



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128160** (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

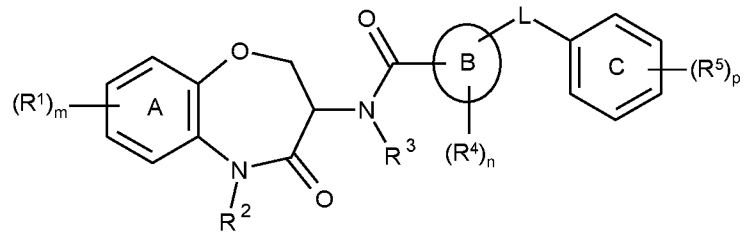
<p>(21) Номер заявки: а 2020 07282</p> <p>(22) Дата подання заявки: 02.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 25.04.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/666,452</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької 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: 24.04.2024, Бюл.№ 17</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/030473, 02.05.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Дарвіш Айгаб (US), Юй Дзясінь (US), Чень Янь (US), Масуда Естебан (US), Тейлор Ванесса (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 WO 2017/136727 A2, 10.08.2017 WO 2016/027253 A1, 25.02.2016 PHILIP A. HARRIS et al. Discovery of a First- in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases// JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 4, 10.02.2017, pages 1247-1261</p>
---	--

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

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук, які інгібують кіназу, такі як сполуки, які 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 інгібування кінази RIP1 *in vivo* або *ex vivo*, а також для лікування або попередження асоційованого з кіназою захворювання або стану, зокрема RIP1-асоційованого захворювання або стану.

UA 128160 C2



Дана заявка заявляє пріоритет за більш ранньою датою подання попередньої заявки на патент США № 62/666452, поданої 3 травня 2018 року, яка у повному обсязі включена в даний документ за допомогою посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

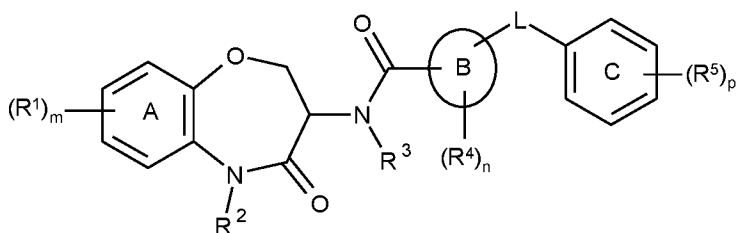
Даний винахід стосується сполук, а також способів одержання та застосування сполук, наприклад, призначених для інгібування протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором ("RIP1"), і для лікування захворювань та/або станів, пов'язаних із RIP1.

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, представленої формулою I,



Формула I,

20

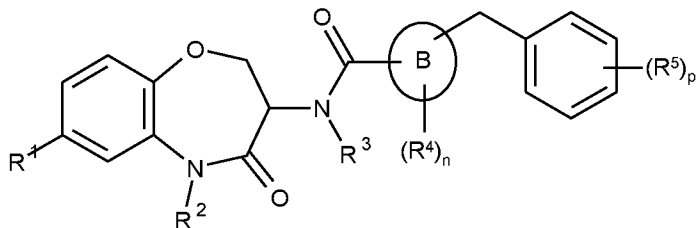
або її фармацевтично прийнятної солі. Фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що сполуки в межах обсягу формули I також включають їхні стереоізомери, N-оксиди, таутомери, гідрати, сольвати, ізопауни та/або проліки на їхній основі.

25

Із посиланням на формулу I кільце B являє собою 5-членний гетероарил; L являє собою C₁₋₁₀ аліфатичний лінкер; R¹ являє собою R^a або R^b, де щонайменше одна R¹ являє собою R^b; кожна з R² і R³ незалежно являє собою R^a; кожна R⁴ і кожна R⁵ незалежно являють собою R^a або R^b; R^a незалежно у кожного випадку являє собою H, D, C₁₋₁₀аліфатичну або C₁₋₁₀циклоаліфатичну групу; R^b незалежно у кожного випадку являє собою галоген або -NR^dR^d, де (i) кожна R^d незалежно являє собою R^a або R^e; або (ii) дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C₃₋₁₀гетероциклічну групу; R^e незалежно у кожного випадку являє собою -OR^a, -NR^a, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆гетероалкіл, C₃₋₆циклоалкіл, або дві групи R^e з'єднані разом з утворенням C₃₋₁₀гетероциклічної групи із групою R^b, з якою зв'язані дві групи R^e; m дорівнює від 1 до 4, наприклад, 1, 2, 3 або 4, при цьому конкретними варіантами здійснення є 1 або 2; n дорівнює 0, 1 або 2; і p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

35

Розкриті сполуки можуть мати структуру, що відповідає наведеній нижче формулі:



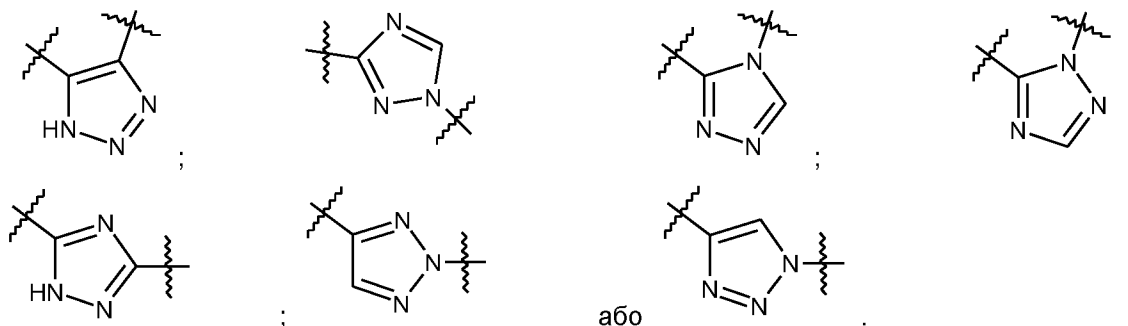
40

У будь-якому або у всіх перелічених вище варіантах здійснення кільце B може мати структуру, що відповідає формулі

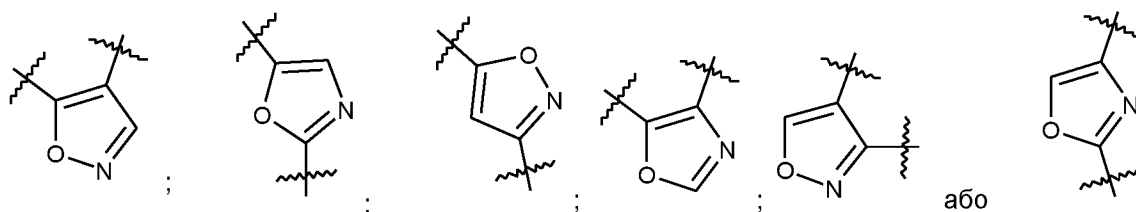


де щонайменше один W являє собою азот, а кожний W, що залишився, незалежно вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH, при цьому конкретні варіанти здійснення кільця В являють собою триазол або оксазол. Придатні ілюстративні триазоли включають будь-які з наступних:

5



Придатні ілюстративні оксазоли включають будь-які з наступних:



10

Певні розкриті сполуки містять групу R⁵, яка являє собою групу R^a, при цьому R^a являє собою C₁-C₄-аліфатичну групу, або яка являє собою групу R^b, при цьому R^b являє собою галоген, R² являє собою R^a, при цьому R^a являє собою C₁-C₄-аліфатичну групу, і R³ являє собою R^a, при цьому R^a являє собою водень.

