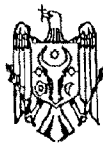




MD/EP 3788044 T2 2023.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3788044 (13) T2

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

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0212</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.05.02</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19724048.4, 2019.05.02</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3788044, 2021.03.10</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201862666462 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.03</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2023, 2023.12.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 32/2023, 2023.08.09</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31</p>
<p>(71) Solicitant: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., US</p> <p>(72) Inventatori: MASUDA Esteban, US; SHAW Simon, US; TAYLOR Vanessa, US; BHAMIDIPATI Somasekhar, US</p> <p>(73) Titular: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC., US</p> <p>(74) Mandatar autorizat: LAZICOV Tatiana</p>	

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

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la compuși inhibitori de kinază, cum ar fi compușii inhibitori de kinază, care interacționează cu receptorul proteinei -1 (RIP1), precum și la compoziții și combinații farmaceutice, care conțin astfel de compuși inhibitori. Compușii, compozițiile și/sau combinațiile

2

farmaceutice, conform invenției, pot fi utilizate pentru a trata sau a preveni o boală sau o stare asociată cu o kinază, în particular o boală sau o stare asociată cu RIP1.

Revendicări: 5

MD/EP 3788044 T2 2023.12.31

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

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

2
pharmaceutical compositions, and/or combinations may be used to treat or prevent a kinase-associated disease or condition, particularly a RIP1-associated disease or condition.

Claims: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIU**

5 Prezentă dezvoltare se referă la compuși și metode de producere și utilizare a compușilor, cum ar fi pentru inhibarea protein-1 kinazei care interacționează cu receptorul („RIP1”) și pentru tratarea bolilor și/sau a afecțiunilor legate de RIP1.

STDIUL TEHNICII

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

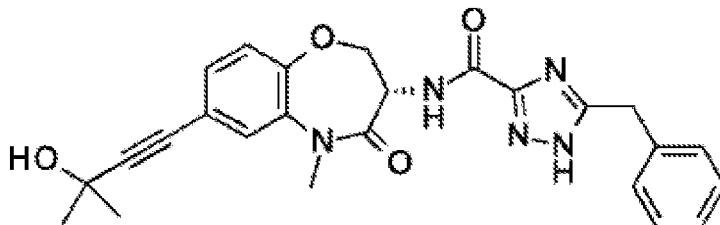
15 WO 2014/125444 se referă la o clasă de amide heterociclice despre care se spune că inhibă RIP1.

REZUMAT

Prezentă invenție furnizează un compus care:

Dezvăluite aici sunt variante de realizare a compușilor având o Formula I

(a) are formula



sau

(b) o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

25 De asemenea, prin prezentă invenție este furnizată o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform invenției și un excipient, un agent terapeutic sau combinații ale acestora.

De asemenea, de către prezentă invenție este furnizat compusul conform invenției pentru utilizare ca medicament, de exemplu pentru utilizare în metode pentru tratamentul și/sau prevenirea bolilor, așa cum este menționat în revendicările anexate.

30 O metodă constă în punerea în contact a unei proteine-1 kinaze care interacționează cu receptorul (RIP1) cu compusul sau compoziție farmaceutică. Contactarea poate avea loc *ex vivo* sau *in vivo*.

35 O altă metodă de utilizare a compusului dezvoltat este într-o metodă pentru tratarea unei boli la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului (i) a unei cantități eficiente terapeutic din compus; și/sau (ii) un eficient terapeutic cantitatea de compoziție farmaceutică; în care subiectul are sau este suspectat că are sau dezvoltă o boală implicând o proteină-1 care interacționează cu receptorul (RIP1) kinază

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

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

DESCRIEREA DETALIATĂ**I. Prezentare generală a termenilor**

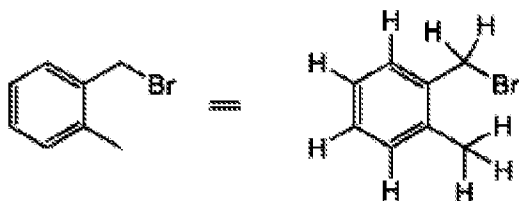
40 Următoarele explicații ale termenilor și metodelor sunt furnizate pentru a descrie mai bine prezentă dezvoltare și pentru a-i ghida pe cei cu calificare obișnuită în domeniu în practica prezentei dezvoltări. Formele singulare „a”, „o” și „the” se referă la unul sau mai multe, cu excepția cazului în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

45 Dacă nu se indică altfel, toate numerele care exprimă cantități de componente, greutate moleculare, procente, temperaturi, timpi și așa mai departe, așa cum sunt utilizate în descriere sau

revendicări, trebuie să fie înțelese ca fiind modificate prin termenul „aproximativ”. Prin urmare, dacă nu se indică altfel, implicit sau explicit, parametrii numerici expuși sunt aproximații care pot depinde de proprietățile dorite și/sau limitele de detecție în condiții/metode standard de testare. Când se disting direct și explicit exemplele de realizare de stadiul tehnicii discutate, numerele de realizare nu sunt aproximative decât dacă cuvântul „aproximativ” este recitat în mod expres.

Cu excepția cazului în care se explică altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au același sens ca în mod obișnuit înțeles de către o persoană cu calificare obișnuită în domeniul la care se referă această dezvăluire.

Când structurile chimice sunt descrise sau descrise, cu excepția cazului în care se specifică în mod explicit altfel, toți carbonii sunt presupuși să includă hidrogenul astfel încât fiecare carbon să se conformeze unei valențe de patru. De exemplu, în structura din stânga partea a schemei de mai jos sunt implicați nouă atomi de hidrogen. Cei nouă atomi de hidrogen sunt reprezentați în partea dreaptă structura.



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

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

„Excipient acceptabil farmaceutic” se referă la o substanță, alta decât ingredientul activ, care este inclusă într-o compoziție care cuprinde ingredientul activ.

Așa cum este utilizat aici, un excipient poate fi încorporat în particule dintr-o compoziție farmaceutică sau poate fi amestecat fizic cu particule dintr-o compoziție farmaceutică. Un excipient poate fi utilizat, de exemplu, pentru a dilua un agent activ și/sau pentru a modifica proprietățile unei compoziții farmaceutice. Excipienții pot include, dar nu sunt limitați la, anti-aderanți, lianți, acoperiri, acoperiri enterice, dezintegranți, arome, îndulcitori, coloranți, lubrifianți, agenți de alunecare, adsorbanți, conservanți, purtători sau vehicule. Excipienții pot fi amidonuri și amidonuri modificate, celuloză și derivați de celuloză, zaharide și derivați ai acestora cum ar fi dizaharide, polizaharide și alcoolii de zahăr, proteine, polimeri sintetici, polimeri reticulați, antioxidanți, aminoacizi sau conservanți. Exemple de excipienți includ, dar nu se limitează la, stearat de magneziu, acid stearic, stearina vegetală, zaharoză, lactoză, amidon, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatină, polivinilpirolidonă (PVP), polietilenglicol (PEG), tocoferil polietilen glicol 1000 succinat (cunoscut și ca vitamina E TPGS sau TPGS), carboxi metil celuloză, dipalmitoil fosfatidil colină (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitat de retinil, seleniu, cisteină, metionină, acid citric, citrat de sodiu, metil paraben, propil paraben, zahăr, silice, talc, carbonat de magneziu, amidon glicolat de sodiu, tartrazină, aspartam, clorură de benzalconiu, ulei de susan, galat de propil, metabisulfid de sodiu sau lanolină.

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

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

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

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

„Cantitate eficientă” în ceea ce privește un compus sau compoziție farmaceutică se referă la o cantitate de compus sau compoziție farmaceutică suficientă pentru a obține un rezultat particular dorit, cum ar fi inhibarea unei proteine sau a unei enzime. În concretizări particulare, o „cantitate eficientă” este o cantitate suficientă pentru a inhiba RIPI; pentru a provoca un răspuns biologic sau medical dorit într-un țesut, sistem, subiect sau pacient; pentru a trata o anumită tulburare sau boală; pentru a ameliora sau eradică unul sau mai multe dintre simptomele acestuia; și/sau pentru a preveni apariția bolii sau a tulburării. Cantitatea de compus care constituie o „cantitate eficientă” poate varia în funcție de compus, rezultatul dorit, starea bolii și severitatea acesteia, dimensiunea, vârsta și sexul pacientului care urmează să fie tratat și altele asemenea, după cum va fi înțeles de o persoană cu calificare obișnuită în domeniu.

