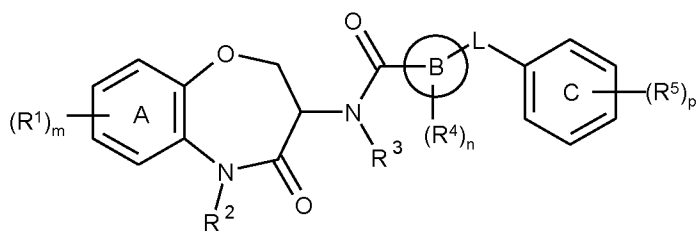
R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a, R^b або R^e, або дві групи R^f разом із зв'язаним із ними атомом вуглецю утворюють C₃₋₆циклоалкільну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C₃₋₁₀гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e);

m дорівнює від 1 до 4, наприклад, 1, 2, 3 або 4, при цьому в конкретних варіантах здійснення дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2; і

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

У деяких варіантах здійснення сполука за даним винаходом може характеризуватися структурою, що відповідає формулі IA



формула IA,

5

або відповідною їй фармацевтично прийнятною сіллю. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що обсяг розкритих загальних формул охоплює усі стереоізомери, N-оксиди, таутомери, гідрати, сольвати, ізотопи та/або проліки сполук, які, втім, мають структурні ознаки, які передбачаються такими формулами.

10

Із посиланням на формулу IA:

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

L являє собою гетероатом або R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D;

R¹ являє собою галоген, -C≡CH або групу -лінкер-R⁶, де лінкер являє собою R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D, і R⁶ являє собою R^b, -C(R^f)₃ або -C(R^f)=C(R^f)₂;

15

R² і R³ незалежно являють собою R^a;

R⁴ і R⁵ незалежно являють собою R^e;

R^a незалежно для кожного випадку являє собою H або D (за винятком варіантів здійснення, де L являє собою R^a), C₁₋₁₀аліфатичну групу (таку як C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл або C₃₋₆циклоалкіл), C₁₋₁₀галогеналіфатичну групу, C₅₋₁₀ароматичну групу або C₃₋₆гетероциклічну групу;

20

R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c або -C(O)NR^dR^d;

R^c незалежно для кожного випадку являє собою C₁₋₁₀алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₂₋₁₀алкеніл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₂₋₁₀алкініл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e), C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e) або C₅₋₁₀ароматичну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e);

25

R^d незалежно для кожного випадку являє собою H; C₁₋₆алкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆циклоалкіл (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); C₃₋₆гетероциклічну групу (яка може бути заміщена 1, 2 або 3 R^e); C₅₋₁₀арил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^b); C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений 1, 2 або 3 R^e); або дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₉гетероциклічну групу (яка може бути заміщена однією або декількома R^e) або C₅₋₁₀гетероарил (який може бути заміщений однією або декількома R^e);

30

R^e незалежно для кожного випадку являє собою галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₅₋₁₀гетероарил або -OR^a; і

R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a, R^b або R^e, або дві групи R^f разом із зв'язаним із ними атомом вуглецю утворюють C₃₋₆циклоалкільну групу (і в деяких варіантах здійснення C₃₋₆циклоалкільна група заміщена однією або декількома R^e) або C₃₋₁₀гетероциклічну групу (і в деяких варіантах здійснення C₃₋₁₀гетероциклічна група заміщена однією або декількома R^e);

35

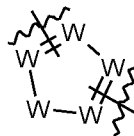
m дорівнює від 1 до 4, наприклад, 1, 2, 3 або 4, при цьому в конкретних варіантах здійснення дорівнює 1 або 2;

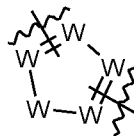
40

n дорівнює 0, 1 або 2; і

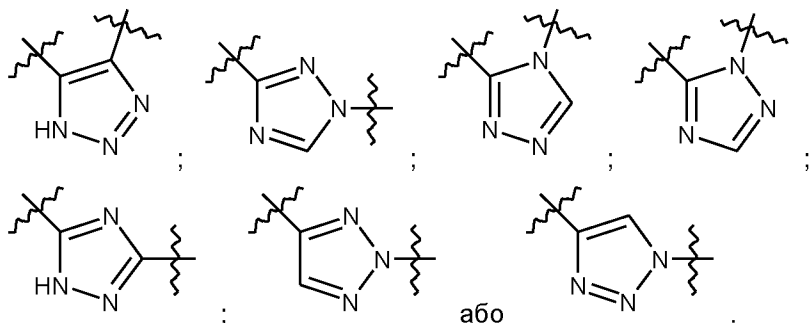
i дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

У конкретних варіантах здійснення формул I або IA 5-членна гетероарильна група може

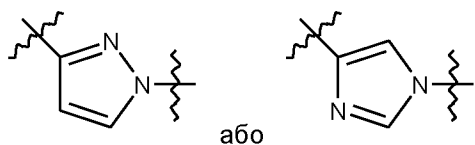


характеризуватися структурою, що відповідає формулі , де щонайменше один W являє собою азот, і кожний W, що залишився, незалежно вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH. У деяких варіантах здійснення 5-членна гетероарильна група являє собою діазол, триазол, оксадіазол або оксазол. Ілюстративні триазоли включають будь-які з наступних:

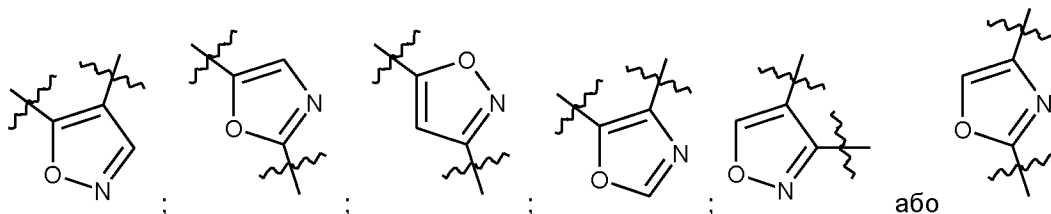
45



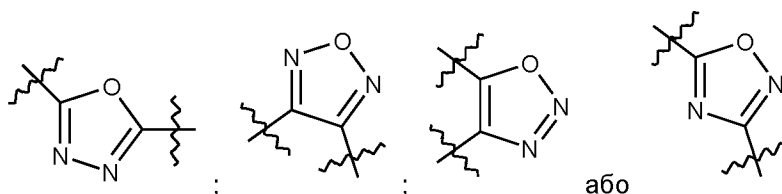
Ілюстративні діазоли вибрані з будь-яких із наступних:



Ілюстративні оксазоли вибрані з будь-яких із наступних:



Ілюстративні оксадіазоли вибрані з будь-яких із наступних:



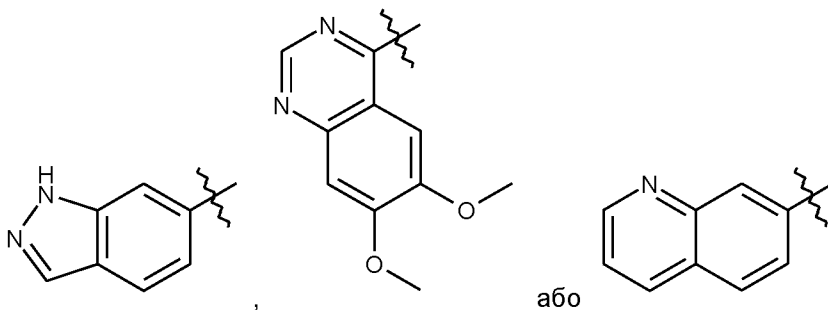
У конкретних варіантах здійснення формул I або IA L являє собою кисень або R^a, де R^a являє собою C₁-C₄алкіл, такий як -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- або -CH₂CH₂CH₂CH₂-. У деяких варіантах здійснення L являє собою -CH₂- або кисень.

Лінкерна група в групах R¹, де R¹ являє собою лінкер-R⁶, являє собою C₁-, C₂-, C₃- або C₄аліфатичну групу, таку як C₂алкільна група, алкенільна група або алкінільна група, або C₁-, C₂-, C₃- або C₄галогеналіфатичну групу, таку як C₂галогеналкільна група або галогеналкенільна група. У деяких варіантах здійснення лінкерна група в R¹ являє собою R^a, де R^a являє собою C₁-C₄алкіл, такий як -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- або -CH₂CH₂CH₂CH₂-; або лінкерна група являє собою C₂-C₄алкеніл, такий як -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH- або -CH₂CH=CHCH₂-; або лінкерна група являє собою C₂-C₄алкініл, такий як -C≡C-, -C≡CCH₂-, -CH₂C≡C- або -CHC≡C-CH₂-. У деяких варіантах здійснення лінкерна група являє собою C₂-C₄галогеналкеніл, такий як -CF=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl-, -CH=CF-, -CCl=CCl-, -CF=CF- або -CCl=CF-, -CF=CCl-. У деяких варіантах здійснення лінкерна група являє собою -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl- або -C≡C-.

У деяких варіантах здійснення група R⁶ в R¹ являє собою C(R^f)₃, де одна R^f являє собою R^e, де R^e являє собою -OR^a (наприклад, гідроксил або OMe), і кожна з інших R^f незалежно являє собою R^a, де R^a являє собою C₁₋₄аліфатичну групу, і переважно кожна з інших R^f являє собою R^a, де R^a незалежно для кожного випадку являє собою C₁₋₄алкіл. У конкретних варіантах здійснення кожна з інших R^f являє собою R^a, де R^a являє собою метил або CD₃. У ще одних додаткових варіантах здійснення R⁶ являє собою -C(R^f)₃, де кожна R^f являє собою R^a, де R^a являє собою метил або H, або при цьому кожна R^f являє собою R^a, де R^a являє собою метил

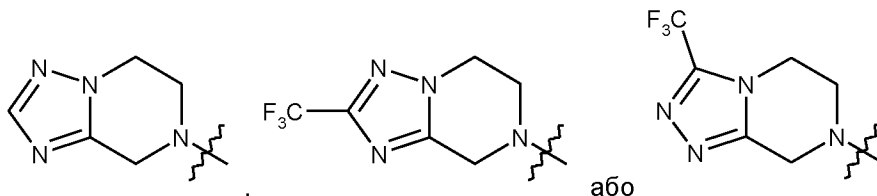
або R^b , де R^b являє собою $-C(O)OR^c$. У деяких додаткових варіантах здійснення одна R^f являє собою R^e , яка являє собою $-OR^a$ (наприклад, гідроксил або OMe), і дві інші групи R^f з'єднані разом з утворенням аліциклічної групи (наприклад, циклопропану, циклобутану, циклопентану або циклогексану) або гетероциклічної групи (наприклад, епоксидної, оксетанової, тетрагідрофуранової, тетрагідропіранової або гексагідрофуоро[3,2-*b*]фуранової) з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані. У деяких таких варіантах здійснення аліциклічна та/або гетероциклічна група може бути заміщена, причому в деяких конкретних варіантах здійснення заміщена однією або декількома гідроксильними групами або бензилкарбонільними групами.

Деякі варіанти здійснення сполуки містять лінкерну групу, яка являє собою C_{2-4} -групу, яка може передбачати алкін. У конкретних варіантах здійснення R^1 являє собою групу -лінкер- R^6 , і лінкер являє собою R^a , де R^a являє собою $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, або $-C\equiv C-$, або $-CH_2C\equiv C-$, і R^6 являє собою R^b , де R^b являє собою $-C(O)OEt$, або $-C(O)NR^dR^d$, або $-NR^dR^d$, при цьому кожна R^d незалежно для кожного випадку являє собою водень, C_{5-10} гетероарил, C_{3-6} циклоалкіл, або обидві групи R^d з'єднані разом з утворенням гетероциклічної групи з атомом азоту, з яким вони зв'язані, яка може додатково містити один або декілька додаткових гетероатомів крім атома азоту, з яким групи R^d зв'язані. У деяких варіантах здійснення одна R^d являє собою водень, та інша R^d являє собою C_{5-10} гетероарил, який може бути заміщений однією або декількома R^e , наприклад, однією з наступних:

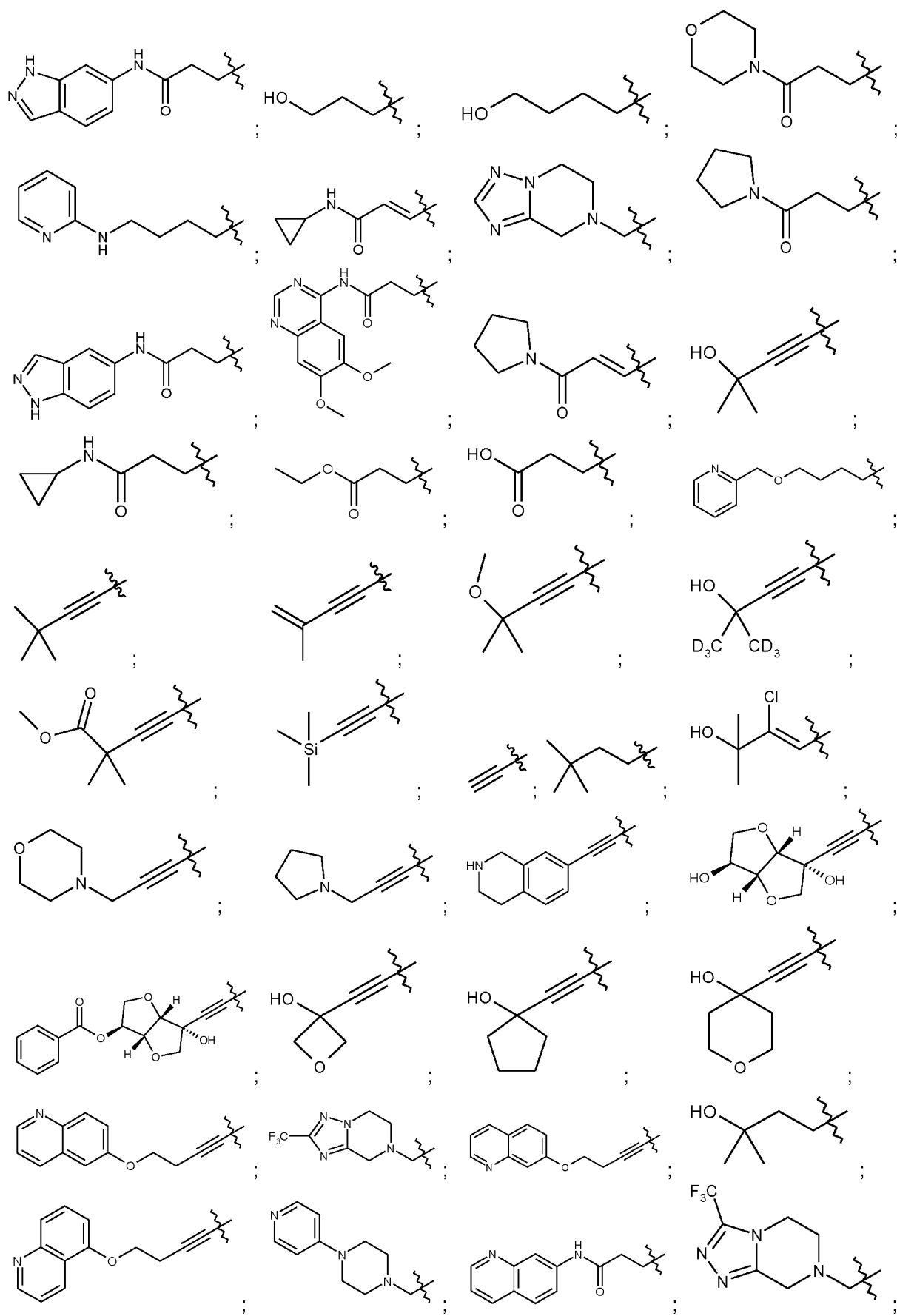


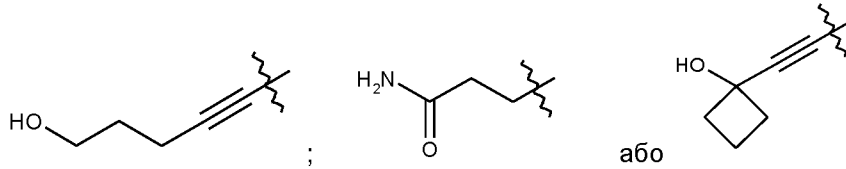
R^6 також може являти собою R^b , де R^b являє собою $-OH$ або $-OR^c$ (де R^c являє собою C_{1-6} алкіл, і в деяких варіантах здійснення C_{1-6} алкіл заміщений C_{5-10} гетероарилом, таким як піридиніл; або при цьому R^c являє собою C_{5-10} гетероарил, такий як хінолініл), або R^b може являти собою $-NR^dR^d$, де R^d незалежно для кожного випадку являє собою H , C_{5-10} гетероарил (і в деяких варіантах здійснення C_{5-10} гетероарильна група заміщена однією або декількома групами R^e), або дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C_{3-9} гетероциклічну групу (і в деяких варіантах здійснення C_{3-9} гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^e) або C_{5-10} гетероарил (і в деяких варіантах здійснення C_{5-10} гетероарил заміщений однією або декількома групами R^e). У варіантах здійснення із заміщенням R^e R^e незалежно для кожного випадку являє собою C_{5-10} гетероарил або $-OR^a$, де R^a являє собою C_{1-10} алкіл.

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



У деяких варіантах здійснення R^1 можна вибрати з будь-якого з наступних:



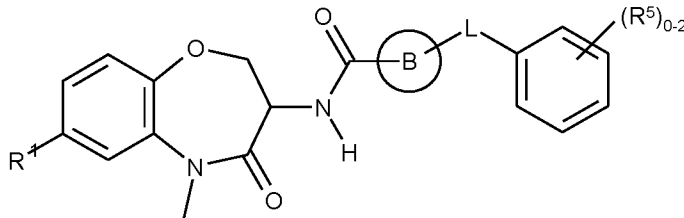


У деяких варіантах здійснення кожна з R² і R³ незалежно являє собою R^a, де R^a незалежно для кожного випадку являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. У конкретних варіантах здійснення кожна з R² і R³ незалежно являє собою R^a, яка незалежно для кожного випадку являє собою водень, метил або етил. В ілюстративних варіантах здійснення R² являє собою метил, і R³ являє собою водень.

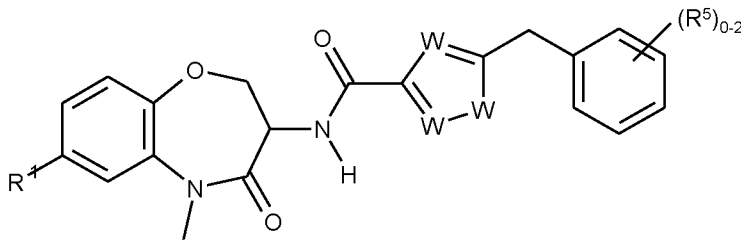
У деяких варіантах здійснення кожна R⁴ незалежно й/або кожна R⁵ незалежно являє собою R^e, де R^e являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, хлор, бром, йод або фтор. У конкретних варіантах здійснення кожна R⁴ та/або кожна R⁵ незалежно являє собою R^e, де R^e являє собою нижчу аліфатичну групу (наприклад, метил), фтор або хлор.

У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1; n дорівнює 0 або 1; і р дорівнює 0, 1 або 2. У конкретних варіантах здійснення m дорівнює 1, n дорівнює 0, і р дорівнює 0, 1 або 2.

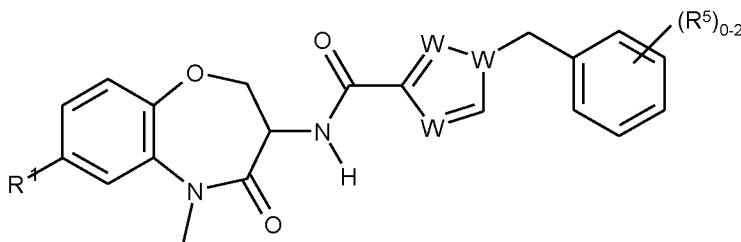
Сполуки формул I або IA також можуть характеризуватися структурами, що відповідають будь-якій одній або декільком із формул II і IIA-III.



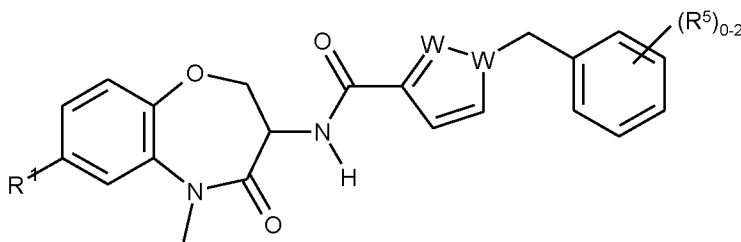
Формула II



Формула IIA

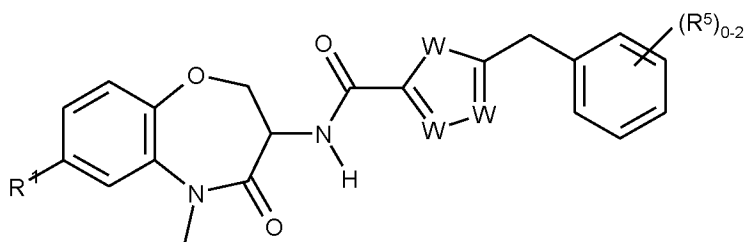


Формула IIB

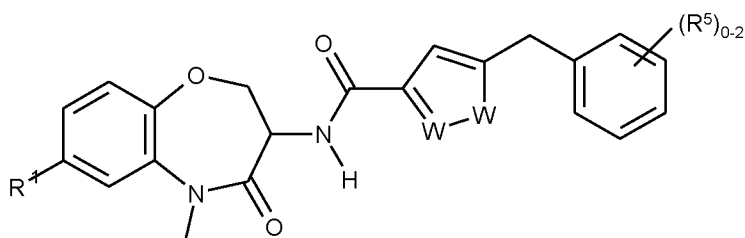


Формула IIC

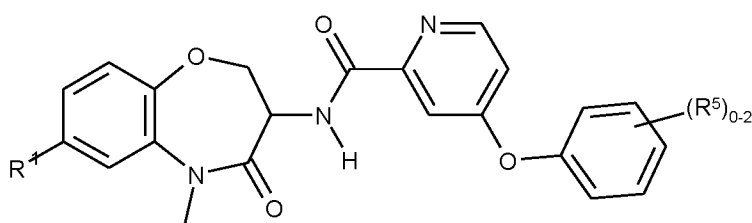
20



Формула IID



Формула IIE



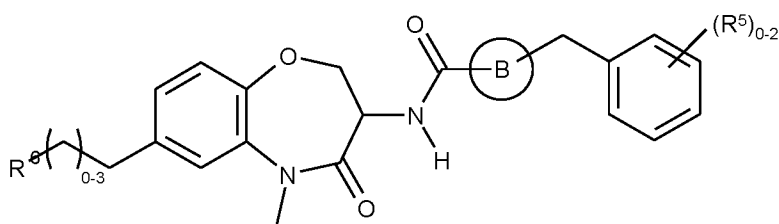
Формула IIF

5

Із посиланням на формули II і IIA-IIF кожна з R¹ і R⁵ є такою, як указано вище для формул I та/або IA. У конкретних варіантах здійснення наявні 0, 1 або 2 групи R⁵. R⁵ може являти собою R^e, де R^e являє собою фтор або хлор. В інших конкретних варіантах здійснення R⁵ відсутня. Із посиланням на формули IIA-IIF кожна W незалежно являє собою азот або кисень і, зокрема, азот.

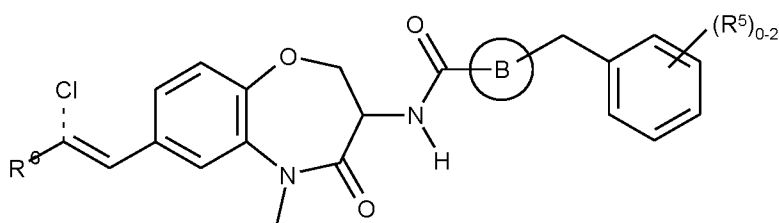
10

У деяких варіантах здійснення сполуки формул I або IA також можуть характеризуватися структурами, що відповідають будь-якій одній або декільком із формул III-VI:

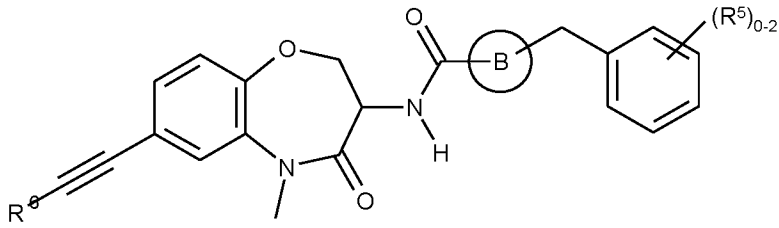


Формула III

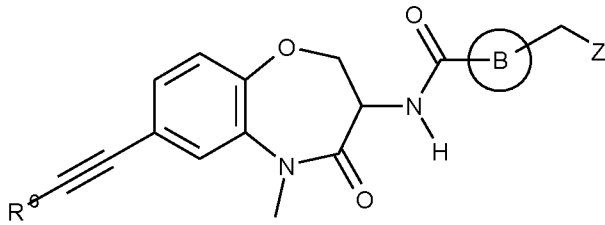
15



Формула IV

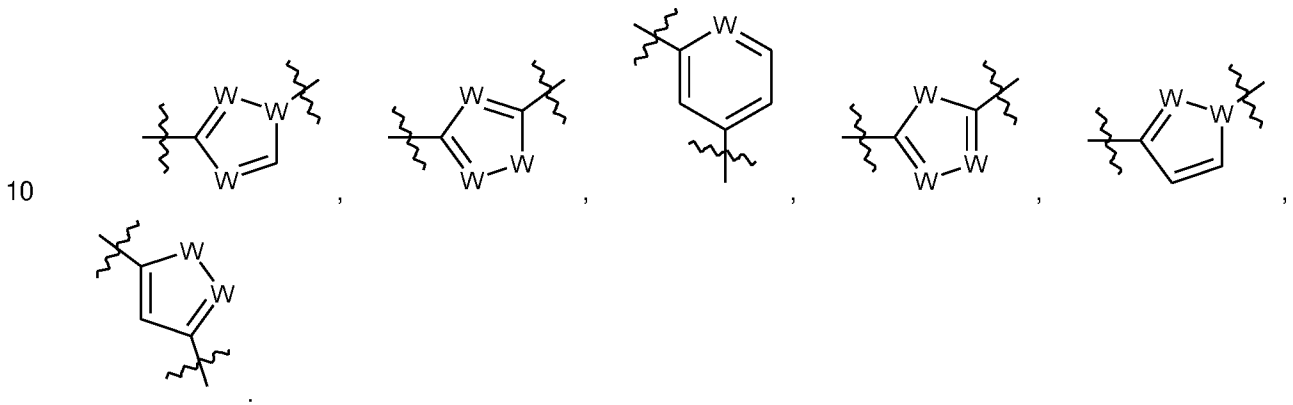


Формула V

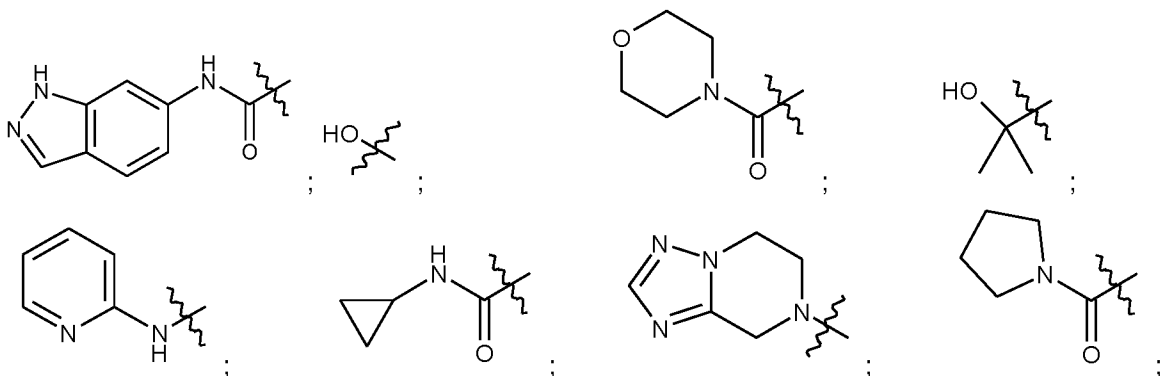


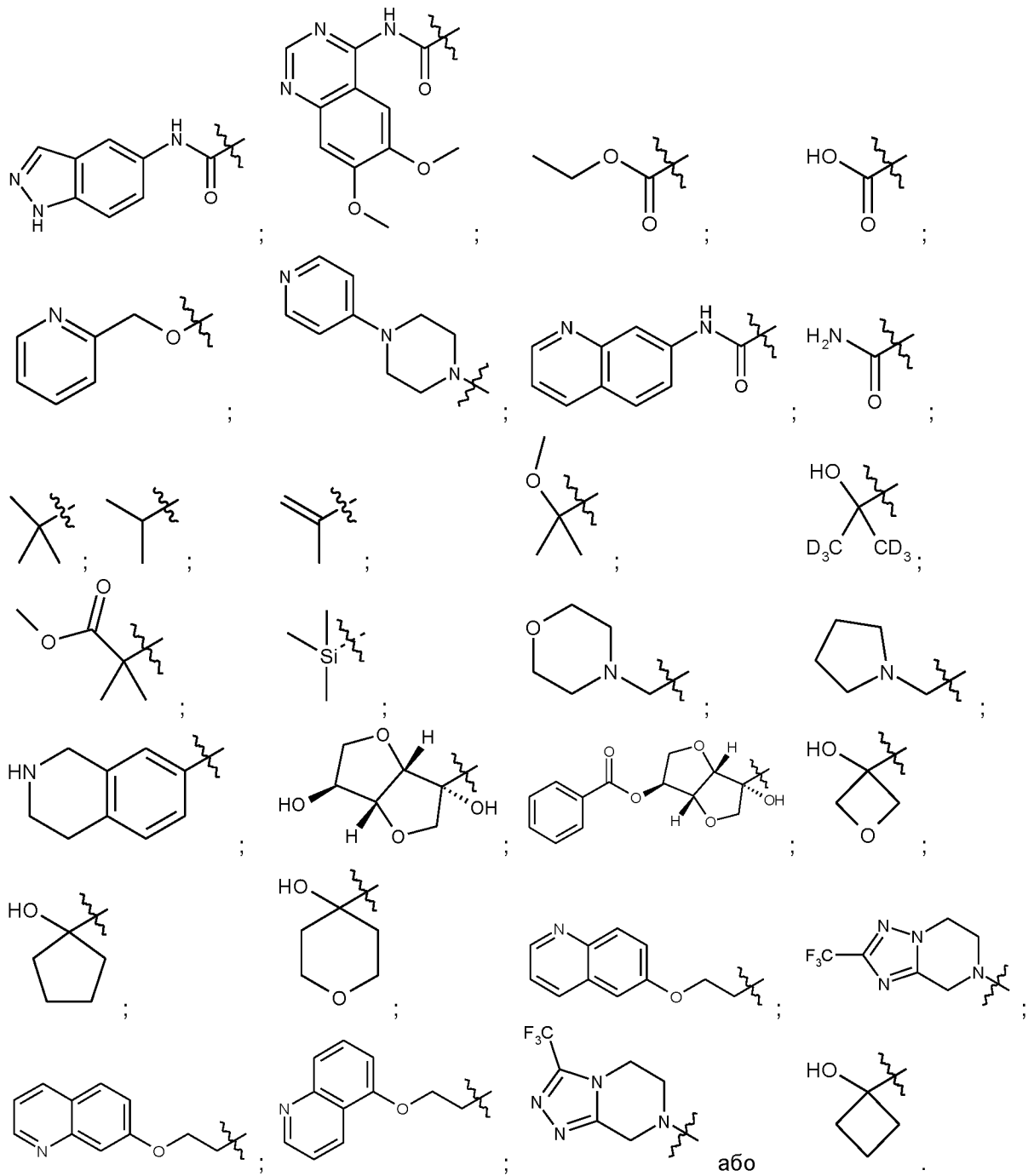
Формула VI

- 5 Із посиланням на формули III-VI кожна R⁵ незалежно може бути такою, як указано вище, і в деяких конкретних варіантах здійснення вона являє собою нижчу аліфатичну групу (наприклад, метил) або галоген, такий як хлор або фтор. Також кільце B є таким, як указано вище, і в деяких варіантах здійснення вибрано з

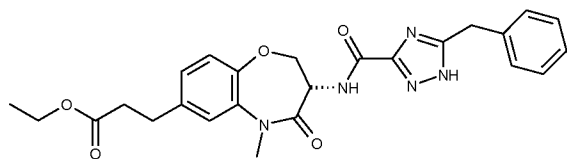


- 15 R⁶, як показано у формулах III-VI, є такою, як указано вище, і в деяких варіантах здійснення вибрана з наступних:

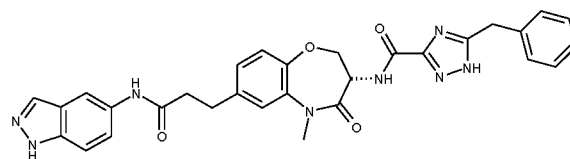




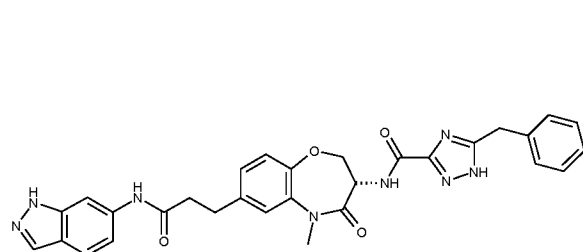
Певні розкриті ілюстративні сполуки, що перебувають у межах обсягу однієї або декількох із формул I, IA, II, IIA-III-F і III-VI, включають:



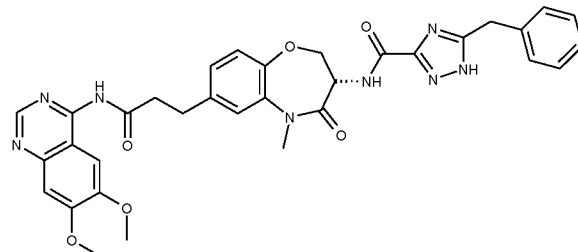
I-1;



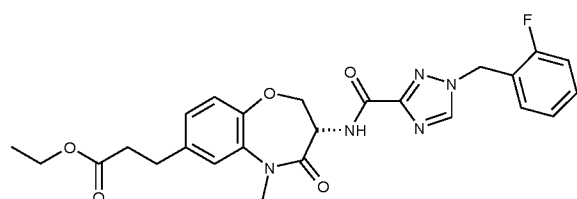
I-2;



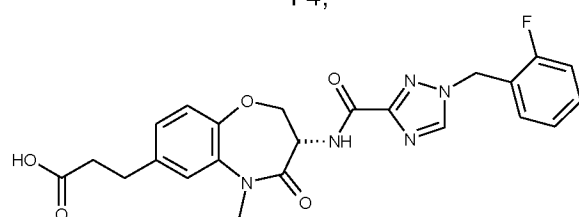
I-3;



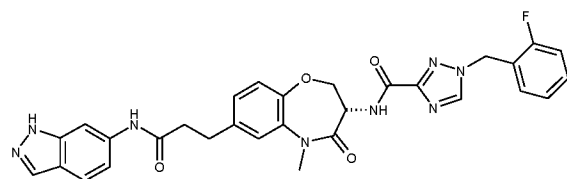
I-4;



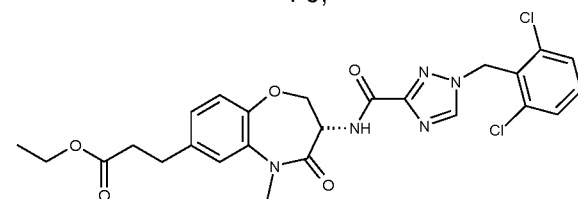
I-5;



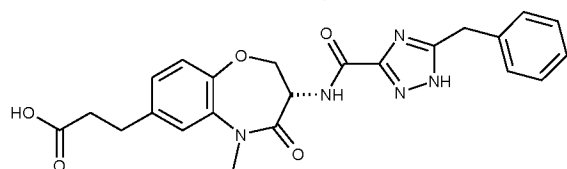
I-6;



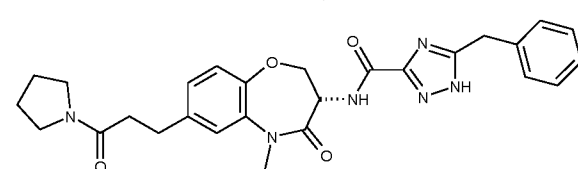
I-7;



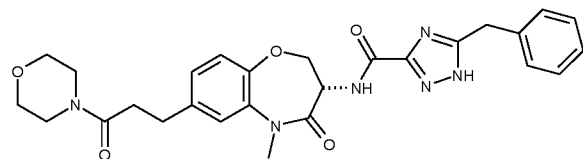
I-8;



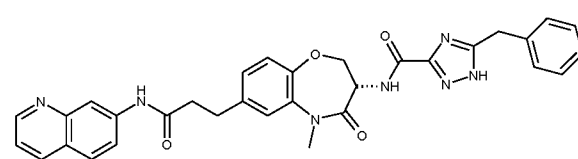
I-9;



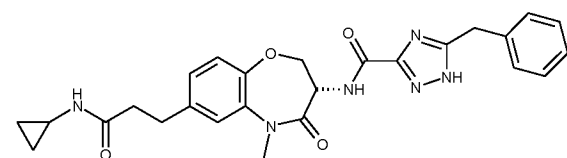
I-10;



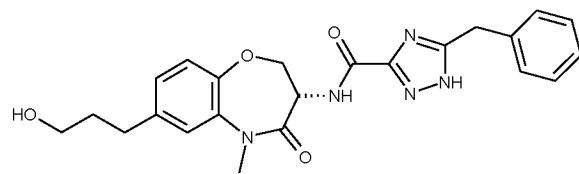
I-11;



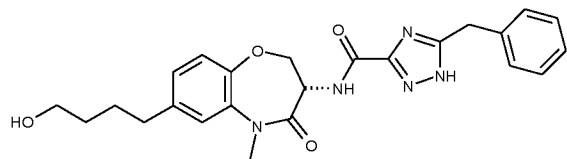
I-12;



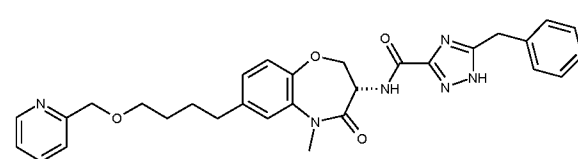
I-13;



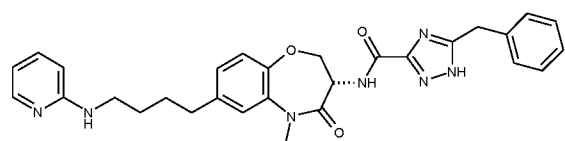
I-14;



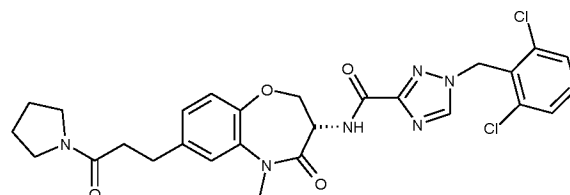
I-15;



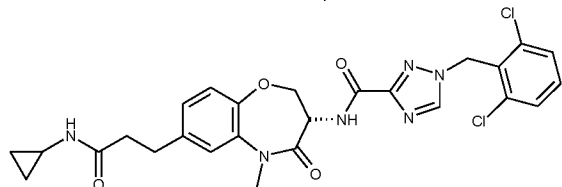
I-16;



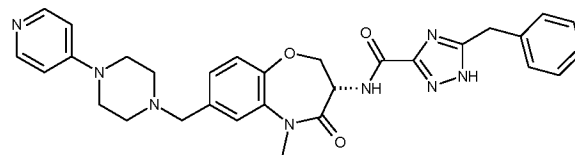
I-17;



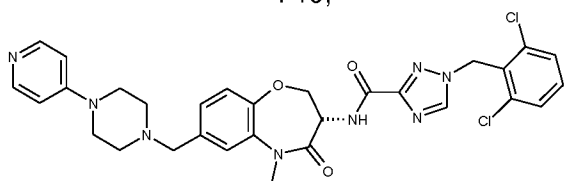
I-18;



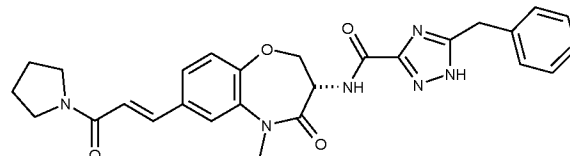
I-19;



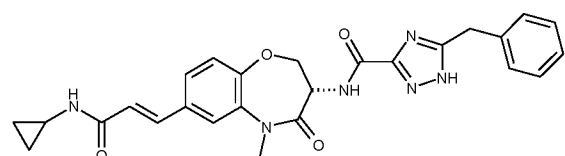
I-20;



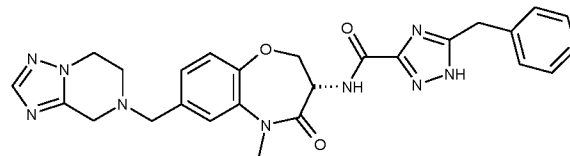
I-21;



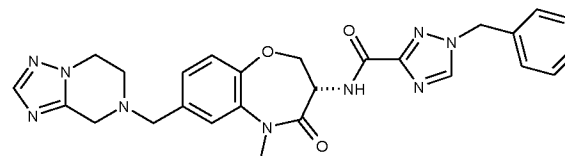
I-22;



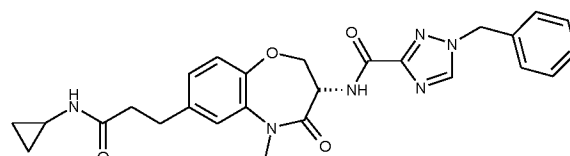
I-23;



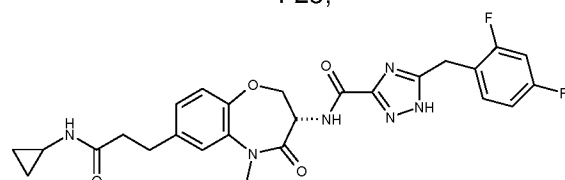
I-24;



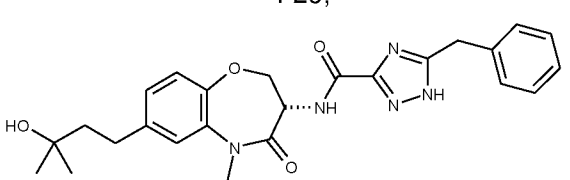
I-25;



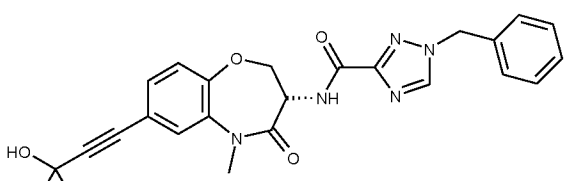
I-26;



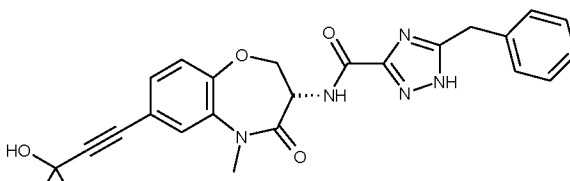
I-27;



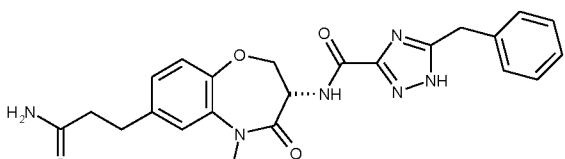
I-28;



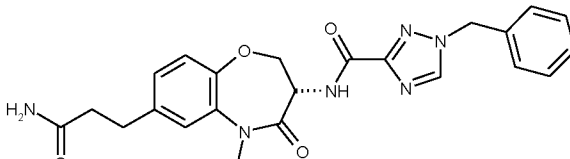
I-29;



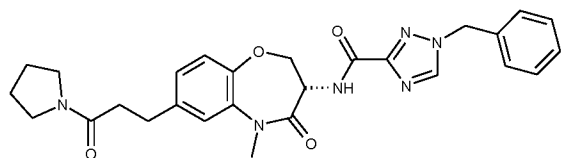
I-30;



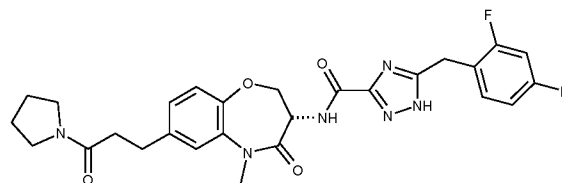
I-31;



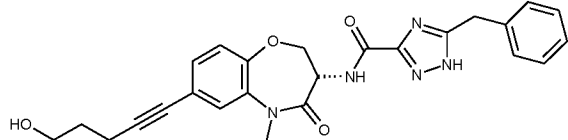
I-32;



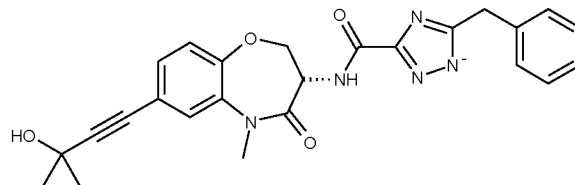
I-33;



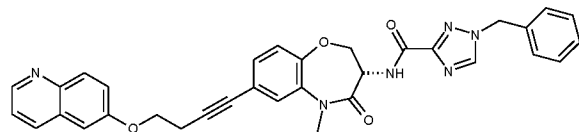
I-34;



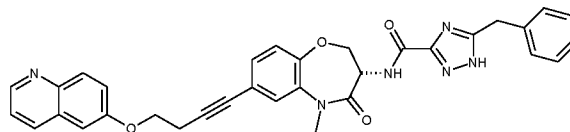
I-35;



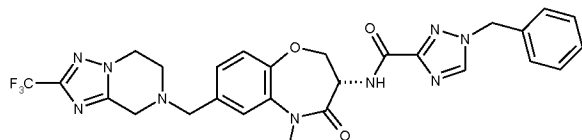
I-36;



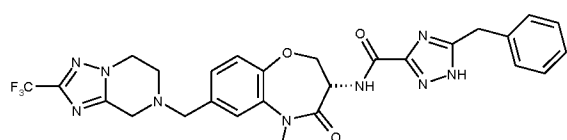
I-37;



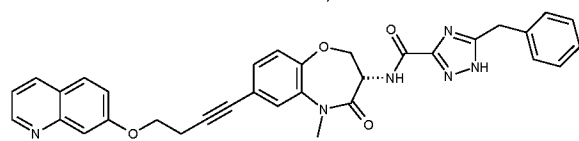
I-38;



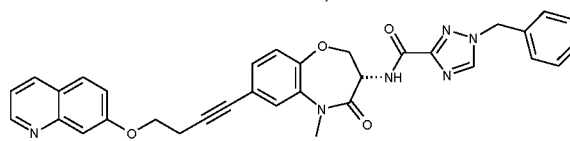
I-39;



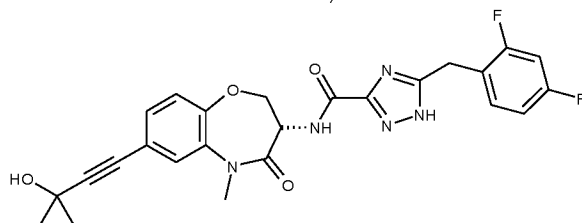
I-40;



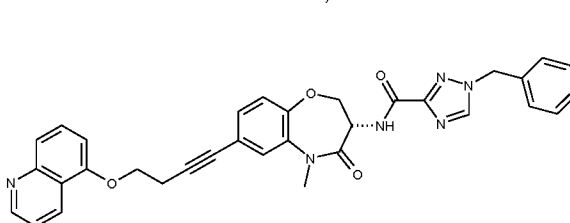
I-41;



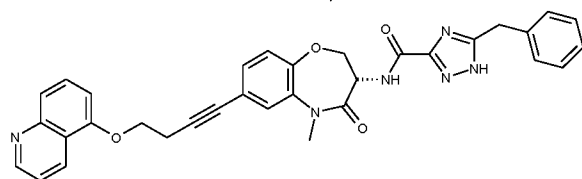
I-42;



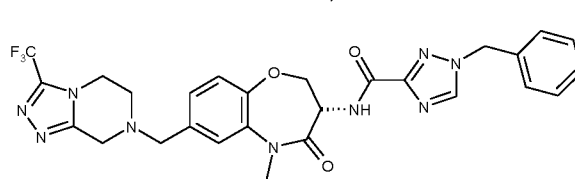
I-43;



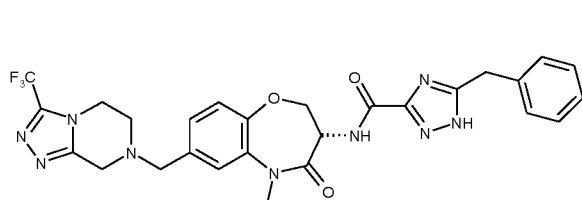
I-44;



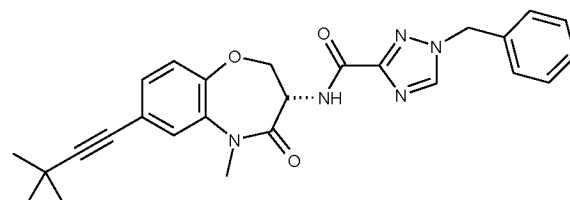
I-45;



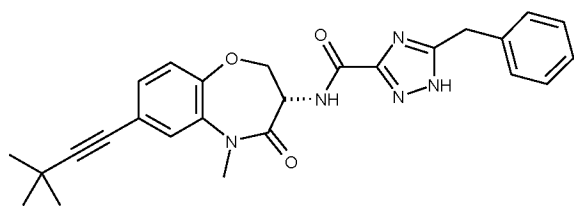
I-46;



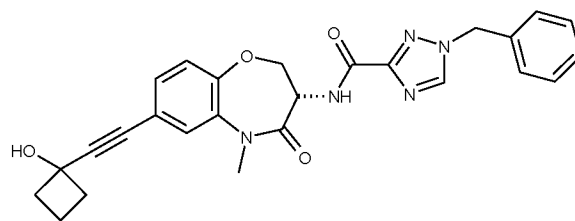
I-47;



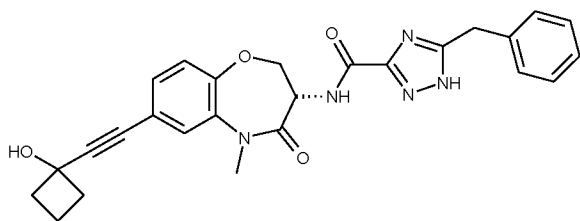
I-48;



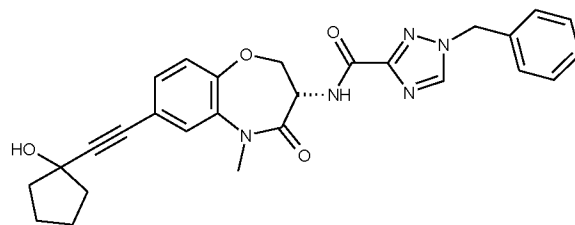
I-49;



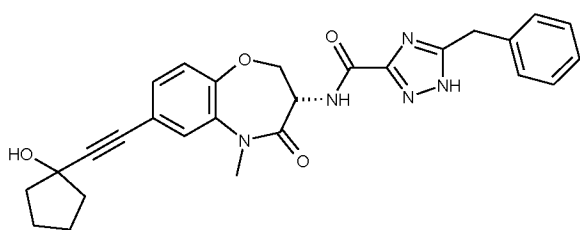
I-50;



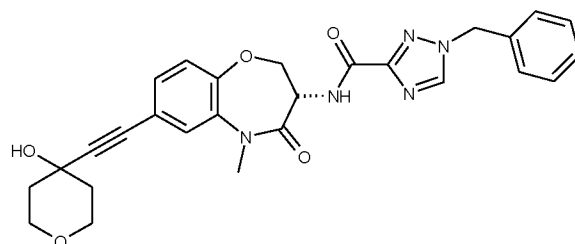
I-51;