15

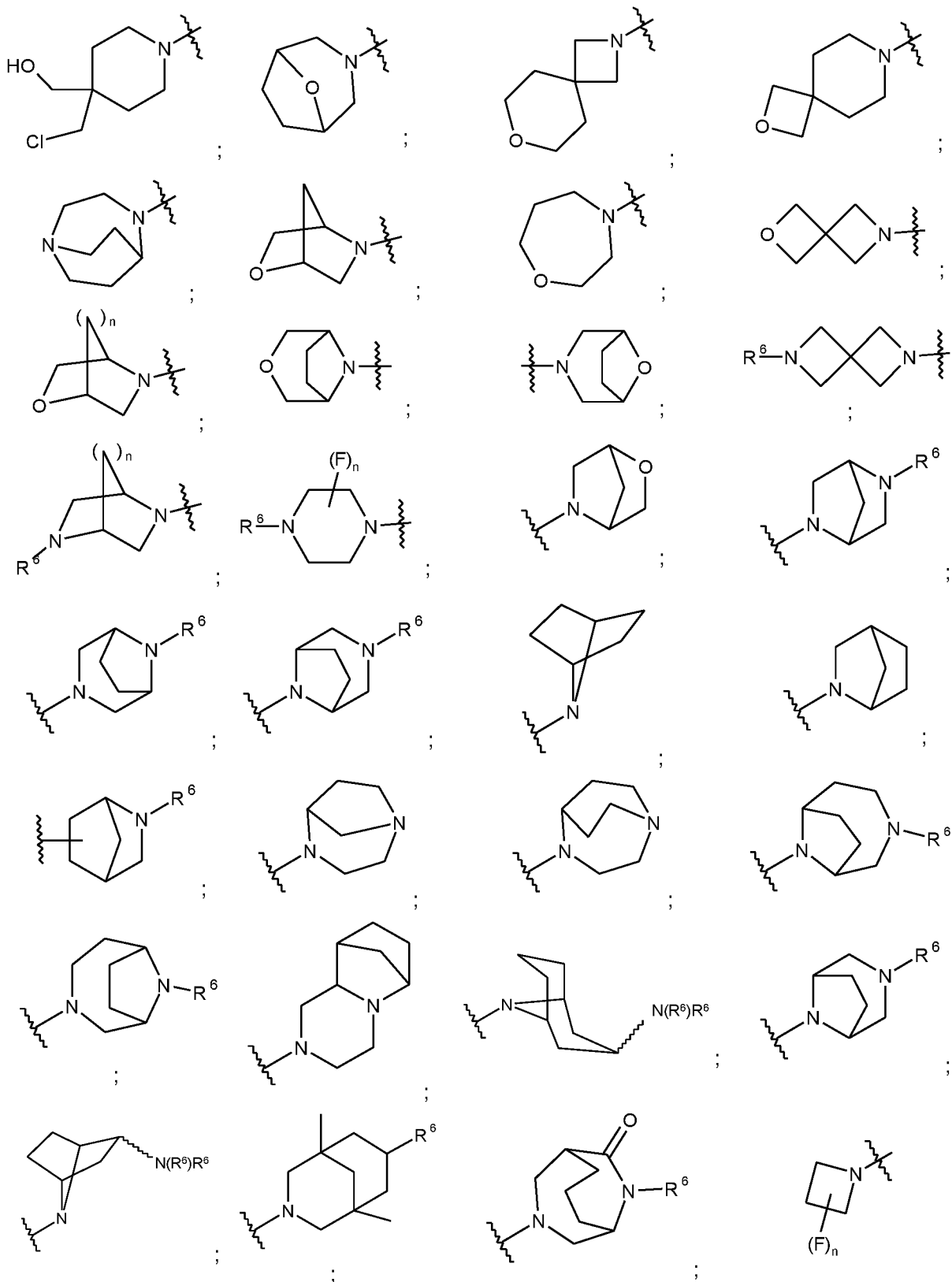
R¹ являє собою R^b, при цьому R^b являє собою -NR^dR^d, де дві групи R^d разом зі зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₁₀гетероциклічну групу. У деяких варіантах здійснення C₃₋₁₀гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^e та/або містить один або декілька додаткових гетероатомів додатково до атома азоту, з яким зв'язані обидві групи R^d у певних варіантах здійснення. У деяких варіантах здійснення C₃₋₁₀гетероциклічна група заміщена двома групами R^e, які з'єднані разом з утворенням C₃₋₁₀гетероциклічної групи, і дана C₃₋₁₀гетероциклічна група разом із групою R^b можуть утворювати спіроциклічну групу або біциклічну групу. Певні розкриті спіроциклічні групи містять щонайменше два кільця, причому кожне кільце має різну кількість атомів у кільці. У деяких варіантах здійснення спіроциклічна група містить щонайменше два кільця, при цьому перше кільце та друге кільце спіроциклічної групи мають різну кількість атомів вуглецю, різну кількість гетероатомів або обидва з них. В інших додаткових варіантах здійснення кожне кільце спіроциклічної групи містить гетероатом у кільці, при цьому кожне кільце спіроциклічної групи може мати відмінний гетероатом у кільці або такий самий гетероатом у кільці, наприклад, щонайменше один атом кисню та щонайменше один атом азоту. У деяких варіантах здійснення спіроциклічна група містить перше кільце, що містить атом азоту, і друге кільце, що містить атом кисню. Спіроциклічна група містить перше кільце, зв'язане з фенільною групою кільця А, при цьому перше кільце містить від 3 до 7 атомів, і друге кільце містить від 3 до 7 атомів. Зазвичай спіроциклічна група містить всього більше ніж 7 атомів у спіроциклічній системі, при цьому в деяких варіантах здійснення наявна спіроциклічна група, яка містить загалом 9 атомів у спіроциклічній системі.

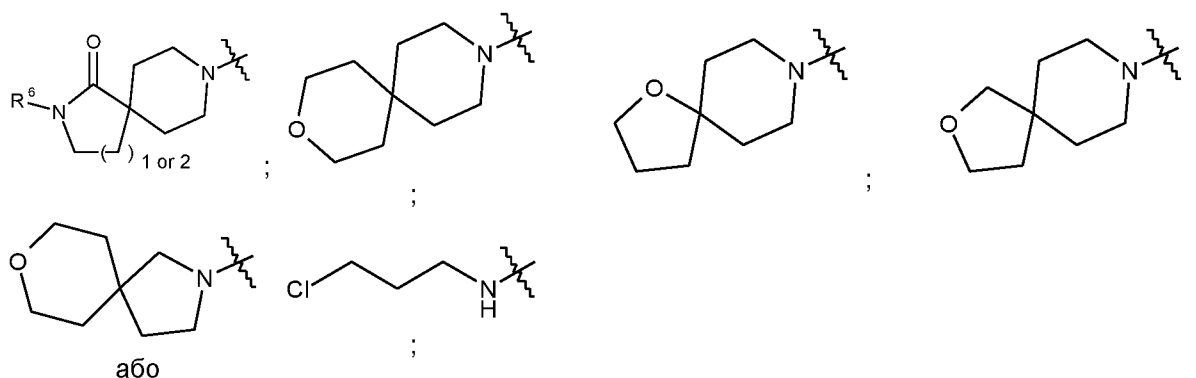
35

C₃₋₁₀гетероциклічна група, утворена двома групами R^e, і C₃₋₁₀гетероциклічна група, утворена двома групами R^d групи R^b, можуть утворювати біциклічну групу, таку як біциклічна група, що містить два або більше гетероатомів у біциклічній групі, таких як азот та/або кисень. Біциклічна група може бути приєднана до фенільної групи кільця А за допомогою атома азоту біциклічної групи. У деяких варіантах здійснення біциклічна група може являти собою конденсовану біциклічну групу або місткову біциклічну групу.

40

У будь-якому або у всіх вищезгаданих варіантах здійснення R¹ вибрана із





де кожний n незалежно являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 4, таке як 0, 1, 2, 3 або 4; R^6 незалежно вибрана із водню; аліфатичної групи, такої як C_{1-10} -аліфатична група; ароматичної групи, такої як C_{5-10} -ароматична група; або гетероаліфатичної групи, такої як C_{1-10} -гетероаліфатична група. Ілюстративні варіанти здійснення сполук розкриті в даному документі і можуть бути вибрані з будь-якої однієї або декількох сполук I-1 - I-27.

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, ізотоп 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, ізотопом 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, ізотопу 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 із залученням протеїнкінази-1, що взаємодіє з рецептором (RIP1), або у нього підозрюється його наявність чи розвиток.

Вищевикладене та інші об'єкти, ознаки та переваги даного винаходу стануть більш очевидні з нижченаведеного докладного опису.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

I. Огляд термінів

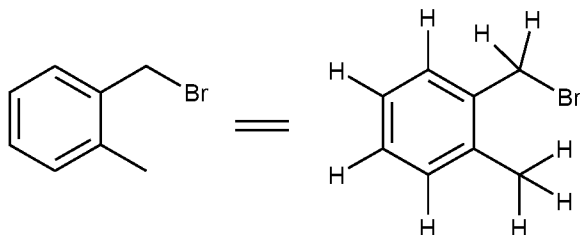
Наступні пояснення термінів та способів наведені для ліпшого опису даного винаходу і для забезпечення фахівцям у даній галузі техніки вказівок щодо практичного здійснення даного винаходу. Форми однини стосуються одного або більше від одного, якщо з контексту явно не випливає інше. Термін "або" стосується 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.

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".

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 лише ілюстративними і не призначені для обмеження.

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.

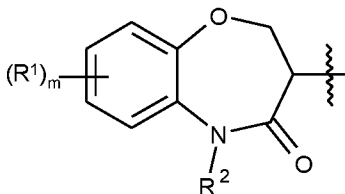


15

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.

20

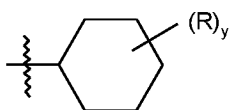
Якщо група R зображена як "плаваюча" у кільцевій системі, як, наприклад, R^1 у групі:



25

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.

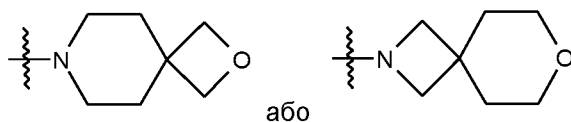
Якщо група R зображена як така, що існує в кільцевій системі, яка містить насичені атоми вуглецю, як, наприклад, у формулі:



30

де в цьому прикладі у може становити більше ніж один, і якщо припустити, що кожний з них замінює 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 ("спіроциклільна" група). Наприклад, як показано нижче, дві R можуть утворювати оксетанове або тетрагідропіранове кільце у спіроциклічній конфігурації з піперидиновим або азетидиновим кільцем, як

40



Використовуваний у даному документі термін "заміщений" стосується всіх наступних модифікаторів у терміні, наприклад, у терміні "заміщений арил-С₁₋₈алкіл" заміщення може бути наявним у частині "С₁₋₈алкіл", частині "арил" або в обох частинах арил-С₁₋₈алкільної групи.