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

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

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

(ii) inhibarea bolii sau stării, de exemplu, oprirea sau încetinirea dezvoltării acesteia; (iii) ameliorarea bolii sau stării, de exemplu, provocarea diminuării unui simptom sau regresia bolii sau stării sau a unui simptom al acesteia; sau

(iv) stabilizarea bolii sau stării.

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

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

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

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

II. Compuși RIP1-activi și compoziții farmaceutice care cuprind RIP1-activ Compuși

A. Compuși

25 Dezvoltați aici sunt compuși și compoziții farmaceutice care cuprind astfel de compuși care sunt utili pentru inhibarea RIP1 și/sau pentru tratarea bolilor și/sau afecțiunilor asociate cu RIP1. În unele realizări, compușii sunt inhibitori selectivi ai kinazei. De exemplu, compușii exemplificatori sunt capabili să inhibe selectiv RIP1 peste RIP2, RIP3 sau ambele RIP2 și RIP3.

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

35 Excipienții acceptabili din punct de vedere farmaceutic pot fi incluși în compozițiile farmaceutice pentru o varietate de scopuri, cum ar fi diluarea unei compoziții farmaceutice pentru livrarea unui subiect, pentru a facilita procesarea formulării, pentru a oferi proprietăți materiale avantajoase formulării, pentru a facilita dispersia dintr-o livrare. dispozitiv, pentru a stabili formularea (de exemplu, antioxidanți sau tamponi), pentru a oferi un gust sau o consistență plăcută sau plăcută la gust formulării sau altele asemenea. Excipienții acceptabili farmaceutic pot include un purtător(i) acceptabil(i) farmaceutic.

40 Exemplele de excipienți includ, dar nu se limitează la: mono-, di- și polizaharide, alcoolii de zahăr și alți polioli, cum ar fi, lactoză, glucoză, rafinoză, melezitoză, lactitol, maltitol, trehaloză, zaharoză, manitol, amidon, sau combinații ale acestora; surfactanți, cum ar fi sorbitoli, difosfatidil colină, și lecitină; agenți de încărcare; tamponi, cum ar fi tamponi fosfat și citrat; anti-aderenți, cum ar fi stearat de magneziu; lianți, cum ar fi zaharide (inclusiv dizaharide, cum ar fi zaharoza și lactoza), polizaharide (cum ar fi amidonul, celuloza, celuloza microcristalină, eteri de celuloză (cum ar fi hidroxipropil celuloza), gelatina, polimeri sintetici (cum ar fi polivinilpirolidonă, polialchilen glicoli); acoperiri (cum ar fi eteri de celuloză, inclusiv hidroxipropilmetil celuloză, șelac, proteină de porumb zeină și gelatină); ajutoare de eliberare (cum ar fi acoperiri enterice); agenți de dezintegrare (cum ar fi crospovidonă, carboximetil celuloză de sodiu reticulată și amidon glicolat de sodiu); substanțe de umplutură (cum ar fi fosfat de calciu dibazic, grăsimi și uleiuri vegetale, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol, sorbitol, carbonat de calciu și stearat de magneziu); arome și îndulcitori (cum ar fi menta, cireșe, anason, piersici, caise sau lemn dulce, zmeură și vanilie; lubrifianti (cum ar fi minerale, exemplificate prin talc sau silice, grăsimi, exemplificate prin stearina vegetală, stearat de magneziu sau acid stearic); conservanți (cum ar fi

antioxidanți exemplificați prin vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitat de retinil și seleniu, aminoacizi, exemplificați prin cisteină și metionină, acid citric și citrat de sodiu, parabenii, exemplificați prin metil paraben și propil paraben); coloranți; compresie adjuvanți; agenți de emulsionare; agenți de încapsulare; gume; agenți de granulare și combinații ale acestora.

5 **B. Combinații de agenți terapeutici**

Compușii descriși aici pot fi utilizați singuri, în combinație unul cu altul, în compoziții farmaceutice separate, împreună într-o singură compoziție farmaceutică, sau ca adjuvant la, sau în combinație cu, alte terapii stabilite. Compusul sau compușii sau compoziția care cuprinde compusul (sau compușii) pot fi administrate o dată sau în mai multe administrări. În unele exemple de realizare, 10 compușii prezentei invenții pot fi utilizați în combinație cu alți agenți terapeutici utili pentru tulburarea sau starea care este tratată. Acești alți agenți terapeutici pot fi administrați simultan, secvențial în orice ordine, pe aceeași cale de administrare sau pe o cale diferită ca și compușii dezbătute în prezent. Pentru administrare secvențială, compusul(ii) și agentul(ii) terapeutic(i) pot fi administrați astfel încât o perioadă de timp efectivă a cel puțin unui compus și agentul terapeutic să se suprapună cu o perioadă de timp 15 efectivă a cel puțin unui alt compus și/sau agent terapeutic. agent. Într-o variantă de realizare exemplificativă a unei combinații care cuprinde patru componente, perioada de timp efectivă a primei componente administrate se poate suprapune cu perioadele de timp efective ale celei de-a doua, a treia și a patra componente, dar perioadele de timp efective ale celei de-a doua, a treia și a patra componente în mod independent se pot suprapune sau nu unul cu celălalt.

20 În unele exemple de realizare, compușii sunt administrați cu un alt agent terapeutic, cum ar fi un analgezic, un antibiotic, un anticoagulant, un anticorp, un agent antiinflamator, un imunosupresor, un agonist guanilat-ciclază-C, un secretagog intestinal, un antiviral, anticancer, antifungic sau o combinație a acestora. Agentul antiinflamator poate fi un steroid sau un agent antiinflamator nesteroidian. În anumite 25 exemple de realizare, agentul antiinflamator nesteroidian este selectat dintre aminosalicilați, inhibitori de ciclooxigenază, diclofenac, etodolac, famotidină, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, ibuprofen, indometacin, meclofenamat, acid mefenamic, naproxen, melometona, naproxen, melometonam, ometoprofen, salsalat, sulindac, tolmetină sau o combinație a acestora. În unele realizări, imunosupresorul este mercaptopurină, un corticosteroid, un agent de alchilare, un inhibitor de calcineurină, un inhibitor de inozin monofosfat dehidrogenază, globulină antilimfocitară, globulină 30 antitumorală, un anticorp anti-celulă T sau o combinație a acestora. Într-o variantă de realizare, anticorpul este infliximab.

În unele exemple de realizare, compușii prezenți pot fi utilizați cu agenți anti-cancer sau citotoxici. Diverse clase de compuși anti-cancer și anti-neoplazici includ, dar fără a se limita la, agenți de 35 alchilare, antimetaboliți, inhibitori BCL-2, alchiloizi vinca, taxani, antibiotice, enzime, citokine, complecși de coordonare a platinei, inhibitori de proteazom, uree substituie, inhibitori de kinază, hormoni și antagoniști hormonal și agenți de hipometilare, de exemplu inhibitori de DNMT, cum ar fi azacitidina și decitabină. Exemple de agenți de alchilare includ, fără limitare, meclorotamina, ciclofosfamidă, ifosfamidă, melfalan, clorambucil, etilenimine, metilmelamine, alchil sulfonați (de exemplu, busulfan) și carmustină. Exemple de antimetaboliți includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, 40 metotrexat analog al acidului folic; analog de pirimidină fluorouracil, citozină arbinozidă; analogi de purină mercaptopurină, tioguanină și azatioprină. Exemple de alchiloizi vinca includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, vincristină, vincristină, paclitaxel și colchicină. Exemple de antibiotice includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, actinomicina D, daunorubicina și bleomicina. O enzimă exemplară eficientă ca 45 agent anti-neoplazic include L-asparaginaza. Exemple de compuși de coordonare includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, cisplatină și carboplatină. Exemple de hormoni și compuși înrudiți cu hormoni includ, cu titlu de exemplu și fără limitare, adrenocorticosteroizi prednison și dexametazonă; inhibitori de aromatază amino glutetimidă, formestan și anastrozol; compuși progestativi hidroxiprogesteron caproat, medroxiprogesteron; și compus anti-estrogen tamoxifen.