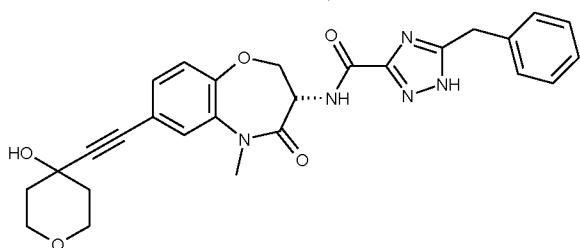
I-52;



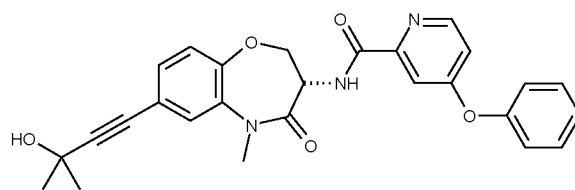
I-53;



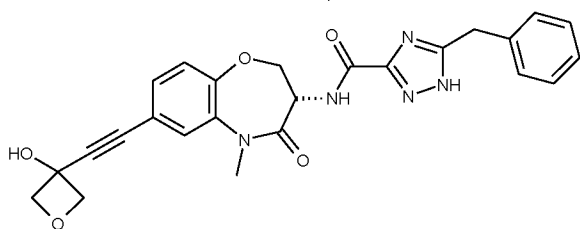
I-54;



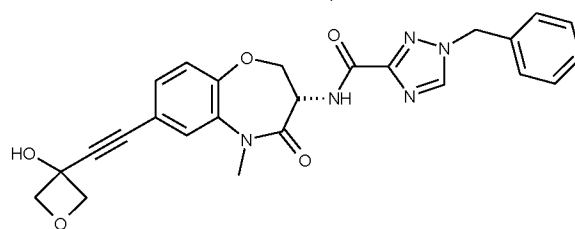
I-55;



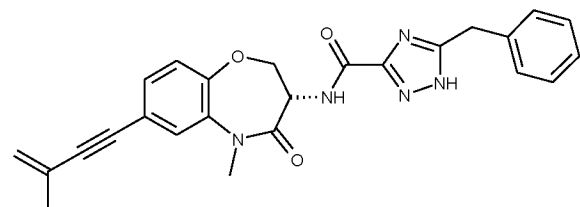
I-56;



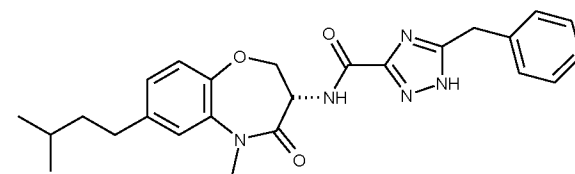
I-57;



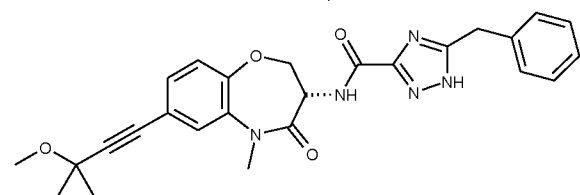
I-58;



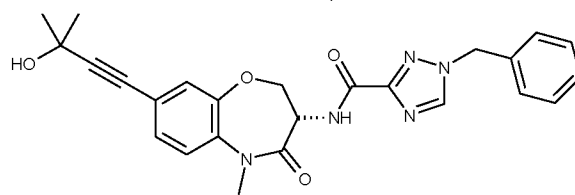
I-59;



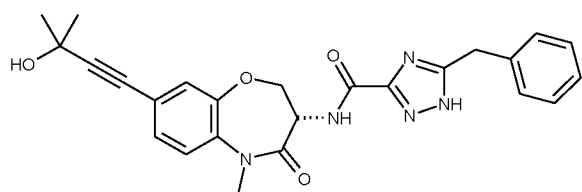
I-60;



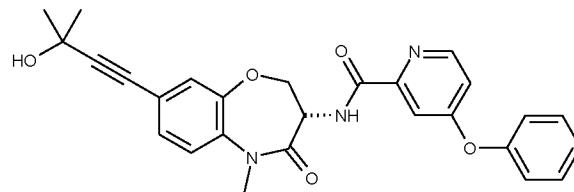
I-61;



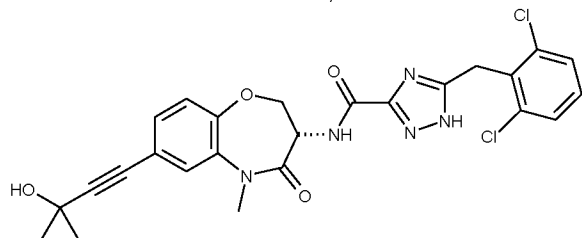
I-62;



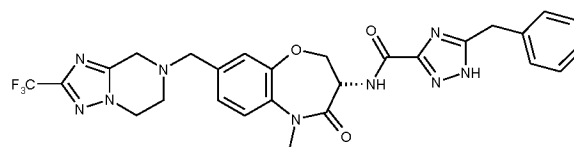
I-63;



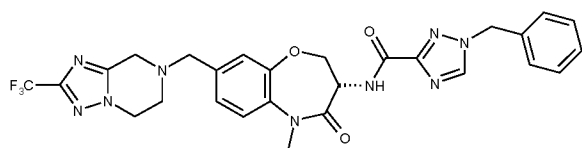
I-64;



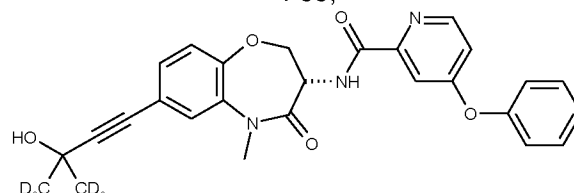
I-65;



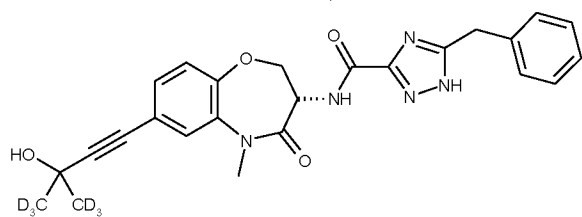
I-66;



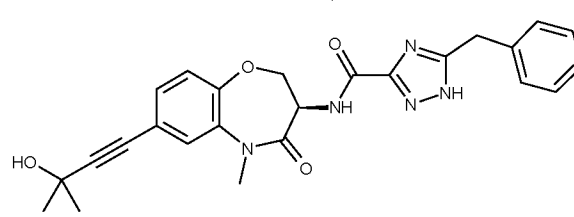
I-67;



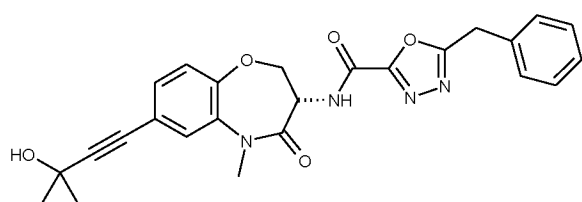
I-68;



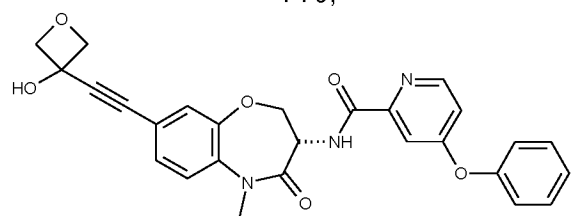
I-69;



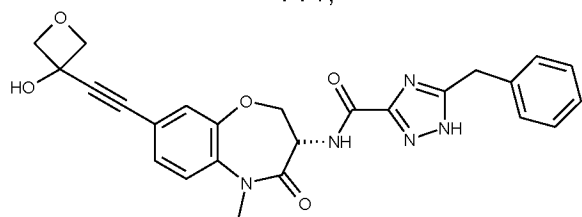
I-70;



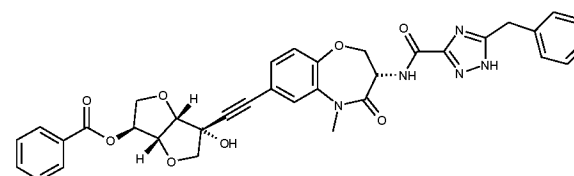
I-71;



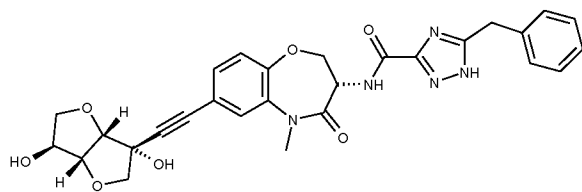
I-72;



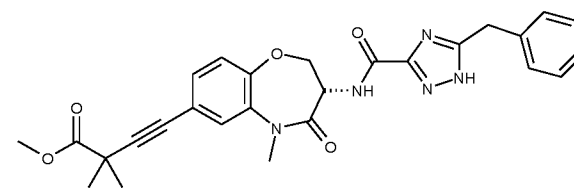
I-73;



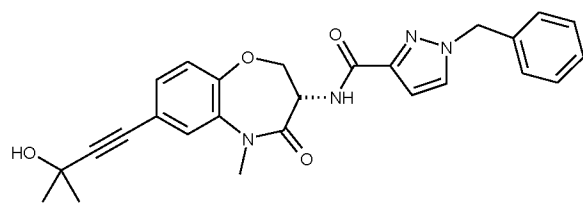
I-74;



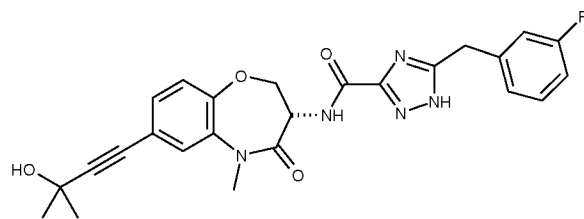
I-75;



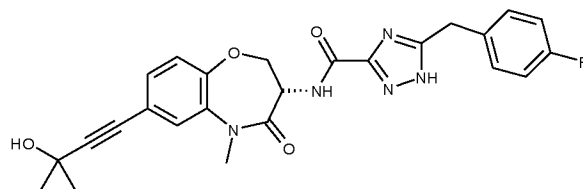
I-76;



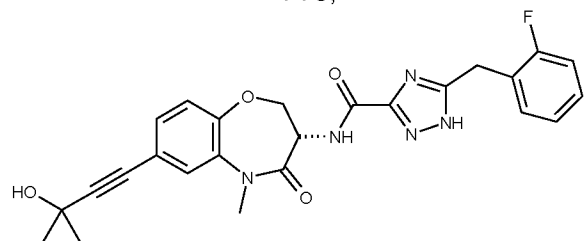
I-77;



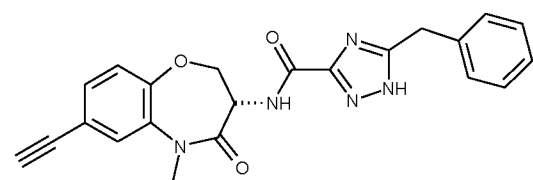
I-78;



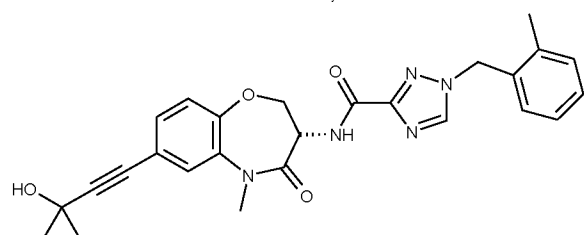
I-79;



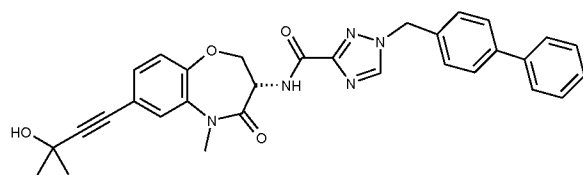
I-80;



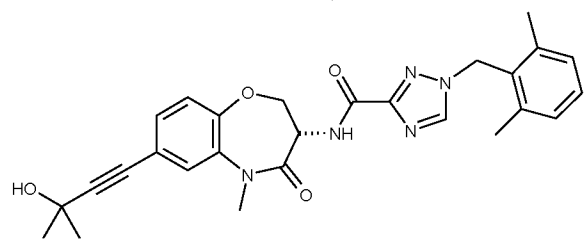
I-81;



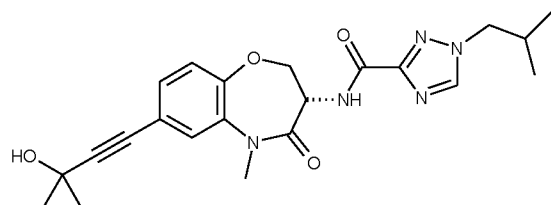
I-82;



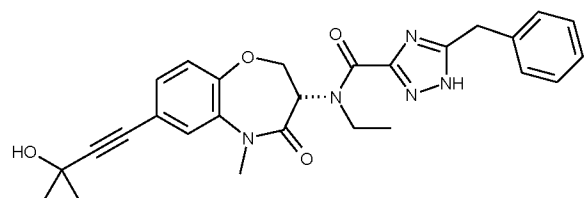
I-83;



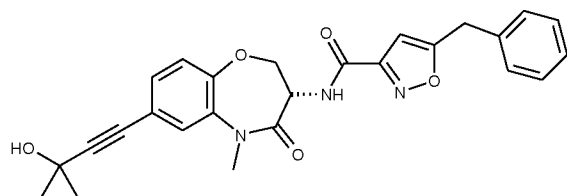
I-84;



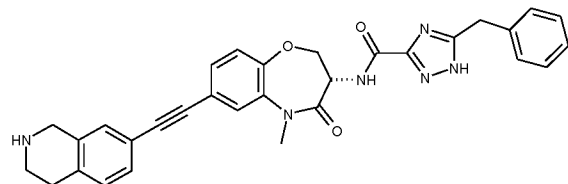
I-85;



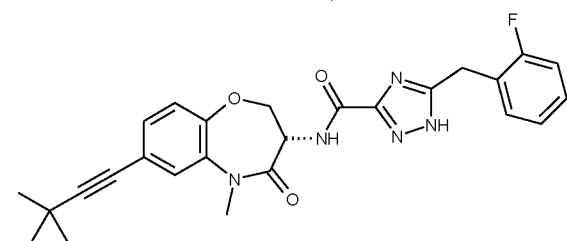
I-86;



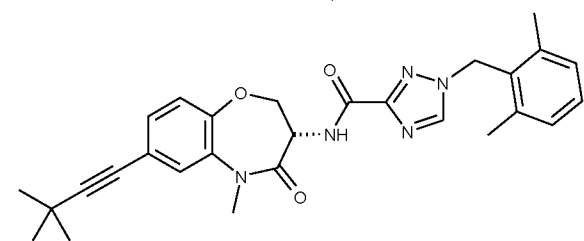
I-87;



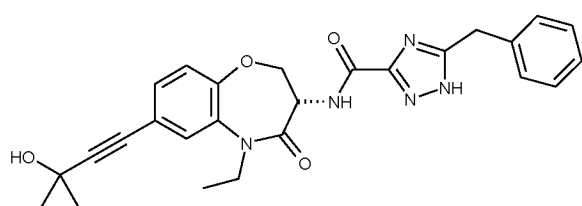
I-88;



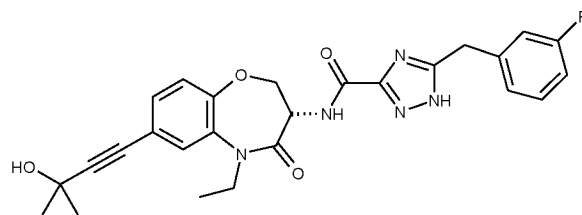
I-89;



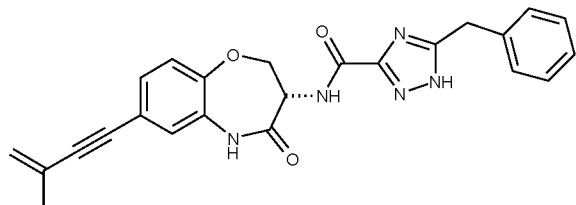
I-90;



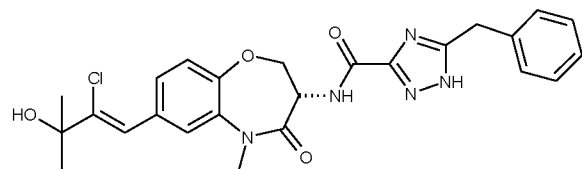
I-91;



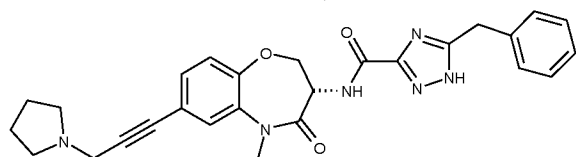
I-92;



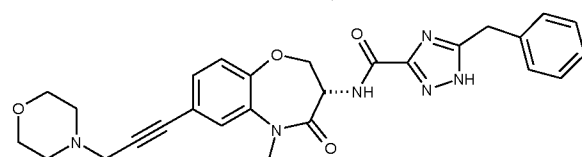
I-93;



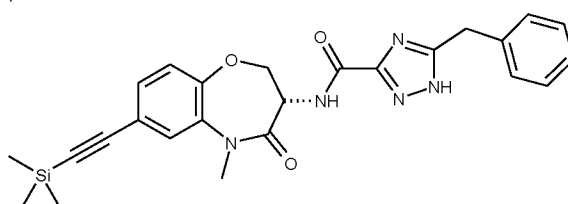
I-94;



I-95;



I-96 або



I-97.

Ілюстративні сполуки, що перебувають у межах обсягу однієї або декількох із формул I, IA, II, IIA-III F і III-VI, включають

I-1: етил-(S)-3-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноат;

I-2: (S)-N-(7-(3-((1H-індазол-5-іл)аміно)-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

I-3: (S)-N-(7-(3-((1H-індазол-6-іл)аміно)-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

I-4: (S)-5-бензил-N-(7-(3-((6,7-диметоксихіназолін-4-іл)аміно)-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

I-5: етил-(S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноат;

I-6: (S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропанову кислоту;

I-7: (S)-N-(7-(3-((1H-індазол-6-іл)аміно)-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

I-8: етил-(S)-3-(3-(1-(2,6-дихлорбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноат;

I-9: (S)-3-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропанову кислоту;

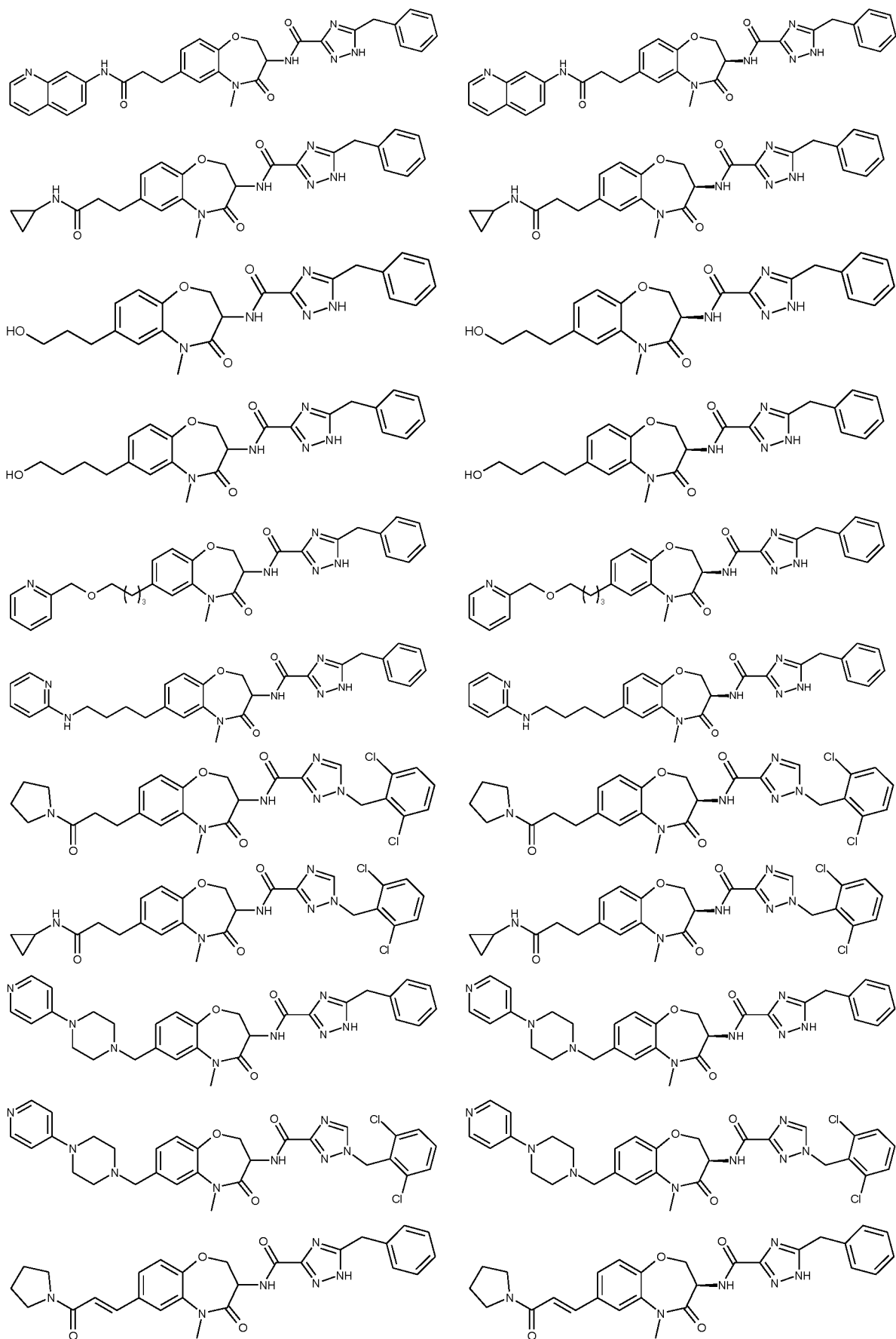
I-10: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(піролідін-1-іл)пропіл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

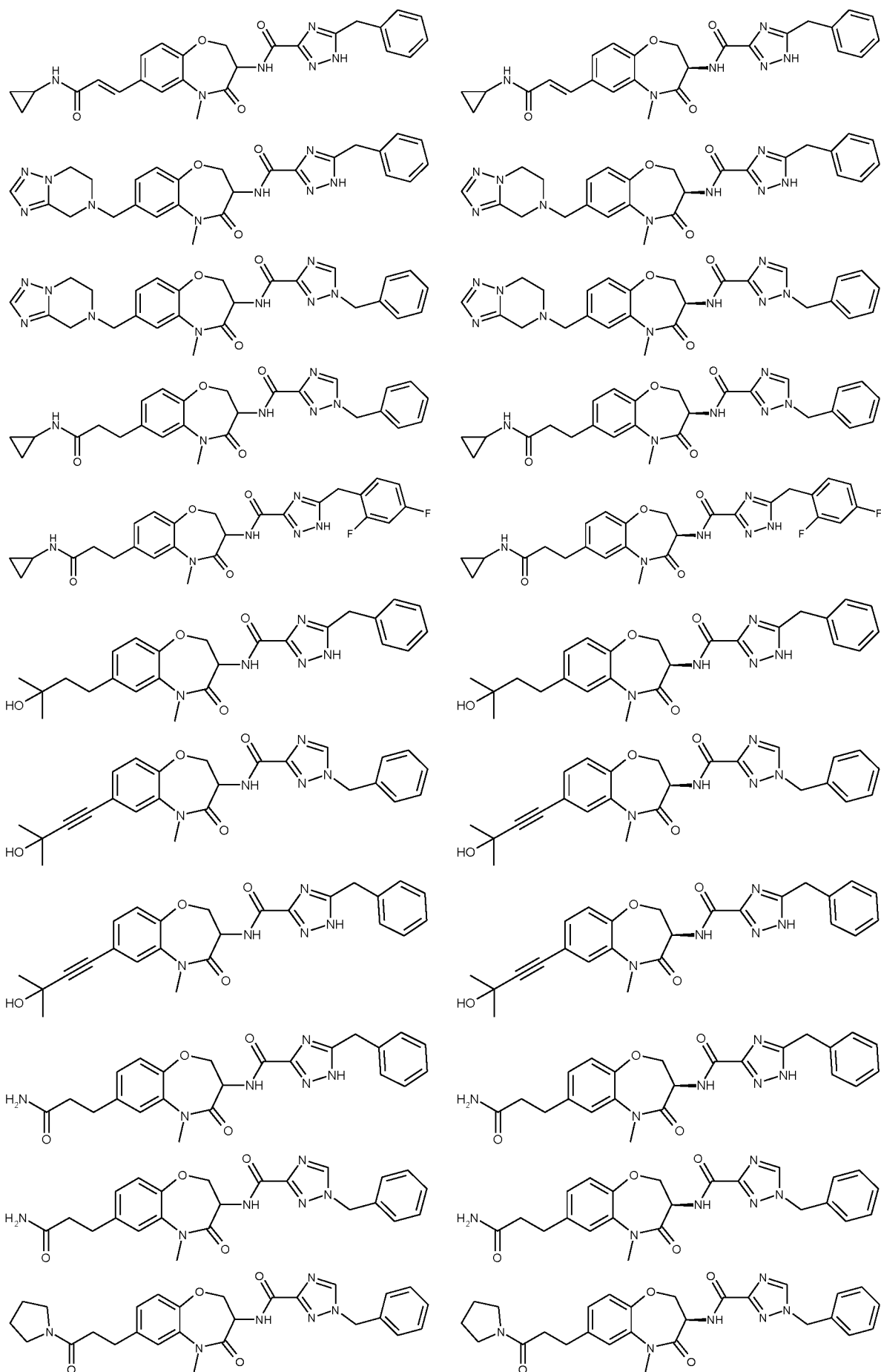
I-11: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-морфоліно-3-оксопропіл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

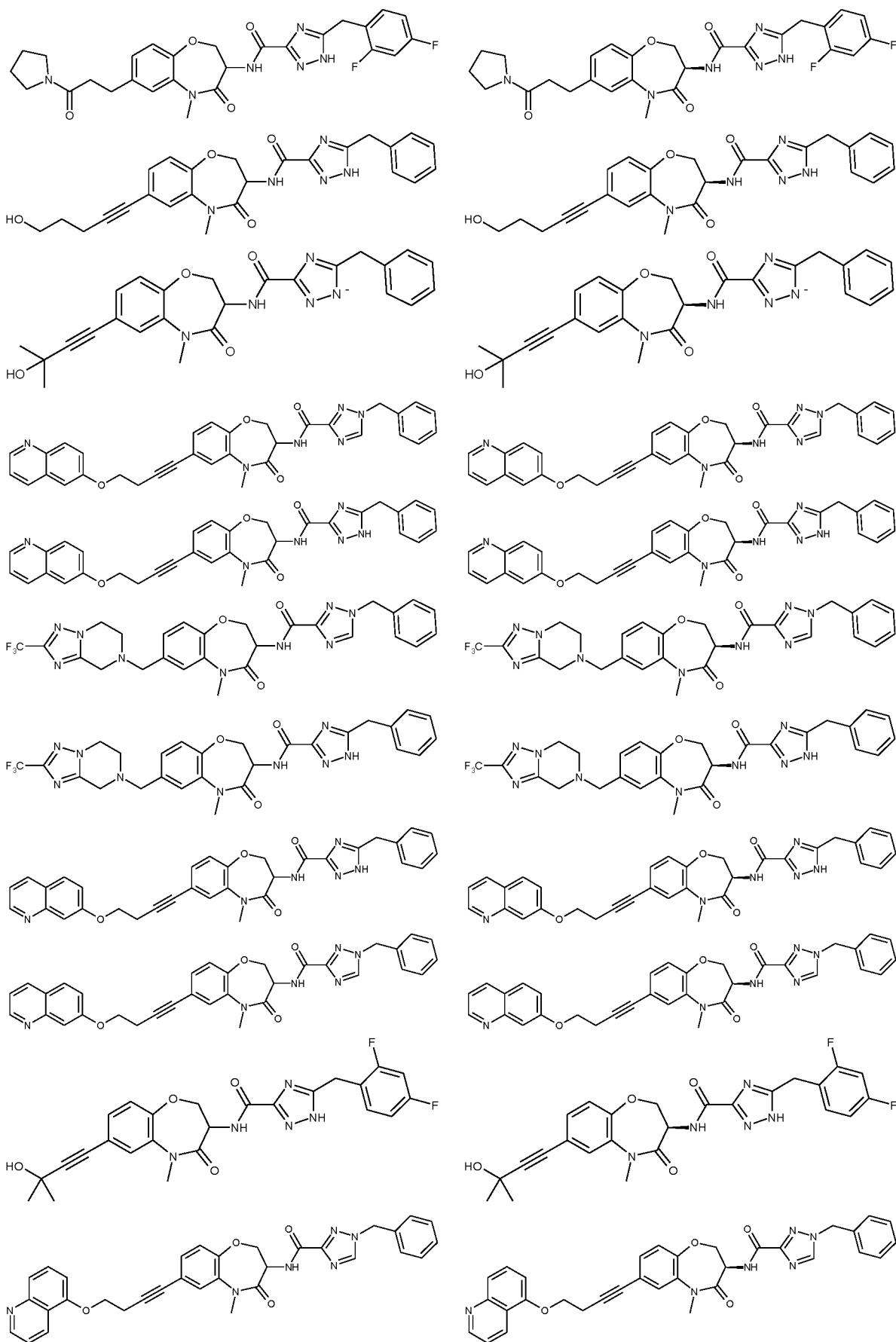
I-12: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(хінолін-7-іламіно)пропіл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

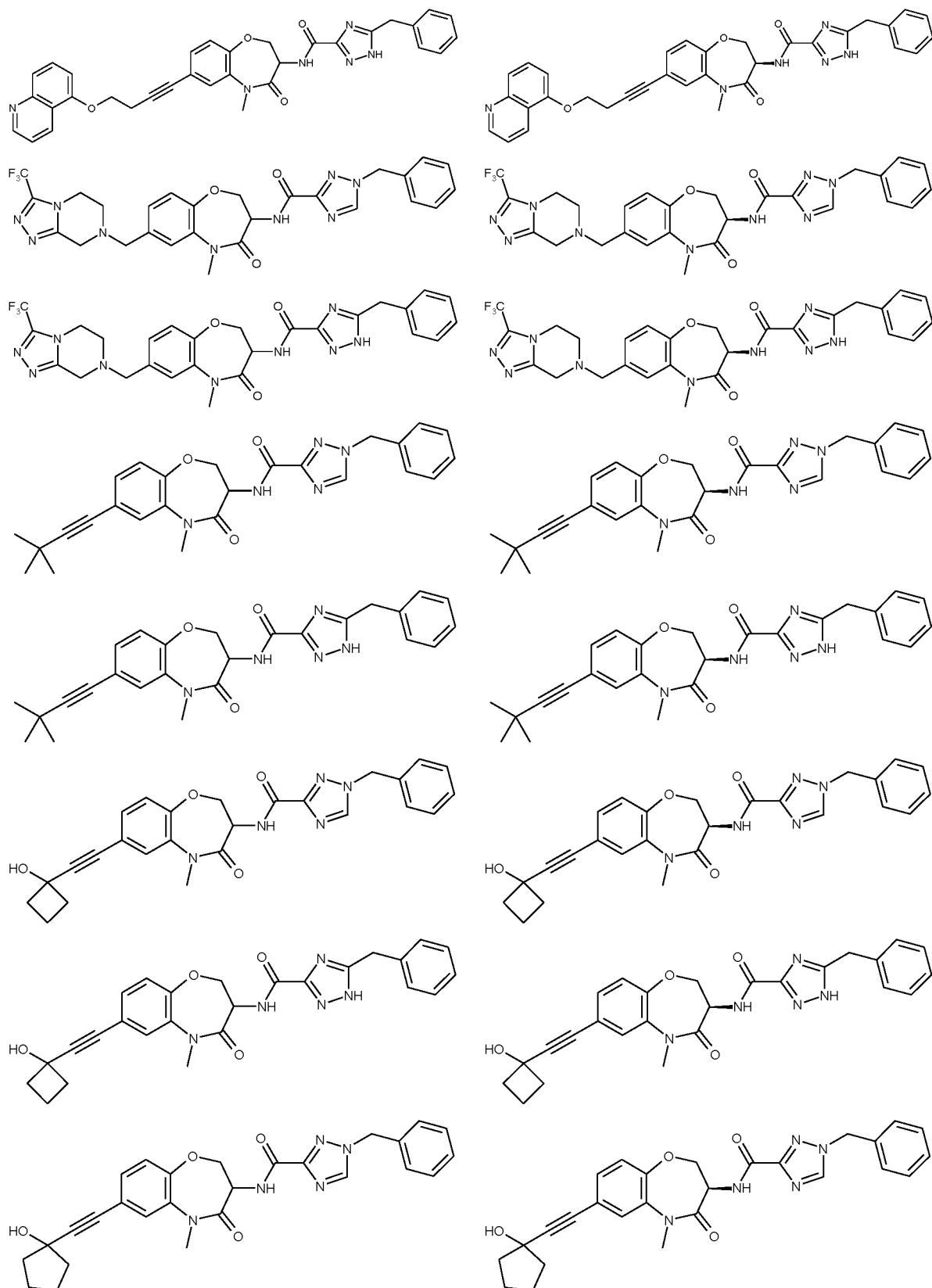
I-13: (S)-5-бензил-N-(7-(3-(циклопропіламіно)-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;

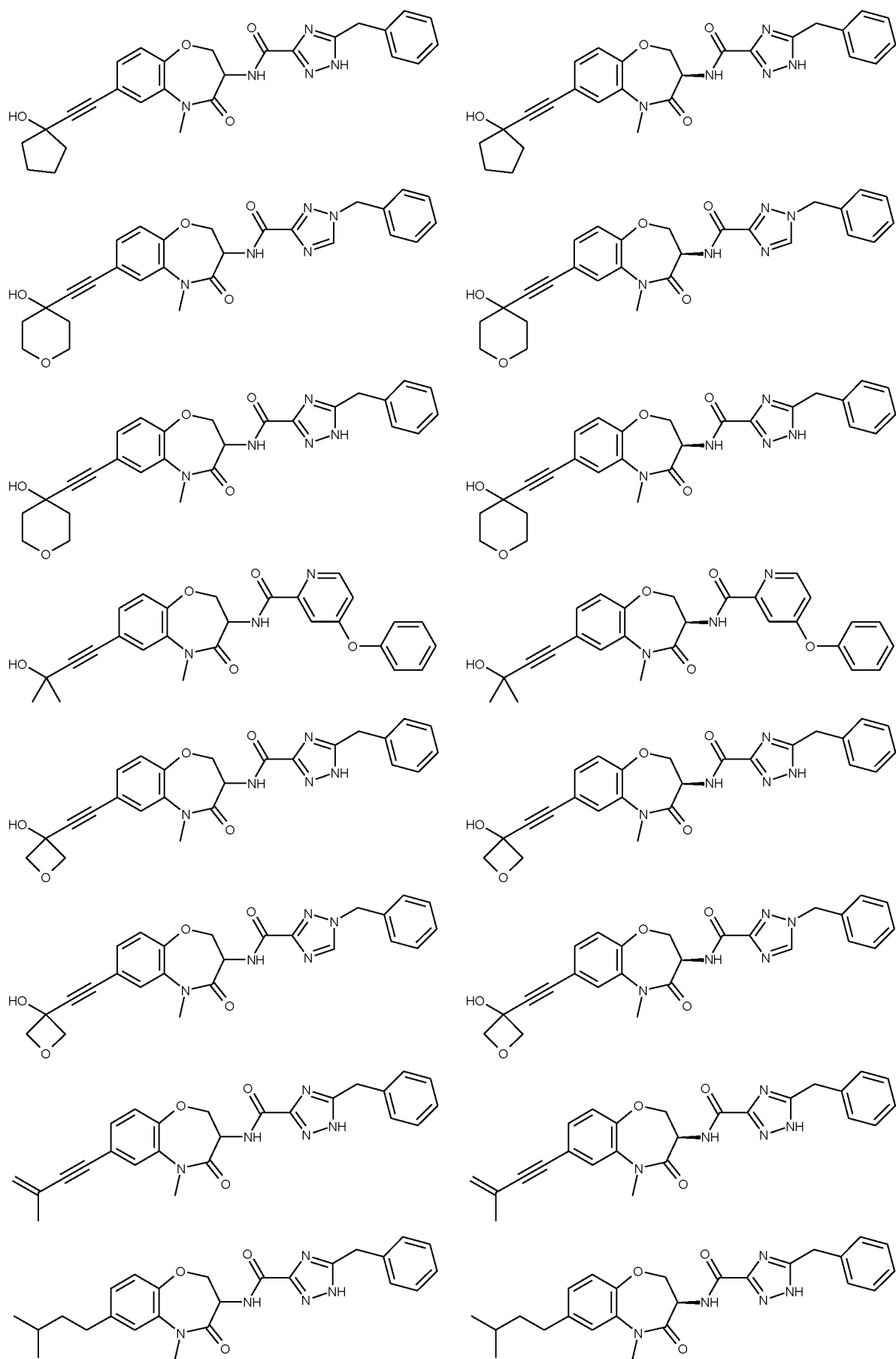
- I-71: (S)-5-бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід;
- I-72: (S)-N-(8-((3-гідроксиоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід;
- I-73: (S)-5-бензил-N-(8-((3-гідроксиоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-74: (3S,3aR,6R,6aS)-6-(((S)-3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)етиніл)-6-гідроксигексагідрофуоро[3,2-b]фуран-3-ілбензоат;
- I-75: 5-бензил-N-((S)-7-(((3R,3aS,6S,6aR)-3,6-дигідроксигексагідрофуоро[3,2-b]фуран-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-76: метил-(S)-4-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-иноат;
- I-77: (S)-1-бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
- I-78: (S)-5-(3-фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-79: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-80: (S)-5-(2-дифторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-81: (S)-5-бензил-N-(7-етиніл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-82: (S)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(2-метилбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-83: (S)-1-([1,1'-біфеніл]-4-ілметил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-84: (S)-1-(2,6-диметилбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-85: (S)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-ізобутил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-86: (S)-5-бензил-N-етил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-87: (S)-5-бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
- I-88: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-89: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-90: (S)-1-(2,6-диметилбензил)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-91: (S)-5-бензил-N-(5-етил-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-92: (S)-N-(5-етил-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-93: (S)-5-бензил-N-(7-(3-метилбут-3-ен-1-ін-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-94: (S,Z)-5-бензил-N-(7-(2-хлор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ен-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-95: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(піролідин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
- I-96: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід або
- I-97: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(триметилсиліл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід.

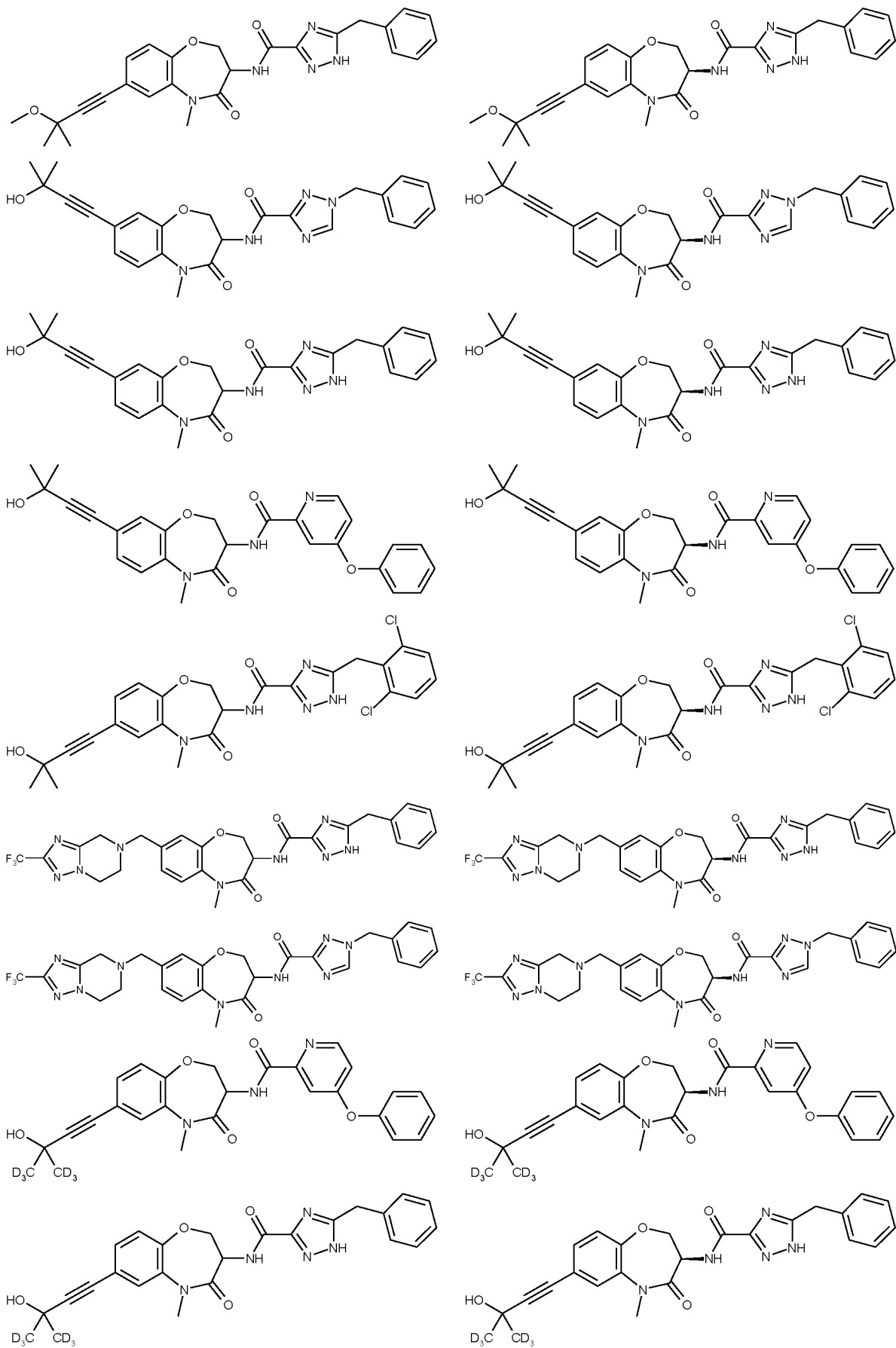


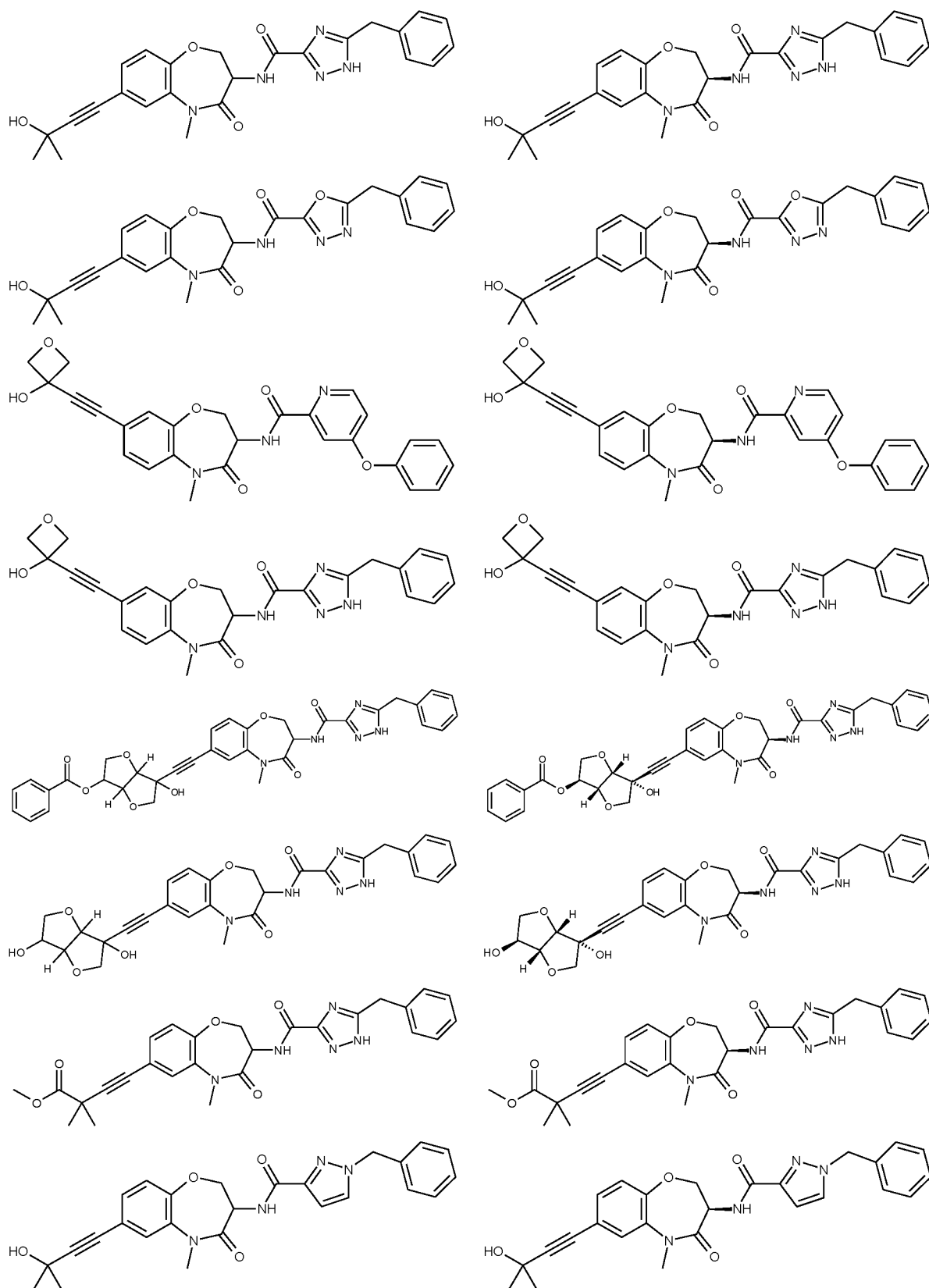


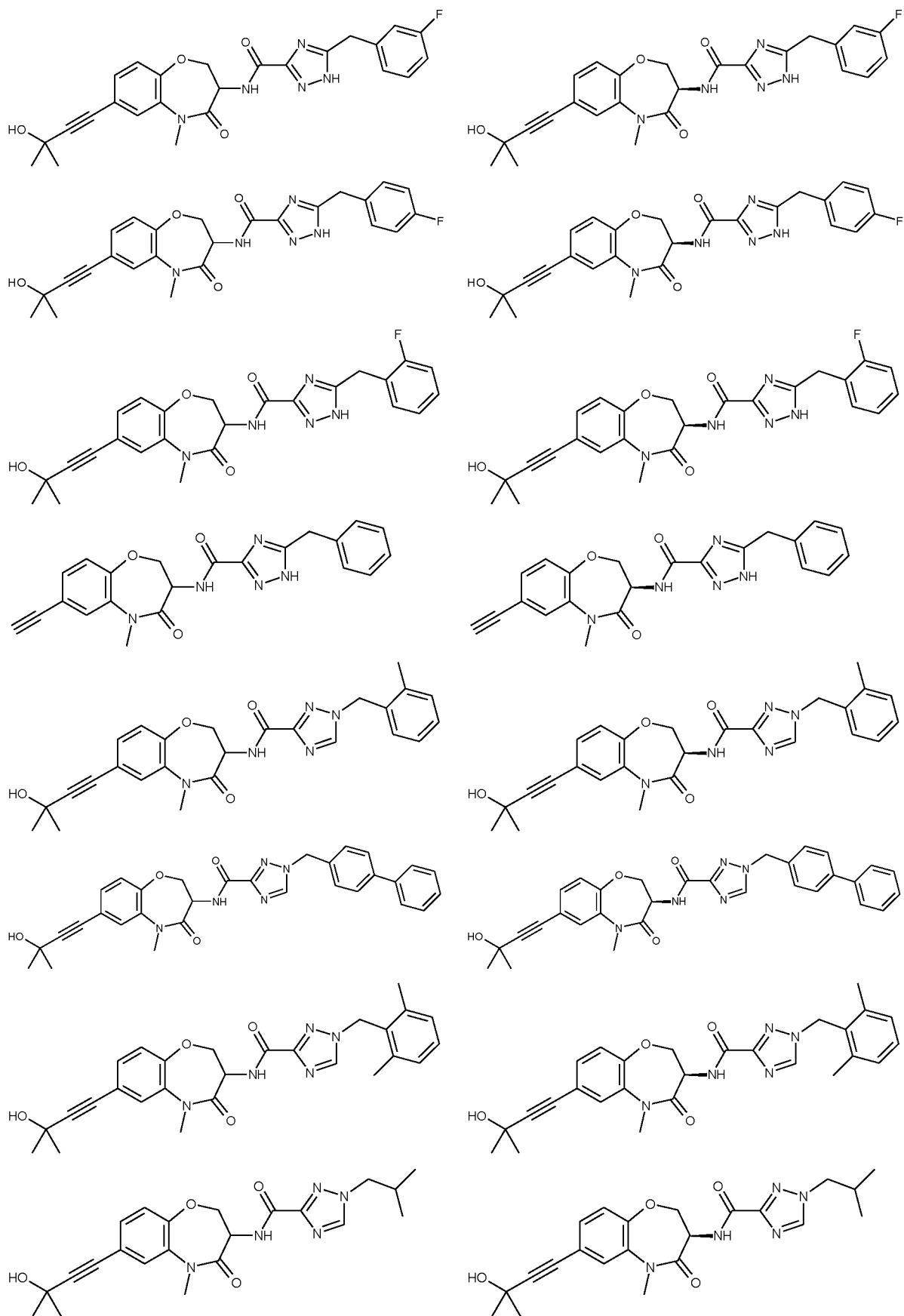


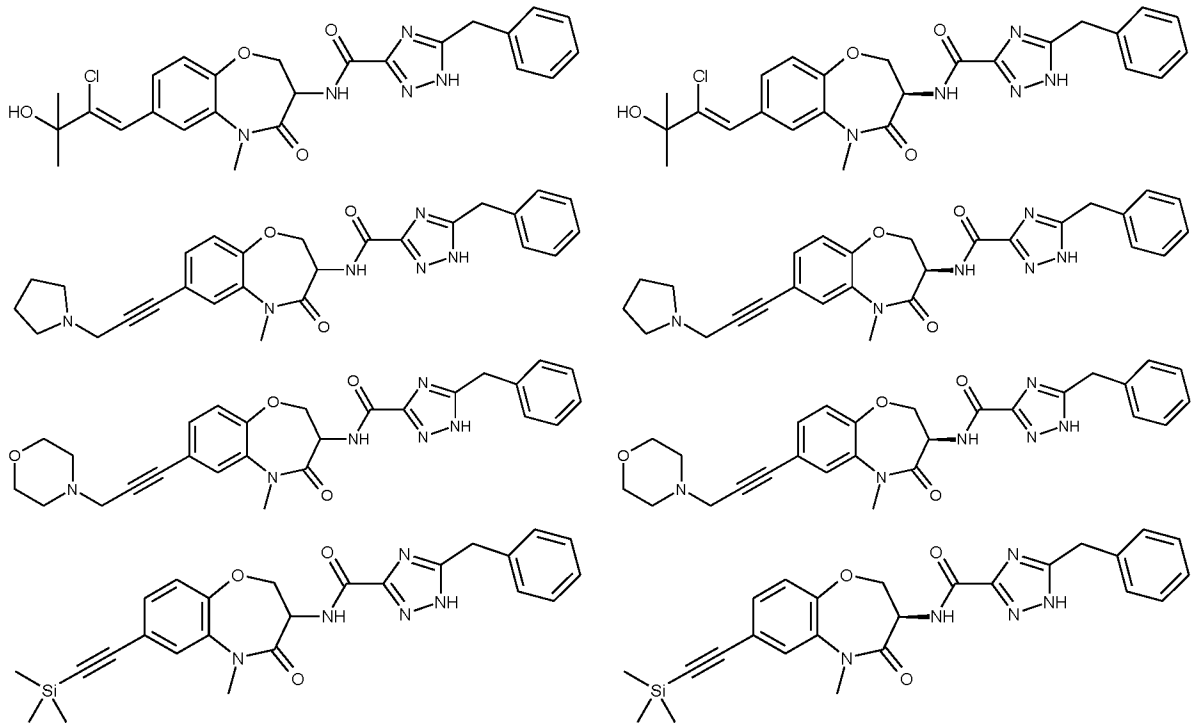












У деяких варіантах здійснення одна або декілька сполук можуть бути включені у фармацевтичну композицію або лікарський препарат, і в деяких варіантах здійснення сполука або сполуки можуть бути представлені у формі вихідної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, N-оксиду, таутомеру, гідрату, сольвату, ізотопу або проліків на її основі. Фармацевтична композиція зазвичай включає щонайменше один додатковий компонент, відмінний від описаних сполуки або сполук, такий як фармацевтично прийнятний наповнювач, ад'ювант, додатковий терапевтичний засіб (описаний у наступному розділі) або будь-яка їх комбінація.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути включені у фармацевтичні композиції для різних цілей, наприклад, для розбавлення фармацевтичної композиції для доставки суб'єкту, для полегшення обробки складу, для надання складу переважних фізичних властивостей, для полегшення диспергування із пристрою для доставки, для стабілізації складу (наприклад, антиоксиданти або буфери), для надання складу приємного або гарного смаку або консистенції тощо. Фармацевтично прийнятний(-і) наповнювач(-і) може(-уть) включати фармацевтично прийнятний(-і) носій(-і). Ілюстративні наповнювачі включають без обмеження: моно-, ди- і полісахариди, цукрові спирти та інші поліоли, такі як лактоза, глюкоза, рафіноза, меліцитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маніт, крохмаль або їх комбінації; поверхнево-активні речовини, такі як сорбіти, дифосфатидилхолін та лецитин; об'ємоутворювальні засоби; буфери, такі як фосфатні та цитратні буфери; антиадгезиви, такі як стеарат магнію; зв'язувальні речовини, такі як сахариди (у тому числі дисахариди, такі як сахароза та лактоза), полісахариди (такі як крохмаль, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза), етери целюлози (такі як гідроксипропілцелюлоза), желатин, синтетичні полімери (такі як полівінілпіролідон, поліалкіленгліколи); речовини для нанесення покриття (такі як етери целюлози, у тому числі гідроксипропілметилцелюлоза, шелак, зеїн, що являє собою білок із кукурудзи, та желатин); добавки, що сприяють вивільненню (такі як розчинні в кишечнику покриття); розпушувачі (такі як кросповідон, зшита карбоксиметилцелюлоза натрію та крохмальгліколят натрію); наповнювачі (такі як двохосновний фосфат кальцію, рослинні жири та масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, сорбіт, карбонат кальцію та стеарат магнію); ароматизатори та підсолоджувачі (такі як м'ята, вишня, аніс, персик, абрикос або локриця, малина та ваніль); змашувальні речовини (такі як мінерали, прикладами яких є тальк або діоксид кремнію, жири, прикладами яких є стеарин рослинного походження, стеарат магнію або стеаринова кислота); консерванти (такі як антиоксиданти, прикладами яких є вітамін А, вітамін Е, вітамін С, ретинілпальмітат і селен, амінокислоти, прикладами яких є цистеїн і метіонін, лимонна кислота та цитрат натрію, парабени, прикладами яких є метилпарабен та пропілпарабен); барвники; добавки для пресування; емульгувальні засоби; засоби для

інкапсуляції; камеді; засоби для грануляції та їх комбінації.