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 вказаних у даному документі груп може бути незаміщеною 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 "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, -R⁶⁰, галоген, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, галогеналкіл, пергалогеналкіл, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂-M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂-M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂-M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ і -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, де R⁶⁰ являє собою С₁₋₁₀-аліфатичну, гетероаліфатичну або циклоаліфатичну групу, зазвичай С₁₋₆-аліфатичну, частіше С₁₋₆алкіл, причому R⁶⁰ необов'язково може бути заміщеною; кожна R⁷⁰ незалежно у кожному випадку являє собою водень або R⁶⁰; кожна R⁸⁰ незалежно у кожному випадку являє собою R⁷⁰, або альтернативно дві групи R⁸⁰, 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 R⁷⁰, таке як H або С₁₋₃алкіл-заміщення; і кожний M⁺ являє собою протиіон із сумарним одиничним позитивним зарядом. Кожний M⁺ незалежно у кожному випадку являє собою, наприклад, іон лужного металу, такий як K⁺, Na⁺, Li⁺; іон амонію, такий як +N(R⁶⁰)₄; протонований іон амінокислоти, такий як іон лізину або іон аргініну; або іон лужноземельного металу, такий як [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} або [Ba²⁺]_{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(R⁸⁰)₂ включає -NH₂, -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, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ 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, -R⁶⁰, галоген, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, пергалогеналкіл, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂-M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂-M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂-M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ та -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, де R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ та M⁺ визначені раніше. У незалежному варіанті здійснення замісники не являють собою -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ 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, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, пергалогеналкіл, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃-M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃-M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰,

$-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 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 $-(\text{арил-1})-(\text{арил-2})-(\text{арил-3})$, 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.

"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 $-C(O)H$, $-C(O)\text{алкіл}$, $-C(O)C_{1-6}\text{алкіл}$, $-C(O)C_{1-6}\text{галогеналкіл}$, $-C(O)\text{циклоалкіл}$, $-C(O)\text{алкеніл}$, $-C(O)\text{циклоалкеніл}$, $-C(O)\text{арил}$, $-C(O)\text{гетероарил}$ або $-C(O)\text{гетероцикліл}$. Конкретні приклади включають $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$ або $-C(O)\text{циклопропіл}$.

"Аліфатична група" стосується групи або фрагмента переважно на основі вуглеводнів. Аліфатичні група або фрагмент можуть являти собою ациклічну, у тому числі алкільну, алкенільну або алкінільну 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).

"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.

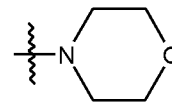
"Алкокси" означає групу $-OR$, де R являє собою заміщену чи незаміщену алкільну або заміщену чи незаміщену циклоалкільну групу. У певних прикладах R являє собою C_{1-6} алкільну групу або C_{3-6} циклоалкільну групу. Метокси ($-OCH_3$) та етокси ($-OCH_2CH_3$) являють собою ілюстративні алкоксигрупи.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

"Алкоксиалкіл" означає групу $-\text{алкіл}-OR$, де R являє собою заміщену чи незаміщену алкільну або заміщену чи незаміщену циклоалкільну групу; $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ являє собою ілюстративну алкоксиалкільну групу.

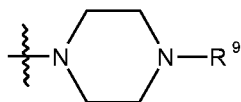
"Алкіл" означає групу залишку насиченого аліфатичного алкану, що містить від 1 до щонайменше 25 (C_{1-25}) атомів вуглецю, частіше від 1 до 10 (C_{1-10}) атомів вуглецю, як, наприклад, від 1 до 6 (C_{1-6}) атомів вуглецю. Алкільний фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним. Даний термін включає як 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 ($-CH_2C(CH_3)_3$).

"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 мтакі, 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



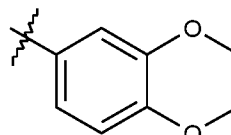
гетероатом, такими як $-O-$ або $-N(R^9)$, як, наприклад, у групах



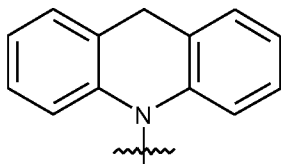
, де R^9 являє собою R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ або $-C(O)N(R^{80})_2$.

"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 циклічну групу 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 група або фрагмент можуть містити лише атоми вуглецю в кільці, наприклад, являти собою арильні групу або фрагмент, 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 групу або фрагмент. 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-тетрагідроіндолін, 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 арилалкільні групи, такі як бензил та фенілетил.

"Карбоксил" означає $-CO_2H$.

"Карбоксамід" означає $-C(O)$ аміно.

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

"Карбоксилат" означає $-C(O)O^-$ або його солі.

"Ціано" означає групу $-CN$.

"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 $-CH_2F$, $-CHF_2$ та $-CF_3$.

"Гетероаліфатичний" означає аліфатичні сполуку або групу, 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.

"Гетероарил" означає ароматичні групу 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 група 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. Якщо не визначено інше, гетероарильні група 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 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 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, тетразоїл, тетрагідроізохіноліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразоліл, піразолідиніл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолініл, оксазолідиніл, триазоліл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazоліл, тiazолініл, тiazолідиніл, ізотiazоліл, хінуклідиніл, ізотiazолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, діазабіциклогептан, дізапан, діазепін,

тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієліл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, діоксафосфоланіл та оксадіазоліл.

"Гідроксил" означає групу -ОН.

"Нітро" означає групу -NO₂.

5 "Фосфат" означає групу -O-P(O)(OR')₂, де кожний -OR' незалежно являє собою -ОН, -О-аліфатичну групу, таку як -О-алкіл або -О-циклоалкіл; -О-ароматичну групу, у тому числі як -О-арил, так і -О-гетероарил, -О-аралкіл; або -OR' являє собою -O-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 ⁺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 [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} або [Ba²⁺]_{0,5}. Фосфонооксиалкіл означає групу -алкілфосфату, таку як, наприклад, -CH₂OP(O)(OH)₂, або його сіль, таку як -CH₂OP(O)(O-Na⁺)₂, і ((діалкоксифосфорил)окси)алкіл означає діалкіловий естер фосфонооксиалкільної групи, такий як, наприклад, -CH₂OP(O)(O-трет-бутил)₂.

15 "Фосфонат" означає групу -P(O)(OR')₂, де кожний -OR' незалежно являє собою -ОН, -О-аліфатичну групу, таку як -О-алкіл або -О-циклоалкіл; -О-ароматичну групу, у тому числі як -О-арил, так і -О-гетероарил, або -О-аралкіл; або -OR' являє собою -O-M⁺, а M⁺ являє собою протиіон з одиничним позитивним зарядом. Кожний M⁺ являє собою позитивно заряджений протиіон 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 [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} або [Ba²⁺]_{0,5}. Фосфоноалкіл означає групу -алкілфосфонату, таку як, наприклад, -CH₂P(O)(OH)₂ або -CH₂P(O)(O-Na⁺)₂, а ((діалкоксифосфорил)алкіл) означає діалкіловий естер фосфоноалкільної групи, такий як, наприклад, -CH₂P(O)(O-трет-бутил)₂.

25 "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 до складу з активним інгредієнтом. 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, змащувальні 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 цукроспирти, 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 А, вітамін Е, вітамін С, 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.

50 "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.

60 "Фармацевтично прийнятний носій" означає наповнювач, який являє собою носій або середовище-носії, 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,

РА, 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-носії. 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 емульгувальні засоби, консерванти, буферні засоби, що регулюють рН, тощо, наприклад, ацетат натрію або сорбітанмонолаурат.

"Фармацевтично прийятна сіль" означає фармацевтично прийнятні солі сполуки, одержані із низки органічних і неорганічних протиіонів, 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, малонова 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 варіантів здійснення, розкритих у даному документі.

"Сульфонамід" означає групу або фрагмент -SO₂аміно або -N(R)сульфоніл, де R являє собою H, аліфатичну, гетероаліфатичну або ароматичну групу (у тому числі як арил, так і гетероарил).

"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 -SO₂H, -SO₂аліфатичну, -SO₂гетероаліфатичну, -SO₂ароматичну групу (у тому числі як -SO₂арил, так і -SO₂гетероарил).

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:

(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, затримування або уповільнення його розвитку;

(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.

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.

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.