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

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

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

Alți agenți chimioterapeutici pentru combinarea cu inhibitorii dezvoltăți în prezent includ agenți anti-SLAMF7, cum ar fi anticorpii monoclonali umanizați elotuzumab (BMS-901608), agenți anti-KIR, cum ar fi anticorpii monoclonali anti-KIR lirilumab (BMS-986015) și agenți anti-CD137, cum ar fi anticorpii monoclonali compleți umani urelumab (BMS-663513).

5 Compușii dezvoltăți în prezent pot fi utilizați în mod avantajos cu terapii CAR-T. Exemple de terapii CAR-T disponibile în prezent sunt axicabtagene ciloleucel și tisagenlecleucel.

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

10 Agenții chimioterapeutici suplimentari utili în combinație cu compușii prezentei invenții includ inhibitorii de proteazom, cum ar fi bortezomib, carfilzomib, marizomib și alții asemenea.

Exemple de inhibitorii de kinază care sunt utili în combinație cu compușii dezvoltăți în prezent, în special în tratarea bolilor maligne includ: inhibitorii Btk, cum ar fi ibrutinib; inhibitorii CDK, cum ar fi palbociclib; inhibitorii EGFR, cum ar fi afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib și vandetinib; inhibitorii Mek, cum ar fi trametinib; inhibitorii Raf, cum ar fi dabrafenib, sorafenib și vemurafenib; inhibitorii VEGFR, cum ar fi axitinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib; inhibitorii BCR-Abl, cum ar fi bosutinib, dasatinib, imatinib și nilotinib; Inhibitorii FLT-3, cum ar fi gilteritinib și quizartinib, inhibitorii ai PI3-kinazei, cum ar fi idelalisib, inhibitorii Syk, cum ar fi fostamatinib; și inhibitorii JAK, cum ar fi ruxolitinib și fedratinib.

20 În alte realizări, al doilea agent terapeutic poate fi selectat dintre oricare dintre următoarele: analgezice-morfină, fentanil, hidromorfonă, oxicononă, codeină, acetaminofen, hidrocodonă, buprenorfină, tramadol, venlafaxină, flupirtină, meperidină, pentazocină, dextromoramidă, dipipanonă; antibiotice-aminoglicozide (de exemplu, amikacină, gentamicină, kanamicină, neomicina, netilmicină, tobramicină și paromicină), carbapeneme (de exemplu, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatină și meropenem), cefalosporine (de exemplu, cefalosporină, cefazofalină, cefazofalin, ex. cefaclor, cefamandol, cefoxitină, cefprozil, cefuroximă, cefixim, cefdinir, cefditoren, cefoperazonă, cefotaximă, cefpodoximă, ceftazidimă, ceftibuten, ceftizoximă, ceftriaxonă, cefepimă și cefobipeptide, telacovan, și cefobiprolecina, telaico, și cefobiprolecina, lincosamide (de exemplu, clindamicină și incomysină), lipopeptide (de exemplu, daptomicină), macrolide (azitromicină, claritromicină, diritromicină, eritromicină, roxitromicină, troleandomicină, teluromicină și splectinomicină), monobactams (de exemplu, aztreonam), nitronam, furazolidonă și nitrofurantoin), peniciline (de exemplu, amoxicilină, ampicilină, azlocilină, carbenicilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, mezlocilină, meticilină, nafcilină, oxacilină, penicilină G, penicilină V, piperacilină, temocilină și ticarcilină), combinații de penicilină (de exemplu, amoxicilină/clavulanat, ampicilină/sulbactam, piperacilină/tazobactam și ticarcilină/clavulanat), polipeptide (de exemplu, bacitracină, colistina și polimixina B), chinolone (de exemplu, ciprofloxacina, enoxacină, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, acid nalidixic, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, sparfloxacina și temafloxacina), sulfonamide (de exemplu, mafenidă, sulfonamidochrysoidină, sulfacetamidă, sulfadiazină, sulfadiazină de argint, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimidă, sulfasalazină, sulfizoxazol, trimetoprim, și trimetoprim-sulfametoxazol), tetraciclină (de exemplu, demeclociclină, doxiciclină, minociclină, oxitetraciclină și tetraciclină), compuși antimicrobacterieni (de exemplu, clofazimină, dapsonă, capreomicină, cicloserina, etambutol, etionamidă, izoniazidă, pirazinamidă, rifamicină (rifampicină), rifabutină, rifapentină și alții streptomicina) și altele, cum ar fi arsfenamină, cloramfenicol, fosfomicină, acid fusidic, linezolid, metronidazol, mupirocin, platensimicină, quinuprisin/dalfopristin, rifaximină, tiamfenicol, tigeciclină și timidazol;

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

50 anticoagulante-warfarină (CoumadinTM), acenocumarol, fenprocumon, atromentin, fenindionă, heparină, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixaban, hirudin, lepidindin, bivalirudin, argatroban, dabigatan, ximelagatran, batroxobin, hementin;

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

imunopresoare-mercaptapurina, corticosteroizi precum dexametazona, hidrocortizonul, prednisonul, metilprednisolonul și prednisolonul, agenții alchilanti cum ar fi ciclofosfamida, inhibitorii calcineurinei cum ar fi ciclosporina, sirolimusul și tacrolimusul, inhibitorii de inozin monofosfat dehidrogenază (IMPDH), cum ar fi micofenolatul, micofenolatul de mofetil și azatioprina și agenții concepuți pentru a suprima imunitatea celulară, lăsând intact răspunsul imunologic umoral al primitorului, inclusiv diverși anticorpi (de exemplu, globulină antilimfocitară (ALG), globulină antitimocitară (ATG), antimonoclonal -anticorpi de celule T (OKT3)) și iradiere.

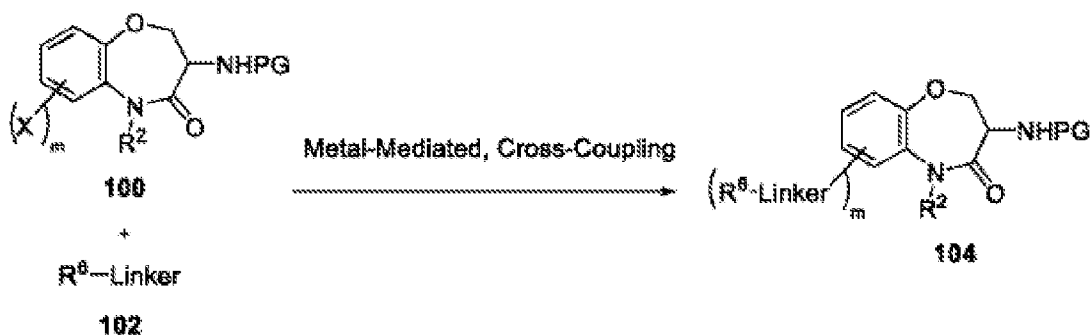
Azatioprina este disponibilă în prezent de la Salix Pharmaceuticals, Inc. sub numele de marcă Azasan; mercaptapurina este disponibilă în prezent de la Gate Pharmaceuticals, Inc. sub numele de marcă Purinethol; prednisonul și prednisolonul sunt disponibile în prezent de la Roxane Laboratories, Inc.; Metil prednisolon este disponibil în prezent de la Pfizer; sirolimus (rapamicina) este disponibil în prezent de la Wyeth-Ayerst sub numele de marcă Rapamune; tacrolimus este disponibil în prezent de la Fujisawa sub numele de marcă Prograf; ciclosporina este disponibilă în prezent de la Novartis sub numele de marcă Sandimmune și Abbott sub numele de marcă Gengraf; Inhibitorii IMPDH, cum ar fi micofenolatul de mofetil și acidul micofenolic, sunt disponibili în prezent de la Roche sub numele de marcă Cellcept și Novartis sub numele de marcă Myfortic; azatioprina este disponibilă în prezent de la Glaxo Smith Kline sub numele de marcă Imuran; și anticorpii sunt disponibili în prezent de la Ortho Biotech sub numele de marcă Orthoclone, Novartis sub numele de marcă Simulect (basiliximab) și Roche sub numele de marcă Zenapax (daclizumab); și

Agoniști ai receptorului guanilat-ciclază-C sau secretagogi intestinali, de exemplu linaclotida, vânduți sub denumirea de Linzess.

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

III. Metode de obținere a compușilor

Compușii pot fi preparați prin orice metodă adecvată, după cum va fi înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu. O metodă adecvată exemplificativă este furnizată mai jos cu referire la compuși specifici din exemple și poate include următoarea primă etapă de reacție conform Schemei 1.