В. Комбінації терапевтичних засобів

Описані в даному документі сполуки можна застосовувати окремо, у комбінації одна з
 5 одною, в окремих фармацевтичних композиціях, разом в одній фармацевтичній композиції, або
 як доповнення до інших загальноприйнятих методів лікування, або в комбінації з ними. Сполуку
 або сполуки або композицію, що містить сполуку (або сполуки), можна вводити однократно або
 за декілька введень. У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можна
 застосовувати в комбінації з іншими терапевтичними засобами, придатними у разі порушення
 10 або стану, що підлягає лікуванню. Ці інші терапевтичні засоби можна вводити одночасно,
 послідовно в будь-якому порядку, за допомогою того самого шляху введення або за допомогою
 шляху, відмінного від шляху введення розкритих у даному винаході сполук. Для послідовного
 введення сполуку(-и) та терапевтичний(-і) засіб(засоби) можна вводити у такий спосіб, щоб
 ефективний період часу щонайменше однієї сполуки та терапевтичного засобу перекривався з
 15 ілюстративному варіанті здійснення комбінації, що містить чотири компоненти, ефективний
 період часу першого компонента, що вводиться, може перекриватися з ефективними періодами
 часу другого, третього та четвертого компонентів, але ефективні періоди часу другого, третього
 й четвертого компонентів незалежно можуть перекриватися один з одним або можуть не
 перекриватися. В іншому ілюстративному варіанті здійснення комбінації, що містить чотири
 20 компоненти, ефективний період часу першого компонента, що вводиться, перекривається з
 ефективним періодом часу другого, але не третього або четвертого компонента; ефективний
 період часу другого компонента перекривається з ефективними періодами часу першого та
 третього компонентів; і ефективний період часу четвертого компонента перекривається лише з
 ефективним періодом часу третього компонента. У деяких варіантах здійснення ефективні
 25 періоди часу всіх сполук та/або терапевтичних засобів перекриваються один з одним.

У деяких варіантах здійснення сполуки вводять з іншим терапевтичним засобом, таким як
 знеболювальний засіб, антибіотик, антикоагулянт, антитіло, протизапальний засіб,
 імунодепресант, агоніст гуанілатциклази-С, засіб, що підсилює секрецію в кишечнику,
 протівірусний засіб, протираковий засіб, протигрибковий засіб або їх комбінація.
 30 Протизапальний засіб може являти собою стероїдний або нестероїдний протизапальний засіб.
 У певних варіантах здійснення нестероїдний протизапальний засіб вибраний із
 аміносаліцилатів, інгібіторів циклооксигенази, диклофенаку, етодолаку, фамотодину,
 фенопрофену, флурбіпрофену, кетопрофену, кеторолаку, ібупрофену, індометацину,
 меклофенамату, мефенамової кислоти, мелоксикаму, намбуметону, напроксену, оксaproзину,
 35 піроксикаму, салсалату, суліндаку, толметину або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення
 імунодепресант являє собою меркаптопурин, кортикостероїд, алкілувальний засіб, інгібітор
 кальциневрину, інгібітор інозинмонофосфат-дегідрогенази, антилімфоцитарний глобулін,
 антиміоцитарний глобулін, антитіло до антигенів Т-клітин або їх комбінацію. В одному варіанті
 здійснення антитіло являє собою інфліксимаб.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом можна застосовувати із
 протираковими або цитотоксичними засобами. Різні класи протиракових та протипухлинних
 сполук включають без обмеження алкілувальні засоби, інгібітори обміну речовин, інгібітори
 BCL-2, алкалоїди барвінку, таксани, антибіотики, ферменти, цитокіни, координаційні комплекси
 платини, інгібітори протеасом, заміщені сечовини, інгібітори кінази, гормони та антагоністи
 45 гормонів та гіпометилювальні засоби, наприклад, інгібітори DNMT, такі як азацитидин та
 децитабін. Ілюстративні алкілувальні засоби включають без обмеження мехлоретамін,
 циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, етиленіміни, метилмеламіни,
 алкілсульфонати (наприклад, бусульфат) та кармустин. Ілюстративні інгібітори обміну речовин
 включають як приклад, а не для обмеження, аналог фолієвої кислоти метотрексат; аналог
 50 піримідину фторурацил, цитозин-арбінозид; аналоги пурину меркаптопурин, тіоганін і
 азатіоприн. Ілюстративні алкалоїди барвінку включають як приклад, а не для обмеження,
 вінбластин, вінкрестин, паклітаксел та колхіцин. Ілюстративні антибіотики включають як
 приклад, а не для обмеження, актиноміцин D, даунорубіцин та блеоміцин. Ілюстративний
 фермент, ефективний як антинеопластичний засіб, включає L-аспарагіназу. Ілюстративні
 55 координаційні сполуки включають як приклад, а не для обмеження, цисплатин та карбоплатин.
 Ілюстративні гормони та споріднені з гормонами сполуки включають як приклад, а не для
 обмеження, адренкортикостероїди преднізон та дексаметазон; інгібітори ароматази
 аміноглютетимід, форместан та анастрозол; прогестинові сполуки гідроксипрогестерону
 капроат, медроксипрогестерон та сполуку-антагоніст естрогену тамоксифен.

Ці та інші придатні протиракові сполуки описані в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.)

Merck Publishing Group (2001) і 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 за допомогою посилання в даний документ.

5 Серед антитіл CTLA 4, які можна застосовувати в комбінації з розкритими в даному винаході інгібіторами, представлений іпіліумаб, що постачається на ринок як YERVOY® компанією Bristol-Myers Squibb.

Інші хіміотерапевтичні засоби для комбінації включають імунонкологічні засоби, такі як інгібітори контрольних точок імунної відповіді, наприклад, інгібітори PD-1, такі як ніволумаб та ламбrolізумаб, та інгібітори PD-L1, такі як пембролізумаб, MEDI-4736 та MPDL3280A/RG7446.

10 Додаткові інгібітори контрольних точок для комбінації з розкритими в даному документі сполуками включають засоби, спрямовані проти LAG-3, такі як BMS-986016 (MDX-1408).

Додаткові хіміотерапевтичні засоби для комбінації з розкритими у даному винаході інгібіторами включають засоби, спрямовані проти SLAMF7, такі як гуманізоване моноклональне антитіло елотузумаб (BMS-901608), засоби, спрямовані проти KIR, такі як спрямоване проти KIR моноклональне антитіло лірилумаб (BMS-986015), і засоби, спрямовані проти CD137, такі як повністю людське моноклональне антитіло урелумаб (BMS-663513).

15

Розкриті у даному винаході сполуки також можуть бути успішно застосовані з видами CAR-T-терапії. Прикладами доступних на сьогодні видів CAR-T-терапії є аксикабтаген, цилолейцел та тисагенлеклейцел.

20 Додаткові антипроліферативні сполуки, придатні в комбінації зі сполуками за даним винаходом, включають як приклад, а не для обмеження, антитіла, спрямовані проти рецепторів фактора росту (наприклад, проти Her2), і цитокіни, такі як інтерферон-α та інтерферон-γ, інтерлейкін-2 і GM-CSF.

Додаткові хіміотерапевтичні засоби, придатні в комбінації зі сполуками за даним винаходом, включають інгібітори протеасом, такі як бортезоміб, карфілзоміб, маризоміб тощо.

25

Приклади інгібіторів кіназ, які є придатними в комбінації з описаними у даному винаході сполуками, особливо під час лікування злоякісних новоутворень, включають: 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 босутиніб, дазатиніб, іматиніб та нілотиніб; інгібітори FLT-3, такі як гілтеритиніб та квізартиніб, інгібітори PI3-кінази, такі як іделалісіб, інгібітори Syk, такі як фостаматиніб; та інгібітори JAK, такі як руксолітиніб та федратиніб.

30

35 В інших варіантах здійснення другий терапевтичний засіб може бути вибраний із будь-якого з наступних:

знеболювальних засобів – морфіну, фентанілу, гідроморфону, оксикодону, кодеїну, ацетамінофену, гідрокодону, бупренорфіну, трамадолу, венлафаксину, флупіртину, меперидину, пентазоцину, декстромораміду, дипіпанону;

40 антибіотиків – аміноглікозидів (наприклад, амікацину, гентаміцину, канаміцину, неомицину, нетилміцину, тобраміцину та пароміцину), карбапенемів (наприклад, ертапенему, дорипенему, іміпенему, циластатину та меропенему), цефалоспоринів (наприклад, цефадросилу, цефазоліну, цефалотину, цефалексину, цефаклору, цефамандолу, цефокситину, цефпрозилу, цефуросиму, цефіксиму, цефдиніру, цефдиторену, цефоперазону, цефотаксиму, цефподоксиму, цефтазидиму, цефтибутену, цефтизоксиму, цефтриаксону, цефепіму та цефтобіпролу), глікопептидів (наприклад, тейкопланіну, ванкоміцину та телаванцину), лінкозамідів (наприклад, кліндаміцину та лінкоміцину), ліпопептидів (наприклад, даптоміцину), макролідів (азитроміцину, кларитроміцину, диритроміцину, еритроміцину, рокситроміцину, тролеандоміцину, телітроміцину та спектиноміцину), монобактамів (наприклад, азтреонаму), нітрофуранів (наприклад, фуразолідону та нітрофурантоїну), пеніцилінів (наприклад, амоксициліну, ампіциліну, азлоциліну, карбеніциліну, клоксациліну, диклоксациліну, флуклоксациліну, мезлоциліну, метициліну, нафциліну, оксациліну, пеніциліну G, пеніциліну V, піперациліну, темоциліну та тикарциліну), комбінацій із пеніцилінами (наприклад, амоксициліну/клавуланату, ампіциліну/сульбактаму, піперациліну/тазобактаму та тикарциліну/клавуланату), поліпептидів (наприклад, бацитрацину, колістину та поліміксину B), хінолонів (наприклад, цiproфлораксацину, еноксацину, гатифлораксацину, левофлораксацину, ломефлораксацину, моксифлораксацину, налідиксової кислоти, норфлораксацину, офлораксацину, тровафлораксацину, грепафлораксацину, спарфлораксацину та темафлораксацину), сульфонамідів (наприклад, мафеніду, сульфонамідохризоїдину, сульфацетаміду, сульфадіазину, сульфадіазину срібла, сульфаметизолу, сульфаметоксазолу, сульфаніліміду, сульфасалазину,

50

55

60

сульфізоксазолу, триметоприму та триметоприм-сульфаметоксазолу), тетрациклінів (наприклад, демеклоцикліну, доксицикліну, міноцикліну, окситетрацикліну та тетрацикліну), антимікобактеріальних сполук (наприклад, клофазиміну, дапсону, капреоміцину, циклосерину, етамбутолу, етіонаміду, ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину (рифампіну), рифабутину, рифапентину та стрептоміцину) та інших, таких як арсфенамін, хлорамфенікол, фосфоміцин, фузидова кислота, лінезолід, метронідазол, мупіроцин, платенсиміцин, хінуприсин/дальфопристин, рифаксимін, тіамфенікол, тигециклін та тимідазол;

антитіл – спрямованих проти TNF- α антитіл, наприклад, інфліксимабу (Remicade™), адаліумабу, голіумабу, цертоліумабу; антитіл до антигенів В-клітин, наприклад, ритуксимабу; спрямованих проти IL-6 антитіл, наприклад, тоциліумабу; спрямованих проти IL-1 антитіл, наприклад, анакінри; спрямованих проти PD-1 та/або проти PD-L1 антитіл, наприклад, ніволумабу, пемброліумабу, підиліумабу, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; іксекіумабу, бродалумабу, офатумабу, сирукумабу, кленоліксимабу, клазакіумабу, фезакіумабу, флетикумабу, мавриліумабу, окреліумабу, сарилумабу, секукіумабу, тораліумабу, заноліумабу;

антикоагулянтів – варфарину (Coumadin™), аценокумаролу, фенпрокумону, атроментину, феніндіону, гепарину, фондапаринуксу, ідрапаринуксу, ривароксабану, апіксабану, гірудину, лепірудину, бівалірудину, аргатробаму, дабігатрану, ксимелагатрану, батроксобіну, гементину;

протизапальних засобів – стероїдів, наприклад, будесоніду, нестероїдних протизапальних засобів, наприклад, аміносаліцилатів (наприклад, сульфасалазину, месаламіну, олсалазину та балсалазиду), інгібіторів циклооксигенази (інгібіторів COX-2, таких як рофекоксиб, целекоксиб), диклофенаку, етодолаку, фамотидину, фенпрофену, флурбіпрофену, кетопрофену, кеторолаку, ібупрофену, індометацину, меклофенамату, мефенамової кислоти, мелоксикаму, намбуметону, напроксену, оксапрозину, піроксикаму, салсалату, суліндаку, толметину;

імунодепресантів – меркаптопурину, кортикостероїдів, таких як дексаметазон, гідрокортизон, преднізон, метилпреднізолон та преднізолон, алкілувальних засобів, таких як циклофосфамід, інгібіторів кальциневрину, таких як циклоспорин, сиролімус та такролімус, інгібіторів інозинмонофосфат-дегідрогенази (IMPDH), таких як мікофенолат, мікофенолату мофетил та азатіоприн, і засобів, призначених для супресії клітинного імунітету без зміни гуморальної імунної відповіді пацієнта, у тому числі різних антитіл (наприклад, антилімфоцитарного глобуліну (ALG), анTIMOцитарного глобуліну (ATG), моноклональних антитіл до антигенів Т-клітин (ОКТ3)) і впливу випромінювання. Азатіоприн на сьогодні доступний від Salix Pharmaceuticals, Inc. під торговельною назвою Azasan; меркаптопурин на сьогодні доступний від Gate Pharmaceuticals, Inc. під торговельною назвою Purinethol; преднізон та преднізолон на сьогодні доступні від Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднізолон на сьогодні доступний від Pfizer; сиролімус (рапаміцин) на сьогодні доступний від Wyeth-Ayerst під торговельною назвою Rapamune; такролімус на сьогодні доступний від Fujisawa під торговельною назвою Prograf; циклоспорин на сьогодні доступний від Novartis під торговельною назвою Sandimmune і від Abbott під торговельною назвою Gengraf; інгібітори IMPDH, такі як мікофенолату мофетил та мікофенолова кислота, на сьогодні доступні від Roche під торговельною назвою Cellcept і від Novartis під торговельною назвою Myfortic; азатіоприн на сьогодні доступний від Glaxo Smith Kline під торговельною назвою Imuran; і антитіла на сьогодні доступні від Ortho Biotech під торговельною назвою Orthoclone, від Novartis під торговельною назвою Simulect (базиліксимаб) і від Roche під торговельною назвою Zenarax (дакліумаб); і

агоністи рецептора гуанілатциклази-С або засоби, що підсилюють секрецію в кишечнику, наприклад, лінаклотид, продаються під назвою Linzess.

Дані різні засоби можна застосовувати згідно з їхніми стандартними або звичайними дозами, як указано в інструкції із застосування препарату, доданий до комерційно доступних форм лікарських засобів (див. також інструкцію із застосування препарату у виданні 2006 р. Настільного посібника лікаря), розкриття якого включено в даний документ за допомогою посилання.

III. Способи одержання сполук

Сполуку можна одержувати за допомогою будь-якого придатного способу, як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки. Один ілюстративний придатний спосіб представлений нижче з посиланням на конкретні сполуки в прикладах і може включати наступну першу стадію реакції згідно зі схемою 1.



Схема 1

Із посиланням на схему 1 попередник 100 із захищеною аміногрупою можна вводити в реакцію сполучення із групою R¹ 102, яка містить групу "R⁶-лінкер", як показано на схемі 1, із застосуванням опосередкованої металом реакції крос-сполучення з одержанням одержаного за допомогою крос-сполучення продукту 104. У деяких варіантах здійснення опосередковану металом реакцію крос-сполучення можна проводити із застосуванням каталізатора на основі перехідного металу, такого як паладієвий каталізатор. Ілюстративні паладієві каталізатори включають без обмеження каталізатори на основі Pd(0) (наприклад, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ і подібні) або каталізатор на основі Pd(II) (наприклад, XPhos Pd 2-го покоління або 3-го покоління, PdCl₂, Pd(OAc)₂ і подібні). У деяких варіантах здійснення паладієвий каталізатор можна застосовувати в комбінації з іншим співкаталізатором, таким як CuI, для сприяння перебігу реакції крос-сполучення, як, наприклад, у реакції Соногашири. Опосередковане металом крос-сполучення також може включати застосування основи, такої як основа, що являє собою амін (наприклад Et₃N), або неорганічна основа (наприклад, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ або подібне), і розчинника (наприклад диметилформаміду). Із посиланням на схему 1 X являє собою придатну групу для опосередкованого металом крос-сполучення, таку як галоген або трифлатна група, і PG являє собою захисну групу для аміногрупи, яку можна вибрати без обмеження з 9-флуоренілметоксикарбонільної ("Fmoc") групи, трет-бутилоксикарбонільної ("Boc") групи, тритильної ("Tr") групи, алілоксикарбонільної ("Alloc") групи, бензилоксикарбонільної ("Cbz") групи й подібних.

Типові приклади стадій способу, показаних на схемі 1, представлені нижче на схемах 2A-2F. Спосіб, подібний до показаного на схемі 2A, можна використовувати для одержання сполук I-14 – I-17 і I-35 шляхом заміни пропаргілового спирту на схемі 2A на відповідну алкінову групу, що забезпечує одержання кожної зі сполук I-14 – I-17 і I-35; додаткові модифікації, які можна застосовувати для одержання кінцевої структури сполук I-14 – I-17, обговорюються нижче.

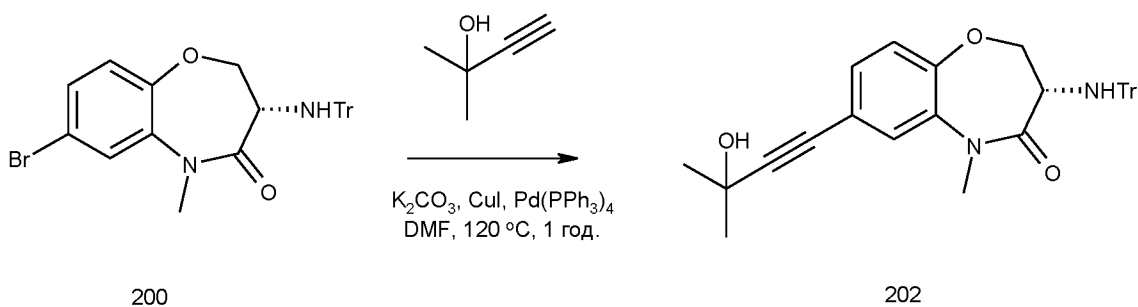


Схема 2A

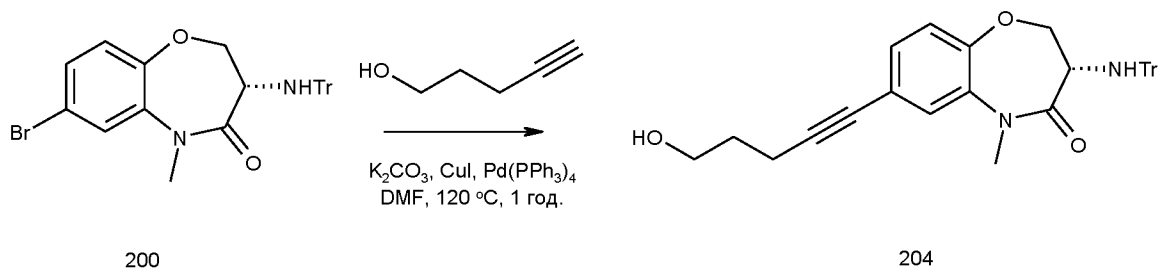


Схема 2B

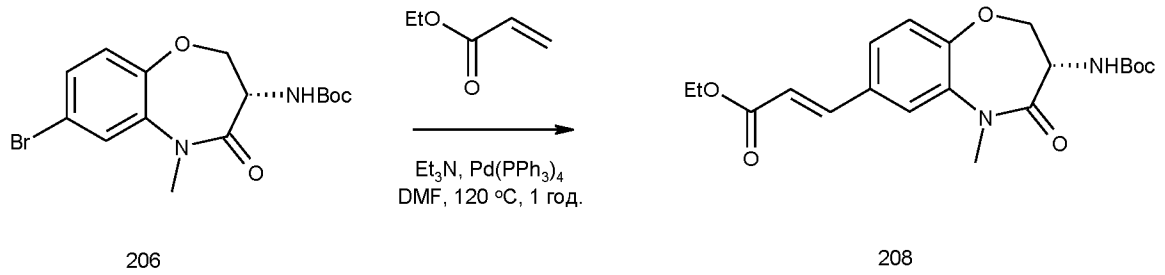


Схема 2С

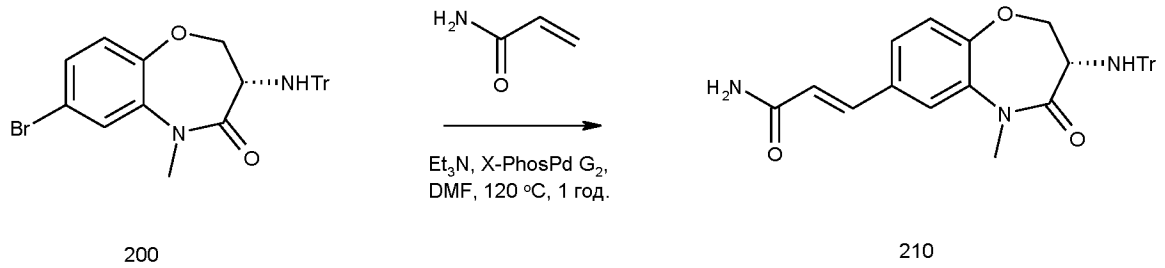


Схема 2D

5

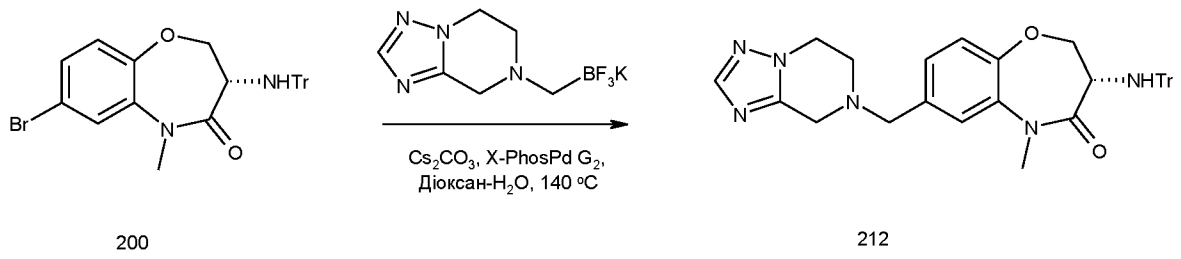


Схема 2E

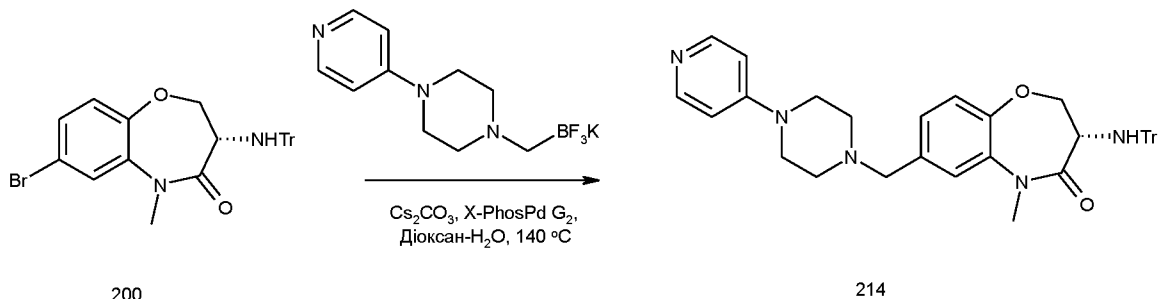
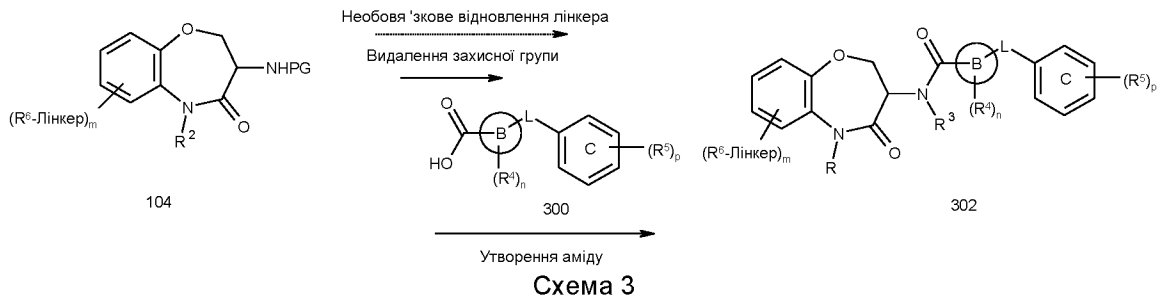


Схема 2F

10

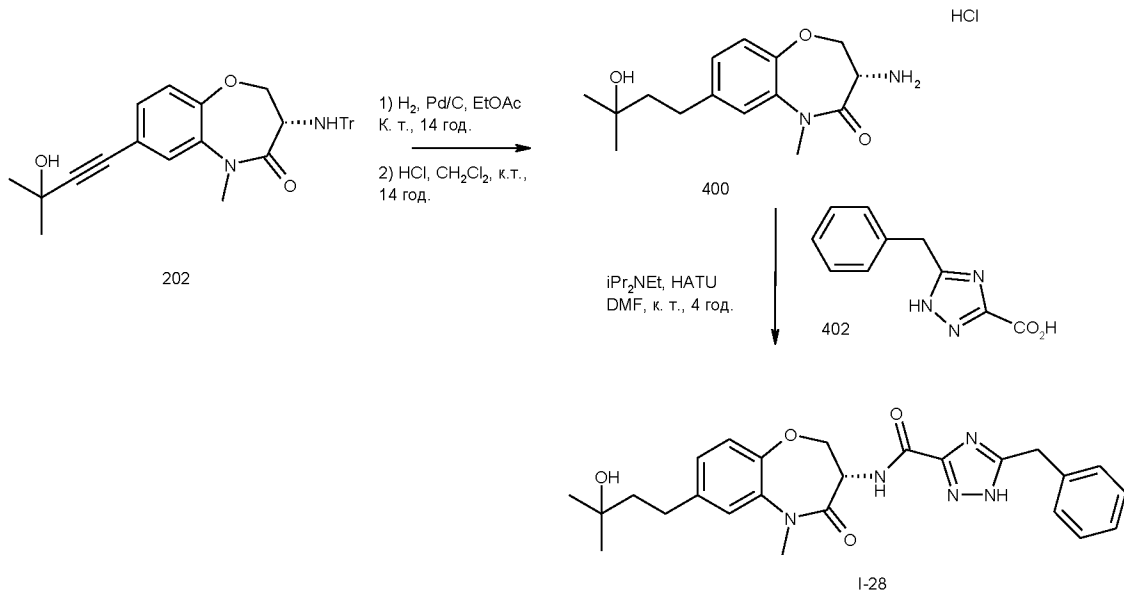
Після одержання одержаного за допомогою крос-сполучення продукту 104 його можна піддавати необов'язковій стадії відновлення лінкерної групи, при цьому лінкерні групи, що містять один або декілька центрів ненасиченості, можна відновлювати до насичених лінкерних груп та/або лінкерних груп із меншими ступенями ненасиченості. Якщо застосовують стадію відновлення лінкерної групи, за цим може йти стадія видалення захисної групи, а потім стадія утворення аміду, як показано на схемі 3. Альтернативно, якщо стадія відновлення лінкерної групи не застосовується, то можна видаляти захисну групу з одержаного за допомогою крос-сполучення продукту 104 та перетворювати його на амідну сполуку 302.

20



Із посиланням на схему 3 можна проводити необов'язкову стадію відновлення лінкера. Наприклад, якщо лінкер містить центр ненасиченості (наприклад, подвійний або потрійний зв'язок), центр ненасиченості можна відновлювати так, що він стає повністю насиченим (як, наприклад, шляхом відновлення подвійного зв'язку та/або потрійного зв'язку до одинарного зв'язку) або що він характеризується меншими ступенями ненасиченості (як, наприклад, шляхом відновлення потрійного зв'язку до подвійного зв'язку). Придатні реагенти для здійснення такої необов'язкової стадії відновлення лінкера знайомі фахівцям у даній галузі техніки з урахуванням даного розкриття; однак один ілюстративний набір умов включає піддавання одержаного за допомогою крос-сполучення продукту 104 дії H_2 у присутності Pd на вугіллі. Оскільки ці стадії необов'язкові, немає необхідності їх виконувати у всіх варіантах здійснення. Навпаки, у деяких варіантах здійснення можна видаляти захисну групу з одержаного за допомогою крос-сполучення продукту 104 з одержанням аміну, який потім перетворюють на амідну сполуку 302 шляхом проведення реакції аміну з придатним учасником реакції сполучення 300, що являє собою кислоту, як показано на схемі 3.

Типові приклади стадій способу, показаних на схемі 3, представлені нижче на схемах 4A-4M. Спосіб, подібний до описаного на схемі 4A, можна застосовувати для одержання сполук I-14 – I-17. Сполуки I-16 і I-17 можна додатково функціоналізувати, як описано нижче.



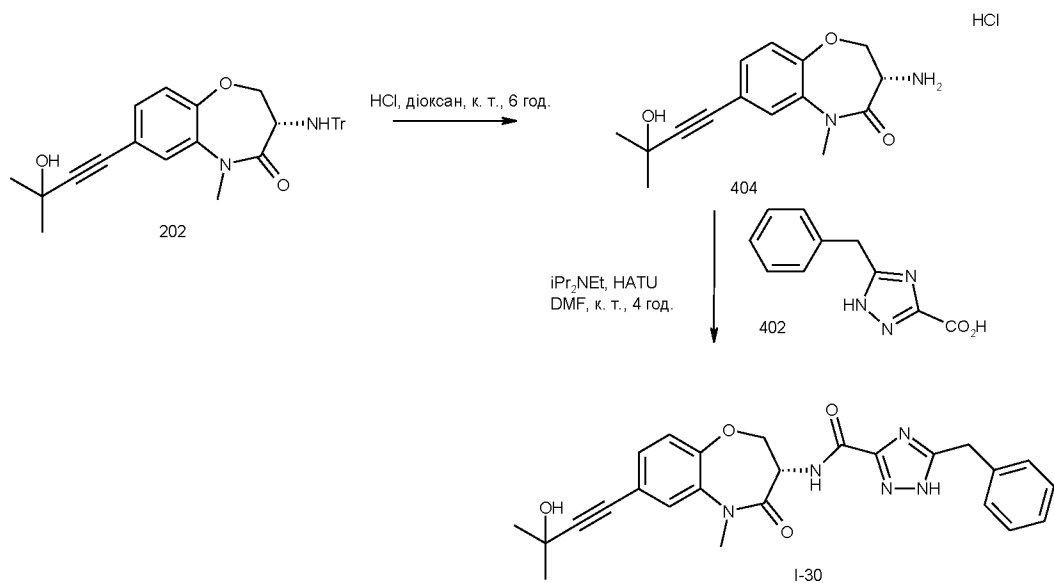


Схема 4B

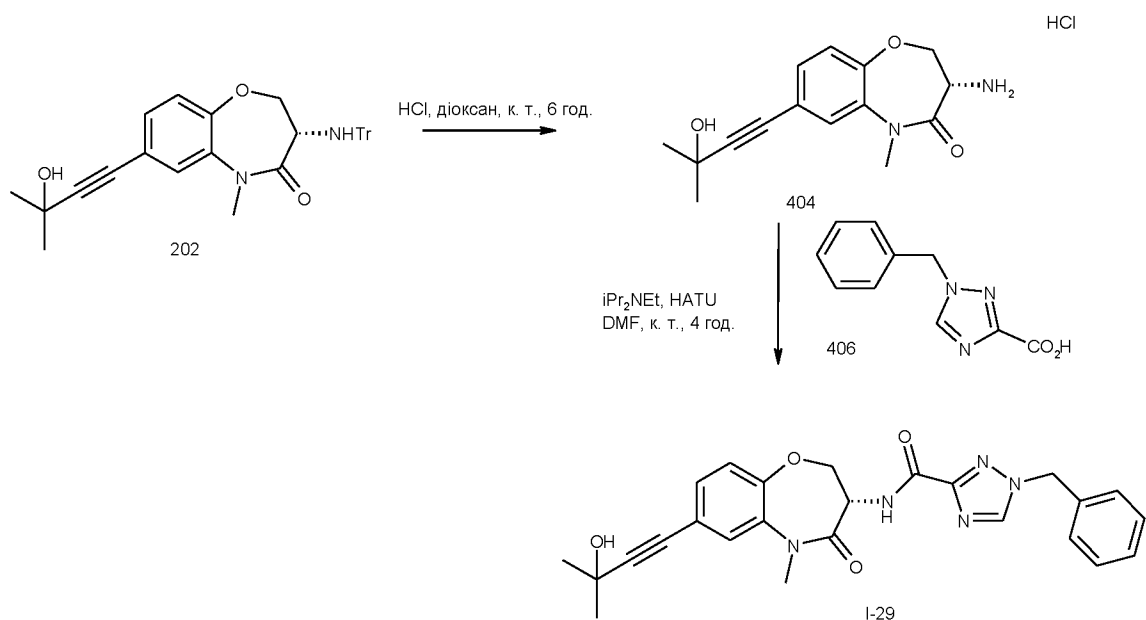


Схема 4C

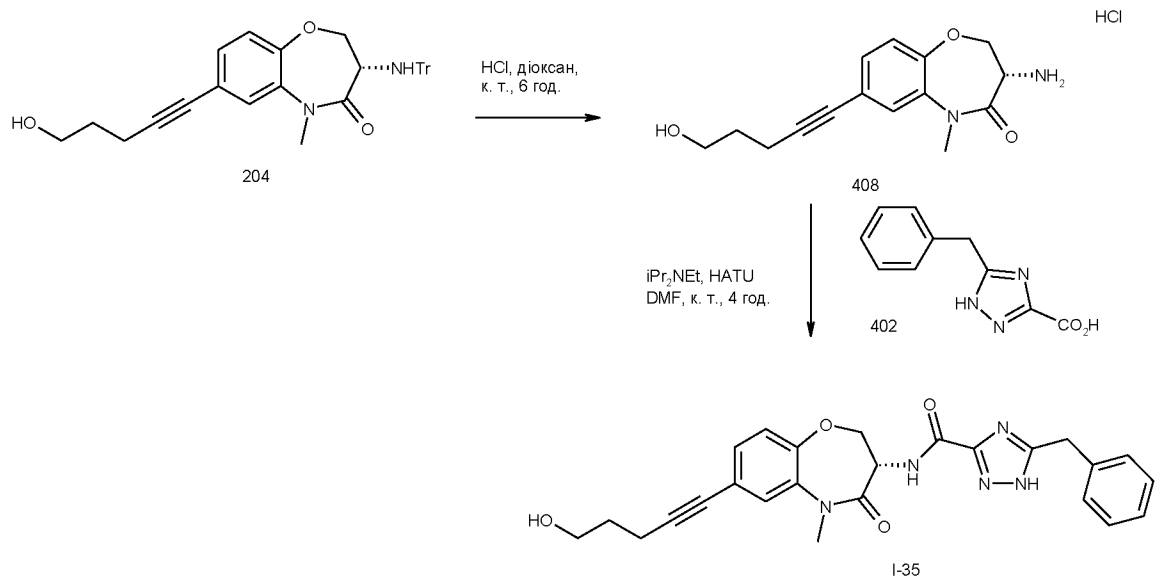


Схема 4D

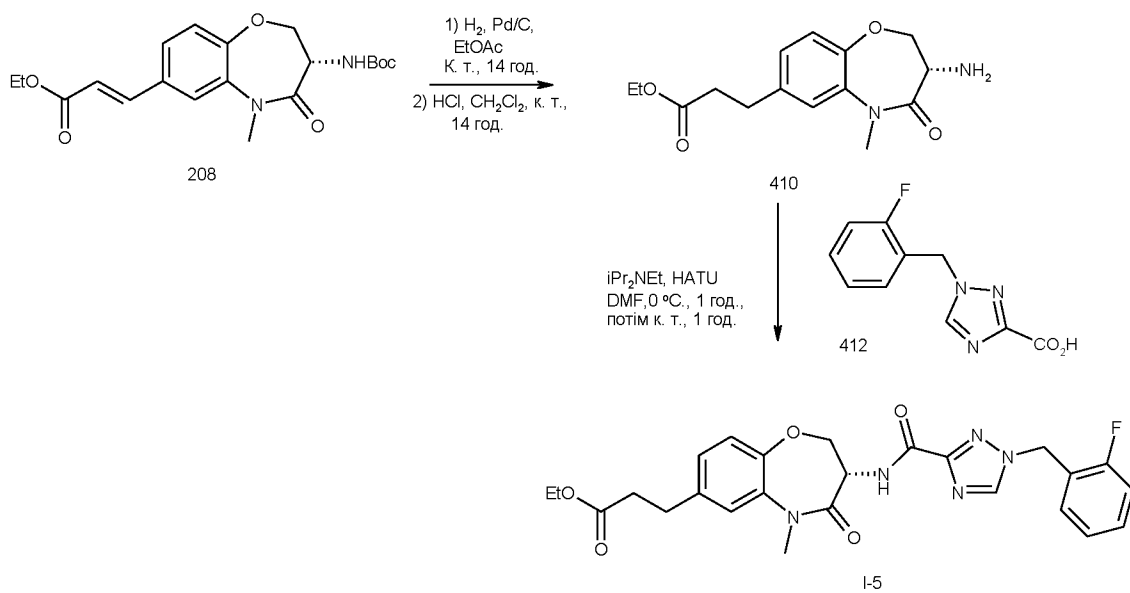


Схема 4E

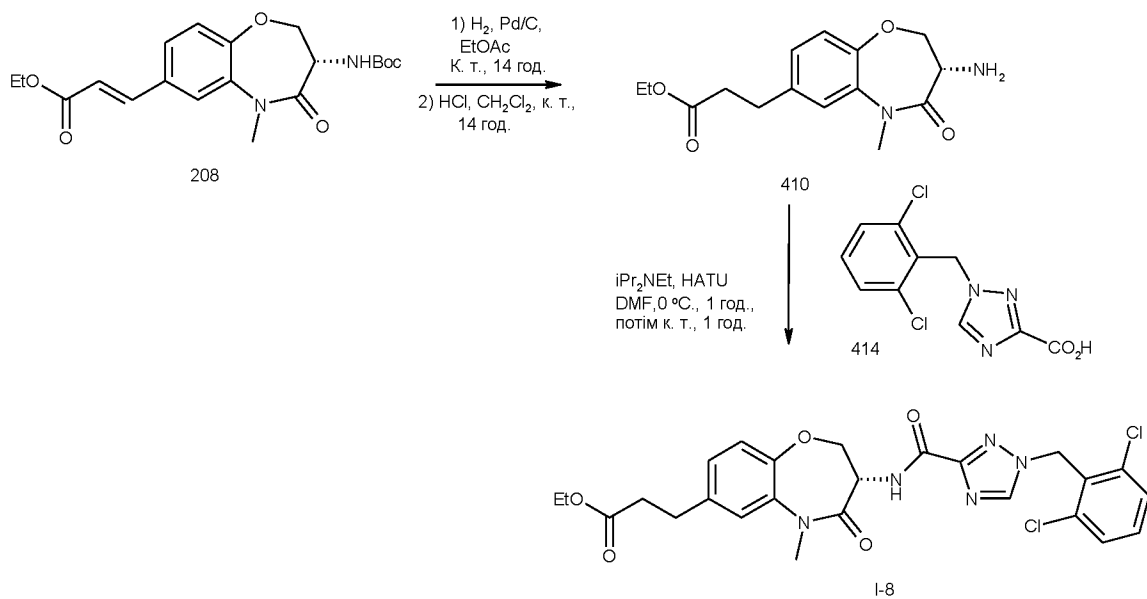


Схема 4F

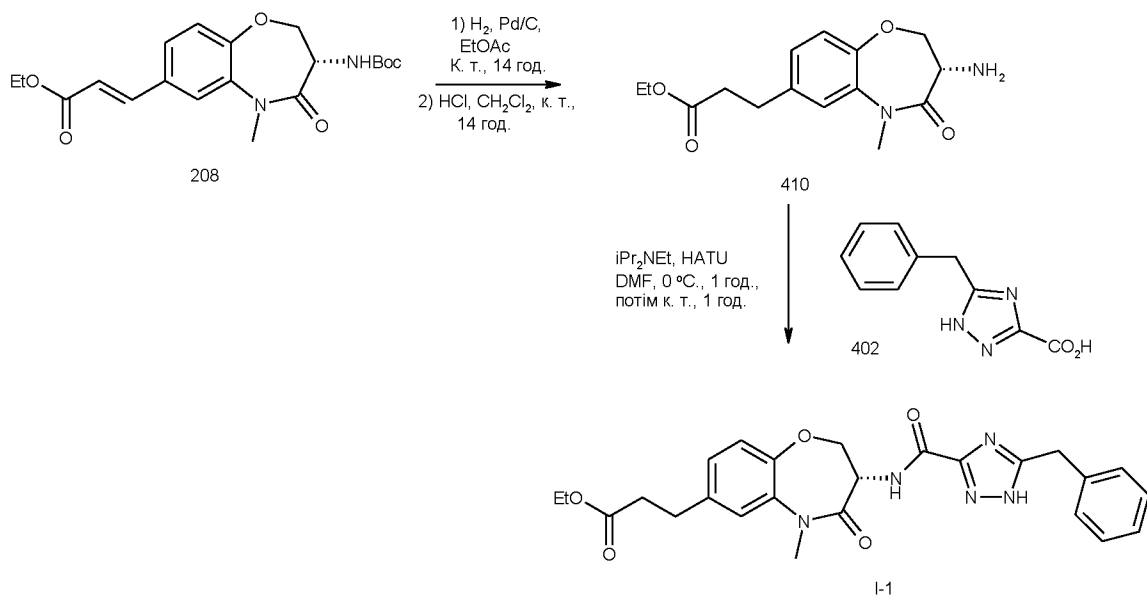


Схема 4G

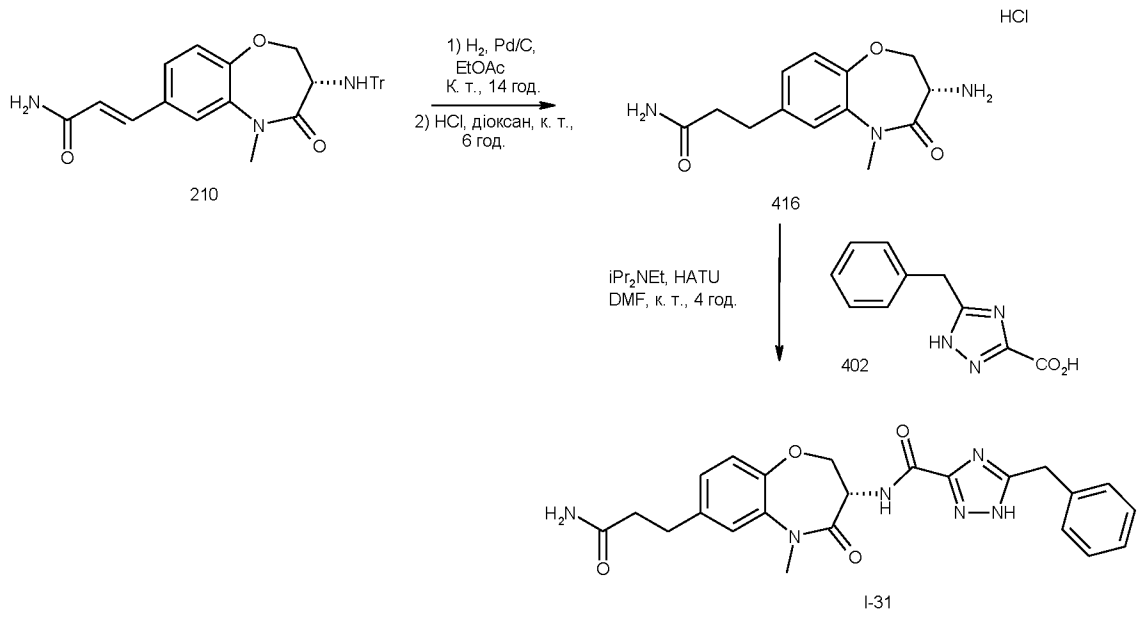


Схема 4H

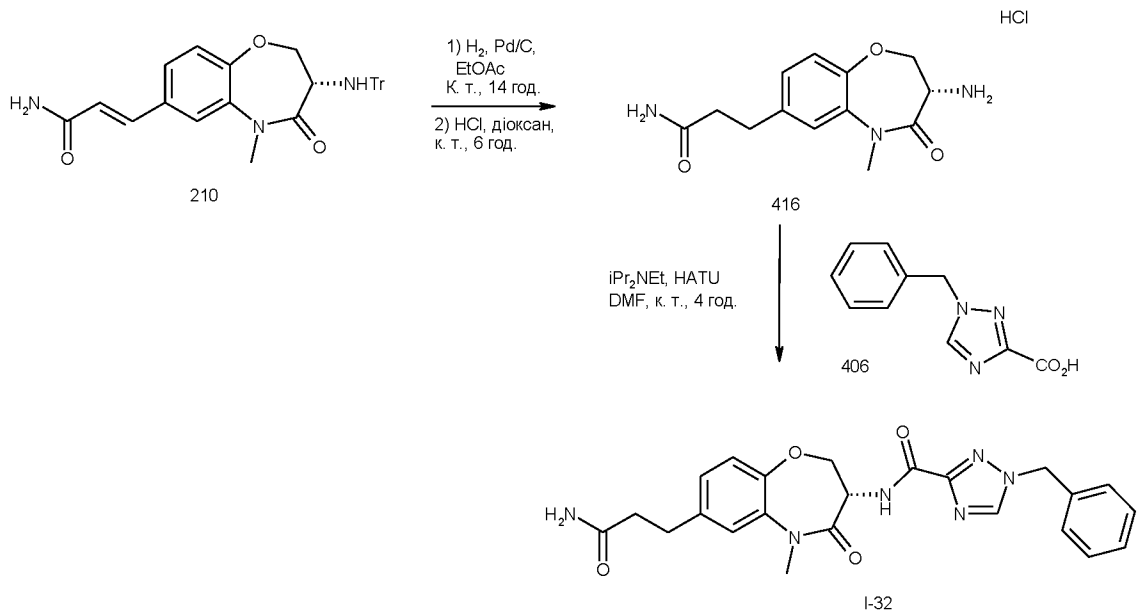


Схема 4I

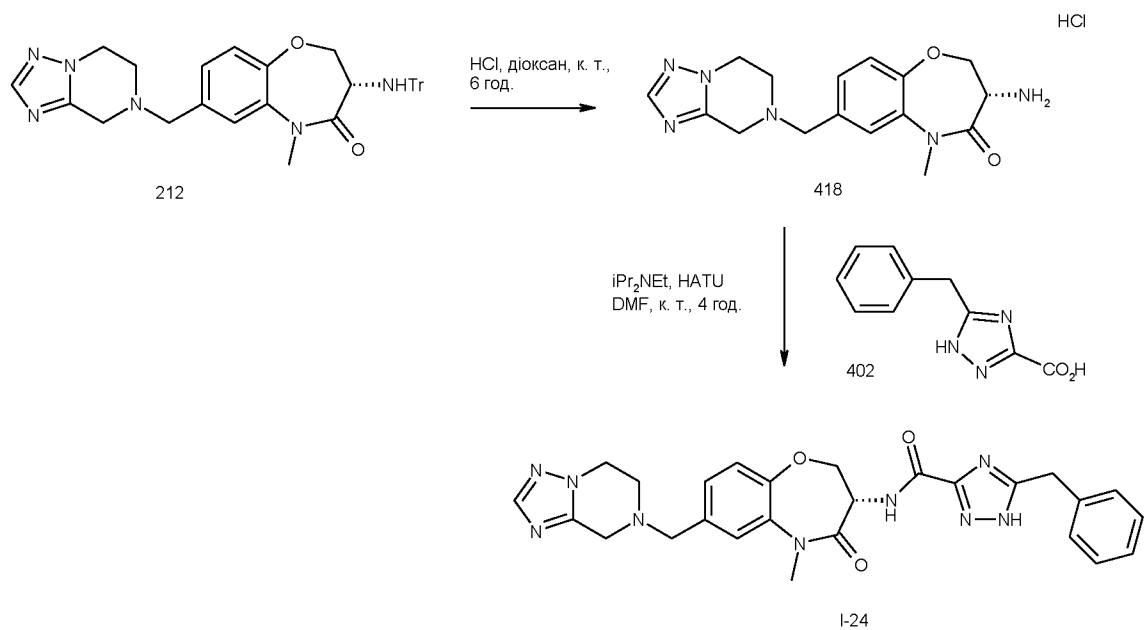


Схема 4J

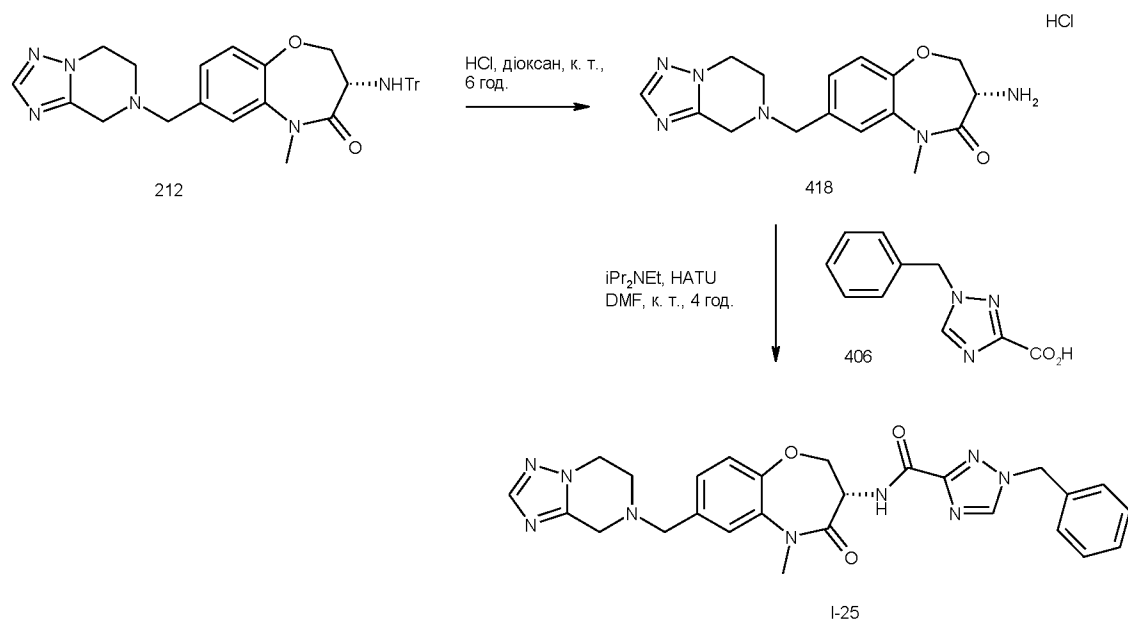


Схема 4K

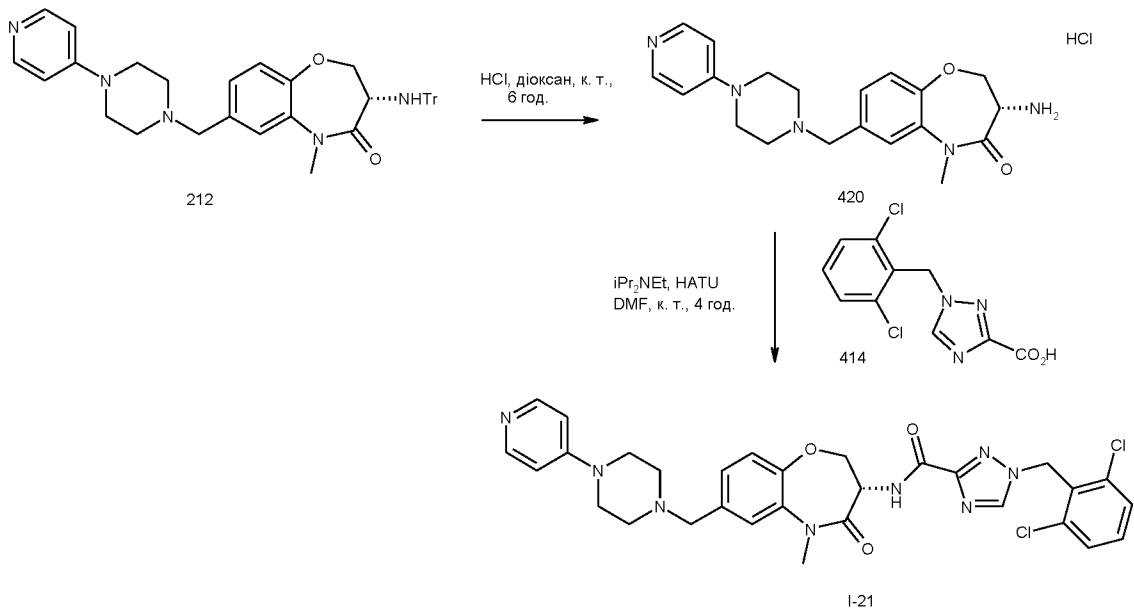


Схема 4L

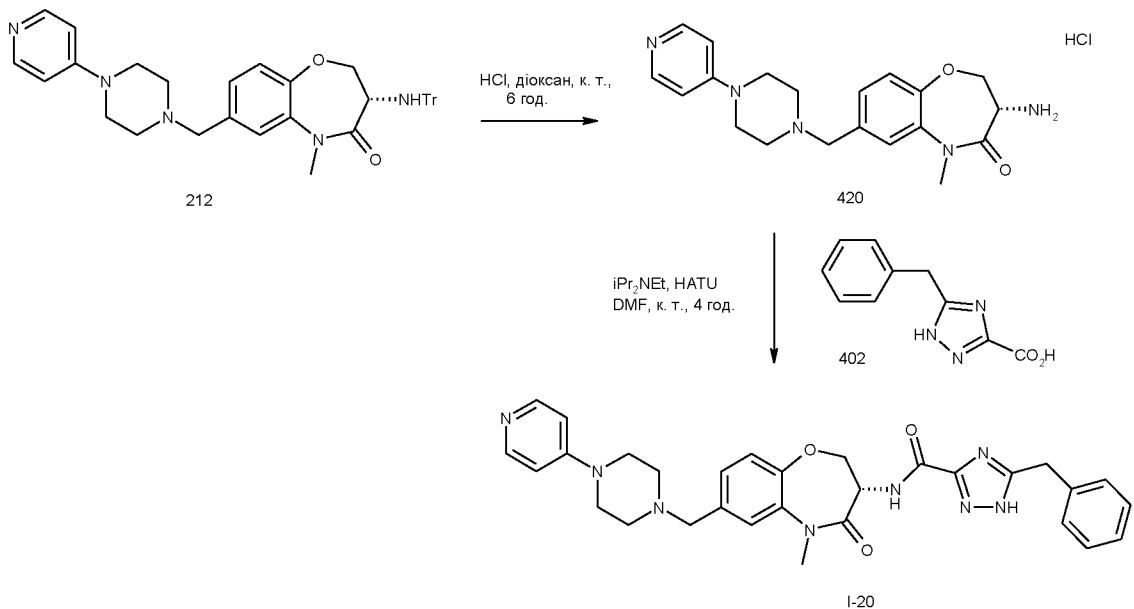


Схема 4M

У деяких варіантах здійснення спосіб може додатково включати забезпечення однієї або декількох додаткових модифікацій для амідної сполуки 302 з одержанням амідної сполуки 500, таких як модифікації групи R^6 з утворенням іншої групи R^6 , як показано на схемі 5.