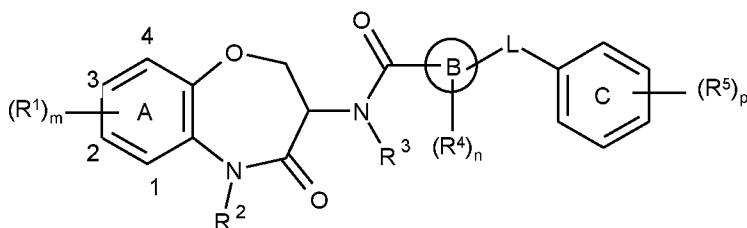
Оскільки різні назви сполук, формули та зображення сполук в описі та формулі винаходу можуть представляти лише одну з можливих таутомерних, конформаційно ізомерних, оптично ізомерних або геометрично ізомерних форм, фахівцю в даній галузі техніки буде зрозуміло, що розкриті сполуки охоплюють будь-які 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, у тому числі суміші енантіомерів та/або стереоізомерів, можуть бути розділені для одержання кожного окремого енантіомера та/або стереоізомеру із застосуванням методик, відомих фахівцям у даній галузі техніки, 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.

У будь-якому з варіантів здійснення будь-який або всі атоми водню, що знаходяться у сполучі 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 мати структуру, яка відповідає формулі I,



Формула I,

або відповідної до неї фармацевтично прийнятної солі. 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.

Із посиланням на формулу I:

кільце B являє собою 5-членний гетероарил;

L являє собою C_{1-10} -аліфатичний лінкер;

R^1 являє собою R^a або R^b , де щонайменше одна R^1 являє собою R^b ;

кожна з R^2 та R^3 незалежно являє собою R^a ;

кожна R^4 та кожна R^5 незалежно являють собою R^a або R^b ;

R^a незалежно у кожному випадку являє собою H або D (за винятком варіантів здійснення, де L та/або R^1 являє собою R^a), C_{1-10} -аліфатичну групу або C_{1-10} -циклоаліфатичну групу;

R^b незалежно у кожному випадку являє собою галоген або $-NR^dR^d$, де (i) кожна R^d незалежно являє собою R^a або R^e ; або (ii) дві групи R^d разом зі зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C_{3-10} гетероциклічну групу, при цьому деякі варіанти здійснення передбачають C_{3-10} гетероциклічну групу, яка заміщена однією або декількома групами R^e та/або R^g , та/або яка містить один або декілька додаткових гетероатомів додатково до атома азоту, з яким зв'язані обидві групи R^d ;

R^e незалежно у кожному випадку являє собою $-OR^a$, $-NR^a$, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} гетероалкіл, C_{3-6} циклоалкіл, або дві групи R^e з'єднані разом з утворенням C_{3-10} гетероциклічної групи із групою R^b , з якою зв'язані дві групи R^e , і в деяких варіантах здійснення C_{3-10} гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^g ;

R^g являє собою галоген, C_{1-10} -аліфатично- C_{5-10} -ароматичну групу або $=O$;

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; i

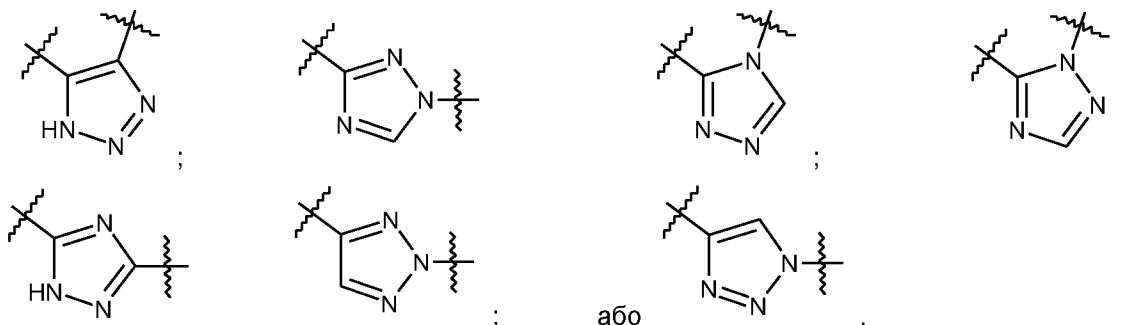
r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

5 У конкретних варіантах здійснення формули I 5-членна гетероарильна група може мати

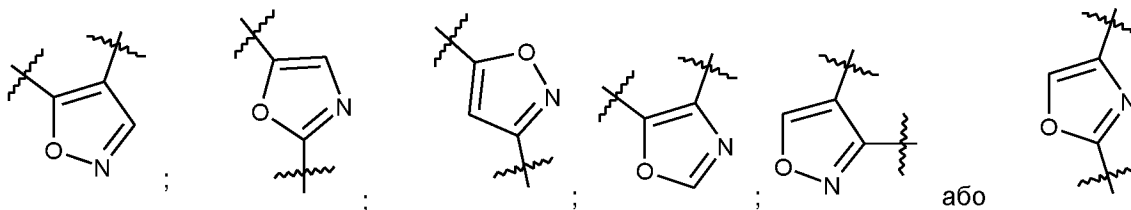


структуру, яка відповідає формулі W_5 , де щонайменше один W являє собою азот, а кожний W, що залишився, незалежно вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH. У деяких варіантах здійснення 5-членна гетероарильна група являє собою триазол або оксазол. Ілюстративні триазоли включають будь-які з наступних:

10

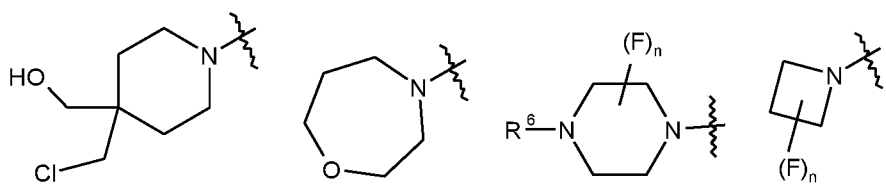


Ілюстративні оксазоли включають будь-які з наступних:



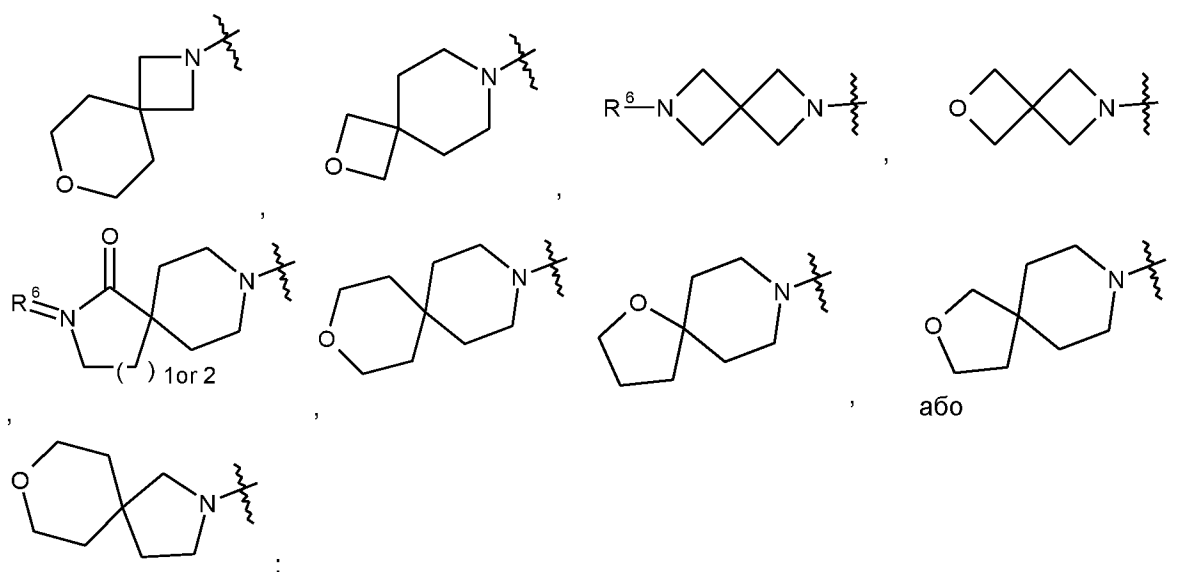
15 У конкретних варіантах здійснення формули I L являє собою C₁₋₁₀-аліфатичний лінкер, такий як C₁-C₄алкіленовий лінкер (наприклад, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- або -CH₂CH₂CH₂CH₂-). У деяких варіантах здійснення L являє собою -CH₂-.