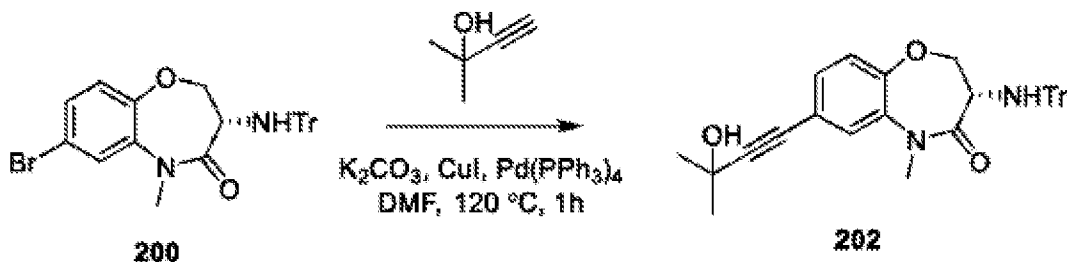


Schema 1

Cu referire la Schema 1, precursorul de amină protejată **100**, în mod specific cu $m=1$ și R^2 =metil, poate fi cuplat cu gruparea R^1 **102**, în mod specific o „ R^6 -linker” așa cum este ilustrat în Schema 1, care este 2-metil-2-hidroxi-3-ină, folosind o reacție de cuplare încrucișată mediată de metal pentru a furniza produsul cuplat încrucișat **104**. În unele exemple de realizare, reacția de cuplare încrucișată mediată de metal poate fi efectuată utilizând un catalizator de metal tranzițional, cum ar fi un catalizator de paladiu. Exemple de catalizatori de paladiu includ, dar nu se limitează la, catalizatori Pd(0) (de exemplu, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ și alții asemenea) sau catalizator Pd(II) (de exemplu, XPhos Pd generația 2 sau generația 3, PdCl₂, Pd(OAc)₂ și altele asemenea). În unele exemple de realizare, catalizatorul de paladiu poate fi utilizat în combinație cu un alt co-catalizator, cum ar fi Cul, pentru a promova reacția de cuplare încrucișată, cum ar fi într-o reacție Sonogoshira. Cuplarea încrucișată mediată de metal poate cuprinde, de asemenea, utilizarea unei baze, cum ar fi o bază amină (de exemplu, Et₃N) sau o bază anorganică (de exemplu, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ sau altele asemenea) și un solvent (de exemplu, dimetilformamidă). Cu referire la Schema 1, X este o grupare adecvată pentru cuplarea încrucișată mediată de metal, cum ar fi un halogen sau o grupare triflat și PG este o grupare protectoare amină, care poate fi selectată dintre, dar nu se limitează la, o grupare 9-fluorenilmetoxicarbonil (“Fmoc”), o grupare

t-butiloxicarbonil ("Boc"), o grupare tritol ("Tr"), o grupare aliloxicarbonil ("Alloc"), o grupare benziloxicarbonil ("Cbz") și altele asemenea .

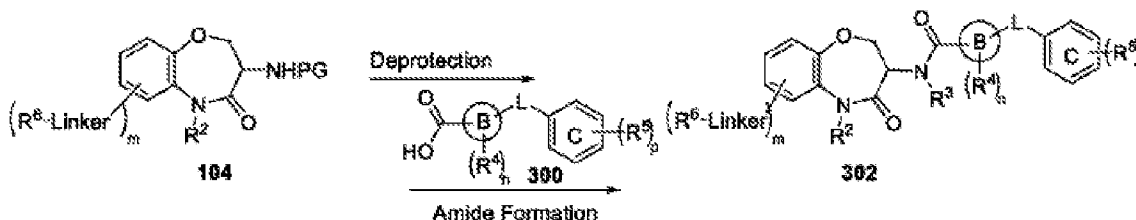
Exemple reprezentative ale etapelor metodei prezentate în Schema 1 sunt furnizate mai jos în Schema 2.



5

Schema 2

Produsul cuplat încrucișat 104 poate fi deprotejat și transformat în compusul amidic 302.



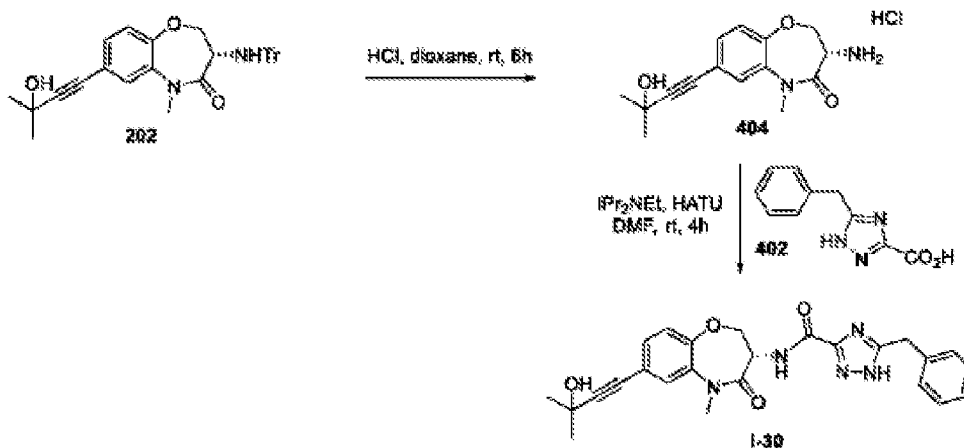
10

Schema 3

Produsul cuplat încrucișat 104 poate fi deprotejat pentru a furniza o amină care este apoi convertită în compusul amidic 302 prin reacția aminei cu un partener de cuplare acid adecvat 300 (în mod specific acid carboxilic benziltriazol), așa cum este ilustrat în Schema 3.

Exemple reprezentative ale etapelor metodei prezentate în Schema 3 sunt furnizate mai jos în Schema 4.

15



Schema 4

IV. Compus pentru utilizare ca medicament

A. Boli/Tulburări

20

Compușii dezvăluți, precum și combinațiile și/sau compozițiile farmaceutice ale acestora, pot fi utilizați pentru a inhiba o kinază RIP1 prin punerea în contact a kinazei fie *in vivo*, fie *ex vivo*, cu un compus sau compuși din prezenta dezvăluire, sau o compoziție care cuprinde un compus sau compușii din prezenta dezvăluire. Compusul sau compușii dezvăluți sau compozițiile care cuprind un compus sau compuși dezvăluți pot fi de asemenea utilizate pentru a ameliora, trata sau preveni o varietate de boli și/sau tulburări. În concretizări particulare, compusul dezvăluit, combinațiile de compuși dezvăluți sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea stărilor în care inhibarea RIP1 sau o cale care implică RIP1 este utilă terapeutic. În unele realizări, compușii inhibă direct activitatea kinazei RIP1.

25

În anumite realizări, compușii dezvoltăți sunt utili pentru tratarea bolilor autoimune, afecțiunilor inflamatorii, a bolilor cardiovasculare, a tulburărilor nervoase, a tulburărilor neurodegenerative, a tulburărilor alergice, a bolilor respiratorii, a bolilor de rinichi, a cancerelor, a stărilor ischemice, a deficiențelor de eritrocite, a leziunilor pulmonare și cerebrale (de ex. , induse de ischemie-reperfuzie sau

5

cisplatină și/sau accident cerebrovascular) și infecții bacteriene și virale.

În unele exemple de realizare, compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltăți sau

compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utilizate pentru a trata sau preveni bolile alergice, scleroza

laterală amiotrofică (ALS), atrofia musculară spinală, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă,

diabetul zaharat de tip I. , boală inflamatorie intestinală, ciroză biliară, uveită, scleroză multiplă, boala

10

Crohn, colită ulceroasă, pemfigoid bulos, sarcoidoză, psoriazis, miozită autoimună, granulomatoză

Wegener, ihtioză, oftalmiopatie Graves, sau astm.

Compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltăți, sau compozițiile farmaceutice ale

acestora, pot fi, de asemenea, utile pentru tratarea tulburărilor de reglare imună legate de respingerea

măduvei osoase sau de transplant de organ sau boala greșă contra gazdă. Exemple de tulburări

15

inflamatorii și de reglare imună care pot fi tratate cu compuși (sau compoziții farmaceutice sau combinații

ale acestora) includ, dar nu se limitează la, transplantul de organe sau țesuturi, boli greșă contra gazdă

cauzate de transplant, sindroame autoimune inclusiv artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic,

tiroidita Hashimoto, scleroza multiplă, scleroza sistemică, sindromul de raspuns inflamator sistemic,

miastenia gravis, diabetul de tip I, uveita, uveita posteroara, encefalomielita alergica, bolile

20

glomerulonefrice post-infecțioase și autoimune postinfecțioase. ulonefrită, boli inflamatorii și

hiperproliferative ale pielii, psoriazis, dermatită atopică, dermatită de contact, dermatită eczematosă,

dermatită seboreică, lichen plan, pemfigus, pemfigoid bulos, epidermoliza buloasă, urticarie, angioedem,

vasculită, eritema, eritema, alopecinofilitană, apariție cutanată ta, keratoconjunctivită, conjunctivită

primară, uveită asociată cu boala Behcet, keratită, keratită herpetică, cornee conică, distrofie epitelială

25

cornee, leucom corneean, pemfigus ocular, ulcer Mooren, sclerită, alergie Graves, optalmopathy-

syndrome, polli-haidoscorada, alergie gies, boală obstructivă reversibilă a căilor respiratorii, astm

bronșic, astm alergic, astm intrinsec, astm extrinsec, astm de praf, astm cronic sau inveterat, astm bronșic

tardiv și hiperreactivitate a căilor respiratorii, bronșită, ulcere gastrice, leziuni vasculare cauzate de boli

ischemice și boli trombo-intestinale, leziuni ischemie-reperfuzie, boli inflamatorii intestinale, enterocolită

30

necrozantă, leziuni intestinale asociate cu arsuri termice, boli celiace, proctită, gastroenterită eozinofilă,

mastocitoză, boala Crohn, colită ulcerativă, migrenă, rinită, eczemită-sindromică bună, hematiță-

sindromică sindrom uremic, nefropatie diabetica, miozita multiplă, sindrom Guillain-Barre, boala

Meniere, polinevrita, nevrita multiplă, mononevrita, radiculopatie, hipertiroidism, boala Basedow, aplazia

eritrocitara pura, anemie aplazica, anemie hipoplazica, trombocitopatia idiopatica, hemopuriimuna și

35

autoimuna. agranulocitoză, anemie pernicioasă, anemie megaloblastică, aneritroplazie, osteoporoză,

sarcoidoză, fibrom pulmonar, pneumonie interstițială idiopatică, dermatomiozită, leucoderma vulgară,

ihtioză vulgară, sensibilitate fotoalergică, limfom cu celule T cutanate, limfom cutanat cu celule T,

limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu celule T, limfom cutanat cu

celule T, leucodermie, leucodermie, leucodermie. drome, poliarterita nodoasă , miocardoză sau infarct

40

miocardic, sclerodermie (inclusiv sclerodermie sistemică), sindrom antifosfolipidic, granulom Wegener,

sindrom Sjogren, adipoză, fascită eozinofilă, leziuni ale gingiilor, parodontiu, os alveolar, substanța

osseală a masculină a osului prin prevenirea epilării sau asigurarea germinării părului și/sau promovarea

generării și creșterii părului, distrofie musculară, piodermie și sindromul Sezary, boala Addison, leziuni

de ischemie-reperfuzie a organelor care apar la conservare, transplant sau boală ischemică, șoc

45

endotoxine, colită pseudomembranoasă, colită cauzată de medicamente sau radiații, insuficiență renală

acută ischemică, insuficiență renală cronică, toxinoză cauzată de oxigen pulmonar sau de medicamente,

cancer pulmonar, emfizem pulmonar, cataractă, sideroză, retinită pigmentară, degenerescență retiniană,

dezlipire de retină, degenerescență maculară senilă, vitreală cicatrici, arsuri alcaline ale corneei, dermatită

eritem multiformă, dermatită liniară IgA baloasă și dermatită de ciment, gingivita, parodontoză, sepsis,

50

pancreatită, boli cauzate de poluarea mediului, îmbătrânire, carcinogeneză, metastaze de carcinom și

hipobaropatie, boală cauzată de histamină sau leucotrienă-C4 eliberare, boala Behcet, hepatită autoimună,

ciroză biliară primară, colangită sclerozantă, rezecție hepatică parțială, necroză hepatică acută, necroză

cauzată de toxină, hepatită virală, șoc sau anoxie, hepatită cu virus B, hepatită non-A/non-B, ciroză, boală

hepatică alcoolică, inclusiv ciroză alcoolică, steatohepatită alcoolică, steatohepatită nealcoolică (NASH),

55

boli hepatobiliare autoimune, toxicitate pentru acetaminofen, hepatotoxicitate, insuficiență hepatică,

insuficiență hepatică fulminantă, insuficiență hepatică cu debut tardiv, "acută" insuficiență hepatică, boli

cronice ale rinichilor, leziuni/leziuni renale (cauzate, de exemplu, de nefrită, transplant renal, intervenții

chirurgicale, administrare de medicamente nefrottoxice, leziuni renale acute), creșterea efectului

chimioterapeutic, infecție cu citomegalovirus, infecție cu HCMV, SIDA, cancer, demență senilă, boala Parkinson, traumatisme sau infecție bacteriană cronică.

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

5 În anumite variante de realizare, compușii sunt utili pentru tratarea sindromului febril asociat cu enzima de conversie interleukinei-1, sindromului periodic asociat receptorului factorului de necroză tumorală, sindromul deficienței NEMO, deficiența HOIL-1, sindromul de deficiență a complexului de ansamblu linear de ubiquitină, depozitarea lizozomală. boli (de exemplu, boala Gaucher, gangliozidoza GM2, alfa-manozoză, aspartilglucozaminurie, boală de stocare a esterului colesteril, deficiență cronică de hexosaminidază A, cistinoză, boala Danon, boala Fabry, boala Farber, fucozidoză, galactosialidoză, gangliozidoză GM1, mucopolizaharidoză, boala de depozitare a acidului sialic liber infantil, boala juvenilă de hexosaminidază A, deficiență a acidului Krabebedeza A deficiență, leucodistrofie metacromatică, tulburări de mucopolizaharidoze, deficiență multiplă de sulfatază, boala Niemann-Pick, lipofuscinoze ceroid neuronale, boala Pompe, picnodisostoză, boala Sandhoff, boala Schindler, boala de depozitare a acidului sialic, boala Tay-Sach și boala Wolman).

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

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

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

55 Ca un alt exemplu, artrita reumatoidă (RA) are ca rezultat umflarea, durerea, pierderea mișcării și sensibilitatea articulațiilor țintă în întregul corp. RA se caracterizează prin inflamație cronică a sinoviei,

care este dens aglomerată cu limfocite. Membrana sinovială, care are de obicei un strat de celule groase, devine intens celulară și ia o formă similară cu țesutul limfoid, incluzând celule dendritice, celule T-, B și NK, macrofage și grupuri de celule plasmatică. Acest proces, precum și o multitudine de mecanisme imunopatologice, inclusiv formarea de complexe antigen-imunoglobulină, duc în cele din urmă la distrugerea integrității articulației, ducând la deformare, pierderea permanentă a funcției și/sau eroziunea osoasă la sau în apropierea articulației. Compusul dezvoltat, combinațiile de compuși dezvoltate sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utilizate pentru a trata, ameliora sau preveni oricare, mai multe sau toate aceste simptome ale RA. Astfel, în contextul RA, se consideră că compușii oferă beneficii terapeutice atunci când se obține o reducere sau ameliorare a oricăruia dintre simptomele asociate în mod obișnuit cu RA, indiferent dacă tratamentul are ca rezultat un tratament concomitent al RA subiacentă și/sau o reducere a cantității de factor reumatoid circulant ("RF").

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

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

B. Formulări și administrare

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

Compușii activi pot fi formulați în compozițiile farmaceutice în sine, sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic a acestora. De obicei, astfel de săruri sunt mai solubile în soluții apoase decât acizii și bazele libere corespunzătoare, dar se pot forma și săruri având o solubilitate mai mică decât acizii și bazele libere corespunzătoare.