10

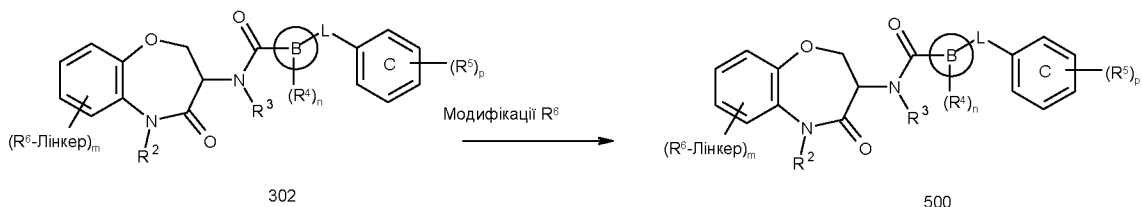


Схема 5

15 Із посиланням на схему 5 можна проводити одну або декілька модифікацій групи R^6 . Наприклад, якщо R^6 являє собою естерну групу, її можна перетворювати на карбонову кислоту або первинний спирт. Придатні реагенти для здійснення такої необов'язкової стадії модифікації знайомі фахівцям у даній галузі техніки з урахуванням даного розкриття; однак один

ілюстративний набір умов включає піддавання естерної групи R⁶ дії LiOH з одержанням відповідної кислоти, як, наприклад, показано на схемах 6A-6E нижче. Одержану кислоту можна навіть додатково модифікувати з одержанням продукту, що містить амідну групу, шляхом застосування придатних умов сполучення для утворення амідного зв'язку (таких як умови, описані вище) у комбінації з учасником реакції сполучення, що являє собою амін, наприклад, як показано на схемах 6A-6E. Подібні способи можна застосовувати для одержання сполук I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34 і I-22 і I-23 (де подвійний зв'язок лінкерної групи спочатку не відновлюють перед сполученням). У ще одних додаткових варіантах здійснення сполуки I-16 і I-17 можна одержувати шляхом перетворення термінального спирту, одержаного у вищеописаних способах, на функціоналізований спирт, як, наприклад, для сполуки I-16, або на амін, як, наприклад, для сполуки I-17.

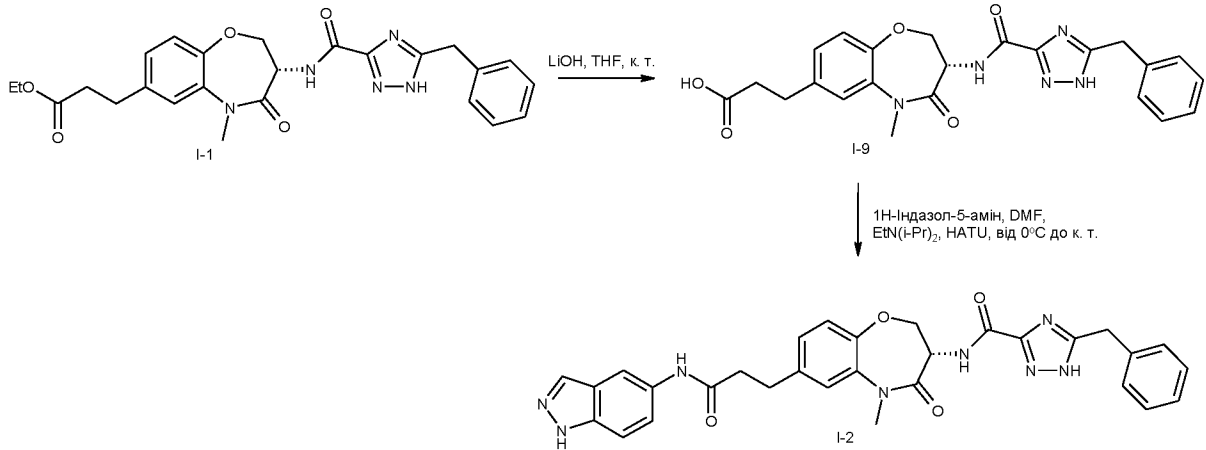


Схема 6A

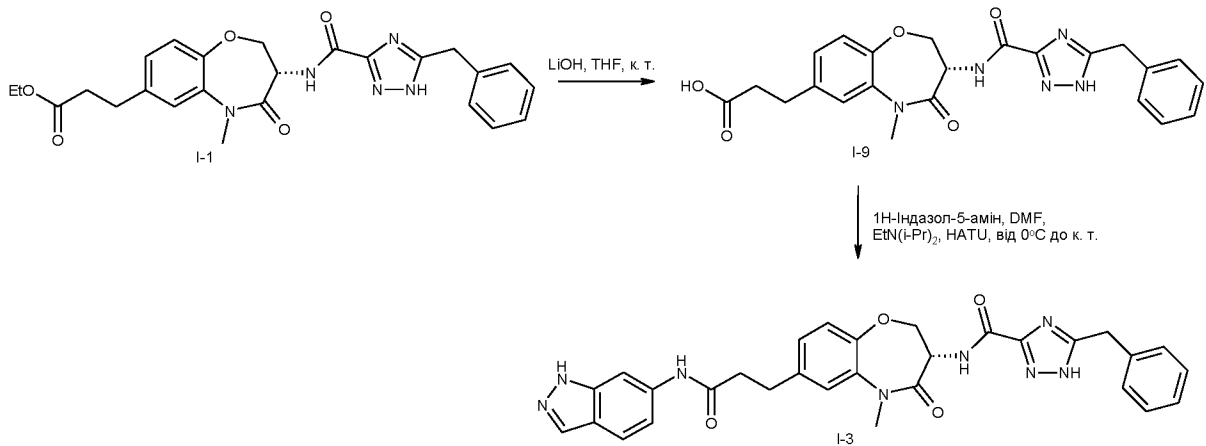


Схема 6B

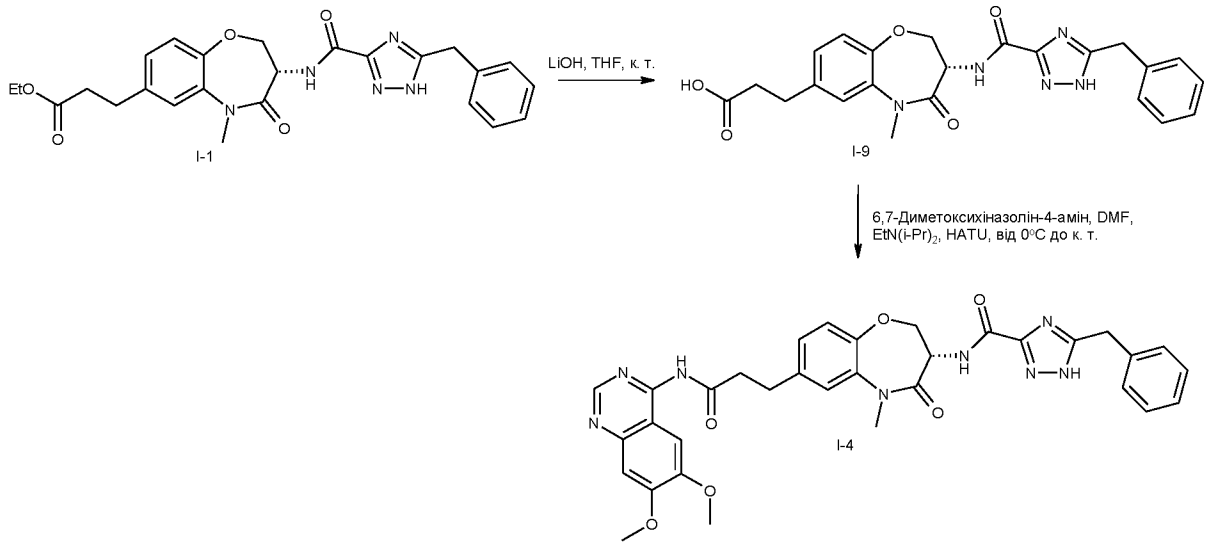
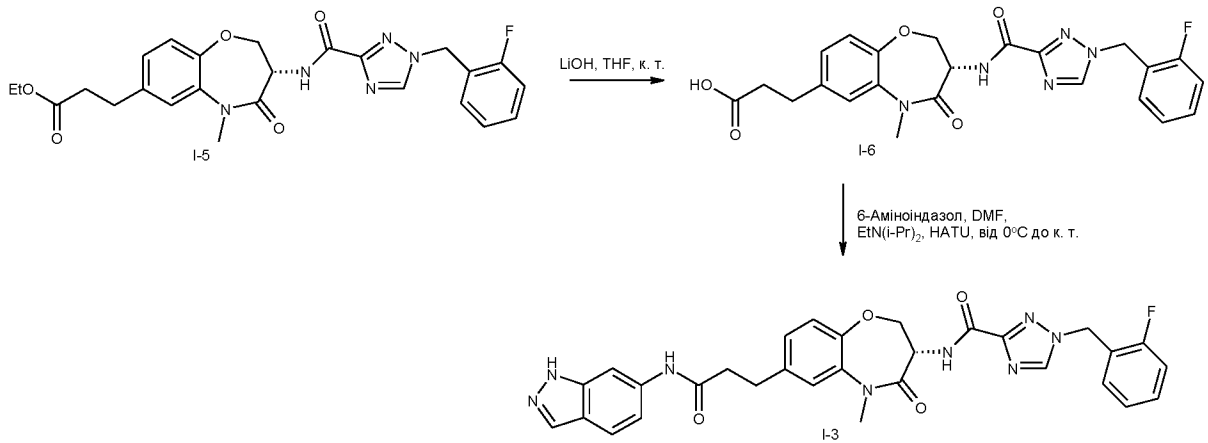
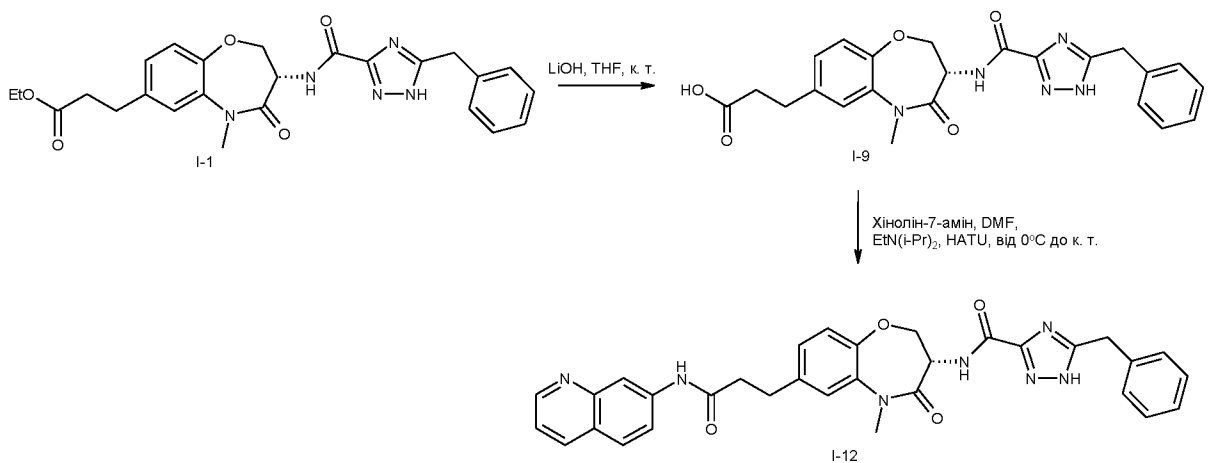


Схема 6С



5

Схема 6D



10

Схема 6E

IV. Способи застосування сполук

A. Захворювання/порушення

15

Розкриті сполуки, а також їх комбінації та/або фармацевтичні композиції на їхній основі можуть бути використані для інгібування кінази RIP1 шляхом приведення кінази або *in vivo*, або

ex vivo в контакт зі сполукою або сполуками за даним винаходом або композицією, що містить сполуку або сполуки за даним винаходом. Розкриті сполука або сполуки або композиції, що містять описану сполуку або сполуки, також можуть бути використані для полегшення, лікування або попередження низки захворювань та/або порушень. У конкретних варіантах здійснення розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можуть бути застосовні для лікування станів, за яких інгібування RIP1 або шляху, що включає RIP1, є терапевтично корисним. У деяких варіантах здійснення сполуки прямо інгібують активність кінази RIP1. У певних варіантах здійснення розкриті сполуки застосовні для лікування аутоімунних захворювань, запальних порушень, серцево-судинних захворювань, нервових порушень, нейродегенеративних порушень, алергічних порушень, респіраторних захворювань, захворювань нирок, видів раку, ішемічних станів, дефіциту еритроцитів, ушкоджень легень і головного мозку (наприклад, спричинених ішемією-реперфузією або цисплатином та/або порушенням мозкового кровообігу), а також бактеріальними та вірусними інфекціями.

У деяких варіантах здійснення розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна застосовувати для лікування або попередження алергічних захворювань, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії, системного червоного вовчак, ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу, запального захворювання кишечника, біліарного цирозу печінки, увеїту, розсіяного склерозу, хворобу Крона, виразкового коліту, бульозного пемфігоїду, саркоїдозу, псоріазу, аутоімунного міозиту, гранулематозу Вегенера, іхтіозу, офтальмопатії Грейвса або астми.

Розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі також можуть бути придатними для лікування порушень регуляції імунної системи, пов'язаних із кістковим мозком, або відторгнення пересаженого органа, або реакції "трансплантат проти хазяїна". Приклади запальних порушень і порушень регуляції імунної системи, які можна лікувати за допомогою сполук (або фармацевтичних композицій на їхній основі або їх комбінацій), включають, але без обмеження, реакції, що виникають під час пересаджування органів або тканин, реакції "трансплантат проти хазяїна", що виникають під час пересаджування, аутоімунні синдроми, у тому числі ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, тиреоїдит Хашімото, розсіяний склероз, системний склероз, синдром системної запальної реакції, тяжку міастенію, діабет I типу, увеїт, задній увеїт, алергічний енцефаломієліт, гломерулонефрит, постінфекційні аутоімунні захворювання, у тому числі ревматичну лихоманку та постінфекційний гломерулонефрит, запальні та гіперпроліферативні захворювання шкіри, псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит, сверблячий дерматит, себореїт, дерматит, червоний плоский лишай, пухирчатку, бульозний пемфігоїд, бульозний епідермоліз, кропивницю, види ангіонабряку, васкуліт, еритему, еозинофілію на фоні шкірних захворювань, червоний вовчак, акне, гніздову алопецію, кератокон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, увеїт, асоційований із хворобою Бехчета, кератит, герпетичний кератит, кератоконус, епітеліальну дистрофію рогівки, більмо рогівки, пухирчатку ока, виразку Мурена, склерит, офтальмопатію Грейвса, синдром Фогта-Коянагі-Харада, саркоїдоз, види пилкової алергії, оборотну обструкцію дихальних шляхів, бронхіальну астму, алергічну астму, ендогенну астму, екзогенну астму, астму, спричинену пилом, хронічну або важковилікову астму, пізню астму та гіперреактивність дихальних шляхів, бронхіт, види виразок шлунка, ушкодження судин, спричинене ішемічними захворюваннями та тромбозом, ішемічні захворювання кишечника, травми, спричинені ішемією/реперфузією, запальні захворювання кишечника, некротичний ентероколіт, ушкодження кишечника, асоційовані з термічними опіками, види целіакії, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хворобу Крона, виразковий коліт, мігрень, риніт, екзему, інтерстиціальний нефрит, синдром Гудпасчера, гемолітико-уремічний синдром, діабетичну нефропатію, множинний міозит, синдром Гієна-Барре, хворобу Мен'єра, поліневрит, множинний неврит, мононеврит, радикулопатію, гіпертиреоз, Базедову хворобу, істинну еритроцитарну аплазію, апластичну анемію, гіпопластичну анемію, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну гемолітичну анемію, агранулоцитоз, перніціозну анемію, мегалобластну анемію, анеритроплазію, остеопороз, саркоїдоз, пневмофіброз, ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію, дерматоміозит, лейкодерму звичайну, іхтіоз звичайний, алергічну світлочутливість, Т-клітинну лімфому шкіри, хронічний лімфоцитарний лейкоз, артеріосклероз, атеросклероз, синдром аортиту, нодозний поліартеріїт, міокардоз або інфаркт міокарда, склеродермію (включаючи системну склеродермію), антифосфоліпідний синдром, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, еозинофільний фасцит, ушкодження ясен, періодонту, альвеолярного відростка, кореневого цементу, гломерулонефрит, андрогенну алопецію або старечу алопецію, яку можна уникнути шляхом попередження видалення волосся разом із волоссяними цибулинами або забезпечення зародження нових волоссяних цибулин та/або

сприяння генерації нових волосяних цибулин і росту волосся, м'язову дистрофію, піодермію та синдром Сезарі, хворобу Аддісона, ішемічно-реперфузійне ушкодження органів, що виникає під час консервації, пересадження або ішемічного захворювання, ендотоксинний шок, псевдомембранозний коліт, лікарський або променевиий коліт, гостру ниркову недостатність на фоні ішемії, хронічну ниркову недостатність, інтоксикацію, спричинену наявністю високих рівнів вмісту кисню в легенях або лікарськими засобами, рак легені, емфізему легень, катаракту, сидероз, пігментну дистрофію сітківки, дегенерацію сітківки, відшарування сітківки, старечу дегенерацію жовтої плями, рубцювання склоподібного тіла, лужний опік рогики, дерматит, многоформну еритему, лінеарний IgA-залежний бульозний дерматит і дерматит, зумовлений контактом із цементом, гінгівіт, періодонтит, сепсис, панкреатит, захворювання, спричинені забрудненням навколишнього середовища, старінням, онкогенезом, метастазуванням карциноми та висотною хворобою, захворювання, спричинені вивільненням гістаміну або лейкотрієну С₄, хворобу Бехчета, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз печінки, склерозивний холангіт, реакції, що виникають під час часткової резекції печінки, гострий некроз печінки, некроз, спричинений дією токсинів, вірусний гепатит, шок або аноксию, вірусний гепатит В, гепатит, відмінний від гепатиту А/гепатиту В, цироз печінки, алкогольний хворобу печінки, у тому числі алкогольний цироз печінки, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), аутоімунні гепатобіліарні захворювання, токсичність ацетамінофену, гепатотоксичність, печінкову недостатність, фульмінантну печінкову недостатність, печінкову недостатність із пізнім початком, гостру печінкову недостатність на фоні хронічної печінкової недостатності, хронічні захворювання нирок, пошкодження/ушкодження нирок (спричинене, наприклад, нефритом, трансплантацією нирки, хірургічним втручанням, введенням нефротоксичних препаратів, гострим ушкодженням нирок), посилення хіміотерапевтичного ефекту, цитомегаловірусну інфекцію, інфекцію, спричинену HCMV, СНІД, рак, старечу деменцію, хворобу Паркінсона, травми або хронічну бактеріальну інфекцію.

У певних варіантах здійснення сполуки за даним винаходом придатні для лікування невралгії, у тому числі нейропатичного болю та болю, спричиненого запаленням.

У певних варіантах здійснення сполуки застосовні для лікування синдрому лихоманки, асоційованого з ферментом, що перетворює інтерлейкін-1, періодичного синдрому, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини, синдрому дефіциту NEMO, дефіциту HOIL-1, синдрому дефіциту комплексу складання лінійного ланцюга убіквітину, захворювань лізосомального накопичення (наприклад, хвороби Гоше, гангліозидозу GM2, альфа-манозидозу, аспартилглюкозамінурії, хвороби накопичення холестерилового естеру, хронічного дефіциту гексозамінідази А, цистинозу, хвороби Данона, хвороби Фабрі, хвороби Фарбера, фукозидозу, галактосіалідозу, гангліозидозу GM1, муколіпідозу, дитячої хвороби накопичення вільної сілової кислоти, ювенільного дефіциту гексозамінідази А, хвороби Краббе, дефіциту лізосомальної кислоти ліпази, метакроматичної лейкодистрофії, порушень, що являють собою мукополісахаридози, множинного сульфатазного дефіциту, хвороби Німанна-Піка, нейрональних цероїдних ліпофусцинозів, хвороби Помпе, пікнодизозозу, хвороби Сандхоффа, хвороби Шиндлера, хвороби накопичення сілової кислоти, хвороби Тея-Сакса та хвороби Вольмана).

У певних варіантах здійснення розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі застосовні для лікування та/або попередження ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, остеоартриту, системного червоного вовчака, вовчакового нефриту, анкілозивного спондиліту, остеопорозу, системного склерозу, розсіяного склерозу, псоріазу, зокрема пустульозного псоріазу, діабету I типу, діабету II типу, запального захворювання кишечника (хвороби Крона та виразкового коліту), гіперімунноглобулінемії d і синдрому періодичної лихоманки, кріопірин-асоційованих періодичних синдромів, синдрому Шніцлера, системного ювенільного ідіопатичного артриту, хвороби Стілла, що виявляється в дорослому віці, подагри, загостреної форми подагри, псевдоподагри, синдрому *sarho*, хвороби Кастлемана, сепсису, інсульту, атеросклерозу, целіакії, DIRA (дефіциту антагоніста рецептора II-1), хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона або хвороби Паркінсона.

Проліферативні захворювання, які можна лікувати за допомогою розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичних композицій на її(їхній) основі, включають доброякісні або злоякісні пухлини, солідну пухлину, карциному головного мозку, нирки, печінки, надниркової залози, сечового міхура, молочної залози, шлунка, пухлини шлунка, яєчників, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, легені, піхви, шийки матки, сім'яників, уrogenітального тракту, стравоходу, гортані, шкіри, кістки або щитоподібної залози, саркому, види гліобластоми, види нейробластоми, множинну мієлому, рак шлунково-кишкового тракту, особливо карциному товстої кишки або колоректальну аденому, пухлину шиї

та голови, гіперпроліферацію епідермісу, псоріаз, гіперплазію передміхурової залози, неоплазію, неоплазію епітеліального походження, аденому, аденокарциному, кератоакантому, епідермоїдну карциному, великоклітинну карциному, недрібноклітинну карциному легені, види лімфоми Ходжкіна та види неходжкінської лімфоми, карциному молочної залози, фолікулярну карциному, недиференційовану карциному, папілярну карциному, семіному, меланому, порушення, зумовлені активністю IL-1, порушення, зумовлене активністю MyD88 (таке як дифузна В-великоклітинна лімфома типу ABC (DLBCL), макроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Ходжкіна, первинна Т-клітинна лімфома шкіри або хронічний лімфоцитарний лейкоз), множинну мієлому, що є негострою або уповільненою, або гематологічні злоякісні новоутворення (у тому числі лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), DLBCL, DLBCL типу ABC, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічну лімфоцитарну лімфому, первинну випітну лімфому, лімфому/лейкоз Беркітта, гострий лімфоцитарний лейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмоцитарну лімфому, мієлодиспластичні синдроми (MDS), мієлофіброз, істинну поліцитемію, саркому Капоші, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), лімфому маргінальної зони селезінки, множинну мієлому, плазмоцитому, внутрішньосудинну В-великоклітинну лімфому). Зокрема, розкриті в даному документі сполуки придатні в лікуванні злоякісних новоутворень, резистентних до дії лікарських засобів, таких як злоякісні новоутворення, резистентні до дії інгібіторів JAK, злоякісні новоутворення, резистентні до дії ібрутинібу, у тому числі гематологічних злоякісних новоутворень, резистентних до дії ібрутинібу, таких як CLL, резистентний до дії ібрутинібу, і макроглобулінемія Вальденстрема, резистентна до дії ібрутинібу.

Приклади порушень, пов'язаних з алергією, які можна лікувати із застосуванням розкритої сполуки, комбінацій розкритих сполук або фармацевтичних композицій на її(їхній) основі, включають без обмеження астму (наприклад, atopічну астму, алергічну астму, опосередковану IgE atopічну бронхіальну астму, неatopічну астму, бронхіальну астму, неалергенну астму, ідіопатичну астму, істинну астму, ендогенну астму, спричинену патофізіологічними відхиленнями, ідіопатичну астму з невідомою або не очевидною причиною, емфізематозну форму астми, астму, що індукується фізичною активністю, астму, що індукується емоційними розладами, екзогенну астму, спричинену факторами навколишнього середовища, астму, що індукується вдиханням холодного повітря, професійну астму, інфекційну астму, спричинену або асоційовану з бактеріальною, грибовою, протозойною або вірусною інфекцією, астму на ранній стадії, синдром бронхіальної обструкції в дітей, бронхіоліт, кашльову астму або астму, що індукується вживанням лікарського засобу), алергічний бронхолегеневий аспергільоз (ABPA), алергічний риніт, цілорічний алергічний риніт, цілорічний риніт, вазомоторний риніт, постназальний затік, гнійний і негнійний синусит, гострий або хронічний синусит та етмоїдит, фронтит, гайморит або сфеноїдальний синусит.

Як інший приклад передбачається ревматоїдний артрит (RA), який зазвичай призводить до набрякання, болю, втрати рухливості та ламкості уражених суглобів у всьому тілі. RA характеризується хронічним запаленням синовіальної оболонки, яка густо оточена лімфоцитами. Синовіальна оболонка, яка зазвичай має товщину в один шар клітин, стає насиченою клітинами та набуває форми, подібної до лімфоїдної тканини, включаючи в себе дендритні клітини, Т-, В- і NK-клітини, макрофаги та кластери плазматичних клітин. Цей процес, а також багато імунопатологічних механізмів, у тому числі утворення антиген-імуноглобулінових комплексів, зрештою призводять до порушення цілісності суглоба, що призводить у результаті до деформації, остаточної втрати функціонування та/або руйнування кістки біля суглоба або в безпосередній близькості від суглоба. Розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна застосовувати для лікування, полегшення або попередження будь-якого одного, декількох або всіх даних симптомів RA. Таким чином, у контексті RA вважають, що сполуки забезпечують терапевтичний ефект, коли досягається зниження або полегшення будь-якого із симптомів, зазвичай асоційованих з RA, незалежно від того, чи є наслідком лікування супутнє лікування основного захворювання RA та/або зниження кількості циркулюючого ревматоїдного фактора ("RF").

Американською колегією ревматологів (ACR) були розроблені критерії для визначення поліпшення та клінічної ремісії під час RA. Для одного з таких параметрів, ACR20 (критерій ACR для клінічного поліпшення на 20 %), потрібне поліпшення на 20 % щодо кількості хворих і припухлих суглобів, а також поліпшення на 20 % щодо 3 із наступних 5 параметрів: загальна оцінка ефективності на думку пацієнта, загальна оцінка ефективності на думку лікаря, оцінка інтенсивності болю на думку пацієнта, ступінь втрати працездатності та рівень умісту гострофазових білків. Дані критерії підвищуються до поліпшення на 50 % і 70 % в ACR50 та ACR70 відповідно. Інші критерії включають критерії Паулуса та рентгенологічне прогресування

(наприклад, бал за шкалою оцінки Шарпа).

У деяких варіантах здійснення терапевтичний ефект у пацієнтів, що страждають на RA, досягається, коли в пацієнта спостерігають ACR20. У конкретних варіантах здійснення можуть досягатися поліпшення згідно із критеріями ACR, що відповідають ACRC50 або навіть ACR70.

5 В. Склади й введення

Фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька активних сполук за даним винаходом, можна виготовляти за допомогою будь-якого придатного способу, такого як процеси змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання в порошок, емульгування, інкапсуляції, захоплення або ліофілізації. Фармацевтичні композиції можна складати із застосуванням одного або декількох фізіологічно прийнятних наповнювачів (наприклад, розріджувачів, носіїв або допоміжних речовин), одного або декількох ад'ювантів або їх комбінацій з одержанням препаратів, які можна застосовувати у фармацевтиці.

10 15 Активну(-і) сполуку(-и) можна складати у фармацевтичних композиціях per se або у формі їхньої фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, N-оксиду, таутомеру, гідрату, сольвату, ізотопу або проліків на її(їхній) основі. Зазвичай такі солі більш розчинні у водних розчинах, ніж їхні відповідні вільні кислоти й основи, однак також можуть бути утворені солі, що мають більш низьку розчинність, ніж їхні відповідні вільні кислоти та основи.

20 Фармацевтичним композиціям за даним винаходом можна надавати форму, що є придатною для практично будь-якого способу введення, у тому числі, наприклад, місцевого, очного, перорального, букального, системного, назального введення, введення шляхом ін'єкції, такої як i. v. або i. p., трансдермального, ректального, вагінального введення тощо, або форму, яка є придатною для введення шляхом інгаляції або інсуфляції.

Для місцевого введення активну(-і) сполуку(-и), фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, N-оксид, таутомер, гідрат, сольват, ізотоп або проліки можна складати у вигляді розчинів, гелів, мазей, кремів, суспензій тощо, як добре відомо в даній галузі техніки.

25 30 Склади для системного введення включають склади, розроблені для введення за допомогою ін'єкції, наприклад, підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтратекальної або внутрішньоочеревинної ін'єкції, а також склади, розроблені для трансдермального, черезслизового перорального або інгаляційного введення.

Придатні ін'єкційні препарати включають стерильні суспензії, розчини або емульсії активної(-их) сполуки(сполук) у водних або масляних середовищах-носіях. Фармацевтичні композиції можуть також містити засоби для складання, такі як суспендувальний, стабілізувальний та/або диспергувальний засіб. Склади для ін'єкції можуть бути представлені в 35 одиничній лікарській формі, наприклад в ампулах або в багатодозових контейнерах, і можуть містити додані консерванти.

Альтернативно ін'єкційний склад може бути передбачений у формі порошку, який потрібно розчинити придатним середовищем-носієм, у тому числі без обмеження стерильною апірогенною водою, буфером, розчином декстрази тощо, перед застосуванням. У зв'язку із цим активну(-і) сполуку(-и) можна висушити за допомогою будь-якої методики, відомої з рівня 40 техніки, такої як ліофілізація, і розчинити перед застосуванням.

Для черезслизового введення в складі застосовують речовини, що сприяють проникненню, які є придатними для проникнення через бар'єр. Такі речовини, що сприяють проникненню, відомі з рівня техніки.

45 50 Для перорального введення фармацевтичним композиціям можна надавати форму, наприклад, пастилок, таблеток або капсул, одержуваних традиційними способами з використанням фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як зв'язувальні речовини (наприклад, попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза); заповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або гідрофосфат кальцію); змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль або крохмальгліколят натрію) та/або змочувальні засоби (наприклад, лаурилсульфат натрію). На таблетки можна наносити покриття за допомогою способів, добре відомих із рівня техніки, наприклад, за допомогою цукрів, плівок або розчинних у кишечнику покриттів.

55 60 Рідким препаратам для перорального введення можна надавати форму, наприклад, міцних настоїв, розчинів, сиропів або суспензій, або вони можуть бути представлені у вигляді сухого продукту, який потрібно розчинити водою або іншим придатним середовищем-носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можна одержувати традиційними способами з використанням фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як суспендувальні речовини (наприклад, сироп сорбіту, похідні целюлози або гідрогенізовані харчові жири); емульгувальні речовини (наприклад, лецитин або аравійська камедь); неводні середовища-носії (наприклад,

мигдальна олія, естери жирів, етиловий спирт, cremophore™ або фракціоновані рослинні олії) і консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота). Препарати за необхідності також можуть містити буферні солі, консерванти, ароматизатори, барвники та підсолоджувачі.

5 Препарати для перорального введення можна придатним чином складати із забезпеченням контрольованого вивільнення активної сполуки, як добре відомо з рівня техніки.

Для букального введення фармацевтичним композиціям можна надавати форму таблеток або пастилок, що складаються традиційним способом.

10 Для ректального та вагінального шляхів уведення активну(-и) сполуку(-и) можна складати у вигляді розчинів (для утримувальних клізм), супозиторіїв або мазей, що містять традиційні супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

15 Для назального введення або введення шляхом інгаляції або інсуфляції активну(-и) сполуку(-и), фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, N-оксид, таутомер, гідрат, сольват, ізотоп або проліку можна для зручності доставляти у формі спрею-аерозолу, що розпорошується з упакування під тиском або небулайзера за допомогою придатного газу-вистискача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, фторвуглеців, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У випадку аерозолу під тиском одиниця дозування може визначатися шляхом забезпечення клапана для доставки відміряної кількості. Капсули та касети для застосування в інгаляторі або інсуфляторі (наприклад, капсули та касети, що містять желатин) можуть бути складені так, щоб вони містили порошкову суміш сполуки та придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

20 Конкретний приклад складу у вигляді водної суспензії, що є придатним для назального введення із застосуванням комерційно доступних пристроїв для назальних спреїв, включає наступні інгредієнти: активна сполука (0,5-20 мг/мл); хлорид бензалконію (0,1-0,2 мг/мл); полісорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); карбоксиметилцелюлоза натрію або мікрокристалічна целюлоза (1-15 мг/мл); фенілетанол (1-4 мг/мл) і декстроза (20-50 мг/мл). Величину рН готової суспензії можна коректувати в діапазоні від приблизно рН 5 до рН 7, при цьому типовою величиною рН є рН, що приблизно становить 5,5.

30 Інший конкретний приклад водної суспензії, що є придатною для введення сполук за допомогою інгаляції, містить 20 мг/мл розкритої(-их) сполуки(сполук), 1 % (об./об.) полісорбату 80 (TWEEN® 80), 50 мМ цитрату та/або 0,9 % хлориду натрію.

35 Для очного введення активну(-и) сполуку(-и) можна складати у вигляді розчину, емульсії, суспензії тощо, які є придатними для введення в око. Низка середовищ-носіїв, які є придатними для введення сполук в око, відомі з рівня техніки. Конкретні необмежувальні приклади описані в патентах США №№ 6261547; 6197934; 6056950; 5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150 і 4738851, які включені в даний документ за допомогою посилання.

40 Для пролонгованої доставки активну(-и) сполуку(-и) можна складати у вигляді препаратів-депо для введення шляхом імплантації або внутрішньом'язової ін'єкції. Активний інгредієнт можна складати з використанням придатних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, емульсії в прийнятному маслі) або іонообмінних смол або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад, у вигляді помірно розчинної солі. Альтернативно можна застосовувати системи для трансдермальної доставки, виготовлені у вигляді адгезивного диска або пластиру, які повільно вивільняють активну(-и) сполуку(-и) для усмоктування через шкіру. У зв'язку із цим засоби, що підвищують проникнення, можна застосовувати для полегшення проникнення через шкіру активної(-их) сполуки(сполук). Придатні трансдермальні пластирі описані, наприклад, у патентах США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 і 4921475, які включені в даний документ за допомогою посилання.

50 Альтернативно можна використовувати інші фармацевтичні системи доставки. Ліпосоми й емульсії є добре відомими прикладами носіїв, які можна застосовувати для доставки активної(-их) сполуки(сполук). Певні органічні розчинники, як, наприклад, диметилсульфоксид (DMSO), також можна використовувати, однак зазвичай наслідком цього є більш висока токсичність.

55 Фармацевтичні композиції за необхідності можуть бути наявними в упаковці або дозувальному пристрої, які можуть містити одну або декілька одиничних лікарських форм, що містять активну(-и) сполуку(-и). Упаковка може містити, наприклад, металеву фольгу або полімерну плівку, як, наприклад, у блистерній упаковці. До упаковки або дозувального пристрою можуть додаватися інструкції щодо введення.

С. Дозування

60 Розкриті сполуку, фармацевтичні композиції або комбінації розкритих сполук у більшості випадків будуть застосовувати в кількості, ефективній для досягнення бажаного результату,

наприклад, у кількості, ефективній для інгібування кінази RIP1 та/або для лікування, попередження або полегшення конкретного стану. Розкрито(-і) сполуку(-и) або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна вводити як терапію для досягнення терапевтичного ефекту або як профілактику для досягнення профілактичного ефекту. Терапевтичний ефект означає усунення або полегшення основного порушення, що підлягає лікуванню, та/або усунення або полегшення одного або декількох симптомів, асоційованих з основним порушенням, так що пацієнт повідомляє про поліпшення самопочуття або стану, незважаючи на те, що пацієнт може, як і раніше, бути ураженим основним порушенням. Наприклад, введення сполуки пацієнту, який страждає на алергію, забезпечує терапевтичний ефект не тільки коли усувається або полегшується основна алергічна реакція, але також коли пацієнт повідомляє про зменшення ступеня важкості або тривалості симптомів, асоційованих із алергією, після впливу алергену. Як інший приклад терапевтичний ефект у контексті астми включає поліпшення дихання після початку нападу астми або зниження частоти або ступеня важкості астматичних епізодів. Терапевтичний ефект також включає припинення або вповільнення прогресування захворювання, незалежно від того, чи досягнуте поліпшення або ні.

Як відомо фахівцям у даній галузі, переважне дозування розкритих сполук може залежати від різних факторів, у тому числі віку, ваги, загального стану здоров'я та ступеня важкості стану пацієнта або суб'єкта, який підлягає лікуванню. Також може бути необхідним коригування дозування з урахуванням статі індивідуума й/або ємності легенів індивідуума під час введення шляхом інгаляції. Дозування також можна коригувати для індивідуумів, що страждають від більш ніж одного стану, або таких індивідуумів, які мають додаткові стани, які впливають на ємність легень і здатність нормально дихати, наприклад, емфізему, бронхіт, пневмонію, респіраторний дистрес-синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та інфекції верхніх дихальних шляхів. Дозування та частота введення розкритої(-их) сполуки(сполук) або фармацевтичних композицій на її(їхній) основі також будуть залежати від того, чи складена(-і) розкрита(-і) сполука(-и) для лікування гострих епізодів стану або для профілактичного лікування порушення. Фахівець у даній галузі зможе визначити оптимальну дозу для конкретного індивідуума.

Для введення з профілактичною метою розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна вводити пацієнту або суб'єкту, який схильний до ризику розвитку одного з описаних раніше станів. Наприклад, якщо не відомо, чи має пацієнт або суб'єкт алергію на конкретний лікарський засіб, розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна вводити перед введенням лікарського засобу для попередження або полегшення алергічної реакції на лікарський засіб. Альтернативно введення з профілактичною метою можна використовувати для попередження або полегшення симптомів у пацієнта, у якого діагностували основне порушення. Наприклад, розкритої(-і) сполуку(-и) або фармацевтичну композицію на її(їхній) основі можна ввести особі, яка страждає на алергію, перед передбачуваним впливом алергену. Розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі також можна вводити з профілактичною метою здоровим індивідуумам, які систематично зазнають впливу агентів, які, як відомо, зумовлюють одну з вищеописаних хвороб, для попередження виникнення порушення. Наприклад, розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна вводити здоровому індивідууму, який систематично зазнає впливу алергену, який, як відомо, спричиняє різні форми алергії, наприклад, латекс, щоб попередити в індивідуума розвиток алергії. Альтернативно розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі можна вводити пацієнту, який страждає на астму, перед участю в діяльності, яка спричиняє напади астми, щоб зменшити ступінь важкості астматичного епізоду або взагалі його уникнути.

Ефективні дозування можна спочатку оцінити з аналізів *in vitro*. Наприклад, початкове дозування для застосування суб'єктами можна скласти для досягнення концентрації активної сполуки в циркулюючій крові або сироватці крові, яка дорівнює IC_{50} або EC_{50} конкретної сполуки, виміряних в аналізі *in vitro*, або перевищує їх. Дозування можна розрахувати для досягнення таких концентрацій у циркулюючій крові або сироватці крові з урахуванням біодоступності конкретної сполуки. Fingl & Woodbury, "General Principles" у Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, розділ 1, стор. 1-46, Pergamon Press, і цитовані в ньому посилання забезпечують додаткові вказівки щодо ефективних дозувань.

У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки характеризуються значенням EC_{50} , що становить від більше ніж 0 до 20 мкМ, таким як від більше ніж 0 до 10 мкМ, від більше ніж 0 до 5 мкМ, від більше ніж 0 до 1 мкМ, від більше ніж 0 до 0,5 мкМ, від більше ніж 0 до 0,1 мкМ або від більше ніж 0 до 0,05 мкМ.

Початкові дозування також можна оцінити на основі даних *in vivo*, одержаних, наприклад, за допомогою тваринних моделей. Тваринні моделі, придатні для тестування ефективності сполук для лікування або попередження різних захворювань, описаних вище, добре відомі з рівня техніки. Придатні тваринні моделі гіперчутливості або алергічних реакцій описані у Foster, (1995) *Allergy* 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38, і Tumas et al., (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Придатні тваринні моделі алергічного риніту описані у Szelenyi et al., (2000), *Arzneimittelforschung* 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244, і Sugimoto et al., (2000), *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Фахівці в даній галузі зможуть застосувати дану інформацію для визначення дозувань, що є придатними для введення людині.

У деяких варіантах здійснення можна застосовувати аналізи, які є придатними для визначення активності RIP1. Такі способи проведення аналізів можна застосовувати для оцінки ефективності варіантів здійснення сполук, розкритих у даному документі, та/або можна застосовувати для визначення кількостей/дозувань варіантів здійснення сполук, які можуть забезпечити бажану ефективність. У деяких варіантах здійснення аналіз може являти собою аналіз ADP-Glo™, за допомогою якого визначають здатність варіанта здійснення сполуки інгібувати RIP1. В інших варіантах здійснення можуть бути проведені аналізи на цілих клітинах із використанням клітин миші та/або людини, такі як аналізи некроптозу клітин U937 та/або L929, для визначення безпечних та ефективних доз сполук, які можна використовувати в дослідженнях на людях *in vivo*. Під час проведення таких аналізів на цілих клітинах можна оцінити активність сполуки щодо RIP1 людини та/або миші в контексті *in vitro*, що потім дозволяє фахівцю в даній галузі визначити безпечні й ефективні дозування для застосування *in vivo*. Ще один аналіз, який можна застосовувати для оцінки активності описаних у даному документі варіантів здійснення сполук для лікування захворювання або стану з участю RIP1, проводять на мишачій моделі гострої гіпотермії, за допомогою чого оцінюють здатність сполуки інгібувати гіпотермію, індуковану TNF-альфа. Кожний із таких аналізів і різні результати, одержані завдяки проведенню таких аналізів, докладно описані в розділі "Приклади" даного розкриття.

Величини дозувань розкритих сполук зазвичай будуть знаходитися в діапазоні від більше ніж 0 мг/кг/доба, як, наприклад, 0,0001 мг/кг/доба, або 0,001 мг/кг/доба, або 0,01 мг/кг/доба, до щонайменше приблизно 100 мг/кг/доба. Більш типово дозування (або ефективна кількість) може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,0025 мг/кг до приблизно 1 мг/кг під час введення щонайменше один раз на добу, як, наприклад, від 0,01 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг або від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 0,15 мг/кг. Загальне добове дозування зазвичай перебуває в діапазоні від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг або до приблизно 20 мг/кг на добу, як, наприклад, від 0,5 мг/кг до приблизно 10 мг/кг на добу, або від приблизно 0,7 мг/кг на добу до приблизно 2,5 мг/кг/доба. Величини дозувань можуть бути вищими або нижчими залежно, з-поміж інших факторів, від активності розкритої сполуки, її біодоступності, способу введення та різних факторів, обговорюваних вище.

Величину дозування й інтервал між уведенням дозувань можна коригувати для окремих індивідуумів, щоб забезпечити такі рівні вмісту розкритої сполуки в плазмі крові, які є достатніми для підтримки терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можна вводити один раз на добу, декілька разів на добу, один раз на тиждень, декілька разів на тиждень (наприклад, через добу), один раз на місяць, декілька разів на місяць або один раз на рік залежно, з-поміж іншого, від способу введення, конкретного показання для проведення лікування та рішення лікаря, що здійснює лікування. Фахівці в даній галузі зможуть оптимізувати ефективні дозування для місцевого застосування без зайвих експериментів.

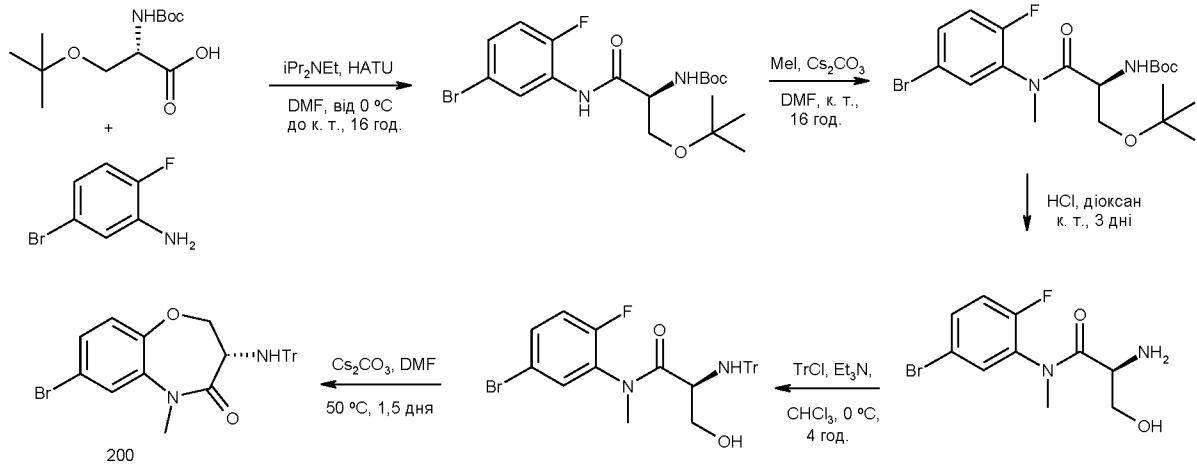
Фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька розкритих сполук, зазвичай містять від більше ніж 0 до 99 % розкритої сполуки або сполук та/або іншого терапевтичного засобу з розрахунку на відсоток від загальної ваги. Більш типово фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька розкритих сполук, містять від приблизно 1 до приблизно 20 відсотків розкритої сполуки й іншого терапевтичного засобу від загальної ваги та від приблизно 80 до приблизно 99 відсотків за вагою фармацевтично прийняттого наповнювача. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може додатково містити ад'ювант.