R¹ може бути розміщена при будь-якому(-их) додатному(-их) атомі(-ах) вуглецю фенільного кільця A, проілюстрованого у формулі I, наприклад, у положенні 1, 2, 3 або 4. У деяких варіантах здійснення одна R¹ являє собою R^a, при цьому R^a являє собою C₁-C₁₀алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл або децил), а друга R¹ являє собою R^b, при цьому R^b являє собою галоген (наприклад, Br, F, I або Cl) або -NR^dR^d, де дві групи R^d разом зі зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₄₋₉гетероциклічну групу. У деяких варіантах здійснення C₄₋₉гетероциклічна група заміщена однією або декількома групами R^e та/або містить один або декілька додаткових гетероатомів додатково до атома азоту, з яким зв'язані обидві групи R^d. Деякі варіанти здійснення сполуки передбачають щонайменше одну групу R¹, яка являє собою групу R^b, при цьому R^b являє собою -NR^dR^d, де (i) кожна R^d незалежно являє собою R^a або R^e; або (ii) дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C₄₋₉гетероциклічну групу. У деяких варіантах здійснення R^b являє собою -NR^dR^d, де одна R^d являє собою R^a, при цьому R^a являє собою H, а інша R^d являє собою R^e, при цьому R^e являє собою C₁₋₆галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група містить 1 або 2 гетероатоми (включаючи атом азоту R^b). Певні гетероциклічні групи містять атом азоту групи R^b, а також або атом кисню, або додатковий атом азоту. Гетероциклічні групи в деяких варіантах здійснення сполук зв'язані з фенільним кільцем A формули I за допомогою атома азоту групи R^b. У деяких варіантах здійснення гетероциклічна група заміщена двома групами R^e, де R^e незалежно у кожному випадку являє собою C₁₋₆галогеналкіл (наприклад, -CH₂Cl) або C₁₋₆гетероалкіл (наприклад, CH₂OH). Гетероциклічні групи являють собою 6-членні або 7-членні гетероциклічні групи. В ілюстративних варіантах здійснення гетероциклічна група являє собою



5 де кожний n незалежно являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 4, таке як 0, 1, 2, 3 або 4; і R⁶ вибрана із водню; аліфатичної групи, такої як C₁₋₁₀-аліфатична група; ароматичної групи, такої як C₅₋₁₀-ароматична група; або гетероаліфатичної групи, такої як C₁₋₁₀-гетероаліфатична група.

10 У деяких варіантах здійснення R¹ являє собою R^b, при цьому R^b являє собою -NR^dR^d, і обидві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C₄₋₉гетероциклічну групу, заміщену щонайменше двома групами R^e, при цьому дві групи R^e з'єднані разом з утворенням C₃₋₁₀гетероциклічної групи з групою R^b, до якої вони приєднані. У таких варіантах здійснення дві групи R^e можуть бути з'єднані разом з утворенням у такий спосіб біциклічної групи або
15 спіроциклічної групи (де одне кільце біциклічної групи або спіроциклічної групи забезпечується групою R^b, а інше кільце біциклічної групи або спіроциклічної групи забезпечується двома групами R^e). У варіантах здійснення, що передбачають спіроциклічну групу, кожне кільце спіроциклічної групи може мати однакову кількість атомів або різну кількість атомів. У конкретних варіантах здійснення спіроциклічна група містить щонайменше два кільця, при цьому перше кільце та друге кільце спіроциклічної групи мають різну кількість атомів вуглецю, різну кількість гетероатомів або обидва з них. У деяких варіантах здійснення два кільця
20 спіроциклічної групи містять однакову кількість атомів вуглецю, однакову кількість гетероатомів або обидва з них. У деяких варіантах здійснення кожне кільце спіроциклічної групи містить гетероатом у кільці, причому гетероатом може бути однаковим у кожному кільці, або кожне кільце спіроциклічної групи може містити відмінний гетероатом у кільці. Спіроциклічна група може містити перше кільце, зв'язане з атомом вуглецю фенільної групи кільця А, при цьому перше кільце містить від 3 до 7 атомів, а друге кільце містить від 3 до 7 атомів. У деяких
25 варіантах здійснення спіроциклічна група містить щонайменше один атом кисню додатково до атома азоту групи R^b. Спіроциклічна група може містити всього більше ніж 7 атомів у спіроциклічній системі, причому конкретні варіанти здійснення передбачають всього 9 атомів у спіроциклічній системі. В ілюстративних варіантах здійснення R^b разом із двома групами R^e може утворювати наступні спіроцикли:

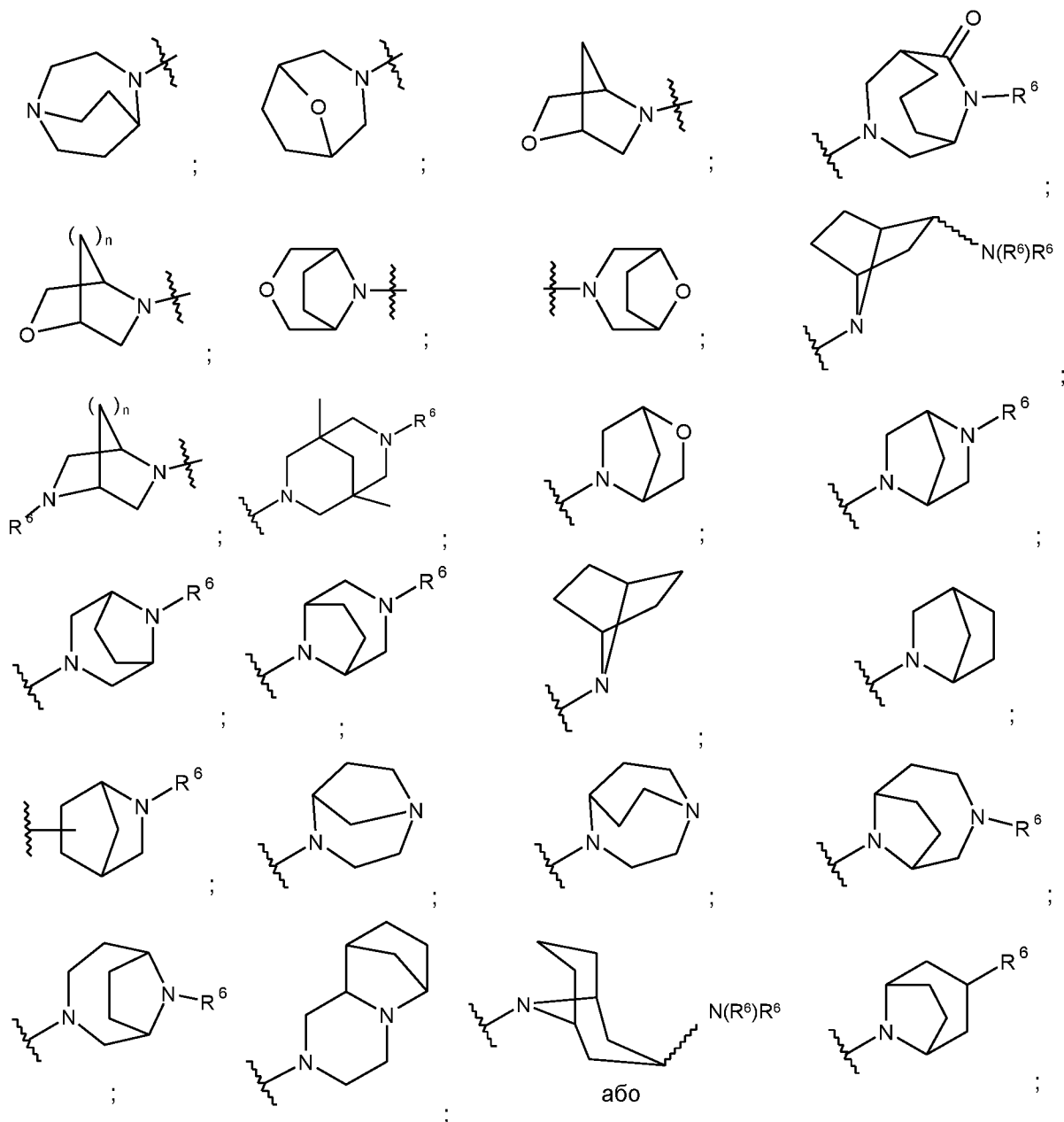


де R⁶ вибрана із водню; аліфатичної групи, такої як C₁₋₁₀-аліфатична група; ароматичної групи, такої як C₅₋₁₀-ароматична група; або гетероаліфатичної групи, такої як C₁₋₁₀-гетероаліфатична група.

Біциклічна група може бути утворена групою R^b і двома приєднаними до неї групами R^e.

Біциклічна група може передбачати два або більше гетероатомів у біциклічній групі. У таких варіантах здійснення два або більше гетероатомів являють собою азот та/або кисень. У деяких варіантах здійснення біциклічна група приєднана до атома вуглецю фенільної групи кільця А, проілюстрованої в загальних формулах, представлених у даному документі, за допомогою атома азоту групи R^b , якщо R^b являє собою $-NR^dR^d$. Біциклічна група може являти собою будь-яку біциклічну групу, у тому числі конденсовані біциклічні групи та місткові біциклічні групи, але для деяких ілюстративних варіантів здійснення біциклічна група являє собою біцикл 2.2.1, біцикл 3.2.1 або біцикл 3.2.2. В ілюстративних варіантах здійснення, якщо R^b разом із двома групами R^e утворюють біциклічну групу, то біцикл може являти собою

10



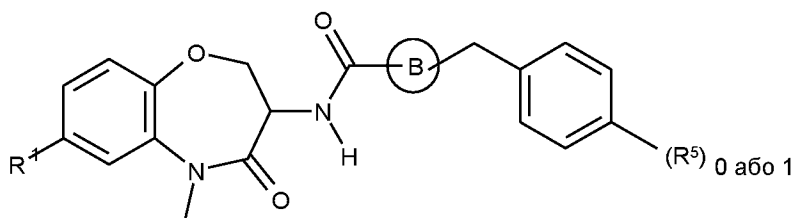
де кожний n незалежно являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 4, таке як 0, 1, 2, 3 або 4; і R^6 незалежно вибрана із водню; аліфатичної групи, такої як C_{1-10} -аліфатична група; ароматичної групи, такої як C_{5-10} -ароматична група; або гетероаліфатичної групи, такої як C_{1-10} -гетероаліфатична група.