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

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

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

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

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

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

Pentru administrare orală, compozițiile farmaceutice pot lua forma, de exemplu, de pastile, tablete sau capsule preparate prin mijloace convenționale cu excipienți acceptabili farmaceutic, cum ar fi: agenți de legare (de exemplu, amidon de porumb pregelatinizat, polivinilpirolidonă sau hidroxipropil metilceluloză); substanțe de umplutură (de exemplu, lactoză, celuloză microcristalină sau fosfat acid de calciu); lubrifianți (de exemplu, stearat de magneziu, talc sau silice); dezintegranti (de exemplu, amidon

de cartofi sau amidon glicolat de sodiu); și/sau agenți de umectare (de exemplu, laurii sulfat de sodiu). Tabletele pot fi acoperite prin metode bine cunoscute în domeniu cu, de exemplu, zaharuri, filme sau acoperiri enterice.

5 Preparatele lichide pentru administrare orală pot lua forma, de exemplu, de elixiruri, soluții, siropuri sau suspensii, sau pot fi prezentate ca un produs uscat pentru constituire cu apă sau alt vehicul adecvat înainte de utilizare. Astfel de preparate lichide pot fi preparate prin mijloace convenționale cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi: agenți de suspendare (de exemplu, sirop de sorbitol, derivați de celuloză sau grăsimi comestibile hidrogenate); agenți de emulsionare (de exemplu, lecitină sau salcâm); vehicule neapoase (de exemplu, ulei de migdale, esteri uleioși, alcool etilic, cremophore™ sau uleiuri vegetale fracționate); și conservanți (de exemplu, metil sau propil-p-hidroxibenzoați sau acid sorbic).

Preparatele pot conține, de asemenea, săruri tampon, conservanți, agenți de aromatizare, coloranți și îndulcitori, după caz.

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

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

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

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

30 Un exemplu specific de formulare de suspensie apoasă adecvată pentru administrare nazală utilizând dispozitive de pulverizare nazală disponibile comercial include următoarele ingrediente: compus activ (0,520 mg/ml); clorură de benzalconiu (0,10,2 mg/ml); polisorbitat 80 (TWEEN®80; 0,55 mg/ml); carboximetilceluloză sodică sau celuloză microcristalină (115 mg/ml); feniletanol (14 mg/ml); și dextroză (2050 mg/ml). pH-ul suspensiei finale poate fi ajustat în intervalul de la aproximativ pH 5 până la pH 7, cu un pH de aproximativ pH 5,5 fiind tipic.

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

40 Pentru administrare oculară, compusul(ii) activ(i) pot fi formulați ca o soluție, emulsie, suspensie, etc. adecvate pentru administrare la ochi. O varietate de vehicule adecvate pentru administrarea compușilor la ochi sunt cunoscute în domeniu. Exemple specifice nelimitative sunt descrise în brevetul U.S. nr. 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; și 4.738.851.

45 Pentru livrare prelungită, compusul(ii) activ(i) poate fi formulat(i) ca un preparat depozit pentru administrare prin implantare sau injecție intramusculară.

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

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

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

Pachetul sau dispozitivul dozator poate fi însoțit de instrucțiuni de administrare.

5

C. Doze

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

10

15

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

20

Așa cum este cunoscut de specialiștii în domeniu, doza preferată de compuși dezvoltati poate depinde de diverși factori, incluzând vârsta, greutatea, starea generală de sănătate și severitatea stării pacientului sau subiectului care este tratat.

25

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

30

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

35

40

45

50

Dozele eficiente pot fi estimate inițial din teste *in vitro*. De exemplu, o doză inițială pentru utilizare la subiecți poate fi formulată pentru a obține o concentrație în sânge sau ser în circulație a compusului activ care este la sau peste un IC₅₀ sau EC₅₀ al compusului particular măsurat într-un test *in vitro*. Dozele pot fi calculate pentru a atinge astfel de concentrații circulante în sânge sau ser ținând cont de biodisponibilitatea compusului particular. Fingl & Woodbury, „Principii generale.” În: Goodman and Gilman’s The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capitolul 1, paginile 1-46, Pergamon Press, și referințele citate aici, oferă îndrumări suplimentare cu privire la dozele eficiente.

55

În unele exemple de realizare, compușii dezvoltăuți au un EC50 de la mai mare de 0 la 20 μM , cum ar fi de la mai mare de 0 la 10 μM , de la mai mare de 0 la 5 μM , de la mai mare de 0 la 1 μM , de la mai mare de 0 până la 0,5 μM , de la mai mult de 0 la 0,1 μM sau de la mai mare de 0 la 0,05 μM .

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

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

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

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

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

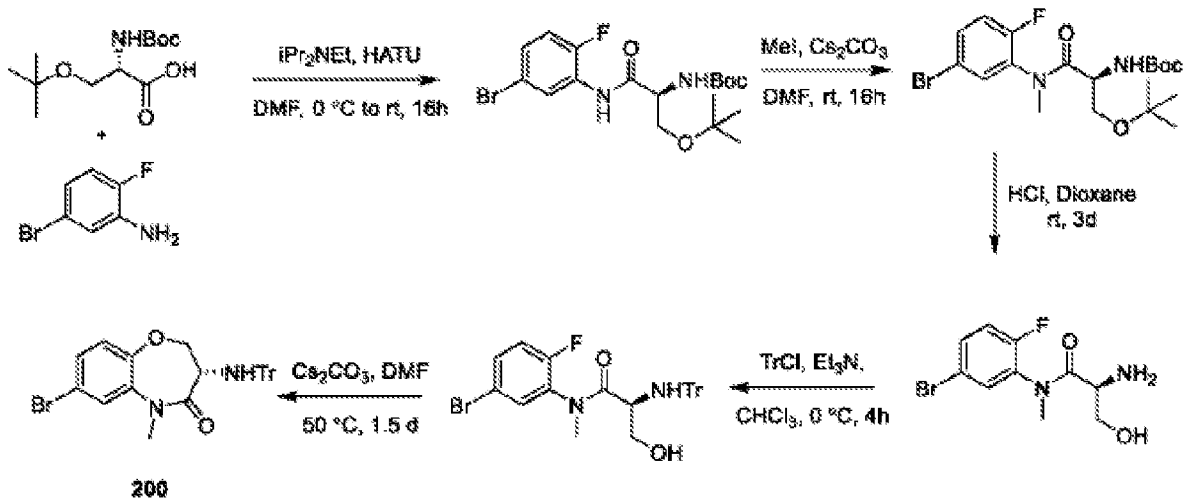
De preferință, compusul dezvoltăuți, combinațiile de compuși dezvoltăuți sau compozițiile farmaceutice ale acestora vor oferi beneficii terapeutice sau profilactice fără a provoca toxicitate substanțială. Toxicitatea compusului dezvoltăuți poate fi determinată utilizând proceduri farmaceutice standard.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

V. Exemple

Exemplul 1

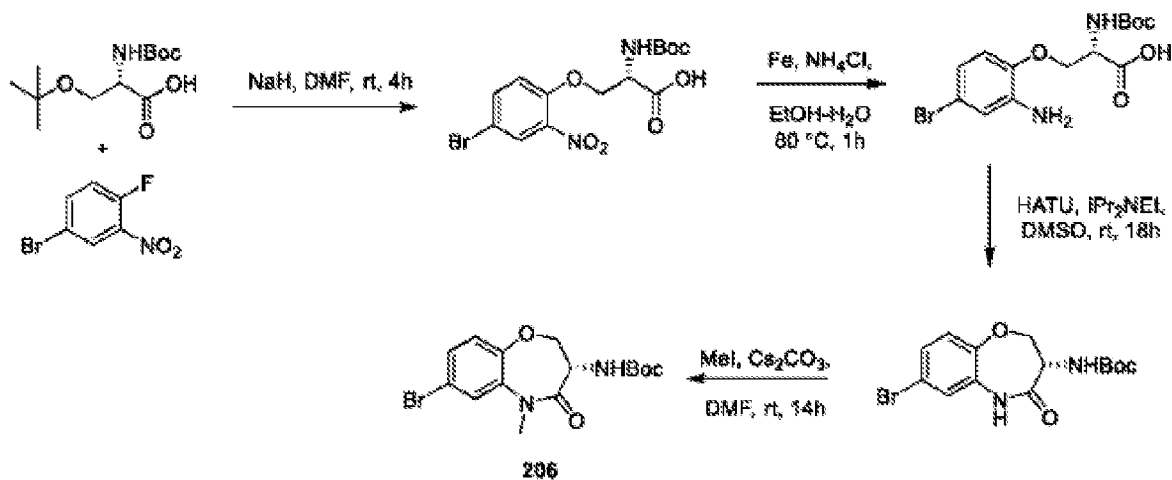
Compușii din prezenta dezvoltare pot fi obținuți utilizând un compus inițial adecvat, cum ar fi compusul **200** sau compusul **206**, ilustrat în schemele de mai sus.