Переважно розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їхній) основі будуть забезпечувати терапевтичний або профілактичний ефект, не спричиняючи при цьому істотної токсичності. Токсичність розкритої сполуки можна визначити з використанням стандартних процедур у галузі фармацевтики. Співвідношення між дозами, що забезпечують токсичний і терапевтичний (або профілактичний) ефект, являє собою терапевтичний індекс. Розкриті сполуки, що характеризуються високими терапевтичними індексами, є переважними.

V. Приклади

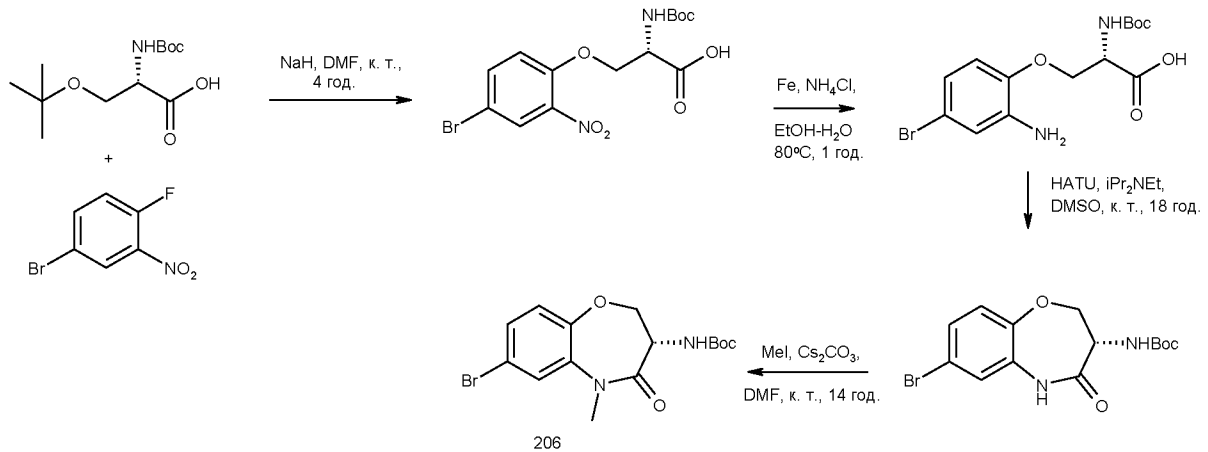
Приклад 1

5 Сполуки за даним винаходом можна одержувати із застосуванням придатної вихідної сполуки, такої як сполука 200 або сполука 206, показані на схемах вище. Ілюстративний спосіб одержання сполуки 200 показаний на схемі 7A, та ілюстративний спосіб одержання сполуки 206 показаний на схемі 7B.



10

Схема 7A



15

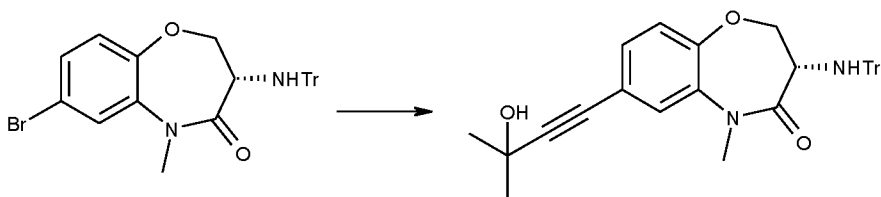
Визначення спектральних характеристик для 3-(S)-N-третиламіно-7-бром-5-метил-4-оксобензоксапіну (200): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,38 (6H, m, 6H C(C₆H₅)₃), 7,25-7,15 (10H, m, H-8 оксобензоксапіну, 9H C(C₆H₅)₃), 7,00 (1H, d, J 2,5 Гц, H-6 оксобензоксапіну), 6,91 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 3,53 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 3,30 (1H, br s, NH), 2,87 (3H, s, NCH₃).

20

Дані визначення характеристик і конкретні способи одержання ілюстративних сполук, розкритих у даному документі, представлені нижче.

25

Приклад 2

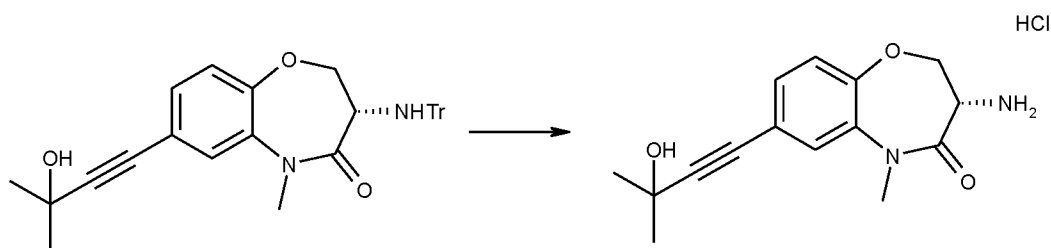


Синтез (S)-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону. Суміш бромоксазапіну (0,210 г, 0,410 ммоль, 1,0 екв.), карбонату калію (0,566 г, 4,101 ммоль, 10,0 екв.) і йодиду міді(I) (0,008 г, 0,041 ммоль, 0,1 екв.) у диметилформаміді (3,0 мл) дегазували шляхом барботування аргону протягом п'яти хвилин.

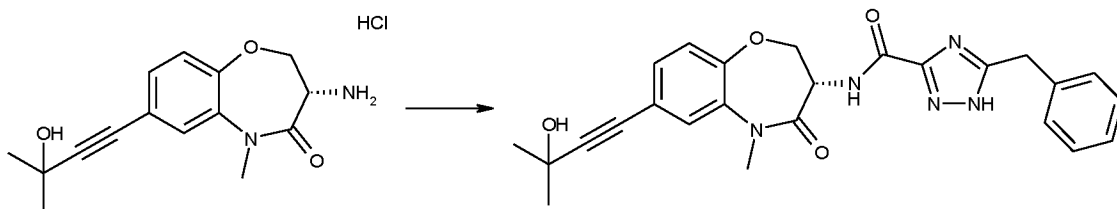
5 Додавали 2-метил-2-гідроксибут-3-ин (0,052 г, 0,060 мл, 0,615 ммоль, 1,5 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,024 г, 0,021 ммоль, 0,05 екв.) і реакційну суміш герметизували перед нагріванням у мікрохвильовій печі до 120 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (80 мл) і водою (80 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (80 мл), водою (80 мл) і сольовим розчином (80 мл), висушували (Na₂SO₄) і

10 концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (10→80 % EtOAc-гексан) одержували вихідний матеріал (0,091 г) і вказану в заголовку сполуку (0,079 г) у вигляді безбарвного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (6H, m, 6H C(C₆H₅)₃), 7,24-7,14 (9H, m, 9H C(C₆H₅)₃), 7,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 6,96 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 6,95 (1H, d, J 2,5 Гц, H-6 оксобензоксазапіну), 4,48 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,55 (1H, dd, J

15 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 2,78 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂); маса/заряд: 555 [M+K]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



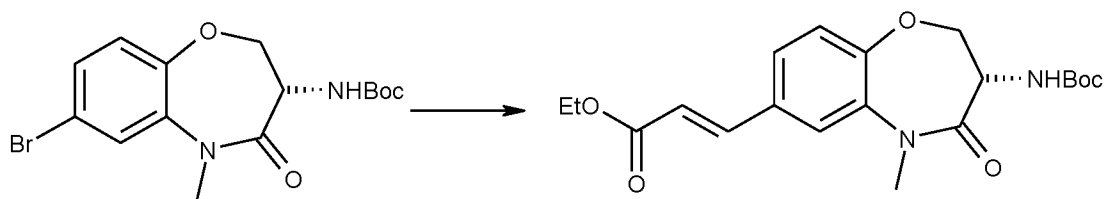
20 Видалення захисної групи у вигляді тритильної групи. До розчину захищеного за допомогою тритильної групи аміну (0,079 г, 0,153 г, 1,0 екв.) у діоксані (2,0 мл) додавали розчин хлороводню (0,15 мл 4 М розчину в діоксані, 0,614 ммоль, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин перед концентруванням до сухого стану з одержанням білої твердої речовини, яку застосовували без очищення; маса/заряд: 275 [M+H]⁺.



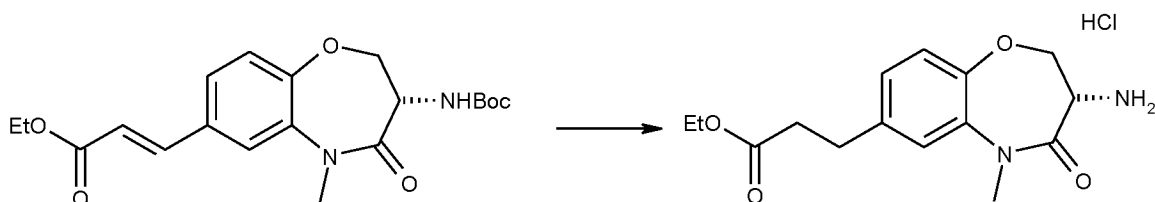
30 Синтез (S)-5-бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. До розчину гідрохлориду амінооксобензоксазапіну (0,076 ммоль, 1,0 екв.) і бензилтриазолкарбонової кислоти (0,017 г, 0,084 ммоль, 1,1 екв.) у диметилформаміді (1,0 мл) додавали діізопропіламін (0,025 г, 0,033 мл, 0,190 ммоль, 2,5 екв.) із наступним додаванням НАТУ (0,032 г, 0,084 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин і розділяли між EtOAc-CH₂Cl₂ (5:1, 60 мл) і NaHCO₃ (60 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (50 мл), водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (0→10 % MeOH-CH₂Cl₂) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,30-7,22 (7H, m, 7 x ArH), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,68 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,14 (2H, s, CCH₂C₆H₅), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,63 (6H, s, C(CH₃)₂OH); маса/заряд: 442 [M+H-H₂O]⁺.

45 Стадії, подібні до описаних вище для прикладу 2, можна застосовувати для одержання сполук I-14 – I-17 і I-35.

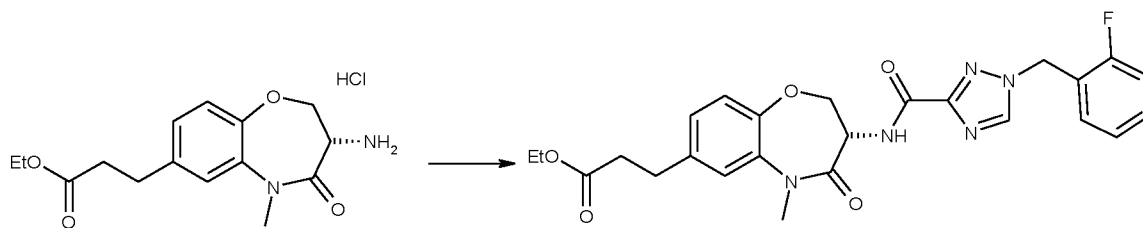
Приклад 3



- 5 Синтез етил-(S,E)-3-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)акрилату. Суспензію трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамату (0,500 г, 1,35 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (8 мл) дегазування шляхом барботування аргону протягом п'яти хвилин. Додавали етилакрилат (0,270 г, 0,29 мл, 2,70 ммоль, 2,0 екв.) і триетиламін (0,272 г, 0,37 мл, 2,0 екв.) із наступним додаванням тетракіс(трифенілфосфіну) (0,156 г, 0,14 ммоль, 0,1 екв.).
- 10 Реакційну суміш герметизували та нагрівали в мікрохвильовій печі до 100 °С протягом 1 години та до 120 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (100 мл) і водою (100 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (70 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (70 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою колонкової
- 15 хроматографії (10→40 % EtOAc-гексан) одержували вказану в заголовку сполуку (0,250 г, %) у вигляді жовтої піни; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (1H, d, J 16,0 Гц, ArCH=CHCO), 7,35 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазепіну), 7,33 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазепіну), 7,14 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 6,37 (1H, d, J 16,0 Гц, ArCH=CHCO), 5,49 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 4,65 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,57 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,27 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 4,19 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,41 (3H, s, NCH₃), 1,39 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,34 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); маса/заряд: 291 [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺.



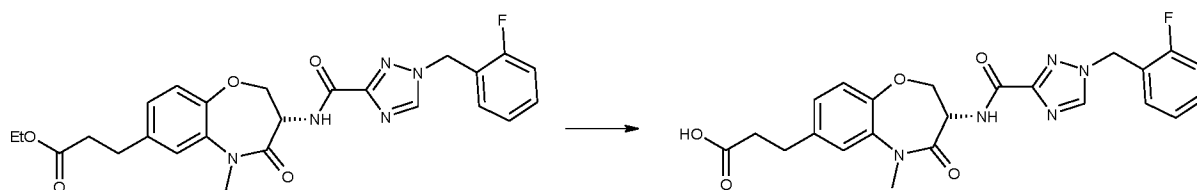
- 25 Синтез етил-(S)-3-(3-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноату. До розчину α, β-ненасиченого естеру (0,25 г, 0,64 ммоль, 1,0 екв.) в етилацетаті (20 мл) додавали паладій на вугіллі (0,23 г). Реакційну суміш продували воднем і перемішували в атмосфері водню протягом 14 годин. Реакційну суміш продували азотом і фільтрували через Celite® з елюванням етилацетатом (2 x 20 мл). Фільтрат концентрували за зниженого тиску; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,04-6,82 (3H, m, H-6, H-8, H-9 оксобензоксазепіну), 5,50 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 4,61 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,52 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,14-4,07 (1H, m, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,12 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,36 (3H, s, NCH₃), 2,91 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO), 2,59 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO), 1,37 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); маса/заряд: 337 [M+H-C₄H₈]⁺, 293 [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺. Неочищений матеріал розчиняли в дихлорметані (10 мл). Додавали хлороводень (0,80 мл 4 М розчину в діоксані, 3,21 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 14 годин перед додаванням додаткової
- 30 кількості розчину хлороводню (0,8 мл, 5,0 екв.). Після перемішування протягом додаткових 2 годин реакційну суміш концентрували за зниженого тиску та висушували під вакуумом з одержанням коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували без додаткового очищення; маса/заряд: 293 [M+H]⁺.
- 40



Синтез етил-(S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноату. Фторбензилтриазол (0,116 г, 0,525 ммоль, 1,1 екв.) додавали до розчину етил-(S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропаноату (0,140 г, 0,477 ммоль, 1,0 екв.) і діізопропілетиламіну (0,154 г, 0,21 ммоль, 2,5 екв.) у диметилформаміді (5,0 екв.). Додавали НАТУ (0,199 г, 0,525 ммоль, 1,1 екв.) і реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години та за кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (120 мл) і NaHCO₃-водою (1:1, 120 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (100 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою колонкової хроматографії (40→80 % EtOAc-гексан) одержували вказану в заголовку сполуку (0,138 мг) у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (1H, s, H-5 триазолу), 8,05 (1H, d, 7,0 Гц, NH), 7,38-7,30 (2H, m, 2H C₆H₄F), 7,26-7,07 (6H, m, 2H C₆H₄F, H-6, H-7, H-8, H-9 оксобензоксазепіну), 5,42 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 5,08 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,42 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 160,6 (d, J 248,5 Гц), 158,3, 156,7, 150,1, 144,1 (d, J 2,0 Гц), 136,0, 131,1 (d, J 8,5 Гц), 130,9 (d, J 2,5 Гц), 127,6, 125,7, 124,9 (d, J Гц), 123,3, 123,1, 121,2 (d, J 14,0 Гц), 115,8 (d, J 21,5 Гц), 77,3, 49,2, 47,9 (d, J 4,0 Гц), 35,5; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -118,1; маса/заряд: 518 [M+Na]⁺, 496 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 496,1991, C₂₅H₂₆FN₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 496,1973).

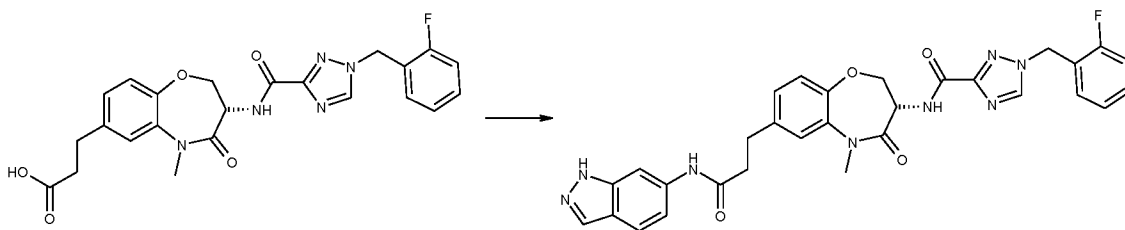
Стадії, подібні до описаних вище для прикладу 3 і нижче для прикладів 4 і 5, можна застосовувати для одержання сполук I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34 і I-22 і I-23 (де подвійний зв'язок лінкерної групи спочатку не відновлюють перед сполученням).

Приклад 4



Синтез (S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропанової кислоти. До розчину етилового естеру (0,103 г, 0,208 ммоль, 1,0 екв.) у тетрагідрофурані (3 мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (0,017 г, 0,416 ммоль, 2,0 екв. в 1 мл води). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин перед розділенням між EtOAc (80 мл) і NH₄Cl (80 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2 x 60 мл). Об'єднані органічні речовини промивали сольовим розчином (80 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою колонкової хроматографії (0→10 % MeOH-CH₂Cl₂) одержували вказану в заголовку сполуку (0,054 г, %) у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (1H, s, H-5 триазолу), 8,04 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,40-7,30 (2H, m, 2 x ArH), 7,16 (1H, dd, J 7,5, 1,0 Гц, 1 x ArH), 7,14-7,10 (2H, m, 2 x ArH), 7,07 (2H, m, 2 x ArH), 5,43 (2H, s, NCH₂C₆H₅F), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,96 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO), 2,70 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -118,1 (dd, J 16,5, 7,0 Гц); маса/заряд: 468 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 468,1688, C₂₃H₂₂FN₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 468,1678).

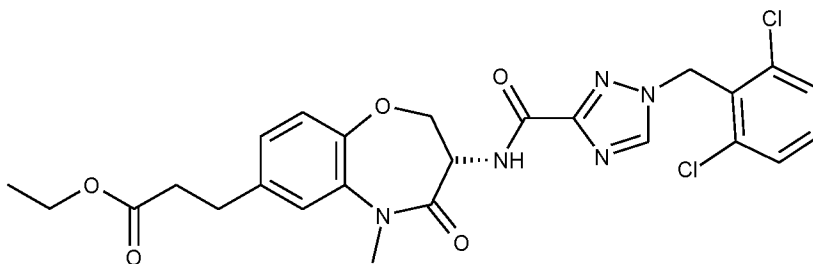
Приклад 5



5 Синтез (S)-N-(7-(3-((1H-индазол-6-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду.

Розчин (S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропанової кислоти (0,049 г, 0,105 ммоль, 1,0 екв.) та 6-аміноіндазолу (0,017 г, 0,126 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (10 мл) охолоджували до 10 0 °С. Додавали діізопропілетиламін (0,027 г, 0,036 мл, 0,210 ммоль, 2,0 екв.) із наступним додаванням НАТУ (0,048 г, 0,126 ммоль, 1,2 екв.) і реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 1 години та за кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш розділяли між 15 EtOAc (50 мл) і NaHCO₃ (50 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (50 мл). Об'єднану водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за 20 зниженого тиску. За допомогою колонкової хроматографії (0→10 % MeOH-CH₂Cl₂) одержували вказану в заголовку сполуку (0,xx г, %), одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої 25 твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (1H, s, H-5 триазолу), 8,00 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,94 (1H, d, J 0,5 Гц, H-3 індазолу), 7,90 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, H-7 індазолу), 7,57 (1H, d, J 9,0 Гц, H-4 індазолу), 7,37-7,30 (2H, m, 2H C₆H₄F), 7,13 (1H, td, J 7,5, 1,0 Гц, 1H C₆H₄F), 7,09-7,00 (5H, m, H-5 індазолу, 1H C₆H₄F, H-6, H-7, H-9 оксобензоксазепіну), 5,40 (2H, s, NCH₂C₆H₄F), 5,02 (1H, td, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,63 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,23 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,29 (3H, s, NCH₃), 3,03 (2H, t, J 7,0 Гц, ArCH₂CH₂CON), 2,68 (2H, m, ArCH₂CH₂CON); ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 170,6, 168,7, 160,7 (d, J 248,5 Гц), 158,8, 156,4, 148,4, 144,4, 140,6, 138,5, 136,3, 135,9, 134,3, 131,2 (d, J 8,5 Гц), 131,0 (d, J 3,0 Гц), 127,5, 124,9 (d, J 4,0 Гц), 123,4, 122,9, 121,1, 121,0, 120,3, 115,8 (d, J 20,5 Гц), 115,3, 101,1, 77,2, 49,1, 48,0 (d, J 4,0 Гц), 39,3, 35,3, 31,1; ¹⁹F ЯМР (CDCl₃) δ -118,0; маса/заряд: 583 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 583,2205, C₃₀H₂₇FN₈O₄ передбачає [M+H]⁺ 583,2212).

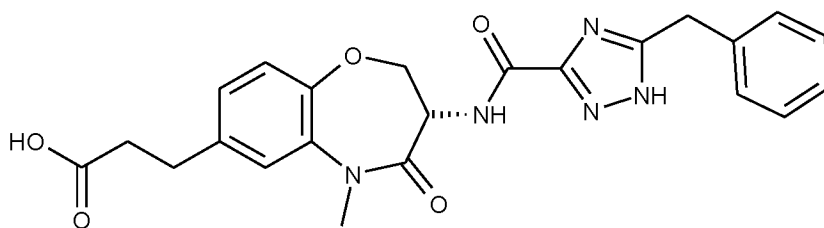
30 Приклад 6



35 Етил-(S)-3-(3-(1-(2,6-дихлорбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,96 (1H, s, H-5 триазолу), 7,42 (2H, m, 2 x ArH), 7,32 (1H, dd, J 9,0, 7,0 Гц, 1 x ArH), 7,10 (1H, m, 1 x ArH), 7,06 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Гц, 2 x ArH), 5,70 (2H, s, CH₂C₆H₃Cl₂), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,74 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,21 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,14 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,95 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO), 2,63 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂CO), 1,24 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 172,5, 168,9, 158,3, 156,5, 148,4, 143,9, 138,4, 136,9, 135,8, 131,4, 129,1, 128,9, 127,5, 123,2, 122,9, 77,2, 60,6, 49,4, 49,3, 35,7, 35,5, 30,3, 14,2; маса/заряд: 548, 546 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 546,1291, C₂₅H₂₅Cl₂N₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 546,1306).

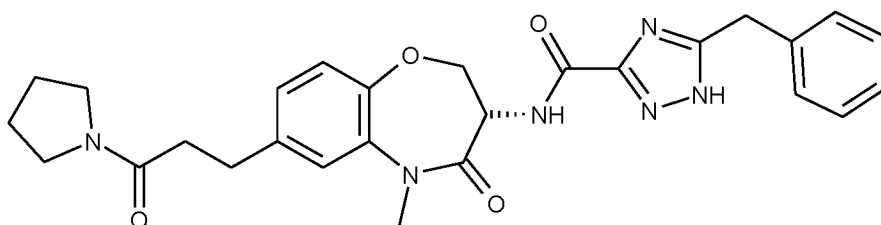
45

Приклад 7



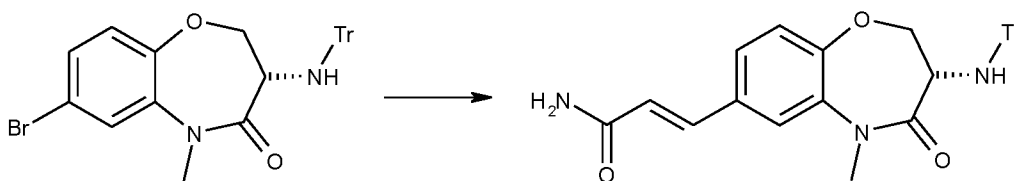
- 5 (S)-3-(3-(5-Бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропанова кислота. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,32-7,22 (5H, m, 5 x ArH), 7,08-7,06 (3H, m, 3 x ArH), 4,97 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,62 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,38 (3H, s, NCH_3), 2,94 (2H, m, 2H $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,70 (2H, m, 2H $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ -118,1; маса/заряд: 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 450,1760, $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,1772).

Приклад 8



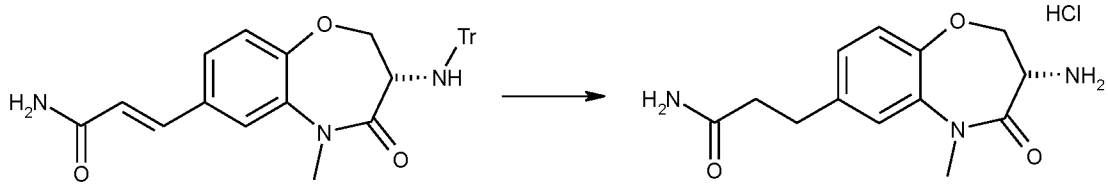
- 15 (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(піролідин-1-іл)пропіл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,29-7,21 (5H, m, 5 x ArH), 7,10-7,07 (3H, m, 3 x ArH), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,15 (2H, s, CH_2Ph), 3,45 (2H, t, J 7,0 Гц, 2H піролідину), 3,38 (3H, s, NCH_3), 3,35 (2H, m, 2H піролідину), 2,97 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,57 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1,92 (2H, m, 2H піролідину), 1,83 (2H, m, 2H піролідину); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,4, 168,9, 158,5, 148,2, 139,5, 135,9, 135,7, 128,9, 128,8, 127,6, 127,1, 123,5, 122,7, 77,1. 49,2, 46,6, 45,8, 36,6, 35,5, 33,2, 30,4, 26,0, 24,4; маса/заряд: 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503,2403, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,2401).

Приклад 9



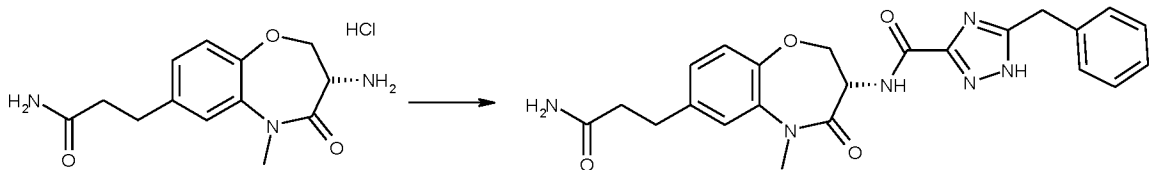
- 30 Синтез (S,E)-3-(5-метил-4-оксо-3-(третиламіно)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)акриламід. До суміші бромкодобензоксазапіну (0,300 г, 0,586 ммоль, 1,0 екв.) та акриламід (0,062 г, 0,879 ммоль, 1,5 екв.) додавали диметилформамід (5 мл) і суміш дегазували шляхом барботування аргону протягом п'яти хвилин. Додавали триетиламін (0,178 г, 0,24 мл, 1,758 ммоль, 3,0 екв.) із наступним додаванням X-PhosPd G2 (0,046 г, 0,059 ммоль, 0,1 екв.) і реакційну суміш герметизували та нагрівали до 120 °C у мікрохвильовій печі протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (100 мл) і NaHCO_3 (100 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (80 мл), водою (100 мл) і сольовим розчином (80 мл), висушували (Na_2SO_4) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (0→10 % $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) одержували вказану в заголовку сполуку (0,267 г, 91 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (1H, d, J 15,5 Гц, $\text{ArCH}=\text{CHCO}$), 7,39-7,36 (7H, m, 6H

5 $C_6H_5)_3$, H-8 оксобензоксазапіну), 7,25-7,13 (9H, m, 9H $C_6H_5)_3$, 7,01 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 6,97 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазапіну), 6,39 (1H, d, J 15,5 Гц, $ArCH=CHCO$), 5,95 (2H, br s, NH_2), 4,51 (1H, dd, J 9,5, 7,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,39 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,54 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 3,31 (1H, d, J 8,5 Гц, NH), 2,94 (3H, s, NCH_3); маса/заряд: 526 $[M+Na]^+$, 243 $[C_6H_5)_3]^+$.



10 Синтез (S)-3-(3-аміно-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)пропанаміду. Розчин α , β -ненасиченого карбоксаміду (0,267 г, 0,532 ммоль, 1,0 екв.) в етилацетаті-метанолі (5:2, 7 мл) продували азотом і додавали паладій на вугіллі (0,100 г). Реакційну суміш продували воднем і перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин.
15 Реакційну суміш продували азотом і фільтрували через целіт з елюванням за допомогою EtOAc (30 мл). Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в діоксані (5 мл) і додавали хлороводень (0,66 мл 4 М розчину в діоксані, 2,659 ммоль, 5,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 годин, утворювалася біла тверда речовина. Реакційну суміш концентрували до сухого стану й застосовували без очищення; маса/заряд: 265 $[M+H]^+$.

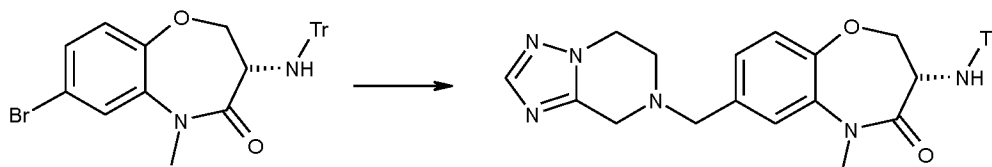
20



25 Синтез (S)-N-(7-(3-аміно-3-оксопропіл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. До суміші гідрохлориду амінооксобензоксазапіну (0,134 ммоль, 1,0 екв.) і бензилтриазолкарбонової кислоти (0,033 г, 0,161 ммоль, 1,2 екв.) у диметилформаміді (1,0 мл) додавали діізопропілетиламін (0,043 г, 0,058 мл, 0,335 ммоль, 2,5 екв.) із наступним додаванням НАТУ (0,102 г, 0,268 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 годин і розділяли між EtOAc- CH_2Cl_2 (5:1, 60 мл) і водою (60 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (50 мл), водою (60 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічні речовини висушували (Na_2SO_4) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (0→10% $MeOH-CH_2Cl_2$) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,36-7,28 (5H, m, 5 x ArH), 7,11-7,06 (3H, m, 3 x ArH), 5,44 (2H, br s, $CONH_2$), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,17 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 2,99 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H $ArCH_2CH_2CO$), 2,54 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H $ArCH_2CH_2CO$); маса/заряд: 449 $[M+H]^+$.

35

Приклад 10

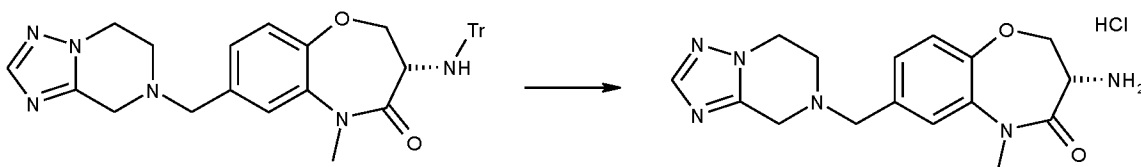


40

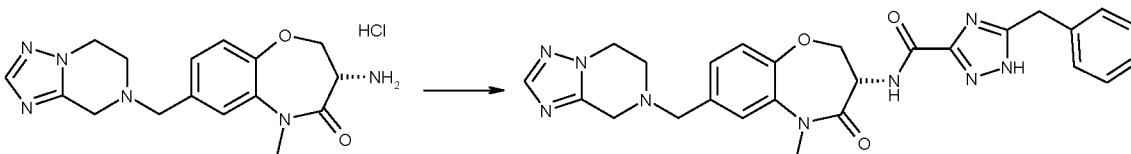
Утворення (S)-7-((5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піразин-7(8H)-іл)метил)-5-метил-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону. Діоксан (4 мл) і воду (2 мл) додавали до суміші бромбензоксазапіну (0,270 г, 0,527 ммоль, 1,0 екв.), калієвої солі 7-((трифтор- λ^4 -боранеіл)метил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піразину (0,180 г, 0,738 ммоль, 1,4 екв.)

45

і карбонату цезію (0,515 г, 1,581 ммоль, 3,0 екв.). Реакційну суміш дегазували барботуванням аргону протягом десяти хвилин. Додавали X-PhosPd G2 (0,021 г, 0,026 ммоль, 0,05 екв.) і реакційну суміш герметизували та нагрівали в мікрохвильовій печі до 140 °С протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (80 мл) і NaHCO₃ (80 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (80 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (0→10 % MeOH [2 M NH₃]-CH₂Cl₂) одержували вказану в заголовку сполуку (0,255 г, %) у вигляді жовтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (1H, s, Н-3 триазолу), 7,38-7,35 (6H, m, 6H C(C₆H₅)₃), 7,21-7,11 (9H, m, 9H C(C₆H₅)₃), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, Н-8 оксобензоксазапіну), 6,97 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,87 (1H, d, J 2,0 Гц, Н-6 оксобензоксазапіну), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,36 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,16 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H у NCH₂CH₂N), 3,82 (2H, s, ArCH₂N або NCH₂CN), 3,69 (2H, s, ArCH₂N або NCH₂CN), 3,51 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 2,91 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H ArCH₂CH₂N), 2,88 (3H, s, NCH₃); маса/заряд: 593 [M+Na]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.

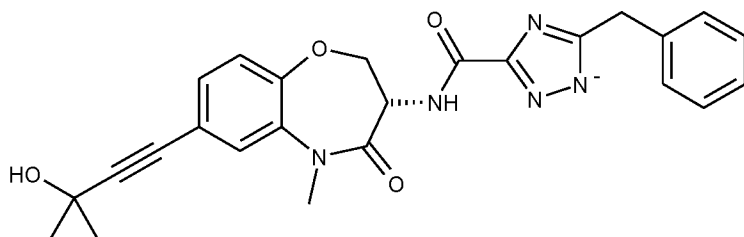


Видалення захисної групи у вигляді тритильної групи. До розчину захищеного за допомогою тритильної групи аміну (0,255 г, 0,447 ммоль, 1,0 екв.) у діоксані (4,0 мл) додавали хлороводень (0,56 мл 4 М розчину в діоксані, 2,237 ммоль, 5,0 екв.). Утворювався білий осад. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 14 годин. Реакційну суміш концентрували до сухого стану й застосовували без очищення; маса/заряд: 329 [M+H]⁺.



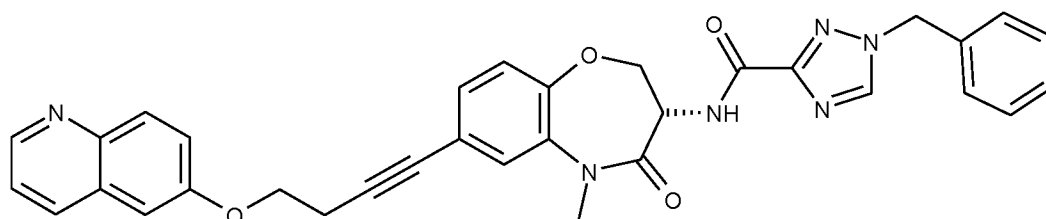
Утворення (S)-5-бензил-N-(7-((5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піразин-7(8H)-іл)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду. До розчину гідрохлориду амінооксобензоксазапіну (0,377 ммоль, 1,0 екв.) і бензилтриазолкарбонової кислоти (0,077 г, 0,377 ммоль, 1,0 екв.) у диметилформаміді (4,0 мл) додавали діізопропілетиламін (0,122 г, 0,16 мл, 0,943 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали HATU (0,143 г, 0,377 ммоль, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували за 0 °С протягом 2 годин і за кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш розділяли між EtOAc-CH₂Cl₂ (9:1, 60 мл) і NaHCO₃-водою (1:1, 60 мл). Органічні речовини промивали сольовим розчином (60 мл). Об'єднану водну фазу повторно екстрагували за допомогою EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні речовини промивали водою (90 мл) і сольовим розчином (90 мл), висушували (Na₂SO₄) і концентрували за зниженого тиску. За допомогою MPLC (0→8 % MeOH-CH₂Cl₂) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (1H, br m, NH), 7,75 (1H, s, Н-3 триазолу), 7,29-7,21 (7H, m, 7 x ArH), 7,16 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,10 (1H, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,74 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,28 (1H, t, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,21 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N), 4,15 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 3,84, 3,78 (2H, 2d АВ-системи, J 15,5 Гц, ArCH₂N або NCH₂C), 3,77, 3,73 (2H, 2d АВ-системи, J 13,5 Гц, ArCH₂N або NCH₂C), 3,40 (3H, s, NCH₃), 3,02 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N); маса/заряд: 514 [M+H]⁺ (знайдене значення [M+H]⁺ 514,2324, C₂₆H₂₇N₉O₃ передбачає [M+H]⁺ 514,2310).

Додаткові ілюстративні варіанти здійснення сполук описані нижче.



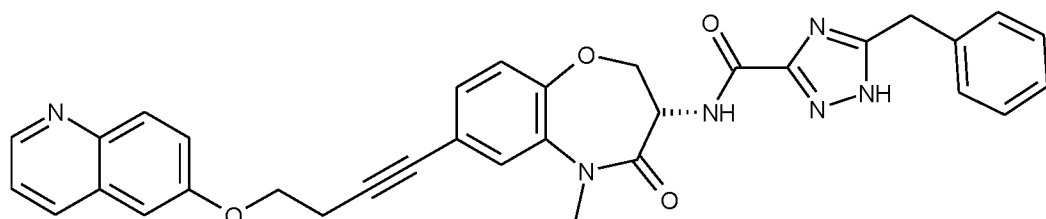
(S)-5-Бензил-3-((7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)карбамоїл)-1,2,4-триазол-1-ід

¹H ЯМР (400 МГц, D₆DMSO) δ 7,83 (1H, d, J 8,0 Гц, NH), 7,45 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазапіну), 7,25 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 7,20-7,15 (5H, m, H-9 оксобензоксазапіну, 4H C₆H₅), 7,09-7,04 (1H, m, 1H C₆H₅), 5,47 (1H, br s, OH), 4,81-4,74 (1H, m, H-3 оксобензоксазапіну), 4,39-4,36 (2H, m, 2H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,84 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,28 (3H, s, NCH₃), 1,44 (6H, s, C(CH₃)₂OH); маса/заряд: 442 [M+H]⁺.



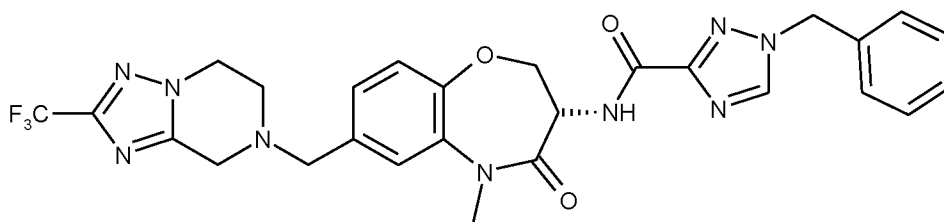
(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-6-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (1H, dd, J 4,0, 1,5 Гц, H-2 хіноліну), 8,03 (2H, m, NH, H-4 хіноліну), 8,01 (1H, d, J 9,5 Гц, H-8 хіноліну), 7,99 (1H, s, H-5 триазолу), 7,40 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Гц, H-7 хіноліну), 7,37-7,7,33 (4H, m, 4H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксазапіну), 7,28-7,24 (3H, m, 3H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксазапіну), 7,12 (1H, d, J 2,5 Гц, H-5 хіноліну), 7,10 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,36 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,75 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,30 (2H, t, J 7,0 Гц, CCH₂CH₂O), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,39 (3H, s, NCH₃), 2,98 (2H, t, J 7,0 Гц, CCH₂CH₂O); маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 573,2244, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).



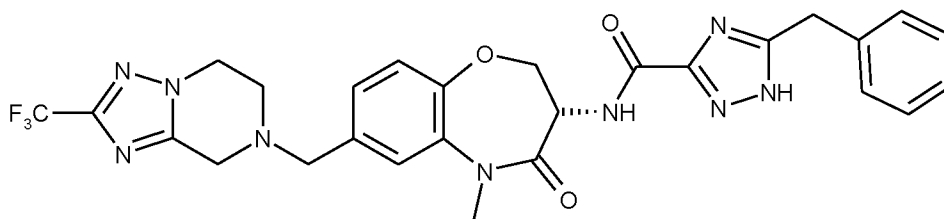
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-6-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (1H, dd, J 4,0, 1,5 Гц, H-2 хіноліну), 8,05 (2H, m, NH, H-4 хіноліну), 8,00 (1H, d, J 9,5 Гц, H-8 хіноліну), 7,40 (1H, dd, J 9,5, 3,0 Гц, H-7 хіноліну), 7,34 (1H, m, H-3 хіноліну), 7,25 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 7,25-7,20 (6H, m, C₆H₅, H-7 оксобензоксазапіну), 7,11 (1H, d, J 3,0 Гц, H-5 хіноліну), 7,09 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,67 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,29 (2H, t, J 7,0 Гц, CCH₂CH₂O), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,37 (3H, s, NCH₃), 2,98 (2H, t, J 7,0 Гц, CCH₂CH₂O); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 156,6, 149,7, 148,0, 144,3, 136,0, 134,9, 131,0, 130,8, 129,2, 128,8 (2C), 128,6, 127,1, 126,5, 123,1, 122,4, 121,4, 121,0, 106,3, 86,6, 80,7, 77,2, 66,2, 49,1, 35,4, 33,4, 20,4, ; маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (знайдене значення [M+H]⁺, 573,2262, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).



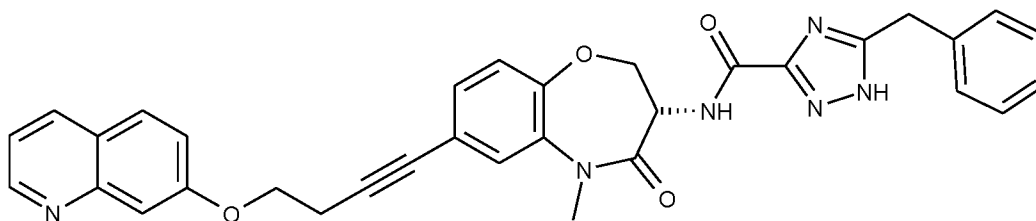
(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-
а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-
5 карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,00 (1H, s, H-5 триазолу), 7,38-7,33 (3H, m, 3H C₆H₅), 7,27-7,24 (2H, m, 2H C₆H₅), 7,19 (2H, m, H-6, H-8 оксобензоксазапіну), 7,15 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,09 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,26-4,21 (3H, m, 1H в H-2 оксобензоксазапіну, 2H NCH₂CH₂N), 3,87 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂C), 3,75 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂C), 3,40 (3H, s, NCH₃), 3,01 (2H, td, J 5,0, 1,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 158,4, 156,6, 153,5 (q, J 39,5 Гц), 152,2, 149,6, 143,9, 136,4, 134,5, 133,7, 129,2, 129,0, 128,2, 127,8, 123,4, 123,3, 119,2 (q, J 270,5 Гц), 77,2, 60,6, 54,3, 50,7, 49,2, 48,4, 47,1, 35,6; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,4 маса/заряд: 582 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 582,2188, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ передбачає [M+H]⁺ 582,2183).



(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-
а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-
20 карбоксамід

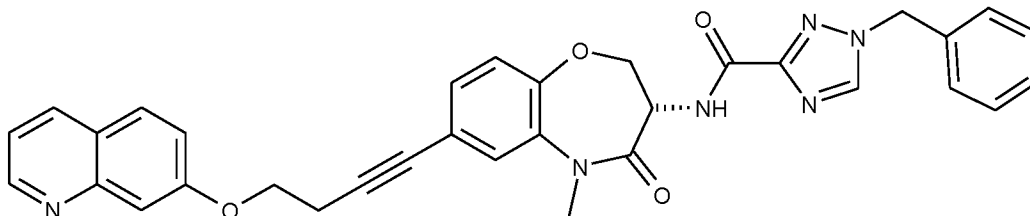
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,27-7,21 (6H, m, C₆H₅, H-8 оксобензоксазапіну), 7,21 (1H, dd, J 7,5, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 7,15 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,29-4,23 (3H, m, 1H в H-2 оксобензоксазапіну, 2H NCH₂CH₂N), 4,12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,86 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂C), 3,76 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂C), 3,39 (3H, s, NCH₃), 3,03 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 158,7, 153,4 (q, J 39,5 Гц), 152,2, 149,6, 136,3, 135,7, 134,6, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1, 123,4, 123,2, 123,1, 119,2 (q, J 269,5 Гц), 77,1, 60,7, 50,4, 49,4, 48,6, 47,1, 35,6, 33,0; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,3 маса/заряд: 582 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 582,2167, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ передбачає [M+H]⁺ 582,2183).



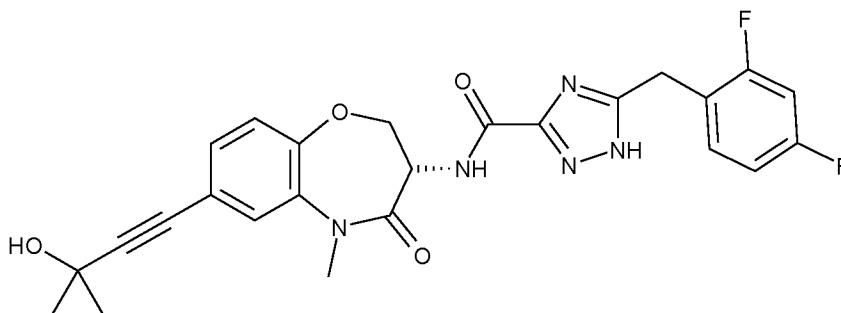
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-7-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-
35 тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (1H, dd, J 4,5, 2,0 Гц, H-2 хіноліну), 8,09-8,06 (2H, m, NH, H-4 хіноліну), 7,70 (1H, d, J 9,0 Гц, H-5 хіноліну), 7,50 (1H, d, J 2,5 Гц, H-8 хіноліну), 7,27-7,17 (9H, m, H-3, H-6 хіноліну, H-6, H-8 оксобензоксазапіну, C₆H₅), 7,07 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5,

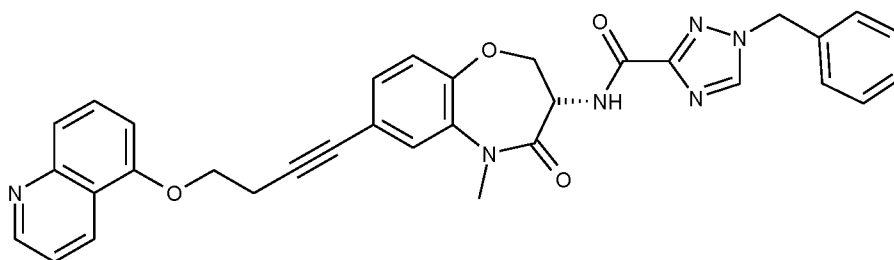
- 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,31 (2H, td, J 7,0, 2,5 Гц, OCH₂CH₂C), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,36 (3H, s, NCH₃), 2,97 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 159,6, 158,6, 150,3, 149,6, 149,5, 136,0 (2C), 135,9, 131,0, 128,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,7, 123,0, 121,0, 120,1, 119,1, 107,9, 86,8, 80,6, 77,2, 66,1, 49,2, 35,5, 33,2, 20,3; маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 573,2269, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).



- 10 (S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-7-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (1H, dd, J 4,5, 2,0 Гц, Н-2 хіноліну), 8,06 (1H, dd, J 8,0, 1,5 Гц, Н-4 хіноліну), 8,03 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,99 (1H, s, Н-5 триазолу), 7,70 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-5 хіноліну), 7,45 (1H, d, J 2,5 Гц, Н-8 хіноліну), 7,37-7,33 (3H, m, 3H C₆H₅, Н-6 оксобензоксазапіну), 7,27-7,22 (6H, m, Н-6, Н-3 хіноліну, Н-8 оксобензоксазапіну, 3H C₆H₅, Н-6 оксобензоксазапіну), 7,09 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,33 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C), 4,23 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 3,39 (3H, s, NCH₃), 2,98 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 159,4, 158,4, 156,6, 150,6, 149,8, 149,7, 143,9, 135,9, 135,7, 133,7, 130,9, 129,2, 128,9, 128,2, 126,5, 123,7, 123,1, 121,0, 119,9, 119,1, 108,2, 86,6, 80,7, 77,1, 66,1, 54,3, 49,1, 38,6, 35,5, 20,3; маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 573,2249, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).

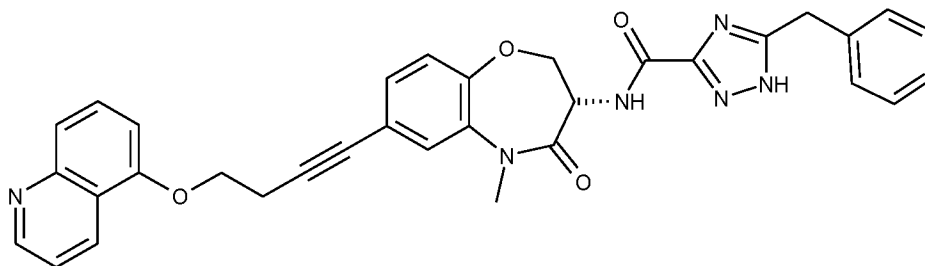


- 25 (S)-5-(2,4-Дифторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,27-7,20 (3H, m, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну, 1H C₆H₃F₂), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,82-6,74 (2H, m, 2H C₆H₃F₂), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,12 (2H, s, CH₂C₆H₃F₂), 3,39 (3H, s, NCH₃), 1,61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -111,2; -113,2; маса/заряд: 478 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 496,1795, C₂₅H₂₃F₂N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 496,1791).



(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-5-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (1H, dd, J 4,0, 2,0 Гц, Н-2 хіноліну), 8,63 (1H, ddd, J 8,5, 2,0, 1,0 Гц, Н-4 хіноліну), 8,02 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,99 (1H, s, Н-5 триазолу), 7,70 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-8 хіноліну), 7,59 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Гц, Н-7 хіноліну), 7,38-7,33 (4H, m, Н-3 хіноліну, 3H C₆H₅, Н-6 оксобензоксазапіну), 7,26-7,22 (4H, m, Н-8 оксобензоксазапіну, 3H C₆H₅, Н-6 оксобензоксазапіну), 7,09 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,89 (1H, dd, J 7,5, 0,5 Гц, Н-6 хіноліну), 5,35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,73 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,35 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 3,37 (3H, s, NCH₃), 3,03 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C); маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 573,2251, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).