У деяких варіантах здійснення кожна з R^2 та R^3 незалежно являє собою R^a , де R^a являє собою водень, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. У конкретних варіантах здійснення кожна з R^2 та R^3 незалежно являє собою водень або метил. В ілюстративних варіантах здійснення R^2 являє собою метил, і R^3 являє собою водень.

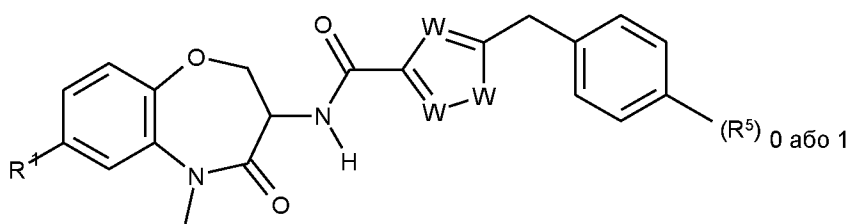
У деяких варіантах здійснення кожна R^4 незалежно та/або кожна R^5 незалежно являють собою R^a або R^b , при цьому R^a незалежно у кожному випадку являє собою алкіл, алкеніл або алкініл, і при цьому R^b являє собою хлор, бром, йод або фтор. У конкретних варіантах здійснення кожна R^4 та/або кожна R^5 незалежно являють собою нижчий алкіл або фтор.

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

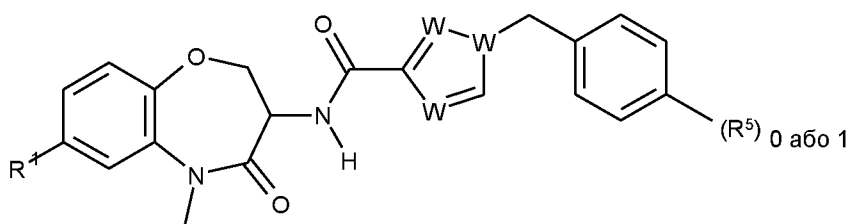
Сполуки формули I також можуть мати структури, що відповідають будь-якій одній або декільком із формул II і IIA - IIC.



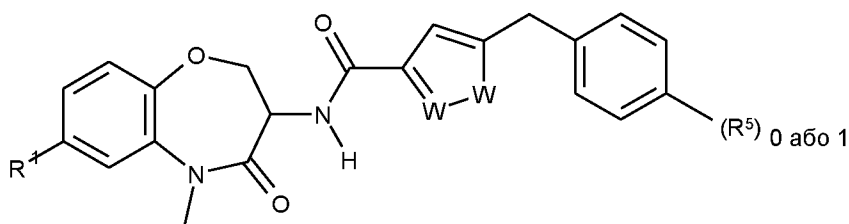
Формула II



Формула IIA



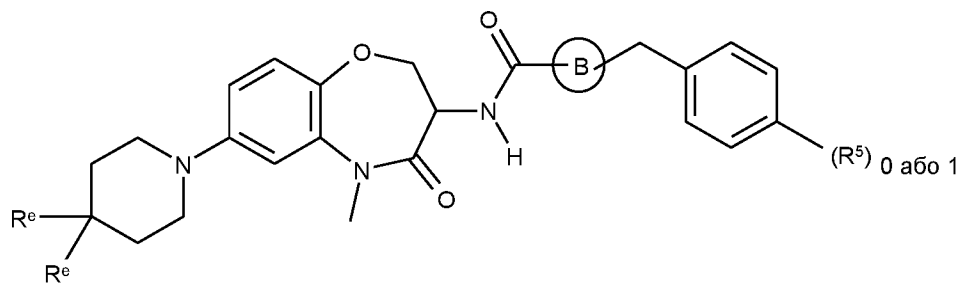
Формула IIB



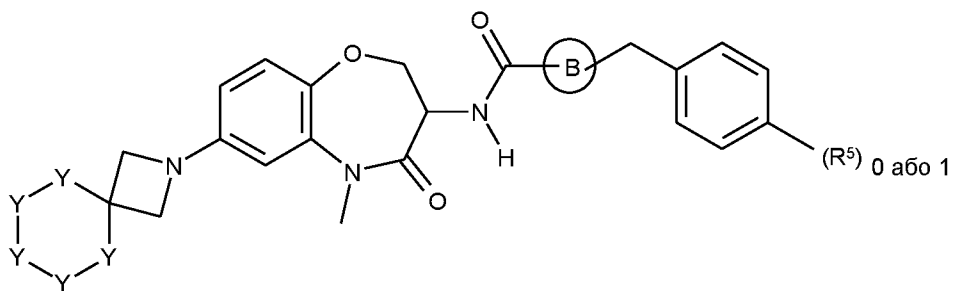
Формула IIC

Із посиланням на формули II і IIA - IIC, кожна з R^1 та R^5 є такими, як указано вище для формули I. У конкретних варіантах здійснення R^1 являє собою R^b , при цьому R^b являє собою - NR^dR^d , і при цьому дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють гетероциклічну групу, заміщену двома групами R^e , при цьому групи R^e незалежно у кожному випадку являють собою C_{1-6} галогеналкіл або C_{1-6} гетероалкіл, або дві групи R^e з'єднані разом з утворенням C_{3-10} гетероциклічної групи з групою R^b , з якою зв'язані дві групи R^e . У деяких варіантах здійснення дві групи R^e являють собою біциклічну групу або спіроциклічну групу. У конкретних варіантах здійснення R^5 присутня і являє собою фтор. В інших конкретних варіантах здійснення R^5 відсутня. Із посиланням на формули IIA - IIC, кожний W незалежно являє собою азот або кисень.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I також можуть мати структури, що відповідають будь-якій одній або декільком із формули III, де R^1 являє собою гетероциклічну групу; із формул IVA або IVB, де R^1 являє собою гетероциклічну групу та додатково являє собою спіроциклічну групу; або із формул VA, VB або VC, де R^1 являє собою гетероциклічну групу та додатково являє собою біциклічну групу.