O metodă reprezentativă pentru obținerea compusului 200 este ilustrată în Schema 7A și o metodă reprezentativă pentru obținerea compusului 206 este ilustrată în Schema 7B.



Schema 7A

5

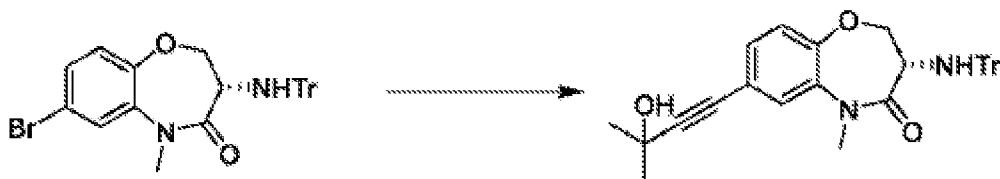


Schema 7B

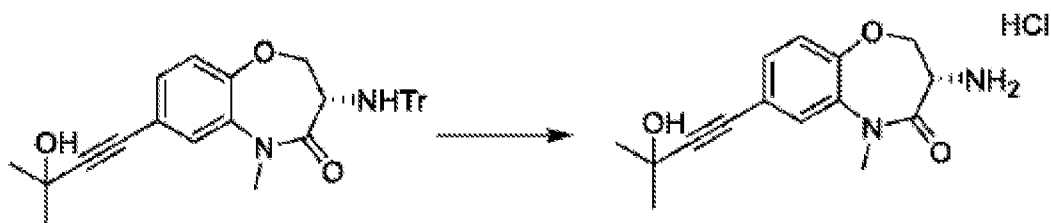
Caracterizarea spectrală pentru 3-(S)-N-tritil-amino-7-bromo-5-metil-4-oxobenzoxazapină (200): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,38 (6H, m, 6H de C (C_6H_5)₃), 7,25-7,15 (10H, m, oxobenzoxazapină H-8, 9H din C(C_6H_5)₃), 7,00 (1 H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapină H-6), 6,91 (1 H, d, J 8,5) Hz, oxobenzoxazapină H-9), 4,50 (1 H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1 H de oxobenzoxazapină H-2), 4,37 (1 H, dd, J 11,5, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapină H-2), 3,53 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapină H-3), 3,30 (1 H, br s, NH), 2,87 (3H, s, NCH_3).

15 Datele de caracterizare și metodele particulare de obținere a compușilor reprezentativi dezvoltării aici sunt furnizate mai jos.

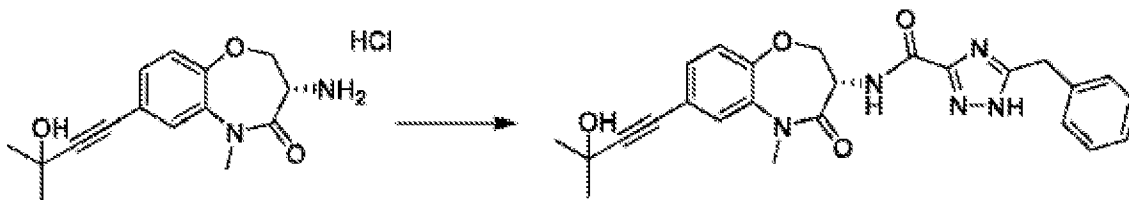
Exemplul 2



Sinteza (S)-7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-3-(tritolamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-onă: un amestec de bromooxazapină (0,210 g, 0,410 mmol, 1,0 echiv.) carbonat de potasiu (0,566 g, 4,101 mmol, 10,0 echiv.) și iodură de cupru (I), 0,0041 g, mmol, 0,1 echiv.) în dimetilformamidă (3,0 mL) au fost degazate prin barbotare de argon timp de cinci minute. 2-Metil-2-hidroxi-3-but-ina (0,052 g, 0,060 mL, 0,615 mmol, 1,5 echiv.) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0,024 g, 0,021 mmol, 0,05 echiv.) au fost adăugate înainte de încălzire și s-a sigilat reacția. se pune la microunde la 120°C timp de 1 oră. Reacția a fost împărțită între EtOAc (80 mL) și apă (80 mL). Straturile organice au fost spălate cu saramură (80 mL), apă (80 mL) și saramură (80 mL), uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă. MPLC (10 →80% EtOAc-hexan) a dat materia primă (0,091 g) și *compusul din titlu* (0,079 g) sub formă de ulei incolor; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,38 (6H, m, 6H C(C₆H₅)₃), 7,24-7,7,14 (9H, m, 9H din C(C₆H₅)₃), 7,13 (1H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinăH-8), 6,96 (1H, d, J 8,0 Hz, oxobenzoxazapinăH-9), 6,95 (1H, d, J 2,5 Hz, oxobenzoxazapină H-6), 4,48 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1H de oxobenzoxazapinăH-2), 4,37, (1H1, dd, J 10,0, 7,5 Hz, 1 H de oxobenzoxazapinăH-2), , 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinăH-2), 3,55 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinăH-3), 2,78 (3H, s, NCH₃), 1,62 (6H, s, C(CH₃)₂); m/z: 555 [M+K]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



Deprotejarea grupării tritol: La o soluție de amină protejată cu tritol (0,079 g, 0,153 g, 1,0 echiv.) în dioxan (2,0 ml) s-a adăugat o soluție de acid clorhidric (0,15 ml dintr-o soluție 4M în dioxan, 0,614 mmol, 4,0 echivalenți). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore înainte de concentrare la sec pentru a obține un solid alb, care a fost utilizat fără purificare; m/z: 275 [M+H]⁺.



Sinteza (S)-5-benzil-N-(7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă (compus 30): La o soluție de clorhidrat de aminooxobenzoxazapină (0,076 mmol, 1,0 echiv.) și acid benziltriazol carboxilic (0,017 g 0,084 mmol, 1,1 echiv.) în dimetilformamidă (1,0 mL) s-a adăugat diizopropilamină (0,025 g, 0,033 mL, 0,190 mmol, 2,5 echiv.) urmată de HATU (0,032 g, 0,084 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore și împărțită între EtOAc-CH₂Cl₂ (5:1, 60 mL) și NaHCO₃ (60 mL). Straturile organice au fost spălate cu saramură (50 mL), apă (50 mL) și saramură (50 mL), uscate (Na₂SO₄) și concentrate sub presiune redusă. MPLC (0-10% MeOH-CH₂Cl₂) a dat *compusul din titlu* ca un solid alb; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (1 H, d, J 7,5 Hz, NH), 7,30-7,22 (7H, m, 7 x ArH), 7,11 (1 H, d, J 9,0 Hz, oxobenzoxazapinăH-9), 5,02 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinăH-3), 4,68 (1 H, dd, J 10,0, 7,5 Hz, oxobenzoxazapinăH-2), 4,28 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Hz, 1H de oxobenzoxazapinăH-2), 4,14 (2H, s, CCH₂C₆H₅), 3,40 (3H, s, NCH₃), 1,63, (6H, s, C(CH₃)₂OH); m/z: 442 [M+H-H₂O]⁺.

Mai jos sunt descrise variante suplimentare de compuși exemplificative. **(S)-5-benzil-3-((7-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)carbamoi)-1,2,4-triazol-1-idă** ¹H RMN (400 MHz, D₆DMSO) δ 7,83 (1H, d, J 8,0 Hz, NH), 7,45 (1 H, d, J 2,0 Hz, oxobenzoxazapinăH-6), 7,25 (1 H, dd, J 8,0, 2,0 Hz, oxobenzoxazapinăH-8), 7,20-7,15 (5H, m, oxobenzoxazapinăH-9, 4H de C₆H₅), 7,09-7,04 (1H, m, 1H de C₆H₅), 5,47 (1H, OH), brs 4,81-4,74 (1H, m, oxobenzoxazapinăH-3), 4,39-4,36 (2H, m, 2H de oxobenzoxazapinăH-2), 3,84 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3,28 (3H, s, NCH₃), 1,44, s, C(CH₃)₂OH); m/z: 442 [M+H]⁺.

Exemplul 3

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

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

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

Componentele enzimei RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, SUA) au fost dezghețate pe gheață. RIPK1 diluat a fost preparat în tampon de reacție kinazei 1X (diluat din tampon de
10 2X) la 31 ng/godeu. A fost preparată o soluție de testare ATP stoc de lucru 166 μM în tampon de reacție kinazei IX (diluat din tampon 2X).