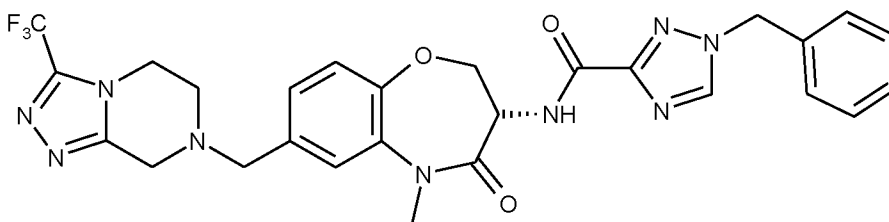
15

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хінолін-5-ілокси)бут-1-ин-1-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, dd, J 4,0, 2,0 Гц, Н-2 хіноліну), 8,64 (1H, ddd, J 8,5, 2,0, 1,0 Гц, Н-4 хіноліну), 8,07 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,69 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-8 хіноліну), 7,59 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Гц, Н-3 хіноліну), 7,26-7,17 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,08 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,90 (1H, dd, J 8,0, 0,5 Гц, Н-6 хіноліну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,36 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,36 (3H, s, NCH₃), 3,04 (2H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂C); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 158,5, 153,9, 150,6, 149,7, 148,9, 136,0, 131,0, 130,9, 129,4, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,1, 121,8, 121,0, 120,9, 120,3, 105,4, 86,7, 80,7, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 20,5; маса/заряд: 573 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 573,2266, C₃₃H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 573,2245).

20

25



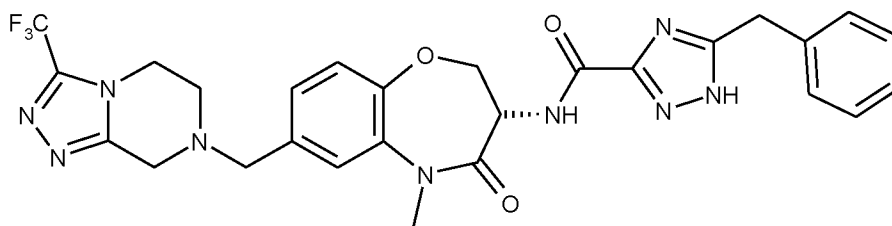
30

(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,02 (1H, s, Н-5 триазолу), 7,39-7,35 (3H, m, 3 x ArH), 7,29-7,7,26 (2H, m, 2 x ArH), 7,20 (2H, m, 2 x ArH), 7,17 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,38 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,12 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,15 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N), 3,98, 3,93 (2H, 2d АВ-системи, J 15,5 Гц, 2H ArCH₂NCH₂), 3,76 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂), 3,42 (3H, s, NCH₃), 2,96 (2H, dt, J 4,0, 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -63,2; маса/заряд: 582 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 582,2173, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ передбачає [M+H]⁺ 582,2183).

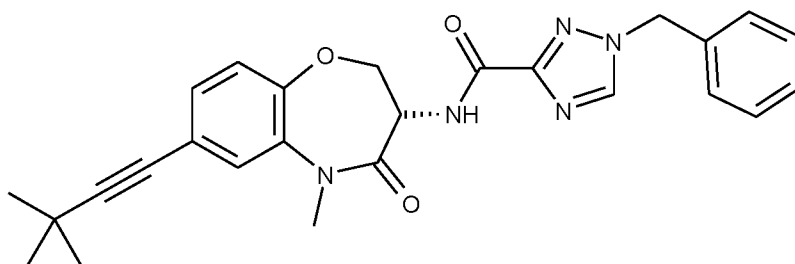
35

40



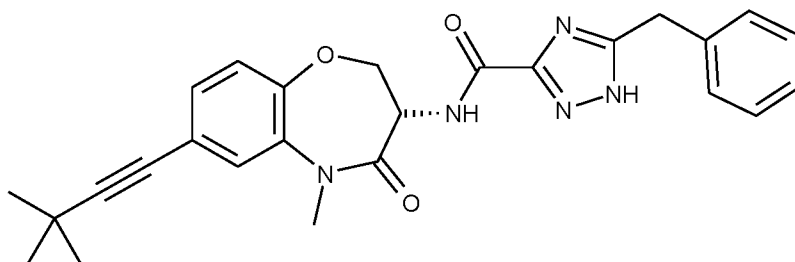
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-
а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-
5 карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,27-7,19 (7H, m, C₆H₅, H-6, H-8
оксобензоксазіну), 7,16 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 5,09 (1H, dt, J 10,5, 7,5 Гц, H-
3 оксобензоксазіну), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J
10,5, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,14 (4H, m, 2H NCH₂CH₂N), 2H ArCH₂NCH₂ або
10 CH₂C₆H₅), 3,93 (2H, s, 2H ArCH₂NCH₂ або CH₂C₆H₅), 3,78, 3,74 (2H, 2d АВ-системи, J 13,5 Гц, 2H
ArCH₂NCH₂), 3,40 (3H, s, NCH₃), 2,97 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H NCH₂CH₂N); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ
168,8, 158,6, 152,0, 149,6, 143,4 (q, J 40,0 Гц), 136,4, 135,8, 134,3, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1,
126,9, 123,4, 123,2, 118,3 (q, J 270,5 Гц), 77,2, 60,8, 49,5, 49,4, 43,6, 35,6, 33,1; ¹⁹F ЯМР (380 МГц,
15 CDCl₃) δ -63,2; маса/заряд: 582 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 582,2208, C₂₇H₂₆F₃N₉O₃
передбачає [M+H]⁺ 582,2183).



(S)-1-Бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
20 тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

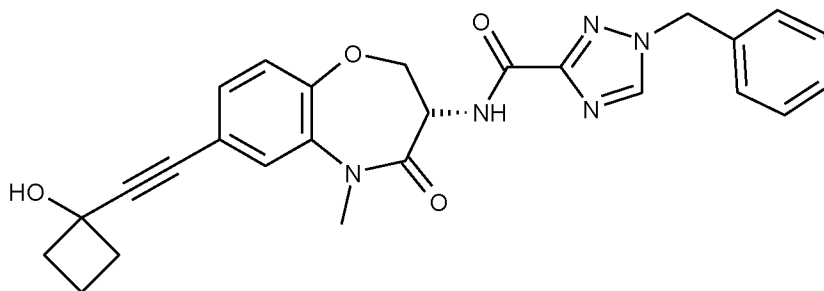
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 8,01 (1H, s, H-5 триазолу), 7,40-7,36
(3H, m, 3H C₆H₅), 7,29-7,23 (4H, m, 2H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, H-
9 оксобензоксазіну), 5,38 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3
оксобензоксазіну), 4,76 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,24 (1H, dd, J
25 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,32 (9H, s, C(CH₃)₃); маса/заряд:
458 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 458,2205, C₂₆H₂₇N₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 458,2187).



(S)-5-Бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
30 тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

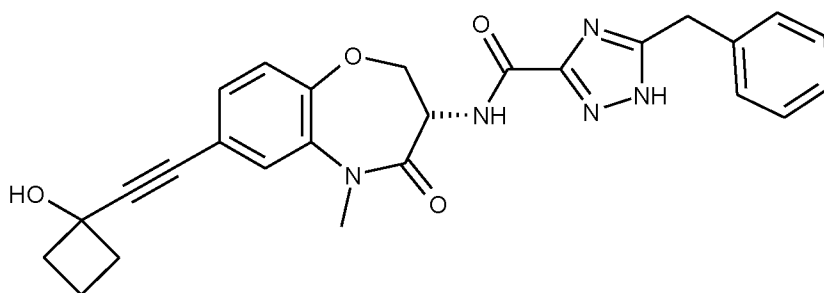
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,26-7,21 (7H, m, C₆H₅, H-6, H-8
оксобензоксазіну), 7,07 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-
3 оксобензоксазіну), 4,66 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,26 (1H, dd, J
35 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,32 (9H, s, C(CH₃)₃);
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 158,5, 149,2, 135,9, 135,8, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4,
122,8, 121,8, 99,4, 77,6, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 30,9, 27,9; маса/заряд: 458 [M+H]⁺ (визначене

значення $[M+H]^+$, 458,2200, $C_{26}H_{27}N_5O_3$ передбачає $[M+H]^+$ 458,2187).



5 (S)-1-Бензил-N-(7-((1-гідроксициклобутил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,99 (1H, s, H-5 триазолу), 7,38-7,34 (3H, m, 3H C_6H_5), 7,29-7,25 (4H, m, 2H C_6H_5 , H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 5,36 (2H, s, $NCH_2C_6H_5$), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 3,40 (3H, s, NCH_3), 2,55-2,49 (2H, m, 2H H-2, H-4 cBu), 2,33 (2H, m, 2H H-2, H-4 cBu), 1,87 (2H, m, H-3 cBu); маса/заряд: 472 $[M+H]^+$, 454 $[M+H-H_2O]^+$ (знайдене значення $[M+H]^+$, 472,1994, $C_{26}H_{25}N_5O_4$ передбачає $[M+H]^+$ 472,1979).

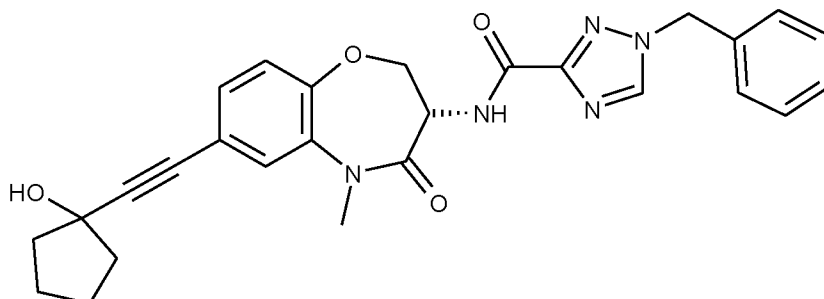


15

(S)-5-Бензил-N-(7-((1-гідроксициклобутил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,29-7,20 (7H, m, C_6H_5 , 2H в H-6, H-8, H-9 оксобензоксазіну), 7,10 (1H, dd, J 7,5, 1,0 Гц, 1H в H-6, H-8, H-9 оксобензоксазіну), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,15, 4,11 (2H, 2d АВ-системи, J 16,0 Гц, $CH_2C_6H_5$), 3,39 (3H, s, NCH_3), 2,57-2,50 (2H, m, 2H в H-2, H-4 cBu), 2,35 (2H, m, 2H в H-2, H-4 cBu), 1,92-1,84 (2H, m, H-3 cBu); ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$) δ 168,7, 158,7, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,0, 120,4, 93,4, 81,9, 76,9, 68,2, 49,1, 38,5, 35,5, 33,0, 13,0; маса/заряд: 454 $[M+H-H_2O]^+$ (визначене значення $[M+H]^+$, 472,1999, $C_{26}H_{25}N_5O_4$ передбачає $[M+H]^+$ 472,1979).

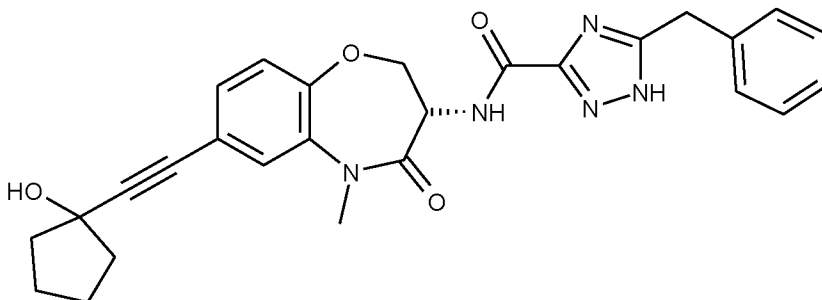
25



30

(S)-1-Бензил-N-(7-((1-гідроксициклопентил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,99 (1H, s, H-5 триазолу), 7,38-7,34 (3H, m, 3H C₆H₅), 7,28-7,26 (4H, m, 2H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксапіну), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 5,36 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 3,40 (3H, s, NCH₃), 2,08-1,99 (4H, m, H-2, H-5 циклопентану), 1,90-1,84 (2H, m, 2H в H-3, H-4 циклопентану), 1,83-1,76 (2H, m, 2H в H-3, H-4 циклопентану); маса/заряд: 486 [M+H]⁺, 468 [M+H-H₂O]⁺ (знайдене значення [M+H]⁺, 486,2122, C₂₇H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 486,2136).

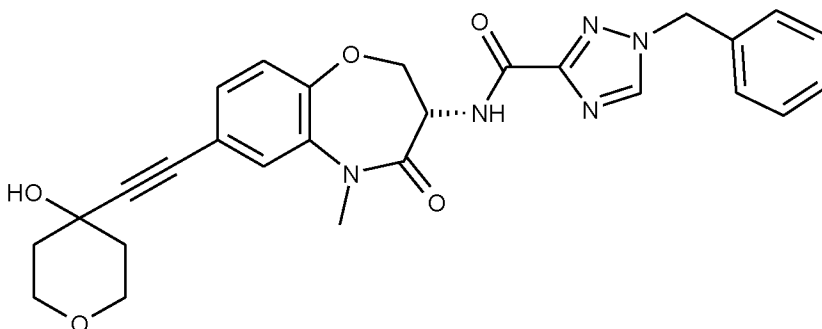


10

(S)-5-Бензил-N-(7-((1-гідроксициклопентил)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,31-7,23 (7H, m, C₆H₅, H-6, H-7 оксобензоксапіну), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,39 (3H, s, NCH₃), 2,08-1,97 (4H, m, H-2, H-5 циклопентану), 1,90-1,85 (2H, m, 2H в H-3, H-4 циклопентану), 1,82-1,76 (2H, m, 2H в H-3, H-4 циклопентану); маса/заряд: 468 [M+H-H₂O]⁺ (знайдене значення [M+H]⁺, 486,2154, C₂₇H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 486,2136).

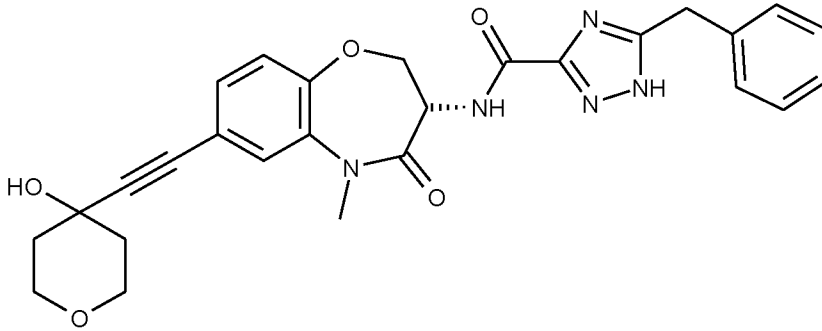
20



(S)-1-Бензил-N-(7-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

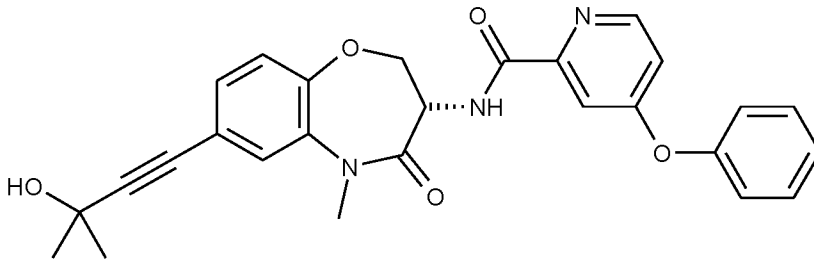
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 8,02 (1H, s, H-5 триазолу), 7,39-7,35 (3H, m, 3H C₆H₅), 7,31-7,27 (4H, m, 2H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксапіну), 7,14 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 5,37 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,08 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 3,95 (2H, dt, J 12,0, 4,5 Гц, 2H в H-2, H-6 пірану), 3,72 (2H, ddd, J 12,0, 9,0, 3,0 Гц, 2H в H-2, H-6 пірану), 3,42 (3H, s, NCH₃), 2,07-2,02 (2H, m, 2H в H-3, H-5 пірану), 1,89 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 4,0 Гц, 2H в H-3, H-5 пірану); маса/заряд: 502 [M+H]⁺, 484 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 502,2105, C₂₇H₂₇N₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 502,2085).

30



(S)-5-Бензил-N-(7-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (1H, d, J 6,5 Гц, NH), 7,28-7,19 (7H, m, C_6H_5 , H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,09 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 5,00 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,64 (1H, dd, J 9,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,27 (1H, t, J 10,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,12 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,93 (2H, dt, J 12,0, 4,5 Гц, 2H в H-2, H-6 пірану), 3,70 (2H, ddd, J 11,5, 9,0, 2,5 Гц, 2H в H-2, H-6 пірану), 3,37 (3H, s, NCH_3), 2,03 (2H, m, 2H в H-3, H-5 пірану), 1,88 (2H, ddd, J 13,0, 9,0, 4,0 Гц, 2H в H-3, H-5 пірану); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 168,6, 158,7, 150,1, 136,1, 135,7, 131,1, 128,9, 128,8, 127,1, 126,6, 123,2, 120,0, 92,3, 83,4, 77,3, 66,1, 64,8, 49,1, 39,9, 35,6, 33,1; маса/заряд: 484 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 502,2080, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,2085).

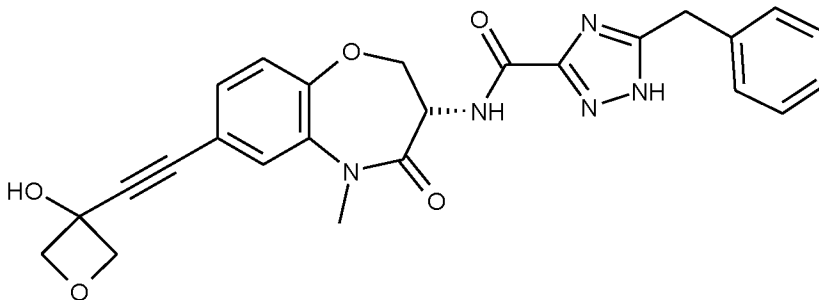


15

(S)-Ізо-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід

- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Гц, H-6 піридину), 7,60 (1H, d, J 2,5 Гц, H-3 піридину), 7,40 (2H, m, 2H C_6H_5), 7,27-7,22 (3H, m, H-6, H-8 оксобензоксазіну, 1H C_6H_5), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 7,05 (2H, m, 2H C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, H-5 піридину), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 150,0, 136,2, 130,8, 130,3, 126,4, 125,6, 123,0, 120,7, 120,3, 114,4, 110,6, 94,4, 80,7, 77,2, 65,6, 49,3, 35,4, 31,4; маса/заряд: 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472,1891, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,1867).

25

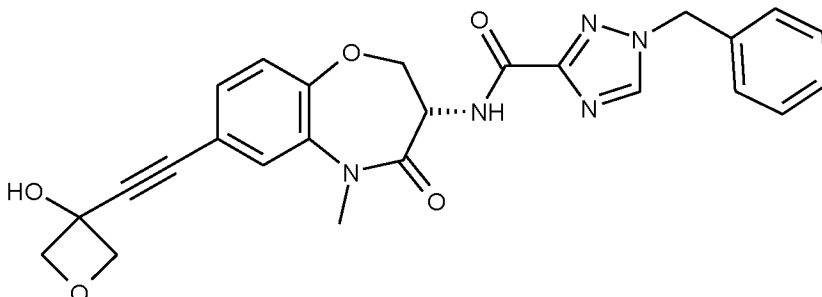


30

(S)-5-Бензил-N-(7-((3-гідроксиоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

- ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,33-7,26 (7H, m, C_6H_5 , H-6, H-8

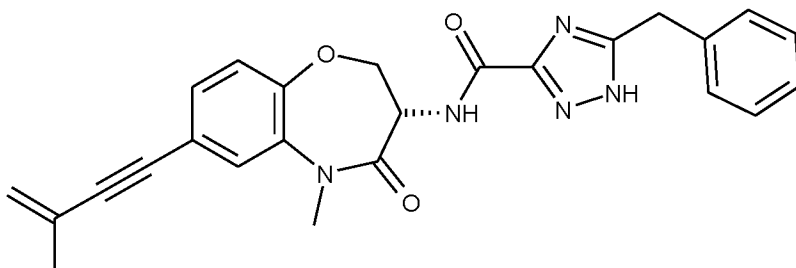
оксобензоксазапіну), 7,14 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,03 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,93 (2H, d, J 7,0 Гц, 2H в Н-2, Н-4 оксетану), 4,80 (2H, d, J 7,0 Гц, 2H в Н-2, Н-4 оксетану), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,30 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,16 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,98 (1H, br s, OH); маса/заряд: 474 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 474,1789, C₂₅H₂₃N₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 474,1772).



10 (S)-1-Бензил-N-(7-((3-гідроксioxетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 8,01 (1H, s, Н-5 триазолу), 7,37 (3H, m, 3H C₆H₅), 7,28-7,25 (4H, m, 2H C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,12 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,35 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,04 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,89 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Гц, 2H в Н-2, Н-4 оксетану), 4,78 (2H, ddd, J 6,5, 2,0, 1,0 Гц, 2H в Н-2, Н-4 оксобензоксазапіну), 4,72 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 3,53 (1H, s, OH), 3,38 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 158,4, 156,5, 150,4, 144,0, 136,1, 133,7, 130,9, 129,2, 129,0, 128,2, 126,6, 123,4, 119,5, 88,9, 84,5, 77,1, 67,3, 54,4, 53,4, 49,1, 35,5; маса/заряд: 474 [M+H]⁺.

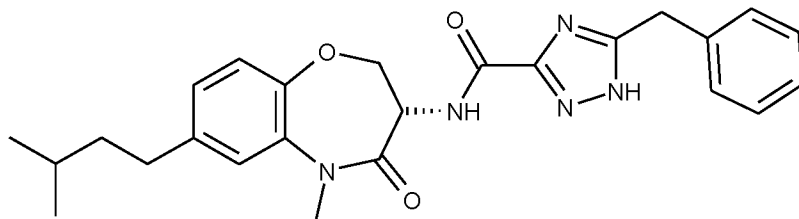
20



25 (S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(3-метилбут-3-ен-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1, d, J 7,5 Гц, NH), 7,27 (2H, t, J 7,0 Гц, 2H C₆H₅), 7,20-7,15 (5H, m, 3H C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,41 (1H, q, J 1,0 Гц, 1H =CH₂), 5,32 (1H, m, 1H =CH₂), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,63 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,38 (3H, s, NCH₃), 1,98 (3H, t, J Гц, C(CH₃)=CH₂); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 158,7, 154,6, 149,8, 136,0, 135,9, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4 (2C), 123,1, 122,6, 121,0, 91,3, 86,7, 77,2, 49,2, 35,5, 33,0, 23,3; маса/заряд: 464 [M+Na]⁺, 442 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 442,1869, C₂₅H₂₃N₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 442,1874).

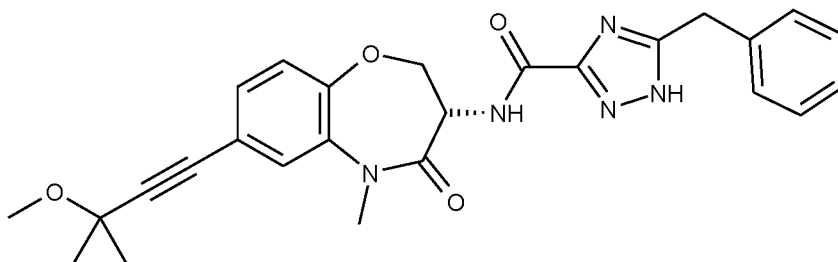
30



35

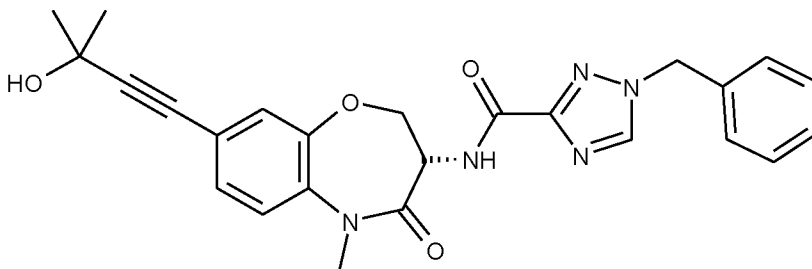
(S)-5-Бензил-N-(7-ізопентил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C₆H₅), 7,06 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 7,03 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазепіну), 7,00 (1H, m, H-8 оксобензоксазепіну), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,22 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,39 (3H, s, NCH₃), 2,60 (2H, m, CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1,60 (1H, m, CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1,52-1,46 (2H, m, CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 0,94 (6H, d, J 6,5 Гц, CH₂CH₂CH(CH₃)₂); маса/заряд: 448 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 448,2335, C₂₅H₂₉N₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 448,2343).



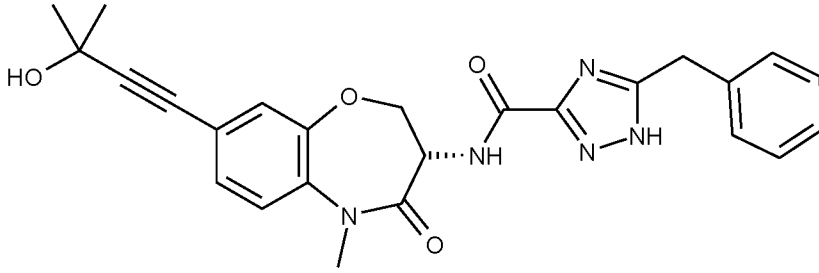
(S)-5-Бензил-N-(7-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,28-7,25 (2H, m, 2H C₆H₅), 7,19 (5H, m, 3H C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксазепіну), 7,09 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,63 (1H, dd, J 9,0, 8,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,26 (1H, dd, J 10,5, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,12 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,43 (3H, s, NCH₃ або OCH₃), 3,39 (3H, s, NCH₃ або OCH₃), 1,54 (6H, s, C(CH₃)₂OCH₃); маса/заряд: 474 [M+H]⁺, 442 [M+H-CH₃OH]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 474,2138, C₂₆H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 474,2136).



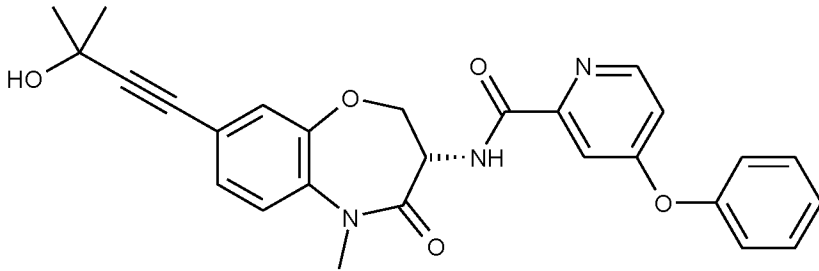
(S)-1-Бензил-N-(8-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,00 (1H, s, H-5 триазолу), 7,39-7,34 (3H, m, 3H C₆H₅), 7,27-7,23 (4H, m, 2H C₆H₅, H-8, H-9 оксобензоксазепіну), 7,12 (1H, d, J 8,0 Гц, H-6 оксобензоксазепіну), 5,36 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,23 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,39 (3H, s, NCH₃), 1,61 (6H, s, C(CH₃)₂OH); маса/заряд: 460 [M+H]⁺, 442 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 460,1968, C₂₅H₂₅N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 460,1979).



(S)-5-Бензил-N-(8-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,26-7,18 (7H, m, C_6H_5 , H-7, H-9 оксобензоксапіну), 7,11 (1H, d, J 8,0 Гц, H-6 оксобензоксапіну), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,62 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,24 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,14, 4,10 (2H, 2d, J 16,0 Гц, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,37 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 168,7, 158,7, 149,5, 136,1, 135,9, 129,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,0, 123,1, 122,2, 95,1, 80,6, 76,9, 65,5, 49,2, 35,4, 33,0, 31,4 (2C); маса/заряд: 442 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 460,1972, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460,1979).

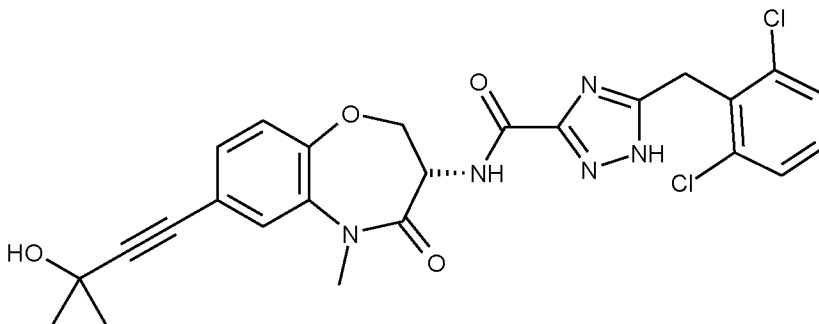


15

(S)-N-(8-(3-Гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,83 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,42 (1H, d, J 5,5 Гц, H-3 піридину), 7,60 (1H, d, J 2,5 Гц, H-6 піридину), 7,42-7,38 (2H, m, 2H C_6H_5), 7,28-7,22 (3H, m, 1H C_6H_5 , H-7, H-9 оксобензоксапіну), 7,13 (1H, d, J 8,0 Гц, H-6 оксобензоксапіну), 7,07-7,04 (2H, m, 2H C_6H_5), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, H-4 піридину), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,61 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 149,6, 136,4, 130,3, 128,9, 126,0, 125,7, 123,0, 122,0, 120,7, 114,4, 110,6, 94,9, 80,6, 77,2, 65,6, 49,4, 35,3, 31,4; маса/заряд: 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472,1873, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,1867).

25

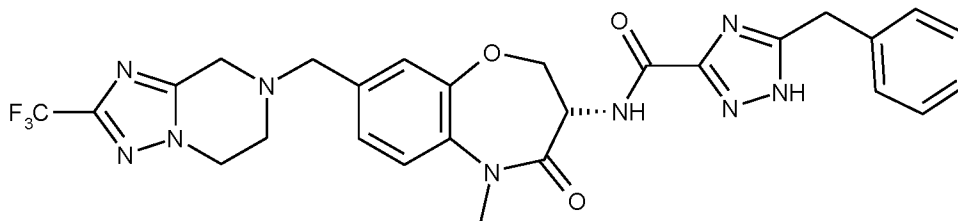


30

(S)-5-(2,6-Дихлорбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

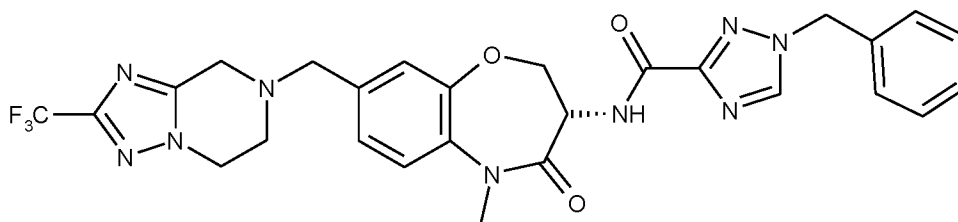
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,33-7,29 (3H, m, 3H $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, H-6 оксобензоксапіну), 7,226-7,24 (1H, m, 1H $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, H-6 оксобензоксапіну), 7,18-7,15 (1H, m, H-

8 оксобензоксазапіну)), 7,10 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,00 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,67 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,48 (2H, s, CH₂C₆H₃Cl₂), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 3,39 (3H, s, NCH₃), 1,61 (6H, s, C(CH₃)₂); маса/заряд: 532, 530, 528 [M+H]⁺ 514, 512, 510 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 528,1201, C₂₅H₂₃Cl₂N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 528,1200).



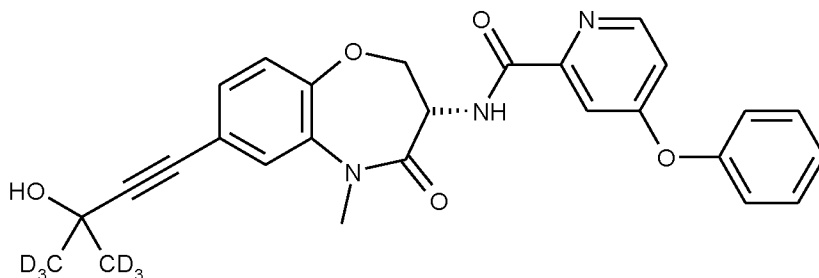
10 (S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,30-7,17 (8H, m, C₆H₅, Н-6, Н-7, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,08 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,30-4,25 (3H, m, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну, NCH₂CH₂N), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,88, 3,83 (2H, 2d АВ-системи, J 16,0 Гц, 2H ArCH₂NCH₂), 3,76 (2H, s, ArCH₂NCH₂), 3,40 (3H, s, NCH₃), 3,09-3,02 (2H, m, NCH₂CH₂N); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,3; маса/заряд: 604 [M+Na]⁺ 582 [M+H]⁺.



20 (S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-7(8H)-іл)метил)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

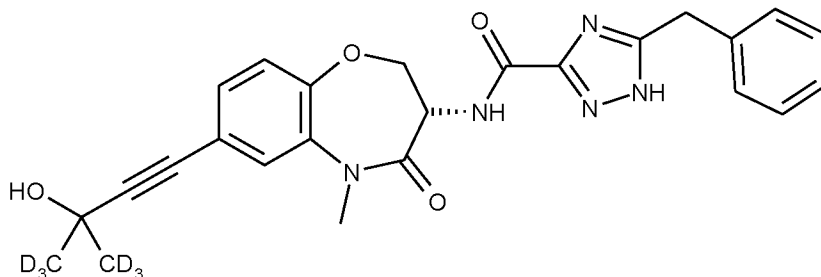
25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 8,00 (1H, s, Н-5 триазолу), 7,39-7,35 (3H, m, 3H C₆H₅, Н-6, Н-7, Н-9 оксобензоксазапіну), 7,28-7,25 (2H, m, 2H C₆H₅, Н-6, Н-7, Н-9 оксобензоксазапіну), 7,23-7,17 (3H, m, 3H C₆H₅, Н-6, Н-7, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,37 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 5,11 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,28-4,23 (3H, m, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну, 2H NCH₂CH₂N), 3,90, 3,86 (2H, 2d АВ-системи, J 16,0 Гц, 2H ArCH₂NCH₂), 3,79, 3,75 (2H, 2d АВ-системи, J 13,5 Гц, 2H ArCH₂NCH₂), 3,42 (3H, s, NCH₃), 3,10-3,02 (2H, m, 2H NCH₂CH₂N); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,4; маса/заряд: 604 [M+Na]⁺, 582 [M+H]⁺.



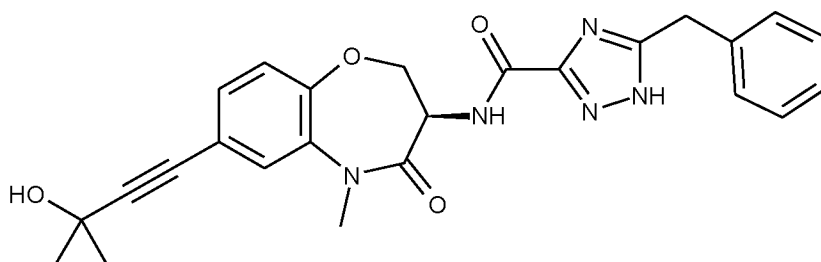
35 (S)-N-(7-(3-Гідрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-іл)-4,4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, d, J 5,5 Гц, Н-3 піридину), 7,60 (1H, d, J 2,5 Гц, Н-4 піридину), 7,42-7,38 (2H, m, 2H C₆H₅), 7,27-7,22 (3H, m, 3H C₆H₅, Н-6, Н-8

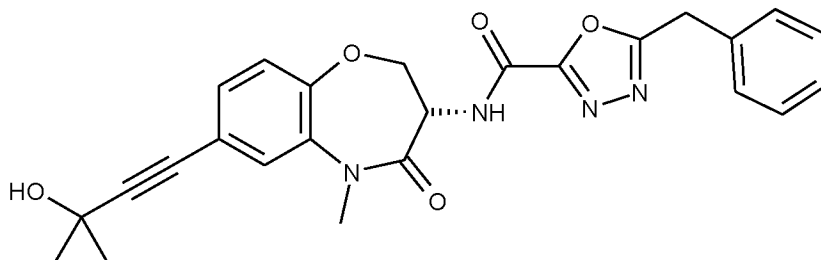
оксобензоксазіну), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 7,10-7,05 (2H, m, 2H C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 6,93 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, Н-6 піридину), 5,01 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,70 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 3,41 (3H, s, NCH₃); маса/заряд: 478 [M+H]⁺, 460 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 478,2255, C₂₇H₁₉D₆N₃O₄ передбачає [M+H]⁺ 478,2244).



10 (S)-5-Бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-іл-4,4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,28-7,21 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,39 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,6, 158,5, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8 (2C), 127,1 (2C), 126,5, 123,1, 120,5, 94,6, 80,6, 77,2, 65,3, 49,1, 35,5, 33,2, 30,5 (m); маса/заряд: 466 [M+H]⁺, 448 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 466,2356, C₂₅H₁₉D₆N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 466,2356).



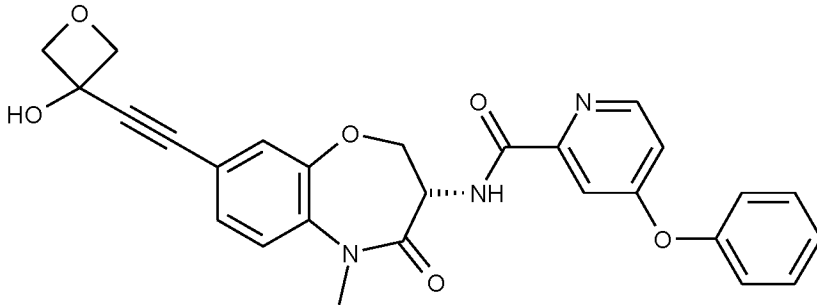
20 (R)-5-Бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
 $[\alpha]_{589}^{20,2} +135,9$ (CHCl₃, c 0,54); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,30-7,23 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,68 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,63 (6H, s, C(CH₃)₂OH); маса/заряд: 460 [M+H]⁺, 442 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 460,1985, C₂₅H₂₅N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 460,1979).



30 (S)-5-Бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J 6,5 Гц, NH), 7,36-7,29 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 7,13 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 4,97 (1H, ddd, J 11,0, 7,5,

7,0 Гц, Н-3 оксобензоксапіну), 4,72 (1Н, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 4,27 (1Н, m, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 4,26 (2Н, s, CH₂C₆H₅), 3,43 (3Н, s, NCH₃), 1,63 (6Н, s, C(CH₃)₂); маса/заряд: 484 [M+Na]⁺, 443 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 443,1727, C₂₅H₂₄N₄O₅ передбачає [M+H-H₂O]⁺ 443,1714).

5

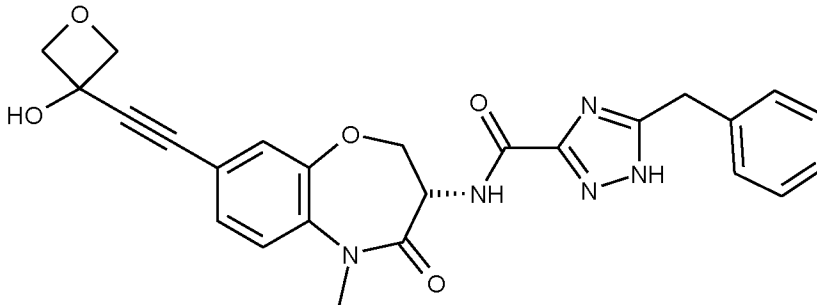


(S)-N-(8-((3-Гідроксиоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-4-феноксипіколінамід

10

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1Н, d, J 7,5 Гц, NH), 8,43 (1Н, d, J 5,5 Гц, руН-6), 7,60 (1Н, d, J 2,5 Гц, руН-3), 7,42-7,39 (2Н, m, 2Н C₆H₅), 7,31 (1Н, dd, J 8,0, 2,0 Гц, Н-7 оксобензоксапіну), 7,27-7,22 (2Н, m, 1Н C₆H₅, Н-9 оксобензоксапіну), 7,17 (1Н, d, J 8,0 Гц, Н-6 оксобензоксапіну), 7,07-7,05 (2Н, m, 2Н C₆H₅), 6,93 (1Н, dd, J 5,5, 2,5 Гц, Н-5 піридину), 5,02 (1Н, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксапіну), 4,93 (2Н, d, J 7,0 Гц, 2Н в Н-2, Н-4 оксетану), 4,79 (2Н, d, J 7,0 Гц, 2Н в Н-2, Н-4 оксетану), 4,69 (1Н, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 4,29 (1Н, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 3,42 (3Н, s, NCH₃); маса/заряд: 486 [M+H]⁺, (визначене значення [M+H]⁺, 486,1674, C₂₃H₂₃N₃O₆ передбачає [M+H]⁺ 486,1660).

15



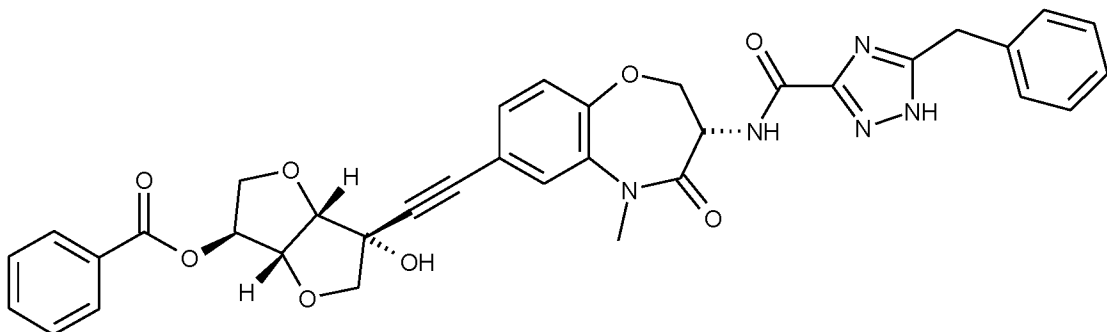
20

(S)-5-Бензил-N-(8-((3-гідроксиоксетан-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

25

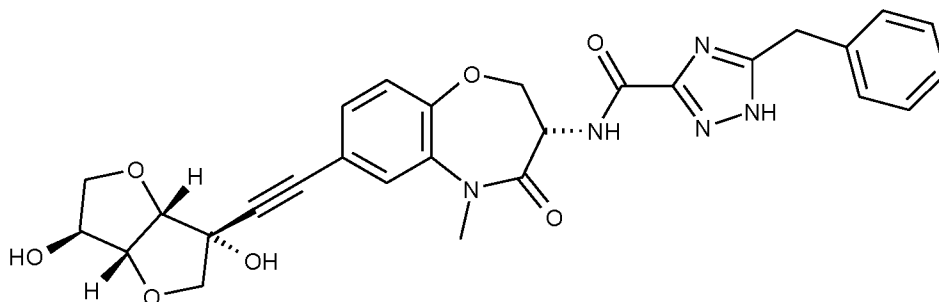
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (1Н, d, J 7,5 Гц, NH), 7,97 (1Н, s, OH), 7,32-7,22 (6Н, m, C₆H₅, Н-7 оксобензоксапіну), 7,20 (1Н, d, J 2,0 Гц, Н-9 оксобензоксапіну), 7,14 (1Н, d, J 8,5 Гц, 1Н в Н-6 оксобензоксапіну), 4,99 (1Н, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксапіну), 4,92 (2Н, d, J 7,0 Гц, 2Н в Н-2, Н-4 оксетану), 4,79 (2Н, d, J 6,5 Гц, 2Н в Н-2, Н-4 оксетану), 4,64 (1Н, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 4,25 (1Н, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н в Н-2 оксобензоксапіну), 4,14 (2Н, s, CH₂C₆H₅), 3,40 (3Н, s, NCH₃); маса/заряд: 474 [M+H]⁺, 456 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 474,1784, C₂₅H₂₃N₅O₅ передбачає [M+H]⁺ 474,1772).

30



(3S,3aR,6R,6aS)-6-(((S)-3-(5-Бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)етиніл)-6-гідроксигексагідрофууро[3,2-b]фуран-3-ілбензоат

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 8,03 (2H, m, 2H COC₆H₅), 7,59 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Гц, 1H COC₆H₅), 7,45 (2H, t, J 7,5 Гц, 2H COC₆H₅), 7,32-7,23 (7H, m, CH₂C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 7,12 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 5,23 (1H, d, J 3,0 Гц, Н-6 ізосорбату), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,87, 4,83 (2H, 2d АВ-системи, J 4,5 Гц, Н-3а, Н-6а ізосорбату), 4,69 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,25-4,20 (2H, m, Н-5 ізосорбату), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 4,04, 3,95 (2H, 2d АВ-системи, J 9,5 Гц, Н-2 ізосорбату), 3,40 (3H, s, NCH₃); маса/заряд: 650 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 650,2283, C₃₅H₃₁N₅O₈ передбачає [M+H]⁺ 650,2245).



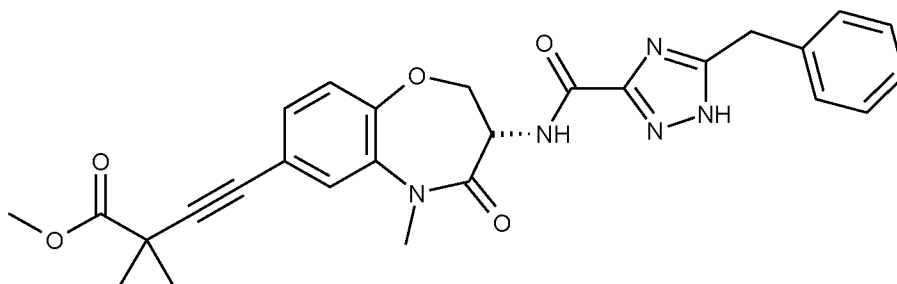
15

5-Бензил-N-((S)-7-(((3R,3aS,6S,6aR)-3,6-дигідроксигексагідрофууро[3,2-b]фуран-3-іл)етиніл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,51 (1H, d, J 2,0 Гц, Н-6 оксобензоксазіну), 7,36 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, Н-8 оксобензоксазіну), 7,33-7,23 (5H, m, C₆H₅), 7,19 (1H, d, J 8,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 5,01 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,65, 4,54 (2H, 2d АВ-системи, J 4,5 Гц, Н-3а, Н-6а ізосорбату), 4,60 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,41 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,24 (1H, d, J 2,5 Гц, Н-6 ізосорбату), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,99-3,91 (2H, m, 2H в Н-5 ізосорбату), 3,93, 3,71 (2H, 2d АВ-системи, J 8,5 Гц, Н-2 ізосорбату), 3,40 (3H, s, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 169,1, 150,3, 136,5, 130,7, 128,4, 128,3, 126,8, 126,6, 122,7, 119,9, 110,0, 89,5, 88,6, 87,1, 83,7, 78,1, 77,8, 77,5, 74,4, 49,1, 34,4, 33,2; маса/заряд: 546 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 546,2007, C₂₈H₂₇N₅O₇ передбачає [M+H]⁺ 546,1983).

20

25

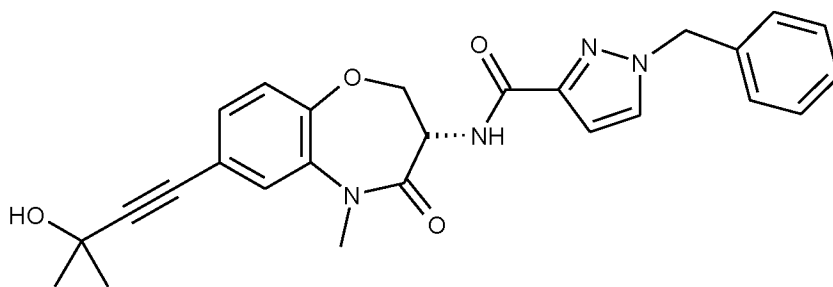


30

Метил-(S)-4-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-7-іл)-2,2-диметилбут-3-иноат

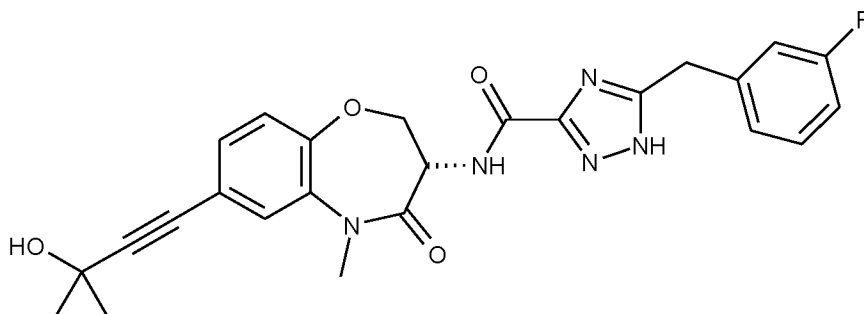
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,31-7,23 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазіну), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазіну), 4,68 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазіну), 4,16 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,78 (3H, s, OCH₃), 3,41 (3H, s, NCH₃), 1,58 (6H, s, C(CH₃)₂); маса/заряд: 502 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 502,2107, C₂₇H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 502,2085).

35



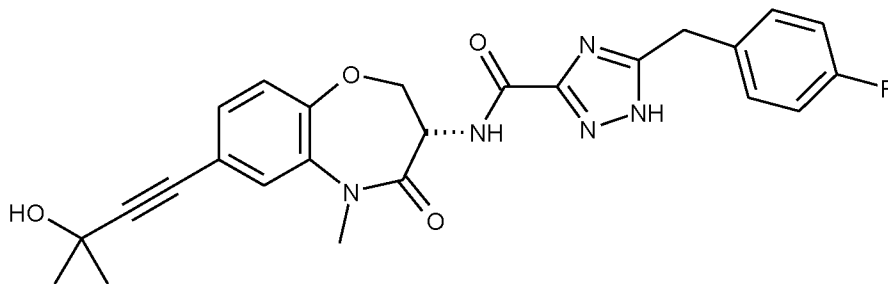
(S)-1-Бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,38-7,32 (4H, m, 4H або C_6H_5 , H-4 або H-5 піразолу, H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,28-7,21 (4H, m, 4H C_6H_5 , H-4 або H-5 піразолу, H-6 або H-8 оксобензоксазіну), 7,12 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 6,74 (1H, d, J 2,5 Гц, H-4 або H-5 піразолу), 5,31 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,05 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,73 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 3,42 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); маса/заряд: 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 441 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459,2040, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,2027).



(S)-5-(3-Фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

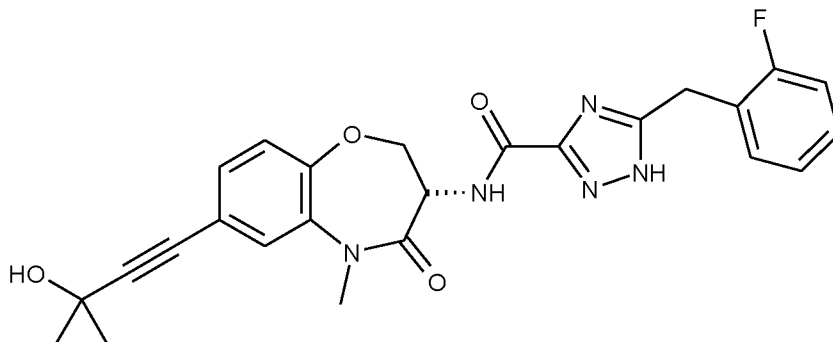
15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,28 (2H, m, H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,21 (1H, m, 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 7,01 (1H, br d, J 8,0 Гц, 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,96 (1H, br d, J 9,5 Гц, 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 6,90 (1H, td, J 8,5, 2,5 Гц, 1H $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 168,5, 164,0, 161,6, 149,9, 138,5, 135,9, 131,0, 130,2 (d, J 8,5 Гц), 128,8, 126,5, 124,5 (d, J 2,5 Гц), 123,0, 120,5, 115,8 (d, J 22,0 Гц), 113,9 (d, J 21,5 Гц), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 32,9, 31,4; ^{19}F ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -112,6; маса/заряд: 460 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 478,1901, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478,1885).