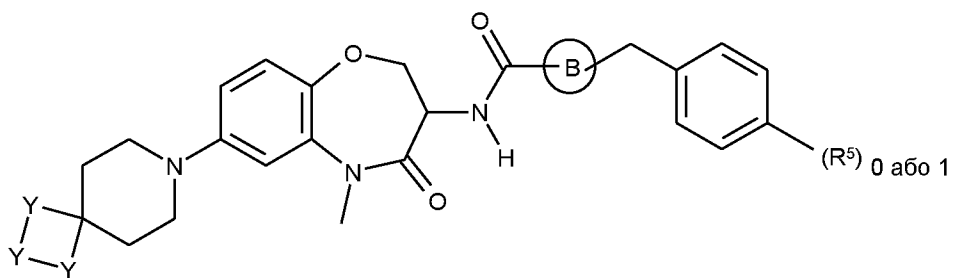


Формула III

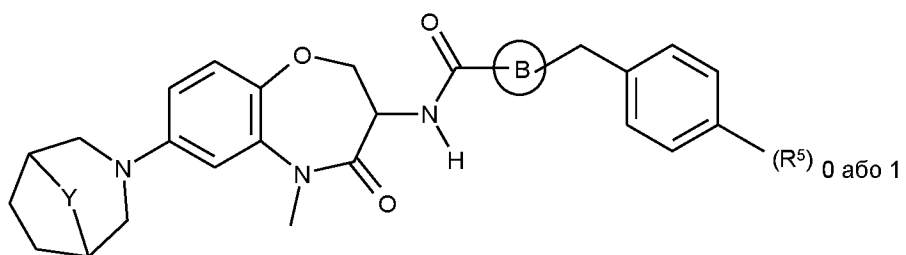


Формула IVA

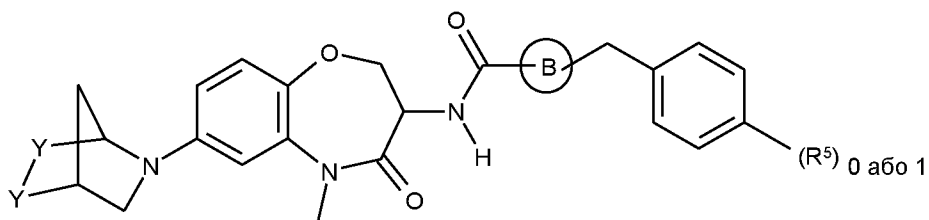
5



Формула IVB

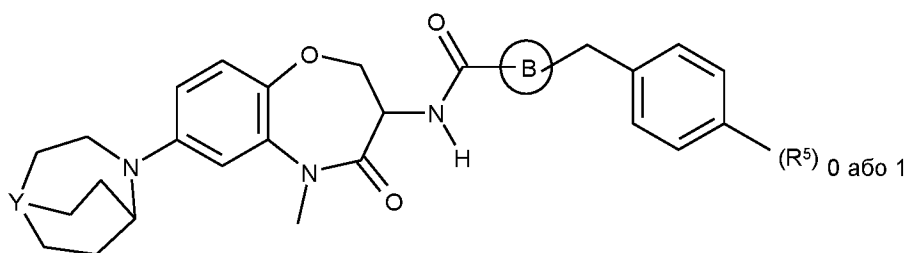


Формула VA



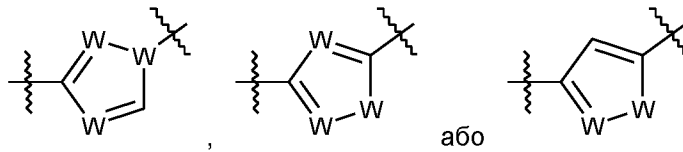
Формула VB

10

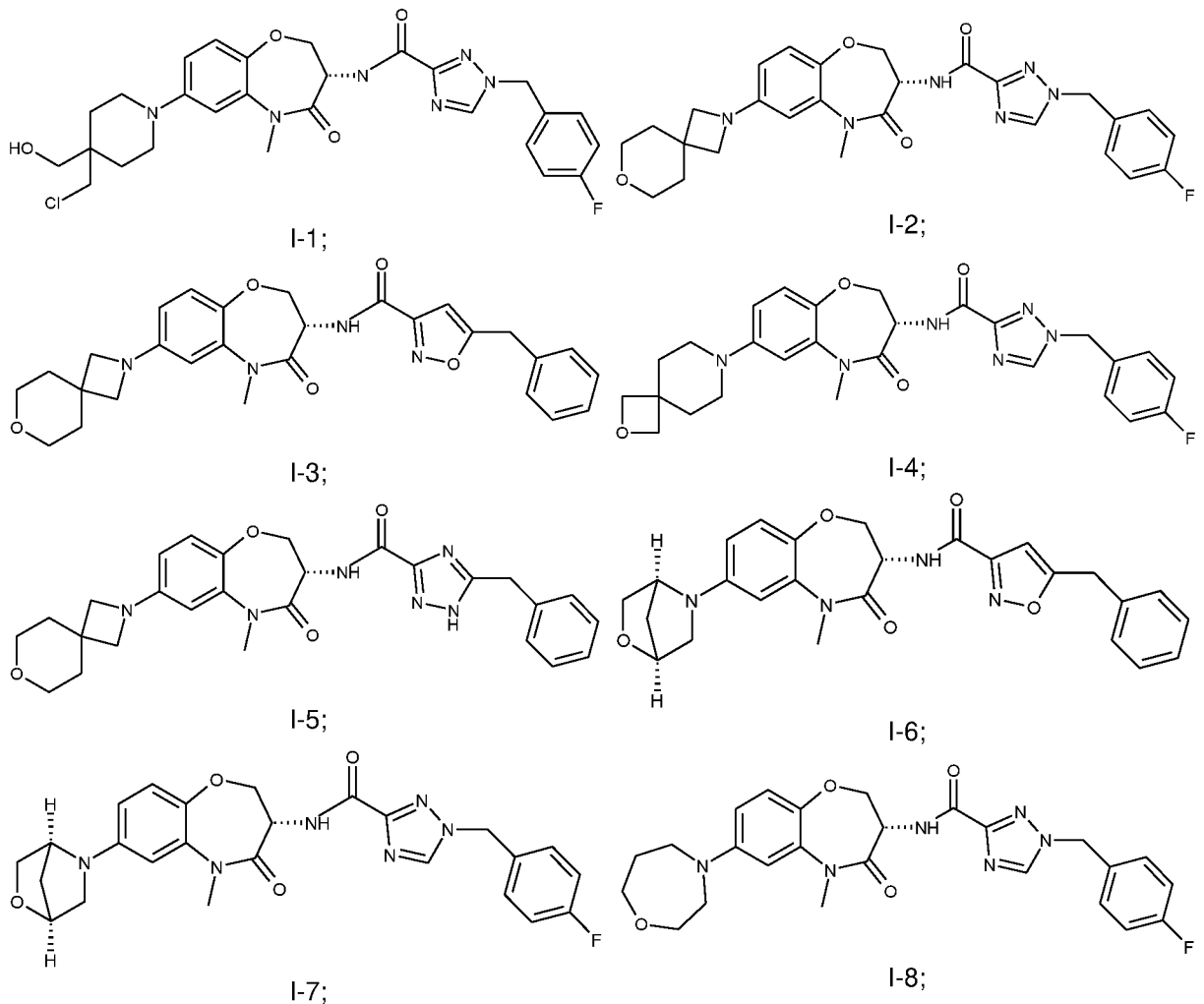


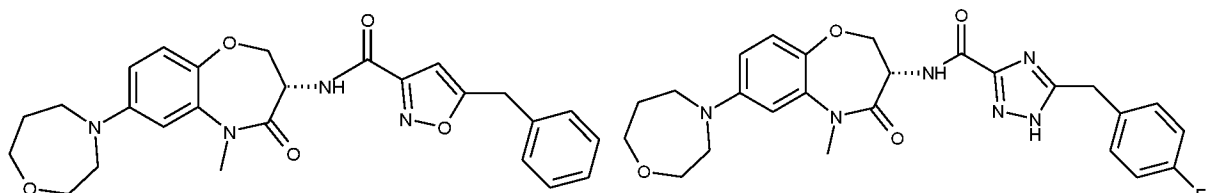
Формула VC

Із посиланням на формулу III, кожна R^e незалежно у кожному випадку являє собою C₁₋₆галогеналкіл (наприклад, алкіл-Cl, алкіл-Br, алкіл-F або алкіл-I) або C₁₋₆гетероалкіл (наприклад, алкіл-OH). У конкретних варіантах здійснення формули III одна R^e являє собою -CH₂OH, а інша R^e являє собою -CH₂Cl. Із посиланням на формули IVA та IVB кожний Y незалежно являє собою азот, кисень або -C(R^f)₂-, де кожна R^f незалежно у кожному випадку являє собою водень або C₁₋₆алкіл, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. У конкретних варіантах здійснення формул IVA, IVB, VA та VB щонайменше один Y являє собою кисень, а всі інші змінні Y являють собою -CH₂-. У конкретних варіантах здійснення формул IVA, IVB, VA та VB щонайменше один Y являє собою кисень, наприклад, щонайменше один Y являє собою кисень, а всі інші змінні Y являють собою -CH₂-. У конкретних варіантах здійснення формули VC Y являє собою азот або -CR^f-, де R^f являє собою водень або аліфатичну групу, зокрема C₁₋₆алкіл, наприклад, метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил. У конкретних варіантах здійснення формули VC X являє собою азот, і Y являє собою азот. Із посиланням на будь-яку одну з формул III, IVA, IVB та VA - VC, кільце B являє собою



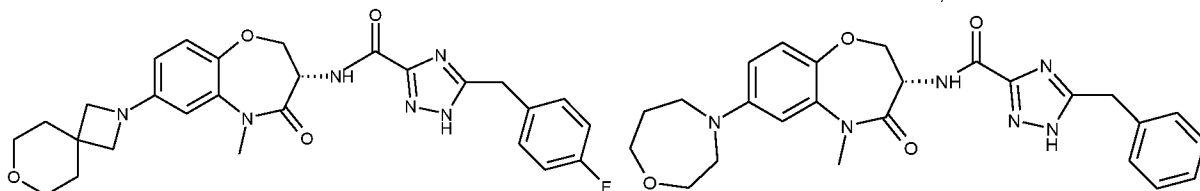
Певні розкриті ілюстративні сполуки, що знаходяться в межах обсягу однієї або декількох із формул I, II, IIA-III, III, IVA, IVB або VA - VC, включають:





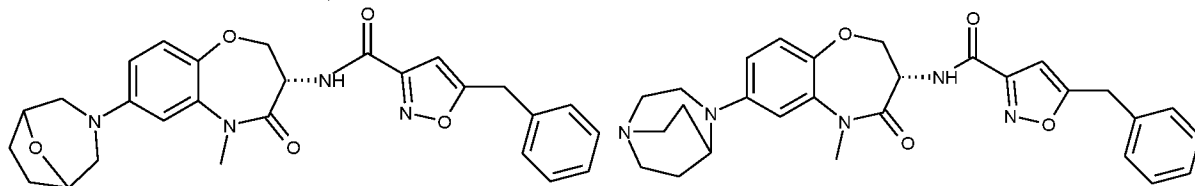
I-9;

I-10;



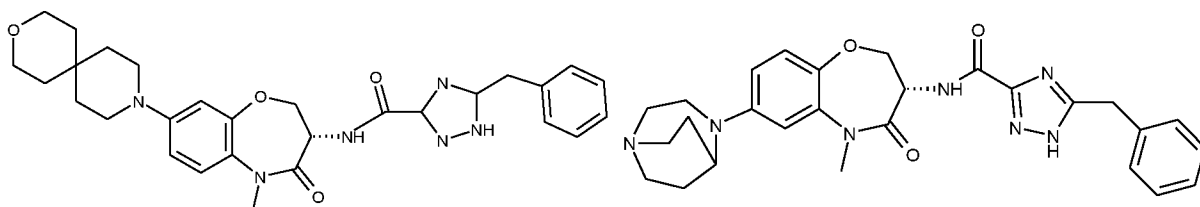
I-11;