Compușii au fost diluați în serie în DMSO de la 250 uM în diluții de 4 ori apoi diluați 1:5 în tampon de reacție 2X într-o placă cu 96 de godeuri. 1.

Oul de compus diluat a fost adăugat la o placă cu 384 de godeuri în duplicat. S-au adăugat 2 ml
15 de RIPK1 activ diluat pe o placă cu 384 de godeuri (nu adăugați la coloana 1) adăugați 2X tampon rxn la coloana 1. AKT (Anaspec, Fremont, CA, SUA) la 150 nM a fost combinat cu stoc de lucru ATP la volum egal și s-au adăugat 2 ul/godeu pe placa cu 384 de godeuri. Volumul final de reacție a fost de 5,0 μl.

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

Tabelul 1	
Compus	RIPK1 ADP Glo Kinază(IC ₅₀)
I-30	0,0402

Exemplul 4

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

Celulele U937 și L929 au fost obținute din American Type Culture Collection (Manassa, VA, SUA). Ambele celule au fost menținute în fază de creștere logaritmică în mediu RPMI 1640 complet
30 (Sigma, ST Louis, MO, SUA) suplimentat cu 10% ser fetal bovin (Sigma, ST Louis, MO, SUA) la 37°C cu 5% CO₂. Pentru testul de necroptoză, celulele L929 au fost placcate timp de 18 ore în mediu 100 μl/godeu la 10K celule/godeu în plăci Costar cu 96 de godeuri negru cu fund clar (Fisher Scientific, Hampton, NH, SUA); Celulele U937 au fost placcate în ziua testului în mediu 50 μl /godeu care conține 60 uM zVAD-fmk (Lonza, Basel, Elveția) la 50K celule/godeu. Mediul din celulele L929 a fost îndepărtat de
35 pe plăcile cu 96 de godeuri și a fost înlocuit cu 50 uL/godeu mediu nou care conține 40 uM zVAD-fmk.

Fiecare compus din prezenta dezvoltare evaluat în acest exemplu a fost diluat în serie în DMSO de la 2,5 mM în diluții de 4 ori și apoi diluat 1:125 în mediu complet. S-au adăugat apoi 50 uL/godeu 2x din compus la celulele din plăci. Celulele au fost pre-incubate cu compusul timp de 1 oră la 37°C cu 5 % CO₂ și înainte de adăugarea a 10 μl/godeu 11x TNFa (Peprotech, Rocky Hill, NJ, SUA) pentru a da o
40 concentrație finală de 2ng/mL pentru TNFa. Cantitatea relativă de celule de necroptoză a fost determinată prin luminiscentă folosind un luminometru Wallac Victor2 (PerkinElmer, Waltham, MA, SUA) și un test CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Reagent Assay (Promega, Madison, WI, SUA) adăugat conform instrucțiunilor producătorului după 18 ore de stimulare cu TNFa la 37°C cu 5 % CO₂.
45 Rezultatele din acest exemplu sunt rezumate în tabelul 2. Acest exemplu stabilește că exemplele de realizare ale compușilor descriși aici au activitate neașteptat de puternică împotriva RIP1 umană și RIP1 murină, ceea ce permite evaluarea lor în modele de boală de șoarece in vivo. Aceste rezultate sunt utile în determinarea dozelor sigure și eficiente pentru oameni.

Tabelul 2		
Compus	L929-CTG- recovery, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG Recovery, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-30	0,0723	0,0036

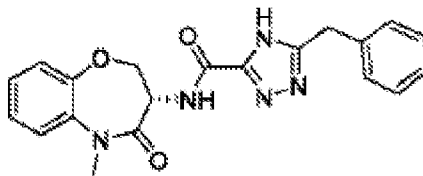
Exemplul 5

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

Șoarecii femele C57BL/6 sunt grupați aleatoriu și cântăriți în ziua -1. În ziua studiului (Ziua 0), șoarecilor li se administrează vehicul sau articol de testat prin gavaj oral. La cincisprezece minute după administrarea orală a agenților de testare, fiecărei șoarece i se administrează o injecție intraperitoneală (IP) de soluție care conține factor uman recombinant de necroză tumorală alfa (TNF-a, 25,0 μg) și zVAD-FMK (200 μg). Temperatura corpului este măsurată la 0 ore (înainte de injecțiile IP) și la fiecare oră cu ajutorul dispozitivului de măsurare a temperaturii cu sondă rectală.

La trei (3) ore după injecțiile IP cu TNF-a și zVAD/FMK, șoarecii sunt eutanasiați prin asfixiere cu CO₂ și sângele este colectat prin puncție cardiacă. Serul și plasma sunt recoltate pentru determinarea nivelurilor de citokine și respectiv de compus. Grupuri separate de șoareci (șoareci satelit) sunt incluse pentru determinarea nivelurilor de compuși în plasmă în momentul administrării de TNFα/zVAD-FMK.

(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4 -triazol-3-carboxamida (WO 2014/125444), având o structură așa cum este ilustrată mai jos, a fost utilizată ca compus comparativ și a fost examinată utilizând un protocol similar descris de WO 2014/125444. Acest compus comparativ a prezentat o inhibare de 93% la o doză de 30 mg/kg conform WO 2014/125444; cu toate acestea, în mâinile inventatorilor, compusul a inhibat doar 70% la 30 mg/kg. În comparație, compusul 1-30 din prezenta dezvăluire a obținut o inhibare mai mare de 85% la o doză de doar 5 mg/kg utilizând protocolul de analiză similar descris mai sus.



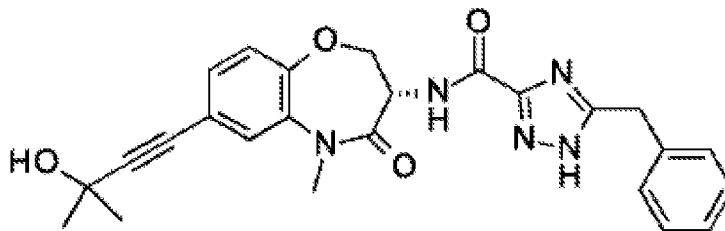
Compus comparativ

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/125444
- WO-A1-2014/125444

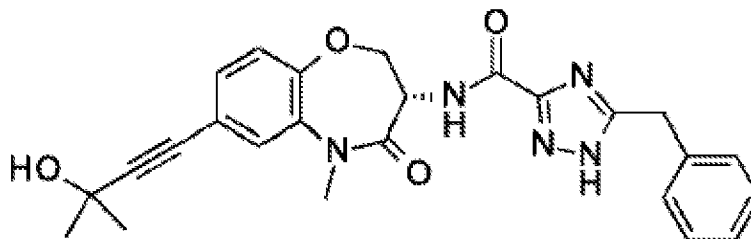
(57) Revendicări:

1. Un compus care:
 - (a) are formula



- sau
- (b) este o sare acceptabilă farmaceutic al acestuia.

2. Compusul conform revendicării 1, care este



3. O compoziție farmaceutică, cuprinzând: (i) un compus așa cum este definit în revendicarea 1 sau 2; și (ii) un excipient, un agent terapeutic, sau o combinație a acestora.

4. Un compus așa cum este definit în revendicarea 1 sau 2 pentru utilizare ca medicament

5. Un compus definit în revendicarea 1 sau 2, sau o compoziție farmaceutică așa cum este definită în revendicarea 3, pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul și/sau prevenirea artritei reumatoide, artritei psoriazice, osteoartritei, lupusului eritematos sistemic, nefritei lupice, spondilitei anchilozante, osteoporozei, sclerozei sistemice, sclerozei multiple, psoriazisului, cum ar fi psoriazis pustular, diabet de tip I, diabet de tip II, boli inflamatorii intestinale, cum ar fi boala Crohn și colită ulcerativă, hiperimunoglobulinemie și sindrom de febră periodică, sindroame periodice asociate criopirinei, sindromul Schnitzler, artrita idiopatică juvenilă sistemică, boala Still cu debut la adult, gută, crize de gută, pseudoguta, sindromul sapho, boala Castleman, sepsis, accident vascular cerebral, ateroscleroza, boala celiaca, deficit de Antagonist al receptorului II-1, boala Alzheimer, boala Huntington sau boala Parkinson.