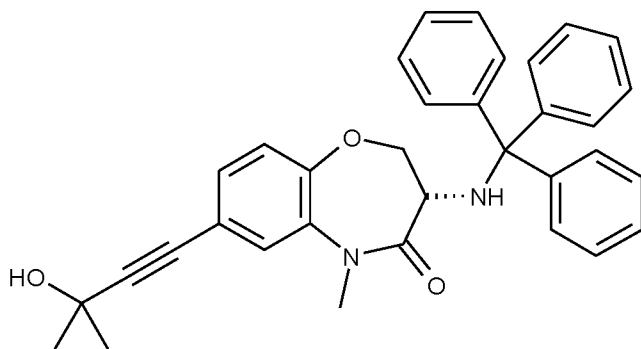
(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,27-7,25 (2H, m, H-6, H-8

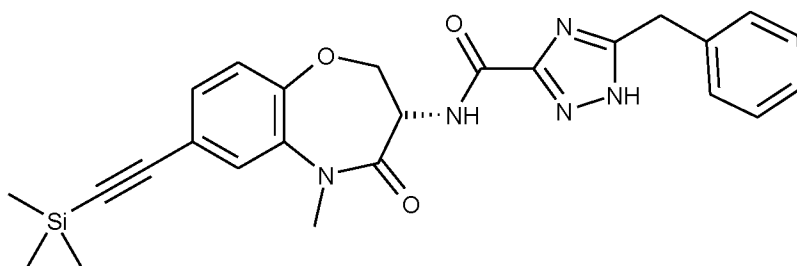
- оксобензоксазапіну), 7,17 (2H, dd, J 8,5, 5,5 Гц, 2H C₆H₄F), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,90 (2H, t, J 8,5 Гц, 2H C₆H₄F), 4,99 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,64 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,29 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,09 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,39 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -115,6; маса/заряд: 478 [M+H]⁺ 460 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 478,1902, C₂₅H₂₄FN₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 478,1885).



- 10 (S)-5-(2-Фторбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,26-7,16 (3H, m, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну, 1H C₆H₄F), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 7,01 (1H, td, J 7,5, 1,0 Гц, 1H C₆H₄F), 7,00-6,96 (1H, m, 1H C₆H₄F), 5,00 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,17 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,38 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 160,7 (d, J 246,3 Гц), 158,5, 149,9, 136,0, 131,0 (d, J 4,0 Гц), 131,0, 129,1, 129,0 (d, J 8,5 Гц), 126,5, 126,3, 124,4 (d, J 4,0 Гц), 123,1, 120,4, 115,4 (d, J 12,0 Гц), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,1, 35,5, 31,4, 26,3; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -117,5;
 20 маса/заряд: 460 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 478,1895, C₂₅H₂₄FN₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 478,1885).

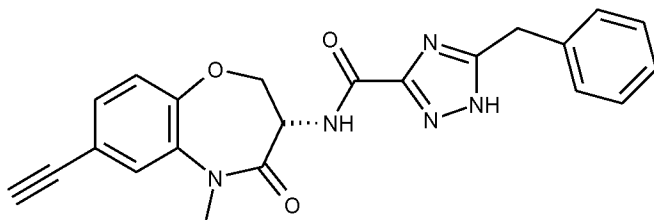


- 25 (S)-7-(3-Гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[б][1,4]оксазепін-4(5H)-он
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (6H, m, 3 x 2H C₆H₅), 7,24-7,20 (6H, m, 3 x 2H C₆H₅), 7,18-7,12 (4H, m, 3 x 1H C₆H₅, 1H в Н-6, Н-8, Н-9 оксобензоксазапіну), 6,97-6,95 (2H, m, 2H в Н-6, Н-8, Н-9 оксобензоксазапіну), 4,48 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 3,55 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 3,28 (1H, d, J 8,5 Гц, NH), 2,88 (3H, s, NCH₃), 1,63 (6H, s, C(CH₃)₂OH); маса/заряд: 561 [M+H-HCO₂H]⁻.



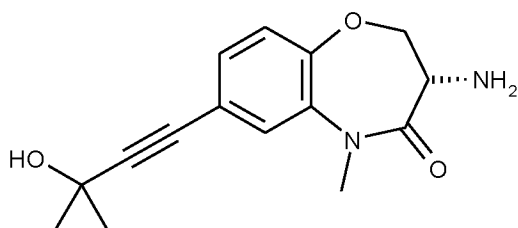
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсиліл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,33-7,31 (2H, m, H-8, H-9 оксобензоксазапіну), 7,25-7,20 (5H, m, C_6H_5), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,15 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,40 (3H, s, NCH_3), 0,26 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); маса/заряд: 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474,1981, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,1956).



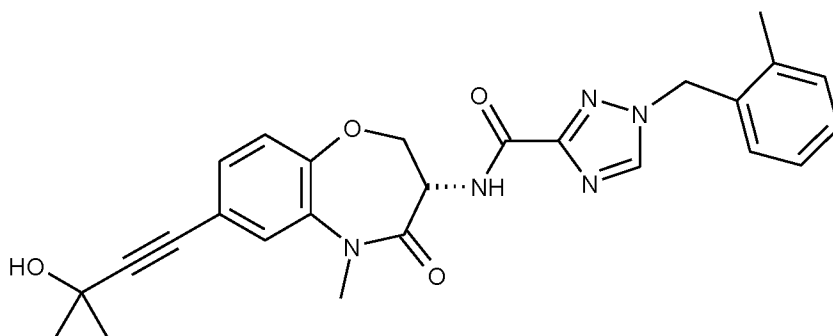
(S)-5-Бензил-N-(7-етиніл-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (1H, d, J Гц, NH), 7,36 (1H, dd, J Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 7,35-7,26 (6H, m, C_6H_5 , H-6 оксобензоксазапіну), 7,14 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,04 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,71 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,29 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,17 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,12 (1H, s, HCC); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 168,6, 150,4, 136,1, 131,5, 128,9 (2C), 127,3, 127,0, 123,3, 119,8, 82,0, 78,1, 77,2, 49,1, 35,5, 33,5; маса/заряд: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 402,1561, $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,1576).

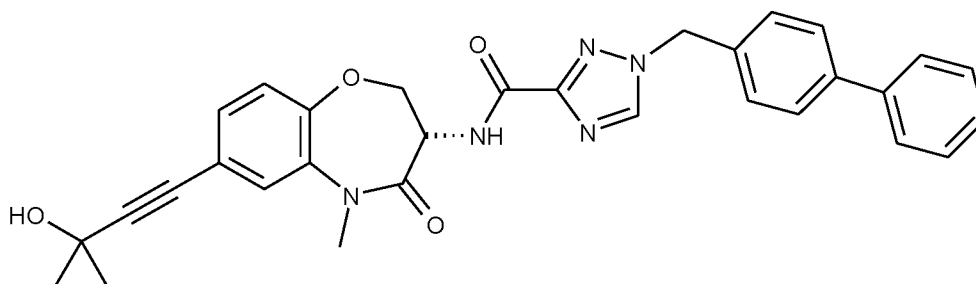


(S)-3-Аміно-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-он

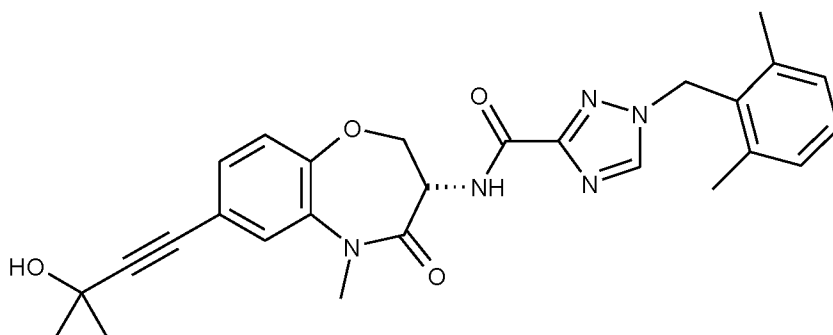
25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (1H, d, J 2,0 Гц, H-6 оксобензоксазапіну), 7,22 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазапіну), 7,06 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 4,41 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,12 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну),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



- 5 (S)-N-(7-(3-Гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(2-метилбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,83 (1H, s, H-5 триазолу), 7,32-7,21 (5H, m, 5H C₆H₄, H-6 оксобензоксазепіну), 7,16 (1H, dd, J 9,0, 2,0 Гц, H-8 оксобензоксазепіну), 7,12 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 5,37 (2H, s, NCH₂C₆H₄CH₃), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,27 (3H, s, C₆H₄CH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 158,4, 156,5, 149,9, 143,8, 136,8, 136,0, 131,4, 131,1, 130,9, 129,7, 129,4, 126,8, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 52,6, 49,1, 35,5, 31,4, 19,0; маса/заряд: 474 [M+H]⁺, 456 [M+H-H₂O]⁺



- 15 (S)-1-([1,1'-Біфеніл]-4-ілметил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (1H, s, H-5 триазолу), 8,06 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,60-7,55 (4H, m, 4H C₆H₄C₆H₅), 7,45-7,42 (2H, m, 2H C₆H₄C₆H₅), 7,38-7,34 (3H, m, 3H C₆H₄C₆H₅), 7,28-7,26 (2H, m, H-6, H-8 оксобензоксазепіну), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 5,41 (2H, s, NCH₂C₆H₄Ph), 5,07 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 3,41 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,1, 158,7, 157,0, 150,3, 144,3, 142,3, 140,4, 136,3, 132,9, 131,2, 129,2, 129,0, 128,2, 128,0, 127,4, 126,8, 123,5, 120,7, 94,9, 80,9, 77,5, 65,9, 54,4, 49,4, 35,8, 31,7; маса/заряд: 536 [M+H]⁺, 518 [M+H-H₂O]⁺



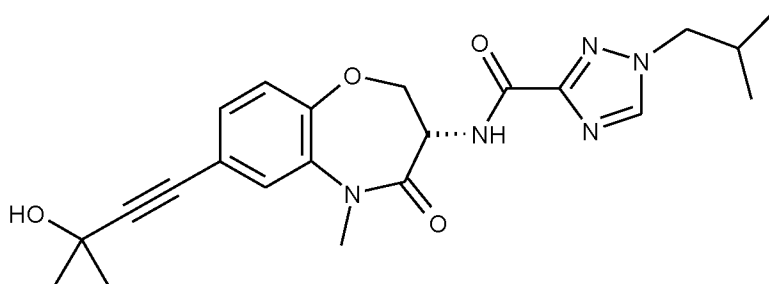
- 30 (S)-1-(2,6-Диметилбензил)-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,59 (1H, s, H-5 триазолу), 7,28-7,21 (3H, m, 3H в H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапіну, C₆H₃(CH₃)₂), 7,13-7,10 (3H, m, 3H в H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапіну, C₆H₃(CH₃)₂), 5,41 (2H, s, NCH₂C₆H₃(CH₃)₂), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J

5

11,0, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,30 (6H, s, C₆H₃(CH₃)₂), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 158,5, 156,5, 149,9, 143,1, 138,1, 136,0, 130,9, 129,6, 129,0 (2C), 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 49,1, 49,0, 35,5, 31,4, 19,6; маса/заряд: 488 [M+H]⁺, 470 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 488,2292, C₂₇H₂₉N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 488,2292).

10

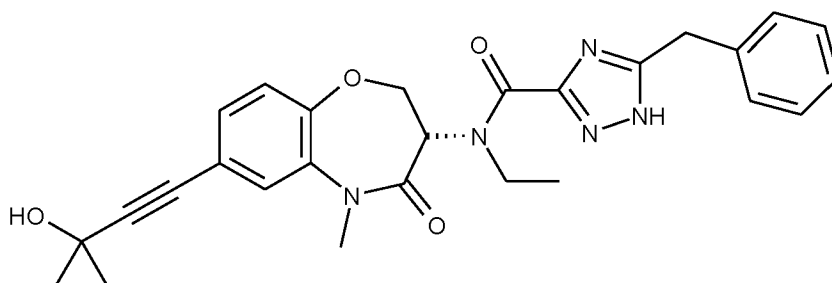


(S)-N-(7-(3-Гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-ізобутил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (1H, s, H-5 триазолу), 8,03 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,29-7,26 (2H, m, H-6, H-8 оксобензоксазапіну), 7,12 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,06 (1H, ddd, J 11,0, 7,5, 7,0 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,75 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 3,98 (2H, d, J 7,0 Гц, NCH₂CH(CH₃)₂), 3,41 (3H, s, NCH₃), 2,30-2,23 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂OH), 0,91 (6H, dd, J 6,5, 1,0 Гц, CH(CH₃)₂); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 158,5, 156,5, 149,9, 144,3, 136,0, 130,9, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 57,6, 49,1, 35,5, 31,4, 29,0, 19,7; маса/заряд: 426 [M+H]⁺, 408 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 426,2126, C₂₂H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 426,2136).

20



25

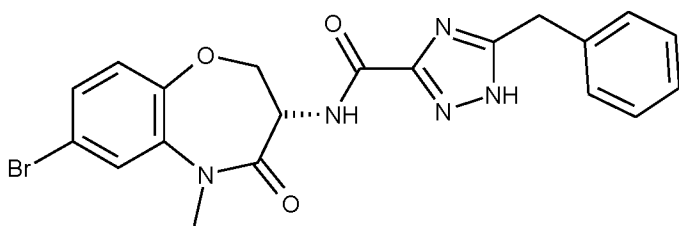
(S)-5-Бензил-N-етил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

30

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30-7,18 (5H, m, 5H C₆H₅, H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапіну), 7,13-7,06 (3H, m, 3H C₆H₅, H-6, H-8, H-9 оксобензоксазапіну), 6,85-6,77 (0,66H, m, основний, H-3 оксобензоксазапіну), 5,34-5,27 (0,33H, m, побічний, H-3 оксобензоксазапіну), 4,94 (0,33H, dd, J 12,0, 10,5 Гц, побічний, H-3 оксобензоксазапіну), 4,84 (0,66H, dd, J 12,0, 9,5 Гц, основний, H-3 оксобензоксазапіну), 4,55 (0,66H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H, основний, H-2 оксобензоксазапіну), 4,50 (0,33H, m, 1H, побічний, H-2 оксобензоксазапіну), 4,11 (0,66H, s, побічний, CH₂C₆H₅), 4,05 (1,32H, q, J 7,0 Гц, основний, NCH₂CH₃), 3,91, 3,84 (1,32H, 2d АВ-системи, J 15,5 Гц, основний, CH₂C₆H₅), 3,50 (0,66H, q, J 7,0 Гц, побічний, NCH₂CH₃), 3,28 (1H, s, побічний, NCH₃), 3,25 (2H, s, основний, NCH₃), 1,61 (2H, s, побічний, C(CH₃)₂OH), 1,57 (4H, s, основний, C(CH₃)₂OH), 1,20 (3H, t, J 7,0 Гц, NCH₂CH₃); маса/заряд: 488 [M+H]⁺, 470 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 488,2291, C₂₇H₂₉N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 488,2292).

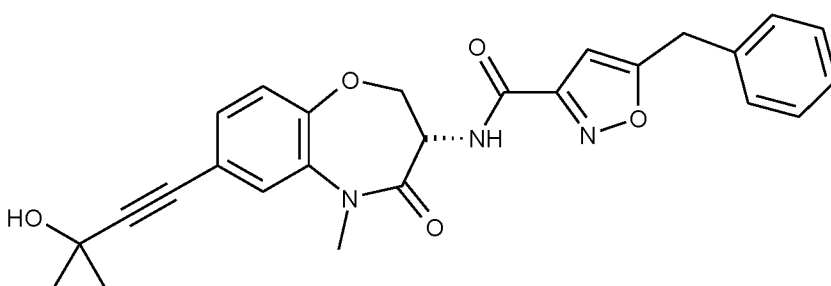
35

40



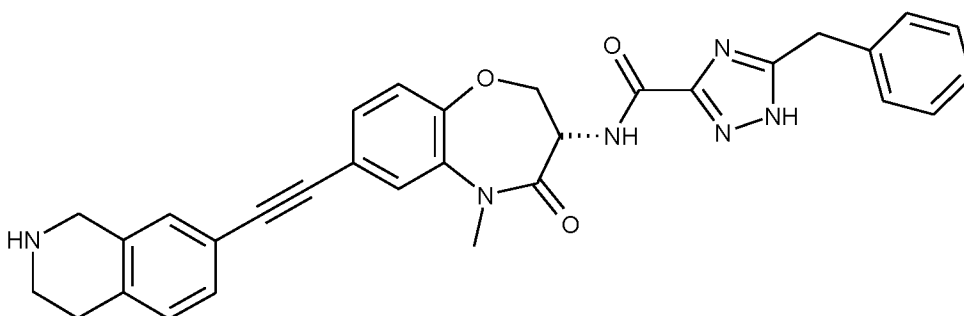
(S)-5-Бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (1H, d, J Гц, NH), 7,33 (1H, m, H-6 оксобензоксазіну), 7,31 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Гц, H-8 оксобензоксазіну), 7,15 (5H, br s, C_6H_5), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 4,10 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,36 (3H, s, NCH_3); ^{13}C (100 МГц, 100 МГц) δ 168,7, 158,9, 149,1, 137,4, 135,8, 130,6, 128,8, 128,7, 127,1, 126,4, 118,1, 77,2, 49,2, 35,5, 32,9; маса/заряд: 458, 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 458,0651, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,0645).



(S)-5-Бензил-N-(7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід

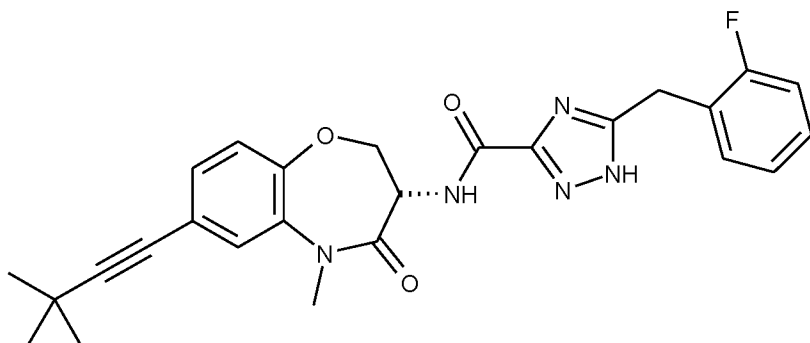
15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,36-7,21 (7H, m, C_6H_5 , H-6, H-8 оксобензоксазіну), 7,11 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазіну), 6,30 (1H, br s, H-5 ізоксазолу), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,70 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,10 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,41 (3H, s, NCH_3), 1,62 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 174,1, 168,4, 158,5, 157,9, 149,9, 136,0, 135,2, 130,9, 128,9, 128,7, 127,4, 126,5, 123,1, 120,4, 101,6, 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 33,2, 31,4; маса/заряд: 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (визначене значення $[\text{M}+\text{H}]^+$, 460,1884, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ передбачає $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460,1867).



(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)етиніл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,71 (1H, dd, J 5,5, 3,0 Гц, 1 x ArH), 7,20 (1H, dd, J 5,5, 3,0 Гц, 1 x ArH), 7,59 (1H, d, J 2,0 Гц, 1 x ArH), 7,44 (1H, td, J 8,5, 2,0 Гц, 1 x ArH), 7,41 (1H, br s, 1 x ArH), 7,33-7,23 (6H, m, 6 x ArH), 5,03 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазіну), 4,60 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,45 (1H, dd, J 11,5, 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазіну), 4,35 (2H, s, H-1 ізохіноліну), 4,16 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,50 (2H, t, J 6,5 Гц, H-3 або H-4 ізохіноліну), 3,42 (3H, s, NCH_3), 3,13 (2H, dd, J 7,0, 6,0 Гц, H-3 або H-4 ізохіноліну);

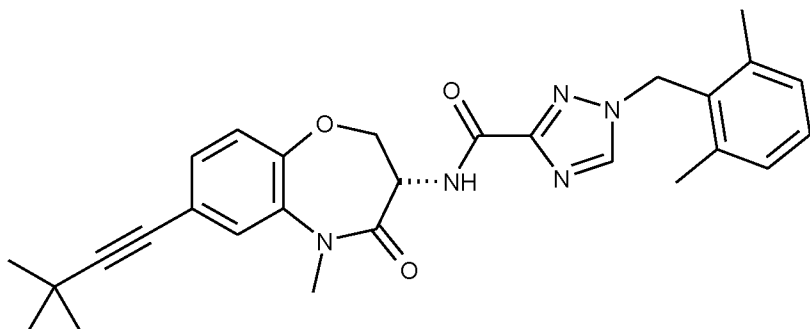
маса/заряд: 533 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 533,2296, C₃₁H₂₈N₆O₃ передбачає [M+H]⁺ 533,2296).



5

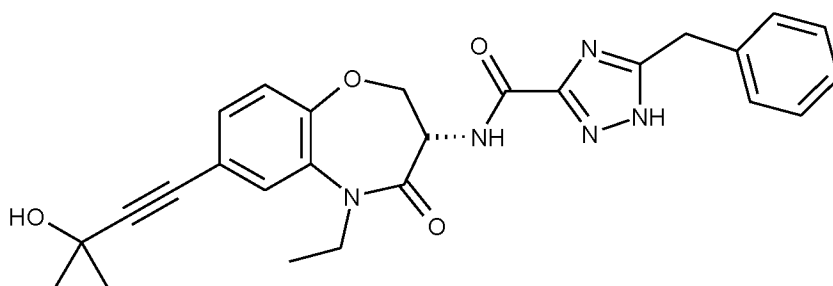
(S)-N-(7-(3,3-Диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,26-7,19 (4H, m, H-6, H-7 оксобензоксапіну, 2H C₆H₄F), 7,08 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 7,06-7,02 (1H, m, 1H C₆H₄F), 7,03-6,99 (1H, m, 1H C₆H₄F), 5,01 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,66 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,25 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,19 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,32 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 160,7 (d, J 245,5 Гц), 158,5, 149,2, 135,8, 131,0 (d, J 4,0 Гц), 130,9, 128,9 (d, J 8,5 Гц), 126,4, 124,3 (d, J 4,0 Гц), 123,1 (d, J 15,0 Гц), 122,8, 121,8, 115,3 (d, J 21,5 Гц), 99,4, 77,6, 77,0, 49,2, 35,5, 30,9, 27,9, 26,3; маса/заряд: 476 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 476,2100, C₂₅H₂₆FN₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 476,2092).



20 (S)-1-(2,6-Диметилбензил)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

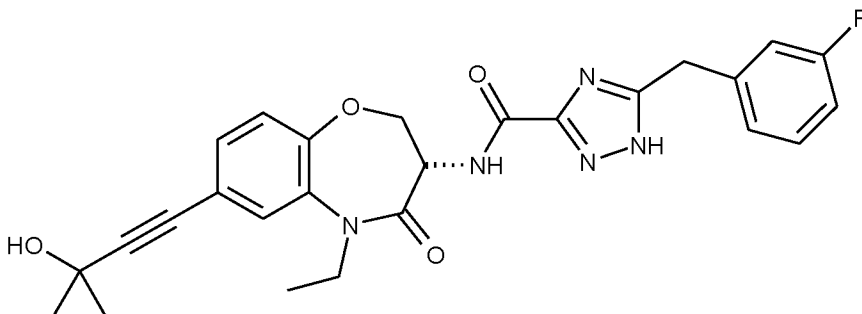
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,59 (1H, s, H-5 триазолу), 7,26-7,22 (3H, m, H-6, H-8 оксобензоксапіну, H-4 C₆H₃(CH₃)₂), 7,12 (2H, d, J 7,5 Гц, H-3, H-5 C₆H₃(CH₃)₂), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксапіну), 5,42 (2H, s, NCH₂C₆H₃(CH₃)₂), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапіну), 4,76 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 4,24 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксапіну), 3,42 (3H, s, NCH₃), 2,31 (6H, s, C₆H₃(CH₃)₂), 1,32 (9H, s, C(CH₃)₃); маса/заряд: 486 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 486,2506, C₂₈H₃₁N₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 486,2500).



30

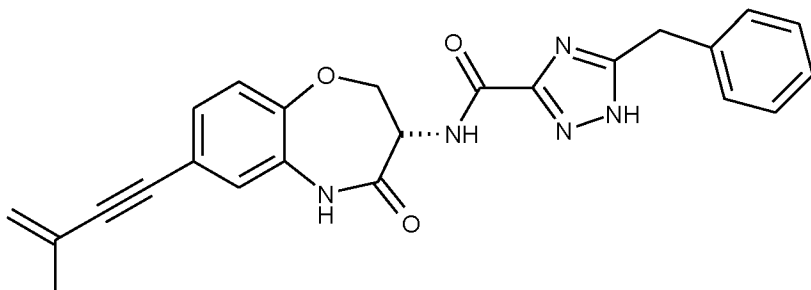
(S)-5-Бензил-N-(5-етил-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,33-7,26 (7H, m, C₆H₅, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,12 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 4,99 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,21-4,11 (1H, m, 1H в NCH₂CH₃), 4,16 (2H, s, NCH₂C₆H₅), 3,66 (1H, гептет, J 7,0 Гц, 1H NCH₂CH₃), 1,63 (6H, s, C(CH₃)₂OH), 1,19 (3H, t, J 7,0 Гц, NCH₂CH₃); маса/заряд: 456 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 474,2143, C₂₆H₂₇N₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 474,2136).



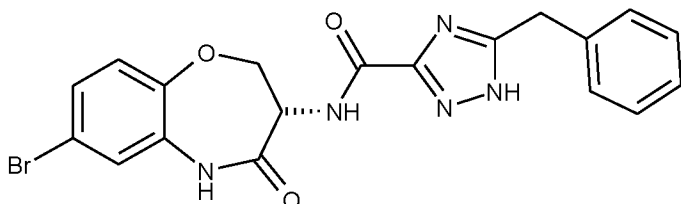
(S)-N-(5-Етил-7-(3-гідрокси-3-метилбут-1-ин-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-(3-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,30-7,28 (2H, m, Н-6, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,26-7,21 (1H, m, 1H C₆H₄F), 7,12 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 7,03 (1H, br d, J 7,5 Гц, 1H C₆H₄F), 6,98 (1H, br d, J 9,5 Гц, 1H C₆H₄F), 6,92 (1H, td, J 8,5, 2,5 Гц, 1H C₆H₄F), 4,97 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,27 (1H, dd, J 11,0, 10,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,22-4,10 (1H, m, 1H NCH₂CH₃), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₄F), 3,66 (1H, гептет, J 7,0 Гц, 1H NCH₂CH₃), 1,63 (6H, s, C(CH₃)₂OH), 1,19 (3H, t, J 7,0 Гц, NCH₂CH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -112,6; маса/заряд: 474 [M+H-H₂O]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 492,2047, C₂₆H₂₆FN₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 492,2042).



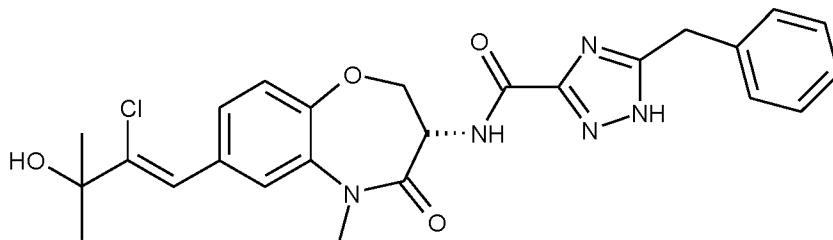
(S)-5-Бензил-N-(7-(3-метилбут-3-ен-1-ин-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J 7,0 Гц, 1 x NH), 7,54 (1H, s, 1 x NH), 7,35-7,24 (6H, m, C₅H₅, Н-8 оксобензоксазапіну), 7,10 (1H, d, J 8,5 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 7,09 (1H, m, Н-3 оксобензоксазапіну), 5,40 (1H, br s, 1H C=CH₂), 5,32 (1H, br s, 1H C=CH₂), 5,08 (1H, m, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,76 (1H, dd, J 10,0, 6,0 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,33 (1H, t, J 10,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,18 (2H, s, CH₂C₆H₅), 1,98 (3H, s, CCH₃); маса/заряд: 428 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 428,1709, C₂₄H₂₁N₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 428,1717).



(S)-5-Бензил-N-(7-бром-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,32-7,21 (7H, m, C₆H₅, H-6, H-8 оксобензоксазепіну), 7,06 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 5,00 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,61 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,40 (1H, t, J 9,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,15 (2H, s, CH₂C₆H₅); маса/заряд: 444, 442 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 444,0492, C₁₉H₁₆BrN₅O₃ передбачає [M+H]⁺ 444,0489).

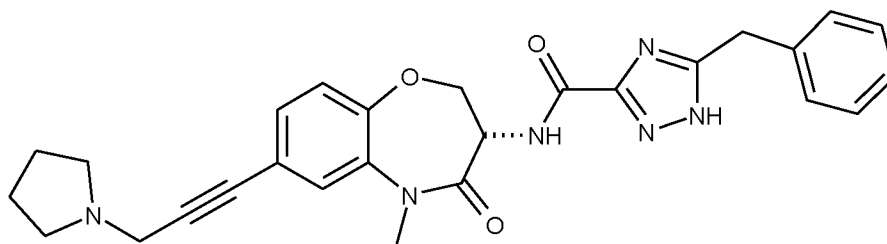


10

(S,Z)-5-Бензил-N-(7-(2-хлор-3-гідрокси-3-метилбут-1-ен-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,41-7,39 (2H, m, H-6, H-8 оксобензоксазепіну), 7,29-7,22 (5H, m, C₆H₅), 7,15 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 6,31 (1H, s, CH=CCl), 5,05 (1H, dt, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,67 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,43 (3H, s, NCH₃), 1,57 (6H, s, C(CH₃)₂OH); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,7, 158,9, 158,4, 154,3, 150,2, 136,5, 135,9, 135,7, 135,7, 130,1, 128,9, 128,8, 127,2, 125,8, 122,8, 121,8, 77,2, 71,2, 49,1, 35,6, 33,2, 29,4; маса/заряд: 480, 478 [M+H-H₂O]⁺; маса/заряд: 496, 494 [M-H]⁻ (визначене значення [M+H]⁺, 496,1743, C₂₅H₂₆ClN₅O₄ передбачає [M+H]⁺ 496,1746).

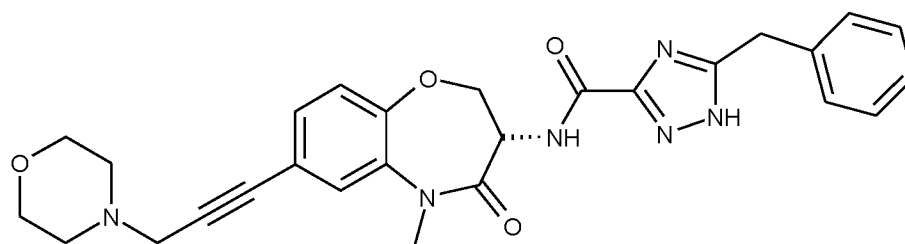
20



(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(піролідин-1-іл)проп-1-ін-1-іл)-2,3,4,5-

тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (1H, d, J 7,5 Гц, NH), 7,28-7,20 (7H, m, H-6, H-8 оксобензоксазепіну, C₆H₅), 7,09 (1H, d, J 9,0 Гц, H-9 оксобензоксазепіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазепіну), 4,66 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,26 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазепіну), 4,14 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,62 (2H, s, CCH₂N), 3,38 (3H, s, NCH₃), 2,73-2,70 (4H, m, 4H піролідину), 1,86-1,82 (4H, m, 4H піролідину); маса/заряд: 485 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 485,2322, C₂₇H₂₈N₆O₃ передбачає [M+H]⁺ 485,2296).

30



35

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,29-7,27 (2H, m, H-6, H-8

оксобензоксазапіну), 7,25-7,18 (5H, m, C₆H₅), 7,10 (1H, d, J 9,0 Гц, Н-9 оксобензоксазапіну), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,0 Гц, Н-3 оксобензоксазапіну), 4,65 (1H, dd, J 9,5, 7,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,27 (1H, t, J 10,5 Гц, 1H в Н-2 оксобензоксазапіну), 4,13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,78, 3,76 (4H, 2d АВ-системи, J 4,5 Гц, 4H морфоліну), 3,50 (2H, s, CCH₂N), 3,39 (3H, s, NCH₃), 2,65, 2,63 (4H, 2d АВ-системи, J 4,5 Гц, 4H морфоліну); маса/заряд: 501 [M+H]⁺ (визначене значення [M+H]⁺, 501,2245, C₂₇H₂₈N₆O₄ передбачає [M+H]⁺ 501,2245).

Приклад 11

У цьому прикладі сполуки за даним винаходом оцінювали за допомогою біохімічного аналізу із застосуванням технології ADP-Glo™.

Реагенти ADP-Glo™ (Promega, Медісон, Вісконсин, США) розморожували за температури навколишнього середовища. Реагент для виявлення кінази одержували шляхом змішування буфера для виявлення кінази з ліофілізованим субстратом для виявлення кінази.

Вихідний об'єм 5X буфера для кіназної реакції в 500 мл одержували шляхом змішування 1000 мкл 1M MgCl₂, 500 мкл 1M Tris-HCL із рН 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA і 3475 мкл дистильованої H₂O. Готували 2X робочий вихідний розчин буфера для кіназної реакції об'ємом 3 мл із кінцевою концентрацією DTT 100 мкМ і MnCl₂ 4 мМ.

Компоненти ферменту RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Південний Сан-Франциско, Каліфорнія, США) розморожували на льоду. Розведений RIPK1 готували в 1X буфері для кіназної реакції (розведеному з 2X буфера) до 31 нг/лунка. Робочий вихідний розчин для аналізу АТФ із концентрацією 166 мкМ готували в 1X буфері для кіназної реакції (розведеному з 2X буфера).

Сполуки серійно розводили в DMSO з 250 мкМ у 4-кратних розведеннях, потім розбавляли 1:5 у 2X реакційному буфері в 96-лунковому планшеті. 1,0 мкл розведеної сполуки додавали у двох повторях у 384-лунковий планшет. По 2 мкл розведеного активного RIPK1 додавали в 384-лунковий планшет (не додавали в колонку 1); у колонку 1 додавали 2X Rxn-буфер. АКТ (Anaspec, Фремонт, Каліфорнія, США) у концентрації 150 нМ об'єднували з робочим вихідним розчином АТФ у рівному об'ємі та додавали по 2 мкл/лунка в 384-лунковий планшет. Кінцевий реакційний об'єм становив 5,0 мкл.

Планшет швидко центрифугували та реакційну суміш інкубували за 30 °С протягом 30 хвилин. Додавання 5 мкл ADP-Glo™ забезпечувало закінчення реакції. Планшет швидко центрифугували та реакційну суміш інкубували за кімнатної температури протягом 40 хвилин. Потім додавали реагент для виявлення кінази та інкубували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Відносну світлову одиницю (RLU) кіназної реакції визначали люмінесцентним методом (люмінесценція 0,1 с) із використанням люмінометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значення IC₅₀, одержані із цього прикладу, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука	Кіназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-1	0,019
I-2	0,0157
I-3	0,0402
I-4	0,0568
I-5	0,0197
I-6	0,0724
I-7	0,021
I-8	0,0529
I-9	0,1892
I-10	0,0429
I-11	0,0571
I-12	0,052
I-13	0,0539
I-14	0,073
I-15	0,1359
I-16	1,633
I-17	0,4906
I-18	0,1645
I-19	0,1455
I-20	0,1528
I-21	0,077

Таблиця 1

Сполука	Кіназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-22	0,048
I-23	0,0352
I-24	0,0592
I-25	0,051
I-26	0,0656
I-27	0,1583
I-28	0,0375
I-29	0,0124
I-30	0,0402
I-31	0,0334
I-32	0,0219
I-33	0,0145
I-34	0,0492
I-35	0,0223
I-36	0,0338
I-37	0,0565
I-38	0,068
I-39	0,0364
I-40	0,0887
I-41	0,08
I-42	0,0477
I-43	0,0854
I-44	0,034
I-45	0,0825
I-46	0,0437
I-47	0,0683
I-48	0,0624
I-49	0,0604
I-50	0,0234
I-51	0,0317
I-52	0,0249
I-53	0,034
I-54	0,0269
I-55	0,0337
I-57	0,0215
I-58	0,011
I-59	0,0579
I-60	0,0644
I-61	0,0654
I-62	0,0355
I-63	0,0303
I-64	0,019
I-65	0,0639
I-66	0,0794
I-67	0,0415
I-68	0,0222
I-69	0,0286
I-70	1,155
I-71	0,0217
I-73	0,0429
I-74	0,0518
I-75	0,0546
I-76	0,0449
I-77	0,0327
I-78	0,0334

Сполука	Кіназа RIPK1 ADP-Glo (IC ₅₀)
I-79	0,0347
I-80	0,0206
I-81	0,019
I-82	0,0255
I-83	0,0664
I-84	0,0441
I-85	0,0423
I-86	0,6161
I-87	0,0187
I-88	0,0738
I-89	0,0527
I-90	0,3649
I-91	0,3879
I-92	0,9325
I-93	0,0641
I-94	0,0333
I-95	0,0271
I-96	0,0317
I-97	0,0858

Приклад 12

У цьому прикладі клітини U937 і L929 піддавали впливу сполук за даним винаходом і проводили аналіз некроптозу клітин для оцінки активності сполук щодо RIP1 людини та RIP1 миші.

Клітини U937 і L929 одержували з Американської колекції типових культур (Манассас, Вірджинія, США). Обидва типи клітин підтримували у фазі логарифмічного росту в повному середовищі RPMI 1640 (Sigma, Сент-Луїс, Міссурі, США), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (Sigma, Сент-Луїс, Міссурі, США), за 37 °C із 5 % CO₂. Для аналізу некроптозу клітини L929 висівали на 18 годин в 100 мкл/лунка середовища в кількості 10К клітин/лунка в 96-лункових чорних планшетах із прозорим дном Costar (Fisher Scientific, Гемптон, Нью-Гемпшир, США); клітини U937 висівали в день проведення аналізу в 50 мкл/лунка середовища, що містить 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцарія), у кількості 50К клітин/лунка. Середовище із 96-лункових планшетів відокремлювали від клітин L929 і заміняли новим середовищем 50 мкл/лунка, що містить 40 мкМ zVAD-fmk. Кожну сполуку за даним винаходом, оцінювану в цьому прикладі, серійно розводили в DMSO, починаючи з 2,5 мМ, у 4-кратних розведеннях, а потім розводили 1:125 у повному середовищі. Потім до клітин у планшетах у 2-х повторностях додавали по 50 мкл/лунка сполуки. Клітини попередньо інкубували зі сполукою протягом 1 години за 37 °C із 5 % CO₂ і перед додаванням 10 мкл/лунка 11x TNFα (Peprotech, Рокі-Хілл, Нью-Джерсі, США) з одержанням кінцевої концентрації 2 нг/мл для TNFα. Відносну кількість некроптозних клітин визначали люмінесцентним методом із використанням люмінометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) та за допомогою аналізу життєздатності люмінесцентних клітин із застосуванням реагенту CellTiter-Glo® (Promega, Медісон, Вісконсин, США), доданого відповідно до інструкцій виробника через 18 годин TNFα-стимуляції за 37 °C із 5 % CO₂. Результати цього прикладу наведені в таблиці 2. У цьому прикладі підтвердили, що варіанти здійснення описаних у даному документі сполук мають несподівано сильну активність щодо RIP1 людини та RIP1 миші, що дозволяє проводити їх оцінку на мишачих моделях захворювання *in vivo*. Ці результати застосовні у визначенні безпечних та ефективних доз для людей.

Таблиця 2

Сполука	L929-CTG-вилучення, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG вилучення, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-1	2,356	0,0027
I-2		0,0319
I-3	0,4278	0,0049
I-4		0,0293
I-5	0,0188	0,0005
I-6	97,54	0,0438
I-7	1,959	0,0009
I-8	0,0092	0,0014
I-9		0,3623
I-10	11,23	0,0079
I-11	14,1	0,0081
I-12	41,95	0,0053
I-13		0,0138
I-14	5,878	0,0114
I-15	2,2	0,0048
I-16	5,669	0,0517
I-17	0,3683	0,0024
I-18	0,2797	0,0013
I-19	1,302	0,0027
I-20	53,37	0,0136
I-21	1,306	0,0025
I-22	3,383	0,0048
I-23	14,5	0,0067
I-24	4,608	0,0036
I-25	0,4895	0,0027
I-26	0,6131	0,0044
I-27		0,0697
I-28	0,6735	0,0054
I-29	0,0088	0,0023
I-30	0,0723	0,0036
I-31		0,0337
I-32	17,74	0,0027
I-33	1,227	0,0015
I-34	9,592	0,0222
I-35	0,0178	0,0031
I-36	0,0014	0,0022
I-37	0,0002	0,001
I-38	0,0005	0,0036
I-39	0,0004	0,0027
I-40	0,0003	0,0023
I-41	0,0016	0,0052
I-42	0,0012	0,0033
I-43	0,0009	0,0038
I-44	0,0002	0,0011
I-45	0,0003	0,0014
I-46	0,0004	0,0012
I-47	0,0015	0,0046
I-48	0,0005	0,0016
I-49	0,0012	0,005
I-50	0,0003	0,0011
I-51	0,0005	0,0017
I-52	0,0003	0,0009
I-53	0,0005	0,0018

Таблиця 2

Сполука	L929-CTG-вилучення, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG вилучення, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-54	0,0003	0,0009
I-55	0,0006	0,002
I-57	0,0009	0,003
I-58	0,0002	0,0008
I-59	0,0007	0,0019
I-60	0,0024	0,0048
I-61	0,0013	0,0034
I-62	0,0007	0,002
I-63	0,0003	0,001
I-64	0,0001	0,0005
I-65	0,0415	0,042
I-66	0,0949	0,1886
I-67	0,0085	0,0152
I-68	0,0003	0,0007
I-69	0,0009	0,0022
I-70	0,0195	0,1876
I-71	0,0002	0,0009
I-73	0,0027	0,0117
I-74	0,0002	0,0014
I-75	0,0014	0,0083
I-76	0,0024	0,0181
I-77	0,0003	0,0028
I-78	0,0009	0,0025
I-79	0,0008	0,0051
I-80	0,0007	0,0027
I-81	0,0012	0,0042
I-82	0,0003	0,0019
I-83	0,0001	0,001
I-84	0,0122	0,0563
I-85	0,0006	0,0033
I-86	0,0006	0,0041
I-87	0,0292	0,1385
I-88	0,00009757	0,0007
I-89	0,0007	0,0045
I-90	0,0046	0,0091
I-91	0,0037	0,0198
I-92	0,4305	4,835
I-93	0,9207	3,238
I-94	0,0046	0,022
I-95	0,0005	0,0014
I-96	0,0008	0,0031
I-97	0,0009	0,0017

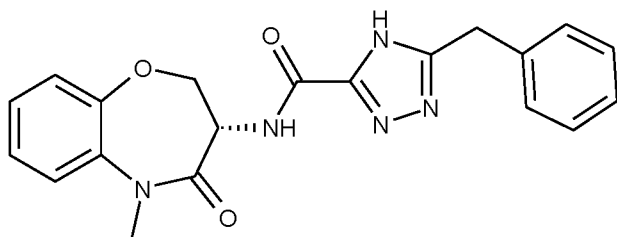
Приклад 13

У цьому прикладі проводили аналіз на мишачій моделі гострої гіпотермії для оцінки здатності сполук, розкритих у даному документі, інгібувати індуковану TNF-альфа гіпотермію.

- 5 Самиць мишей C57BL/6 випадковим чином групували та зважували в день -1. У день дослідження (день 0) мишам вводили середовище-носії або тестований препарат через шлунковий зонд. Через п'ятнадцять хвилин після перорального введення тестованих засобів кожній миші проводили внутрішньоочеревинну (IP) ін'єкцію розчину, що містить рекомбінантний фактор некрозу пухлини альфа людини (TNF-а, 25,0 мкг) і zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тіла вимірювали в момент 0 годин (перед IP-ін'єкціями) і щогодини за допомогою пристрою для вимірювання температури, що являє собою ректальний зонд. Через три (3) години після IP-ін'єкцій TNF-а і zVAD/FMK мишей умертвляли шляхом асфіксії CO₂ та збирали кров за
- 10

допомогою серцевої пункції. Збирали сироватку та плазму крові для визначення рівнів цитокінів і сполуки відповідно. Окремі групи мишей (мишей-сателітів) включали для визначення рівнів сполуки в плазмі крові під час уведення TNF α /zVAD-FMK.

5 Як порівняльну сполуку застосовували (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід (WO 2014/125444), що характеризується структурою, показаною нижче, і досліджували за допомогою протоколу, аналогічного описаному у WO 2014/125444. Ця порівняльна сполука характеризувалася 93 % інгібуванням за дози 30 мг/кг згідно з WO 2014/125444; однак під час використання авторами даного винаходу сполука забезпечувала всього лише 70 % інгібування за 30 мг/кг. Для порівняння – сполука I-30 за даним винаходом забезпечувала досягнення більше ніж 85 % інгібування за дози тільки 5 мг/кг із застосуванням протоколу аналізу, подібного до описаного вище.



15

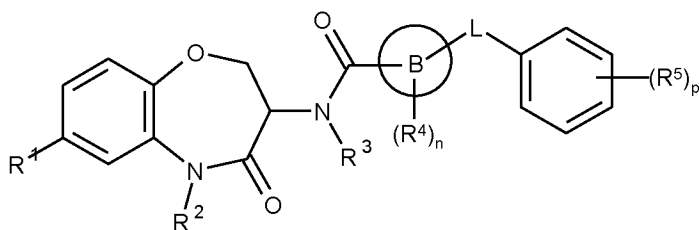
Порівняльна сполука

Через наявність багатьох можливих варіантів здійснення, до яких можуть застосовуватися принципи даного винаходу, слід розуміти, що ілюстративні варіанти здійснення є лише переважними прикладами та не повинні розглядатися як обмежувальні. Точніше, обсяг даного винаходу визначається нижчевикладеною формулою винаходу. Отже, автори даного винаходу заявляють як свій винахід усе, що потрапляє під обсяг і сутність даної формули винаходу.

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 1. Сполука, яка характеризується формулою:



30 або її фармацевтично прийнятна сіль, де
кільце В являє собою 5-членний або 6-членний гетероарил;

L являє собою CH₂;

R¹ являє собою -C≡CH або групу - лінкер-R⁶, де лінкер являє собою R^a, за умови, що R^a не являє собою H або D, і R⁶ являє собою R^b, -C(R^f)₃ або -C(R^f)=C(R^f)₂;

R² і R³ незалежно являють собою R^a;

35 R⁴ і R⁵ незалежно являють собою R^e;

R^a незалежно для кожного випадку являє собою H, D, C₁₋₁₀аліфатичну, C₁₋₁₀галогеналіфатичну, C₅₋₁₀ароматичну або C₃₋₆гетероциклічну групи;

R^b незалежно для кожного випадку являє собою -OH, -SH, -OR^c, -SR^c, -NR^dR^d, -Si(R^a)₃, -C(O)OH, -C(O)OR^c або -C(O)NR^dR^d;

40 R^c незалежно для кожного випадку являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₆циклоалкіл або C₅₋₁₀ароматичну групи;

R^d незалежно для кожного випадку являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆гетероциклічну групу, C₅₋₁₀арил, C₅₋₁₀гетероарил; або

45 дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₉гетероциклічну групу або C₅₋₁₀гетероарил;

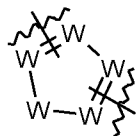
R^e незалежно для кожного випадку являє собою галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋

галогеналкіл, C₃-циклоалкіл, C₅₋₁₀гетероарил або -OR^a;
 R^f незалежно для кожного випадку являє собою R^a, R^b або R^e; або
 дві групи R^f разом із зв'язаним із ними атомом вуглецю утворюють C₃-циклоалکیلну групу або
 C₃₋₁₀гетероциклічну групу;

5 п дорівнює 0, 1 або 2; і

р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

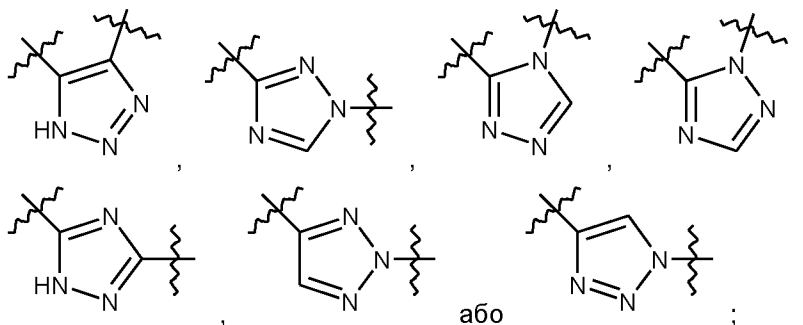
2. Сполука за п. 1, де кільце В характеризується структурою, що відповідає формулі



, де щонайменше один W являє собою азот, і кожний W, що залишився, незалежно
 10 вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH.

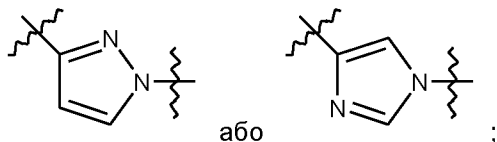
3. Сполука за п. 1, де кільце В являє собою діазол, триазол, оксадіазол, оксазол або піридиніл.

4. Сполука за п. 3, де триазол являє собою:



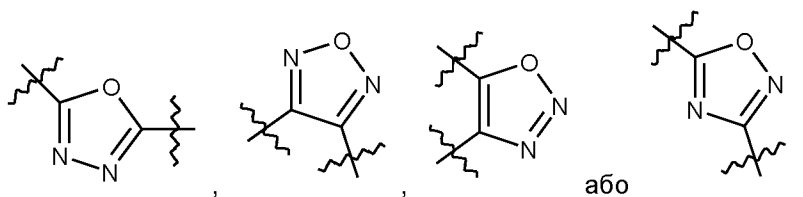
15

діазол являє собою

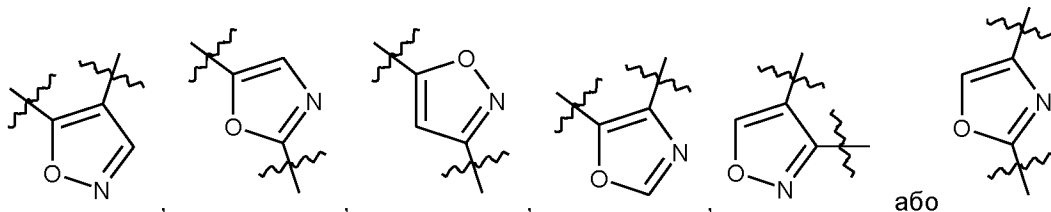


20

оксадіазол являє собою



або оксазол являє собою:



25

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R⁵ являє собою R^e, де R^e являє собою галоген або метил.

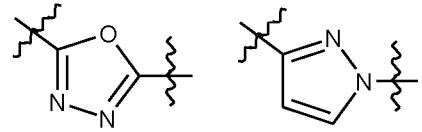
6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де лінкер у групі лінкер-R⁶ являє собою R^a, де R^a являє собою
 30 C₁-, C₂-, C₃- або C₄аліфатичну групу, що передбачає алکیلну, алкенільну або алкінільну групу.

7. Сполука за п. 6, де C₂-група передбачає алкін, і при цьому R⁶ являє собою R^b, де R^b являє
 собою -C(R^f)₃, де одна R^f являє собою R^e, і кожна з інших R^f незалежно для кожного випадку

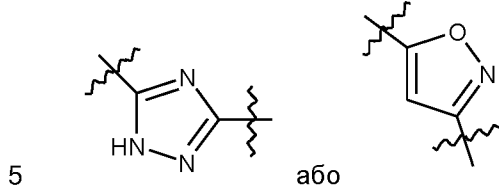
являє собою R^a, де R^a являє собою C₁₋₄алкіл.

8. Сполука за п. 7, де R^e являє собою -OR^a, де R^a являє собою H.

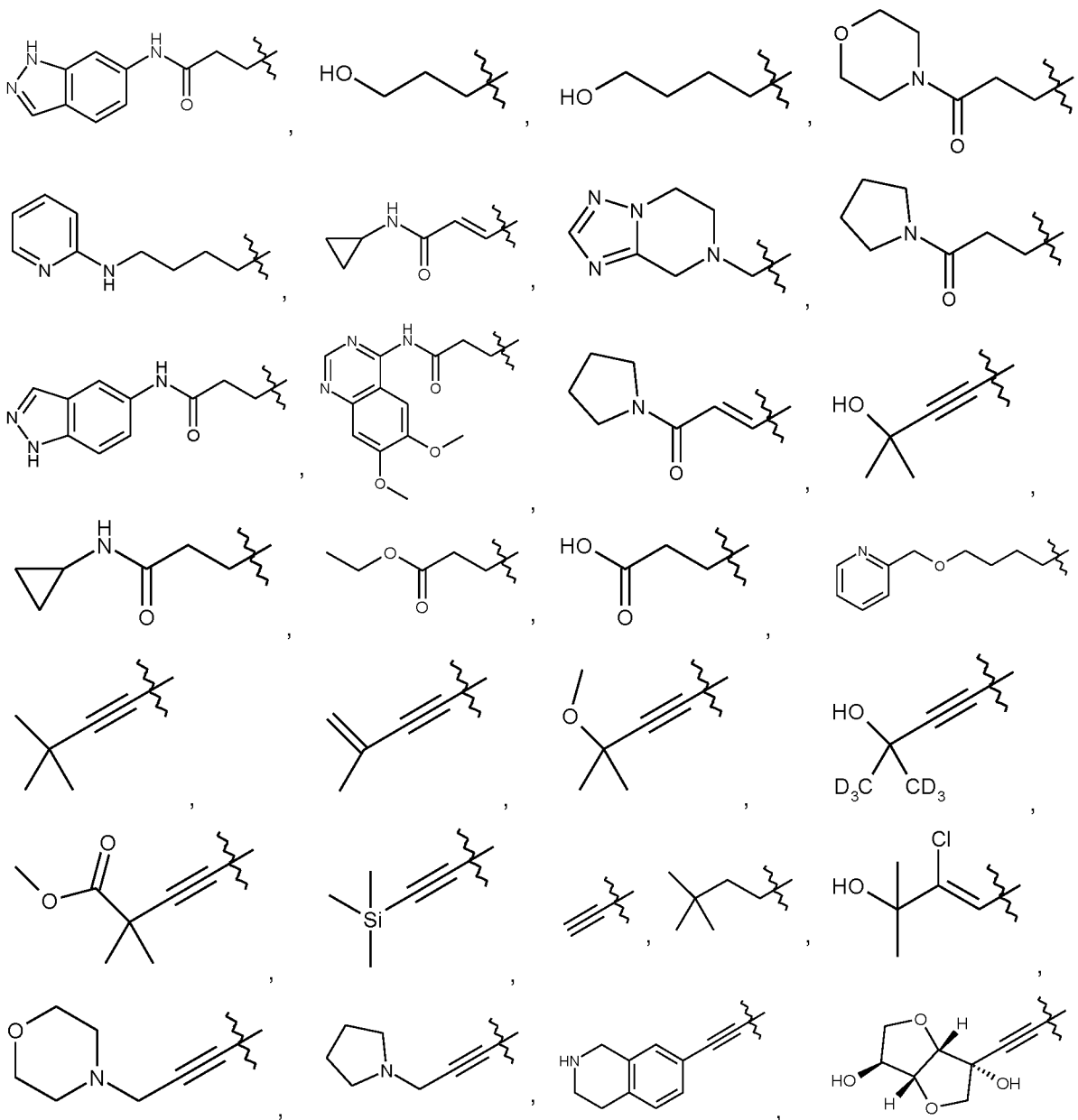
9. Сполука за п. 7, де R^a являє собою метил.

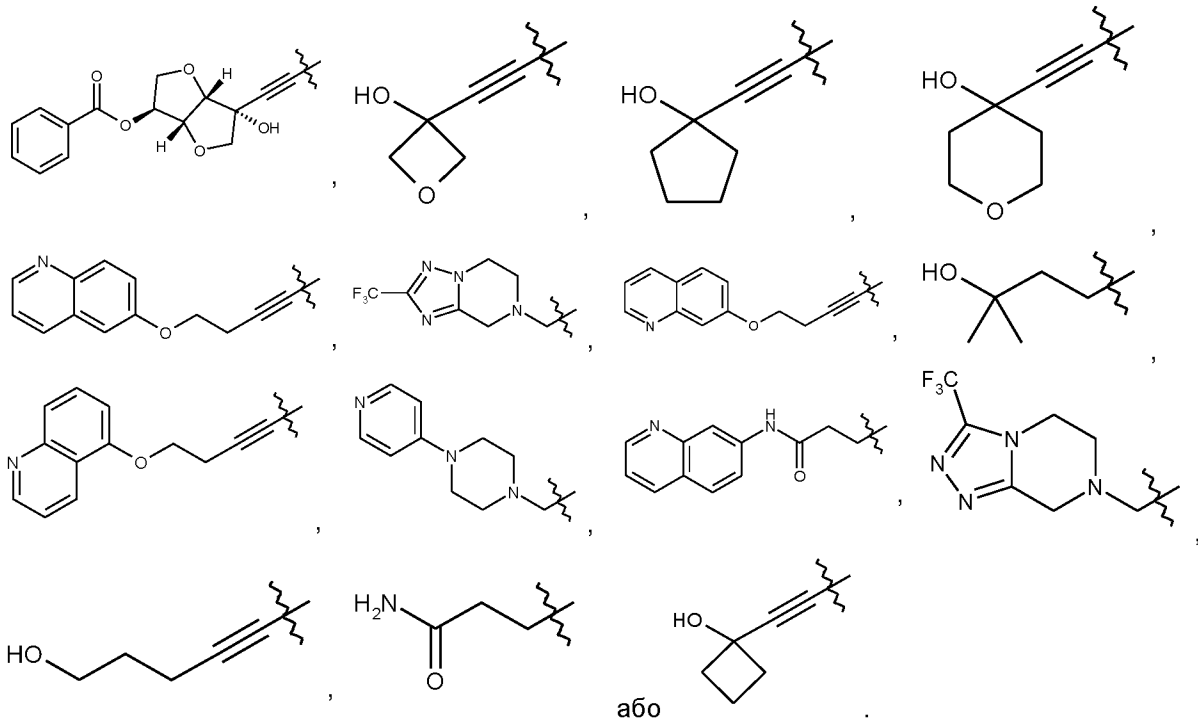


10. Сполука за будь-яким із пп. 7-9, де кільце В являє собою

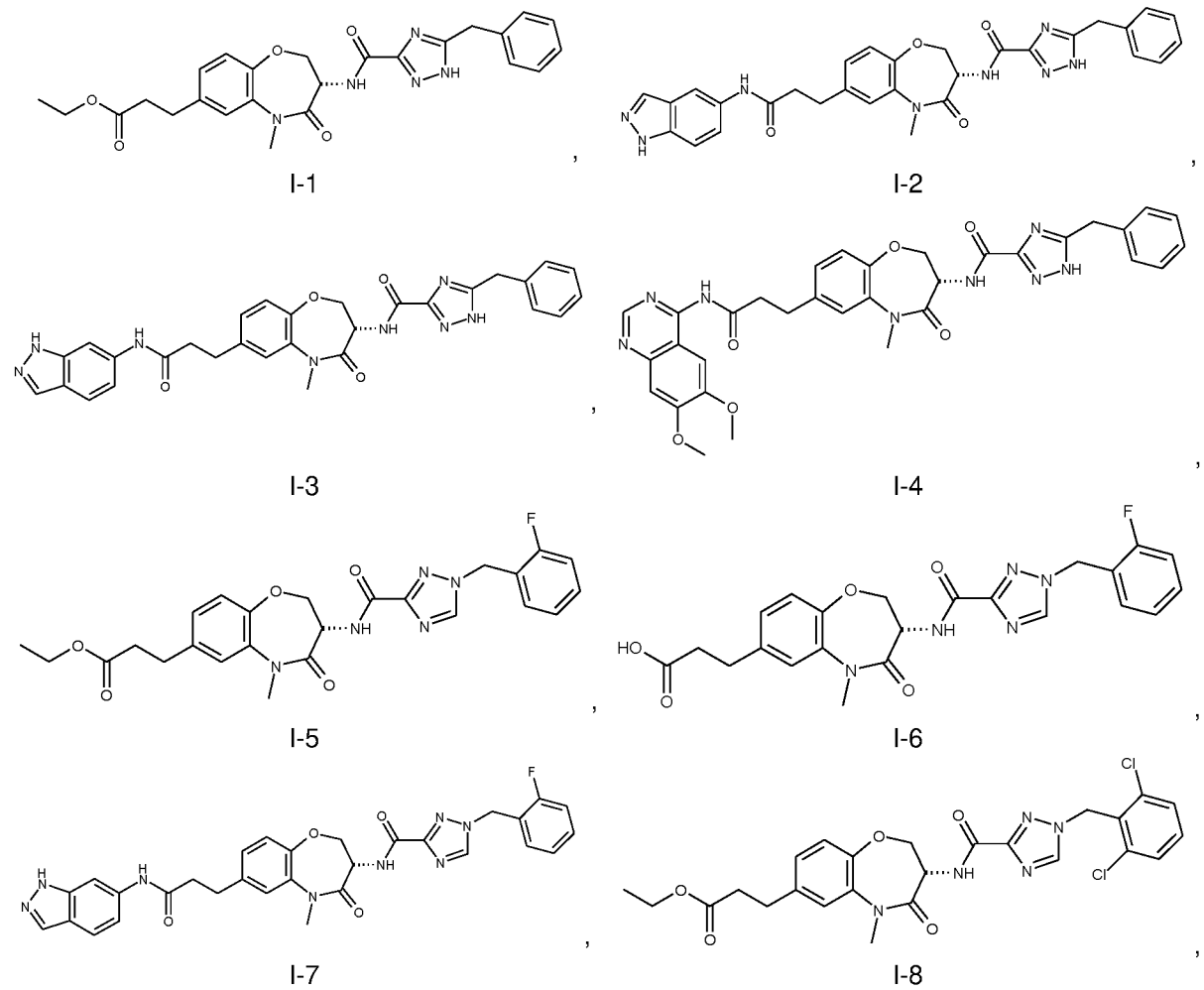


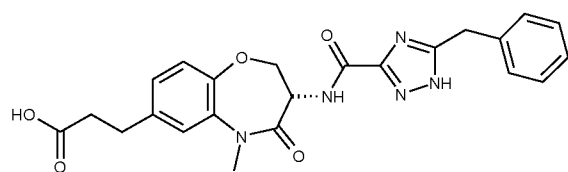
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де R¹ являє собою:



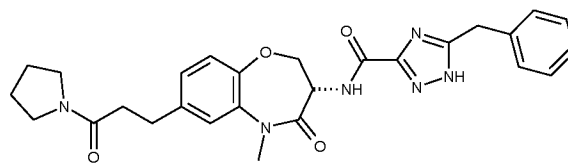


12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де сполука являє собою:

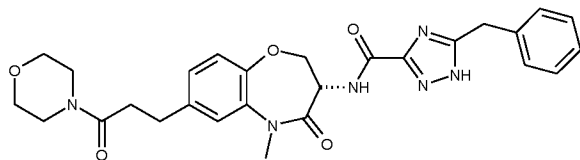




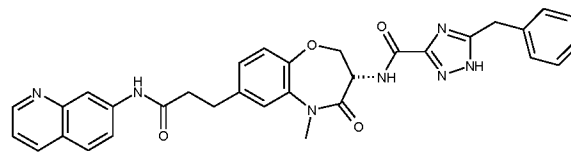
I-9



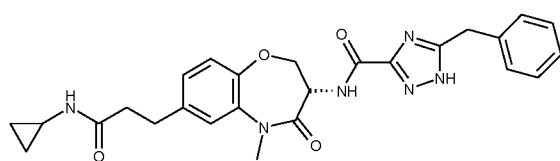
I-10



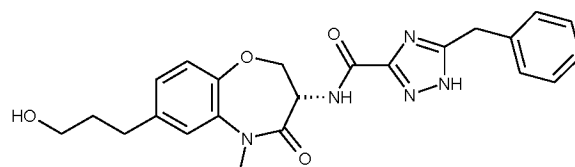
I-11



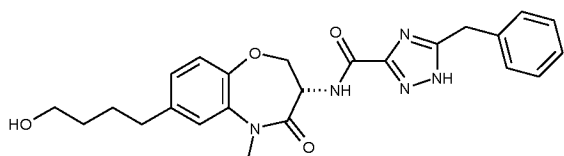
I-12



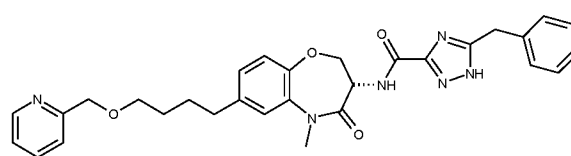
I-13



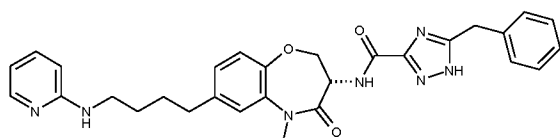
I-14



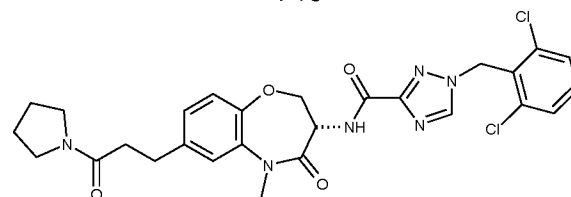
I-15



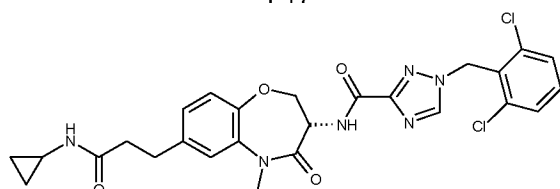
I-16



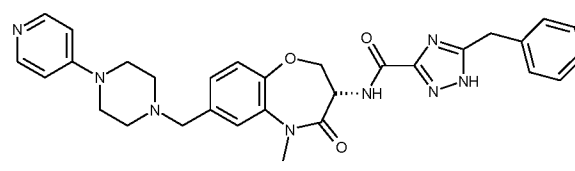
I-17



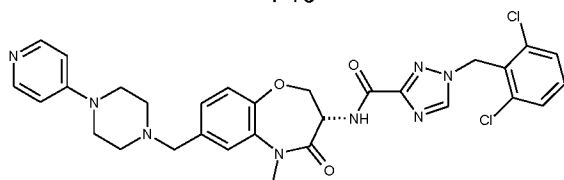
I-18



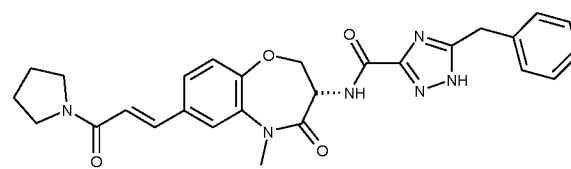
I-19



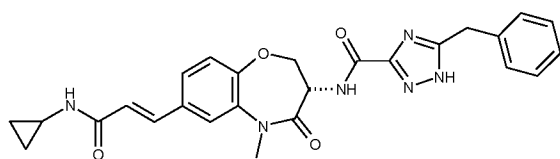
I-20



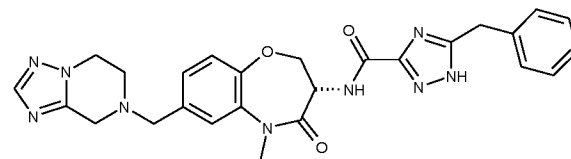
I-21



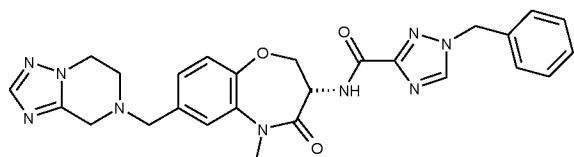
I-22



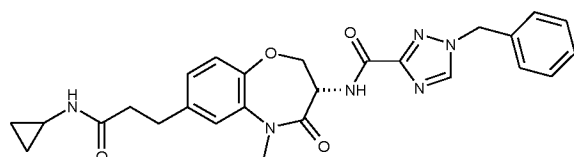
I-23



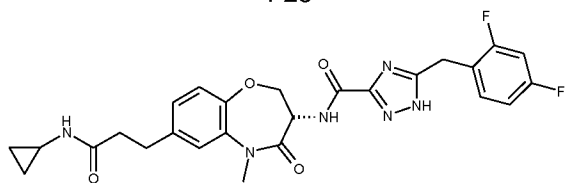
I-24



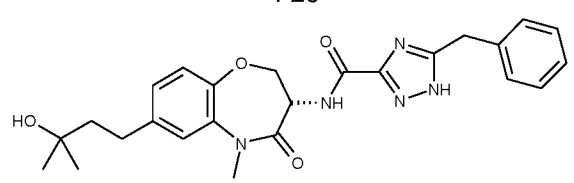
I-25



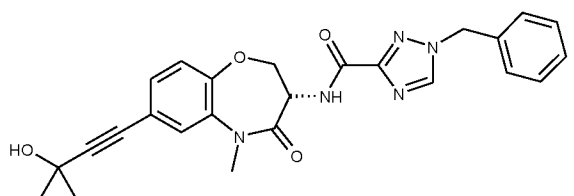
I-26



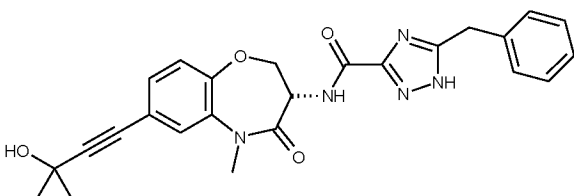
I-27



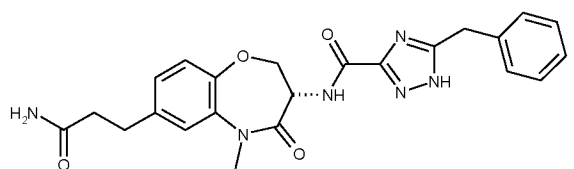
I-28



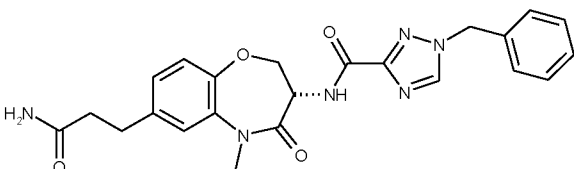
I-29



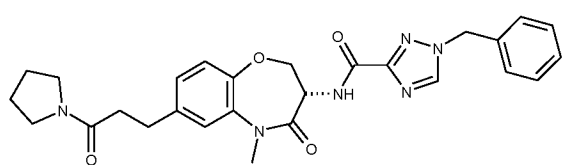
I-30



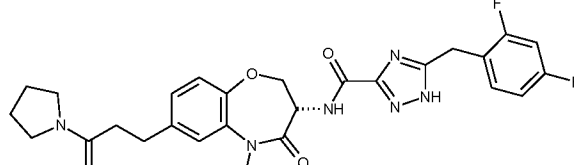
I-31



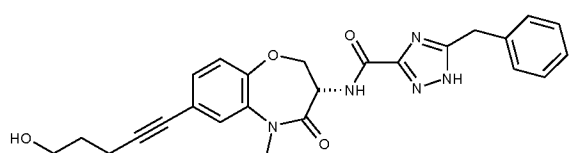
I-32



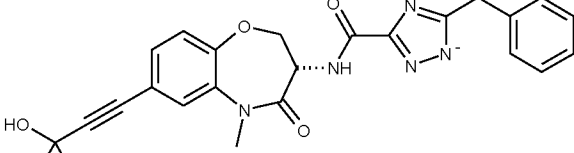
I-33



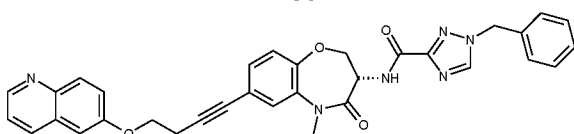
I-34



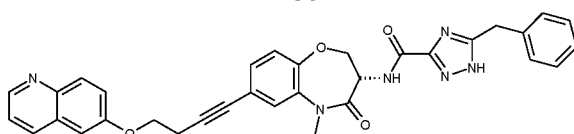
I-35



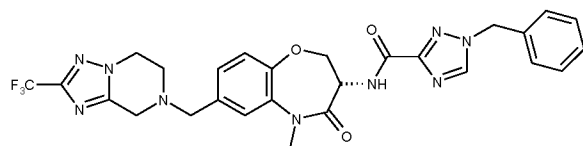
I-36



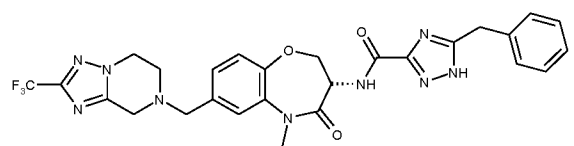
I-37



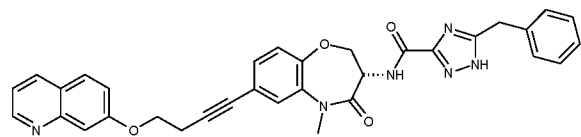
I-38



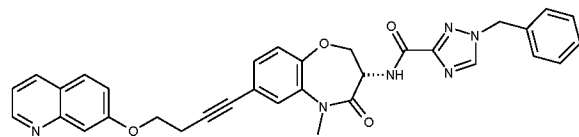
I-39



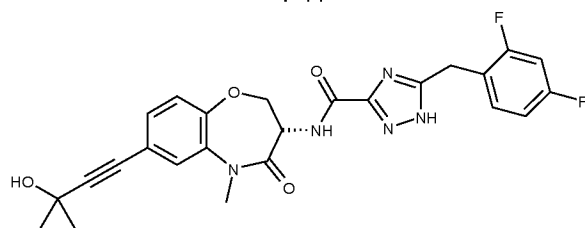
I-40



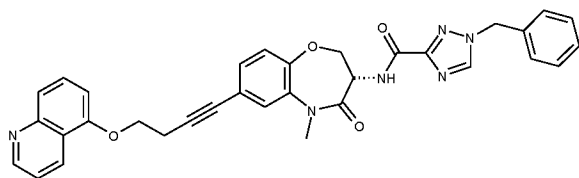
I-41



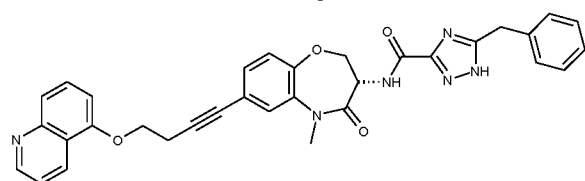
I-42



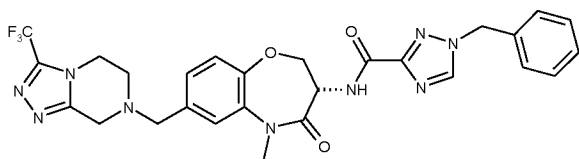
I-43



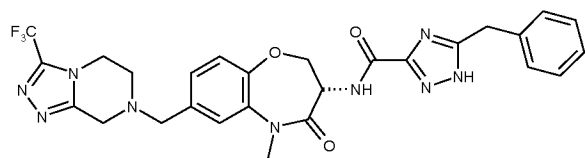
I-44



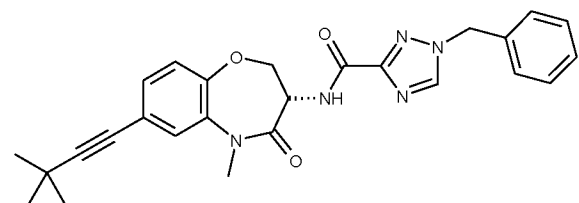
I-45



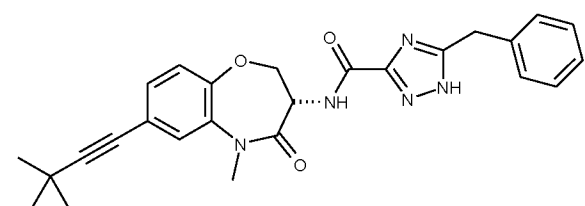
I-46



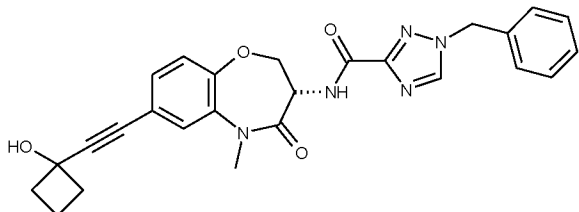
I-47



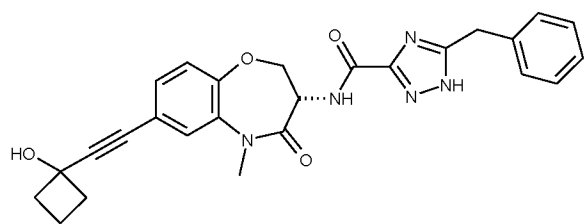
I-48



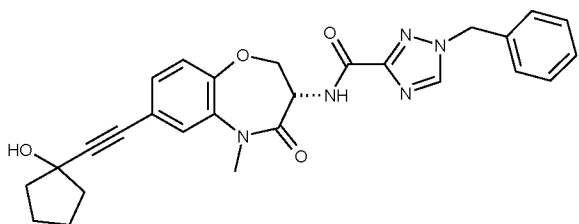
I-49



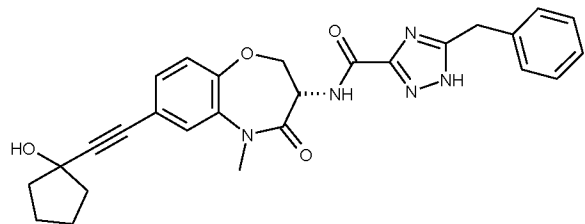
I-50



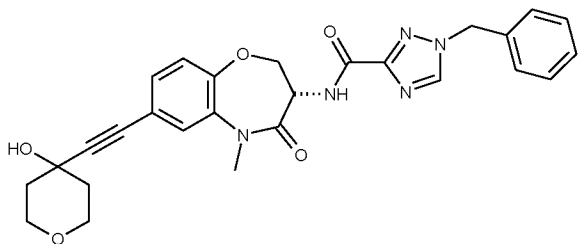
I-51



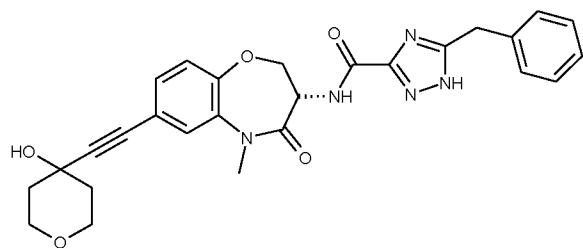
I-52



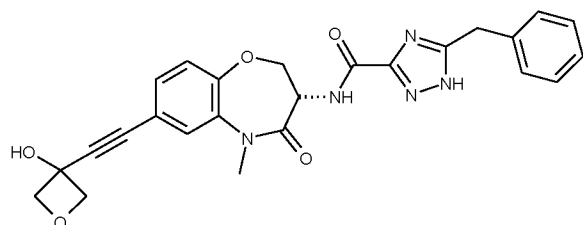
I-53



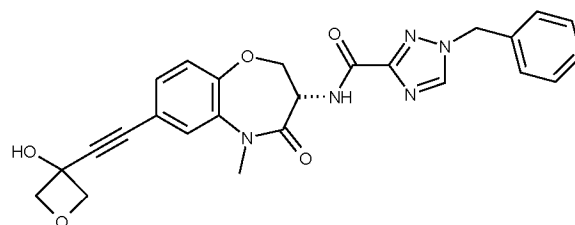
I-54



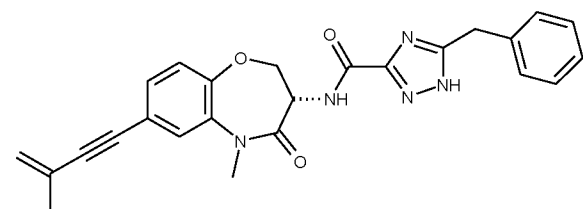
I-55



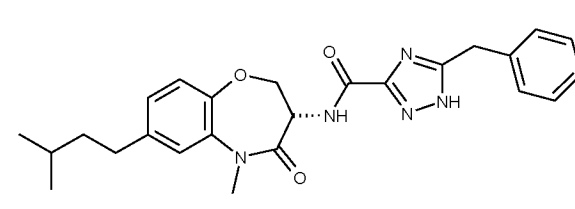
I-57



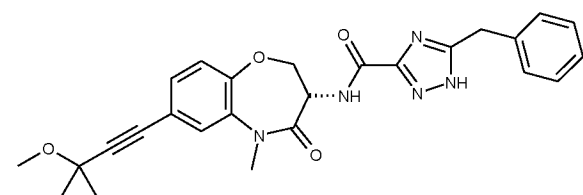
I-58



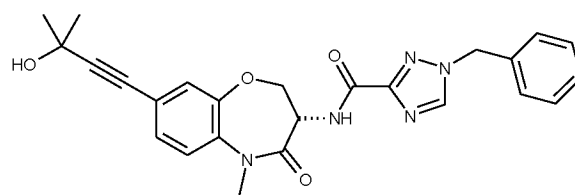
I-59



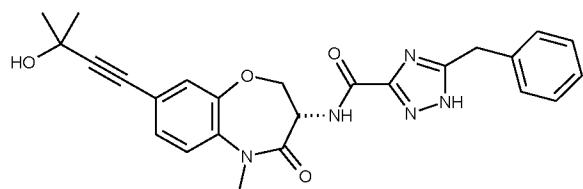
I-60



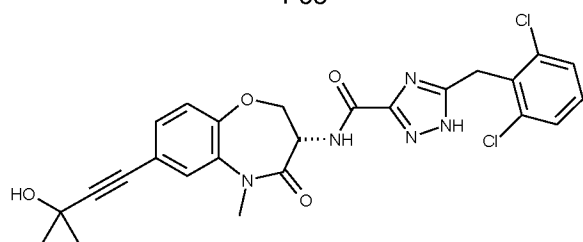
I-61



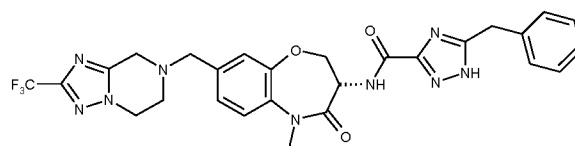
I-62



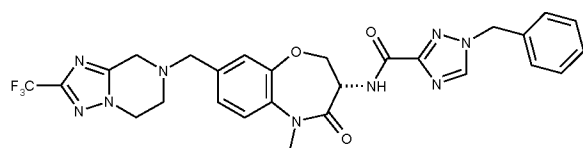
I-63



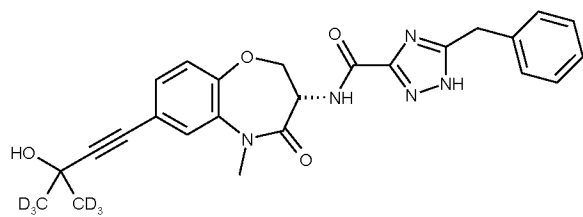
I-65



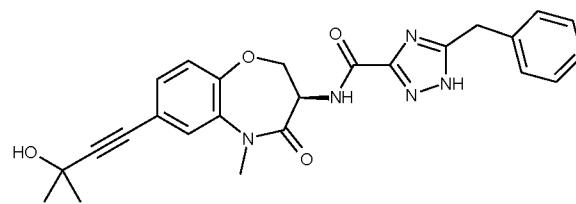
I-66



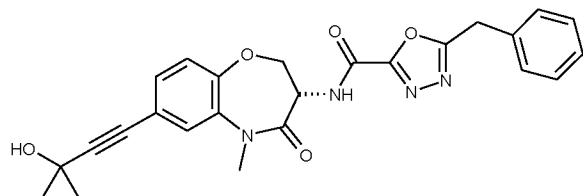
I-67



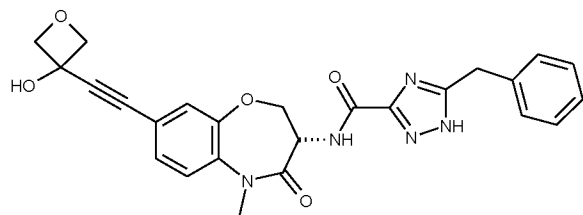
I-69



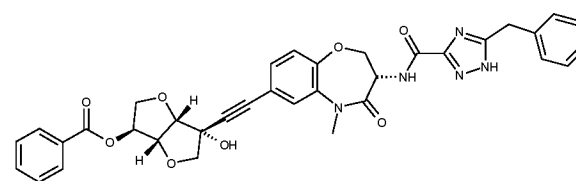
I-70



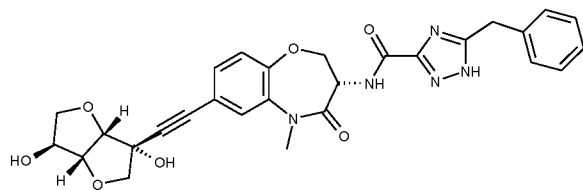
I-71



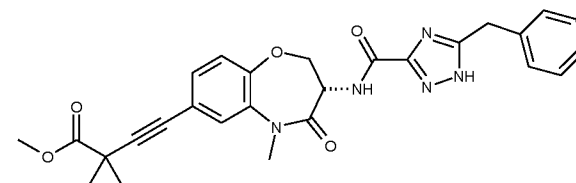
I-73



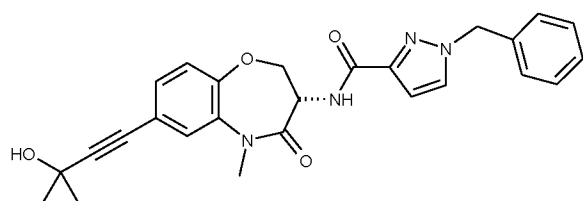
I-74



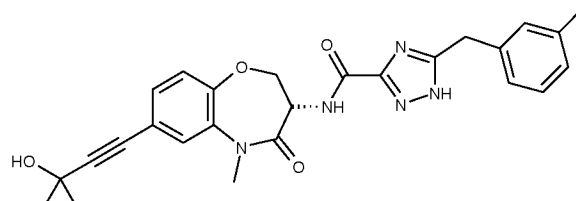
I-75



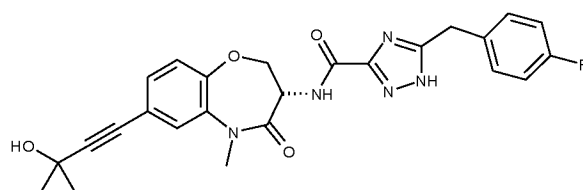
I-76



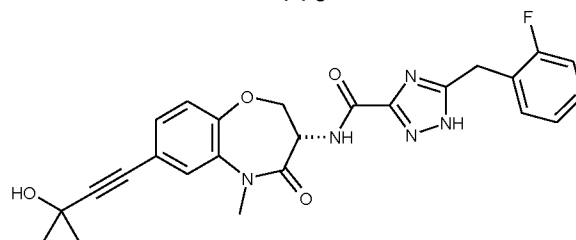
I-77



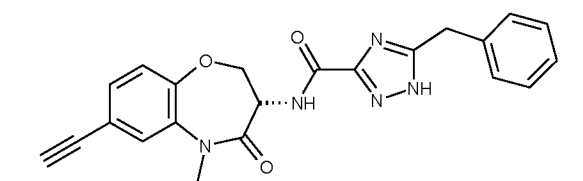
I-78



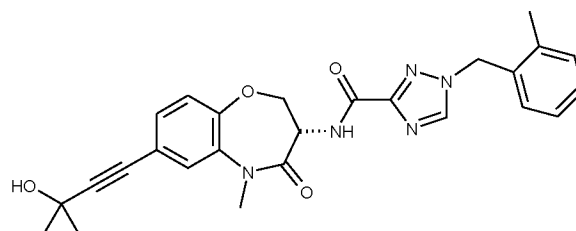
I-79



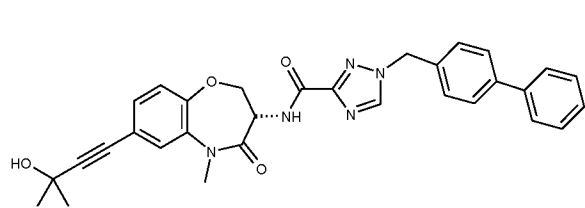
I-80



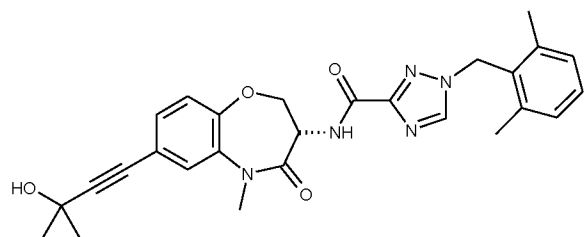
I-81



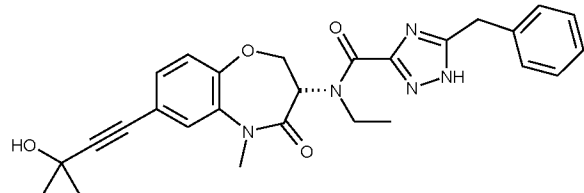
I-82



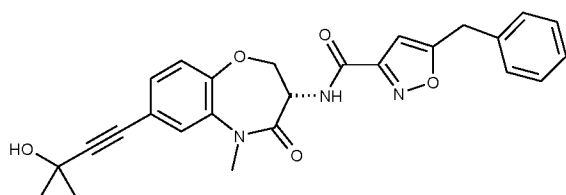
I-83



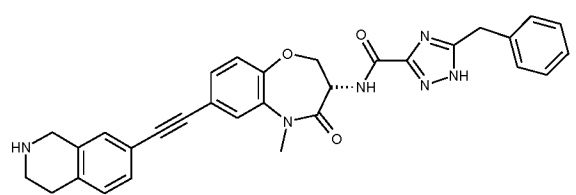
I-84



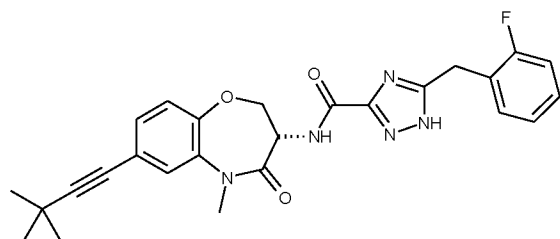
I-86



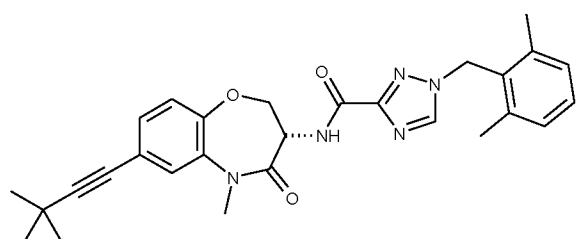
I-87



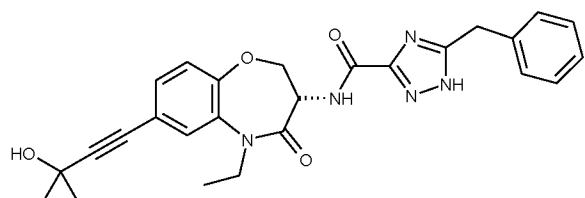
I-88



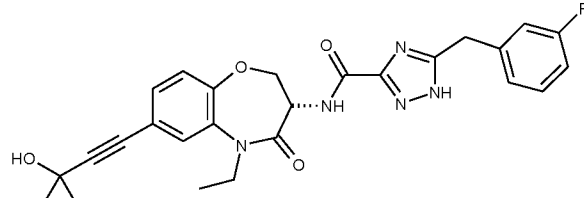
I-89



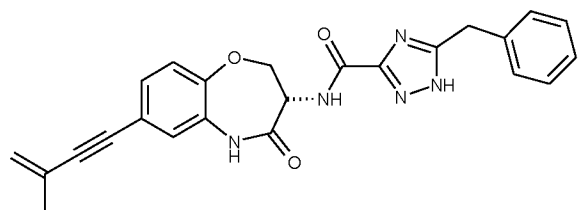
I-90



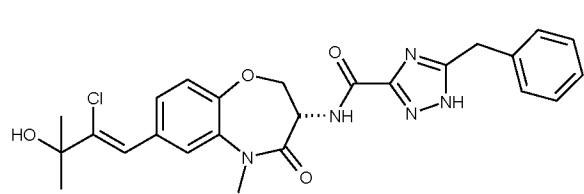
I-91



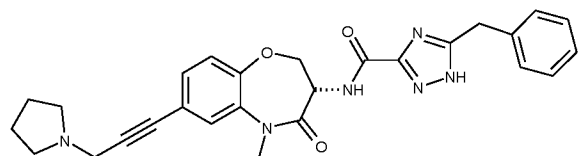
I-92



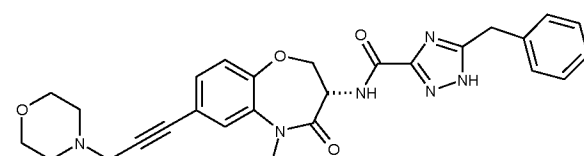
I-93



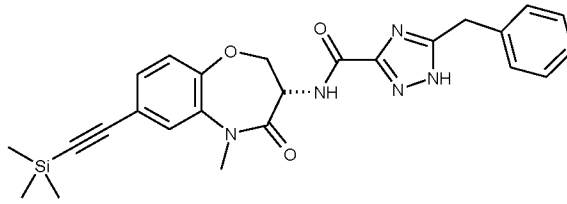
I-94



I-95

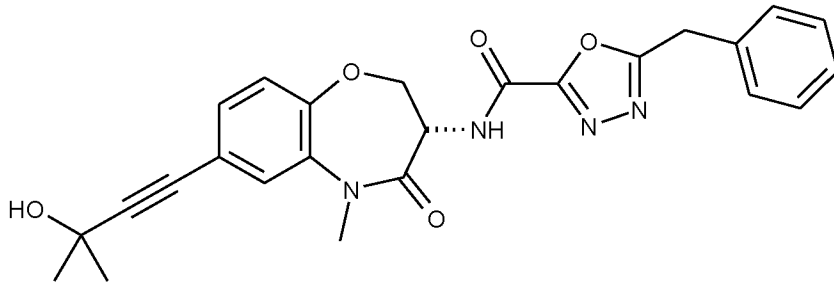
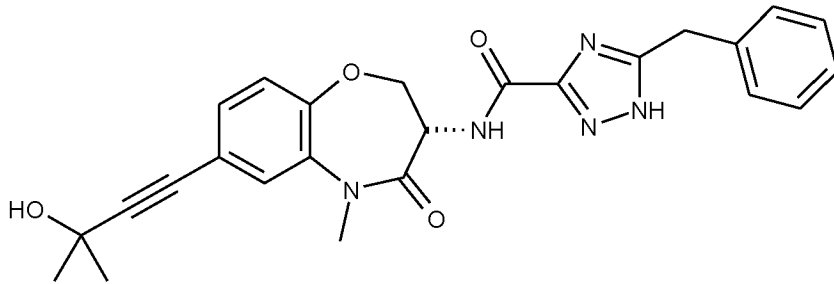


I-96 a60

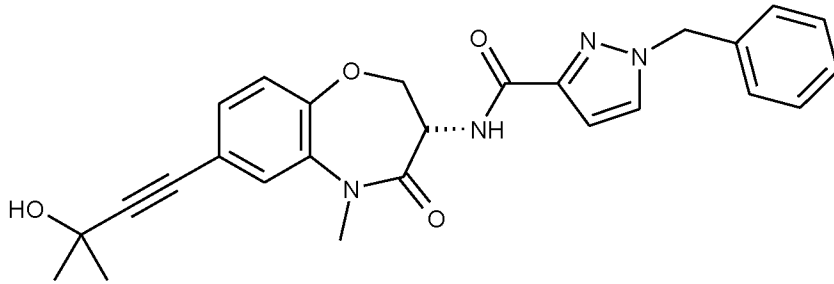


I-97.

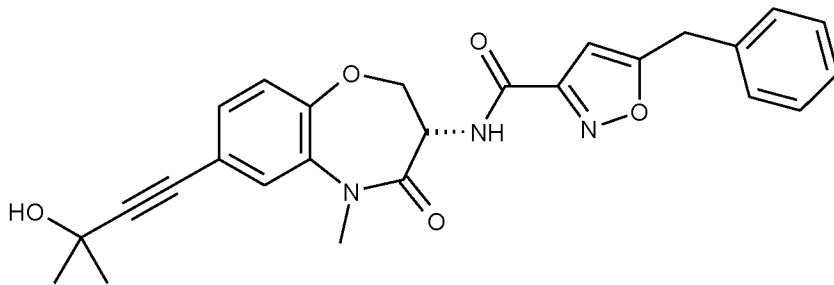
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де сполука являє собою:



5



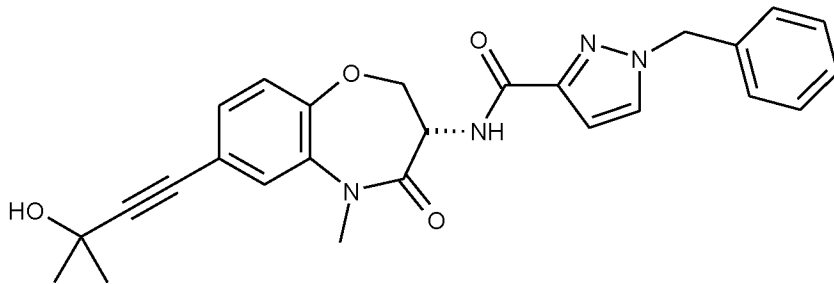
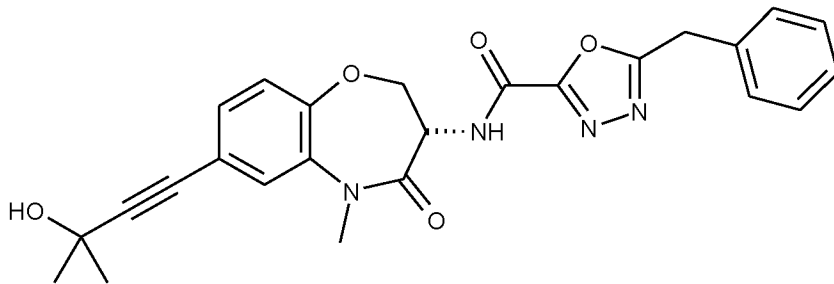
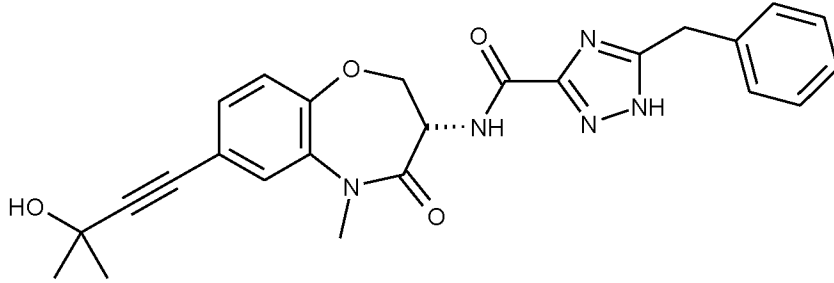
або



10 14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-13, наповнювач, терапевтичний засіб, вибраний з групи, яку складають знеболювальний засіб, антибіотик, антикоагулянт, антитіло, протизапальний засіб, імунодепресант, агоніст гуанілатциклази-С, засіб, що підсилює секрецію в кишечнику, протівірусний засіб, протираковий засіб та протигрибковий засіб або їх комбінації.

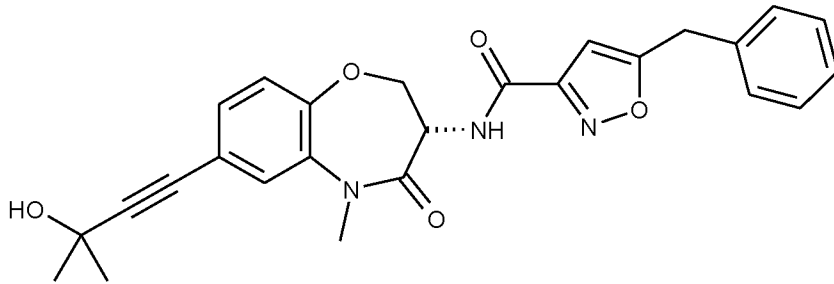
15 15. Спосіб лікування аутоімунного або запального захворювання в суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтичної композиції за п. 14.

16. Спосіб лікування захворювання в суб'єкта, який включає введення суб'єкту: (i) терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі; або (ii) терапевтично ефективною кількістю фармацевтичної композиції за п. 14; де в суб'єкта наявне або в нього підозрюється наявність або розвиток захворювання, при цьому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, псоріаз, атопічний дерматит, хворобу Крона або виразковий коліт.
- 5 17. Спосіб за п. 15 або 16, де сполука являє собою:

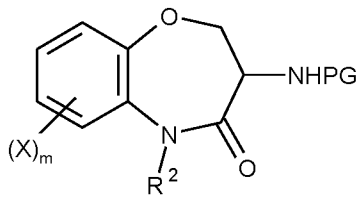


10

або

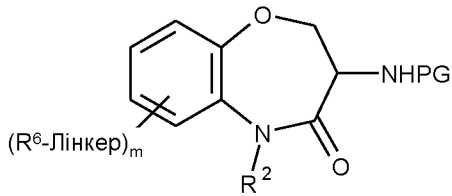


18. Спосіб одержання сполуки за будь-яким із пп. 1-13, який включає:
- 15 забезпечення реакції сполучення вихідного матеріалу, що характеризується формулою А, із реагентом, що містить R¹, шляхом об'єднання вихідного матеріалу та реагенту, що містить R¹, де R¹ містить групу лінкер-R⁶, із каталізатором на основі перехідного металу, основою та розчинником з одержанням функціоналізованого продукту;
- 20 видалення захисної групи з аміногрупи функціоналізованого продукту з одержанням аміносполуки та забезпечення утворення амідного зв'язку між аміносполукою та учасником реакції сполучення, що містить кислотну групу, з одержанням сполуки, яка містить амідну групу; де формула А являє собою:



, формула А

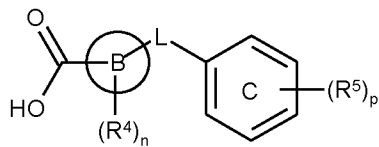
функціоналізований продукт характеризується структурою, що відповідає формулі В:



5

, формула В

та учасник реакції сполучення, що містить кислотну групу, характеризується структурою, що відповідає формулі С:



10

, формула С

і при цьому

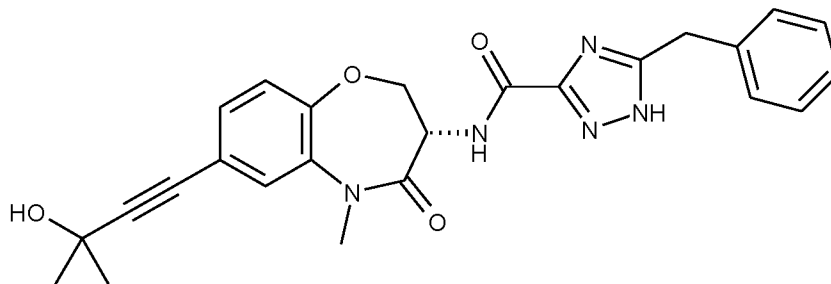
X являє собою галоген або трифлат;

PG являє собою захисну групу для аміногрупи;

15

і кожне з кільця В, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n і p є таким, як вказано в будь-якому з пп. 1-13.

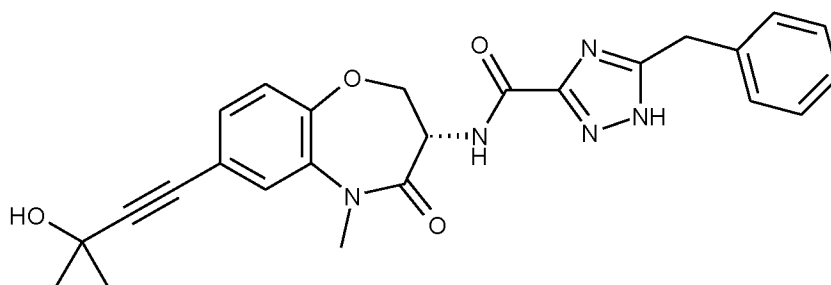
19. Сполука, яка характеризується формулою:



20

або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука, яка являє собою



25

21. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 19 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один наповнювач.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 20 та щонайменше один наповнювач.
23. Сполука за п. 20 для застосування в лікуванні аутоімунного або запального захворювання.
24. Сполука за п. 20 для застосування в лікуванні аутоімунного захворювання.
25. Сполука за п. 20 для застосування в лікуванні ревматоїдного артриту.
- 5 26. Сполука за п. 20 для застосування в лікуванні псоріазу.
27. Сполука за п. 20 для застосування в лікуванні atopічного дерматиту.