I-12;



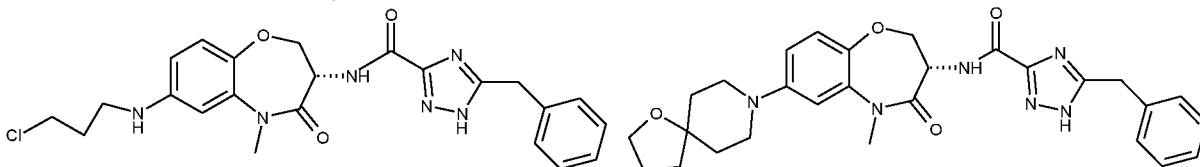
I-13;

I-14;



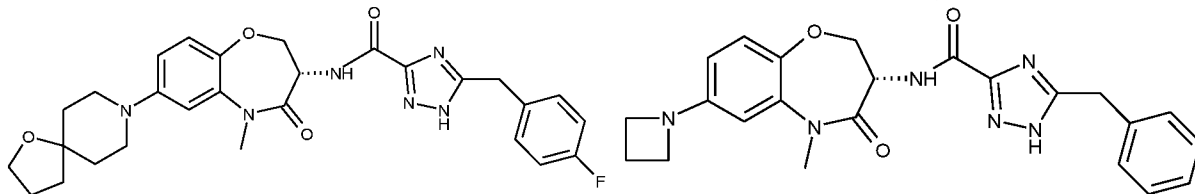
I-15;

I-16;



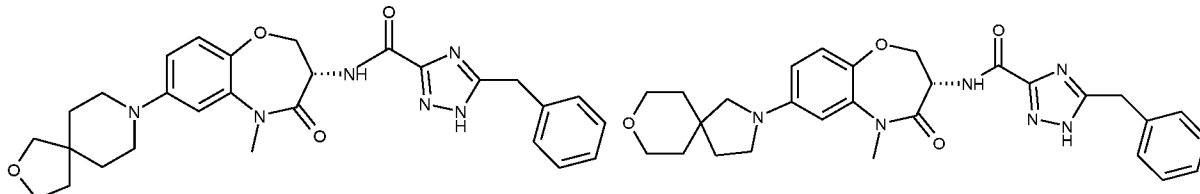
I-17;

I-18;



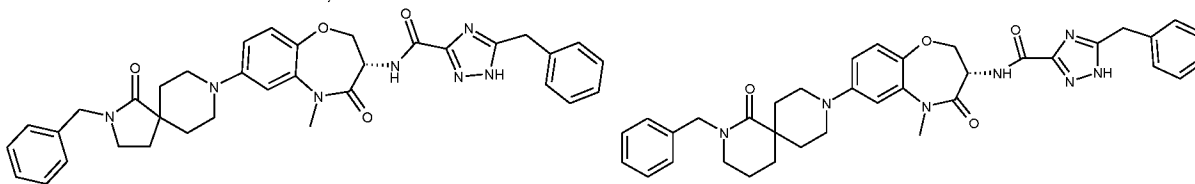
I-19;

I-20;



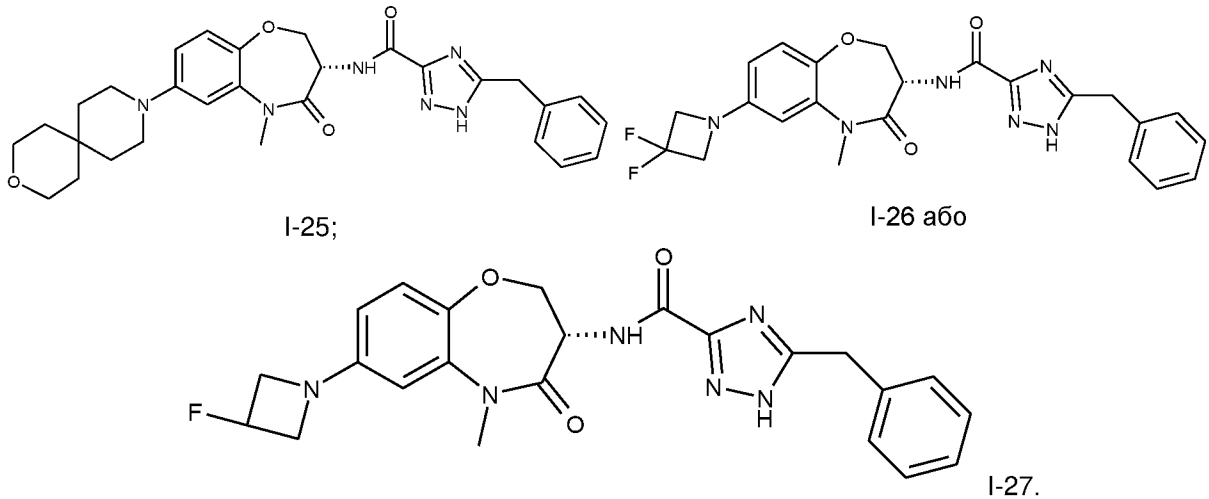
I-21;

I-22;



I-23;

I-24;

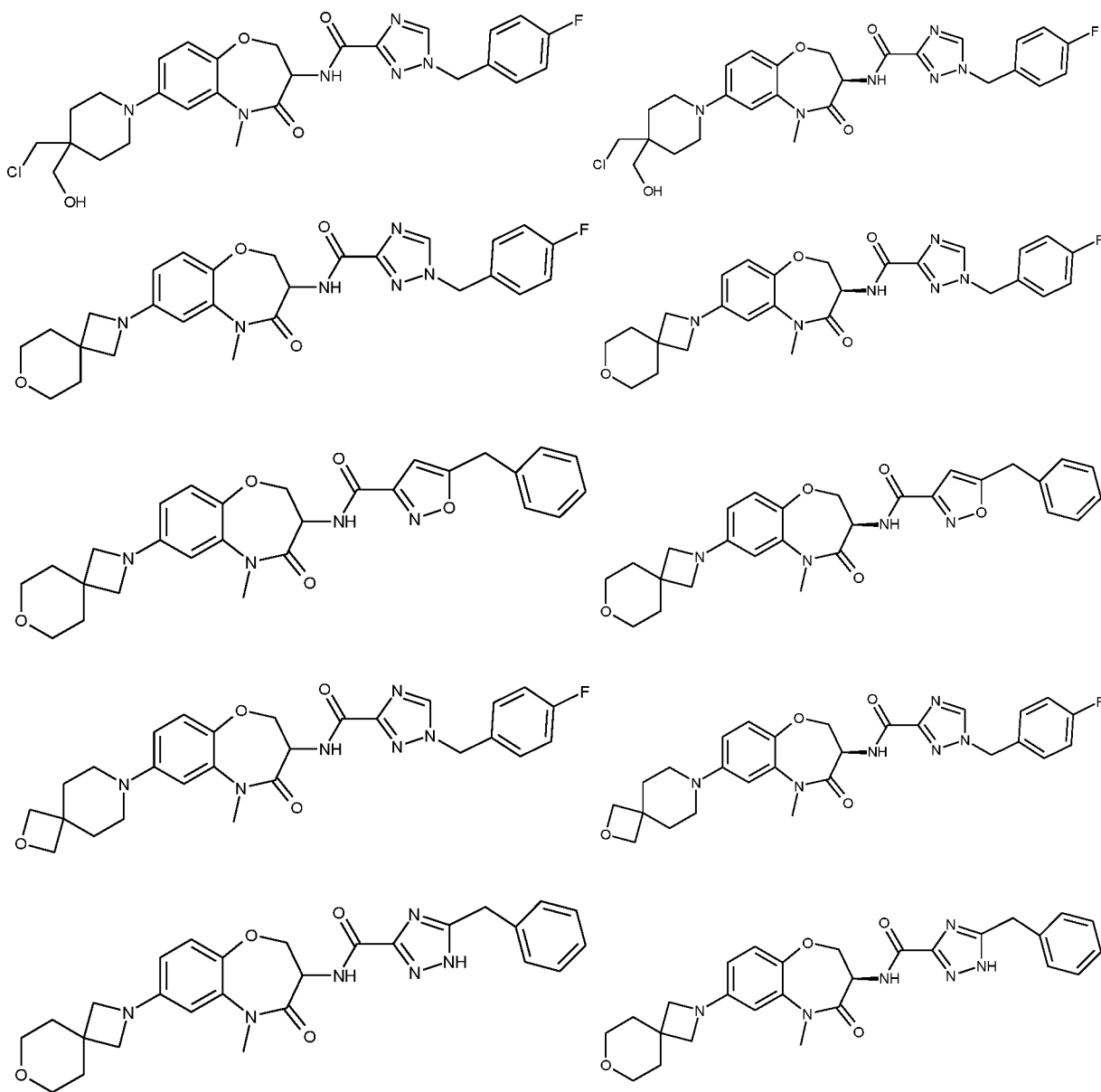


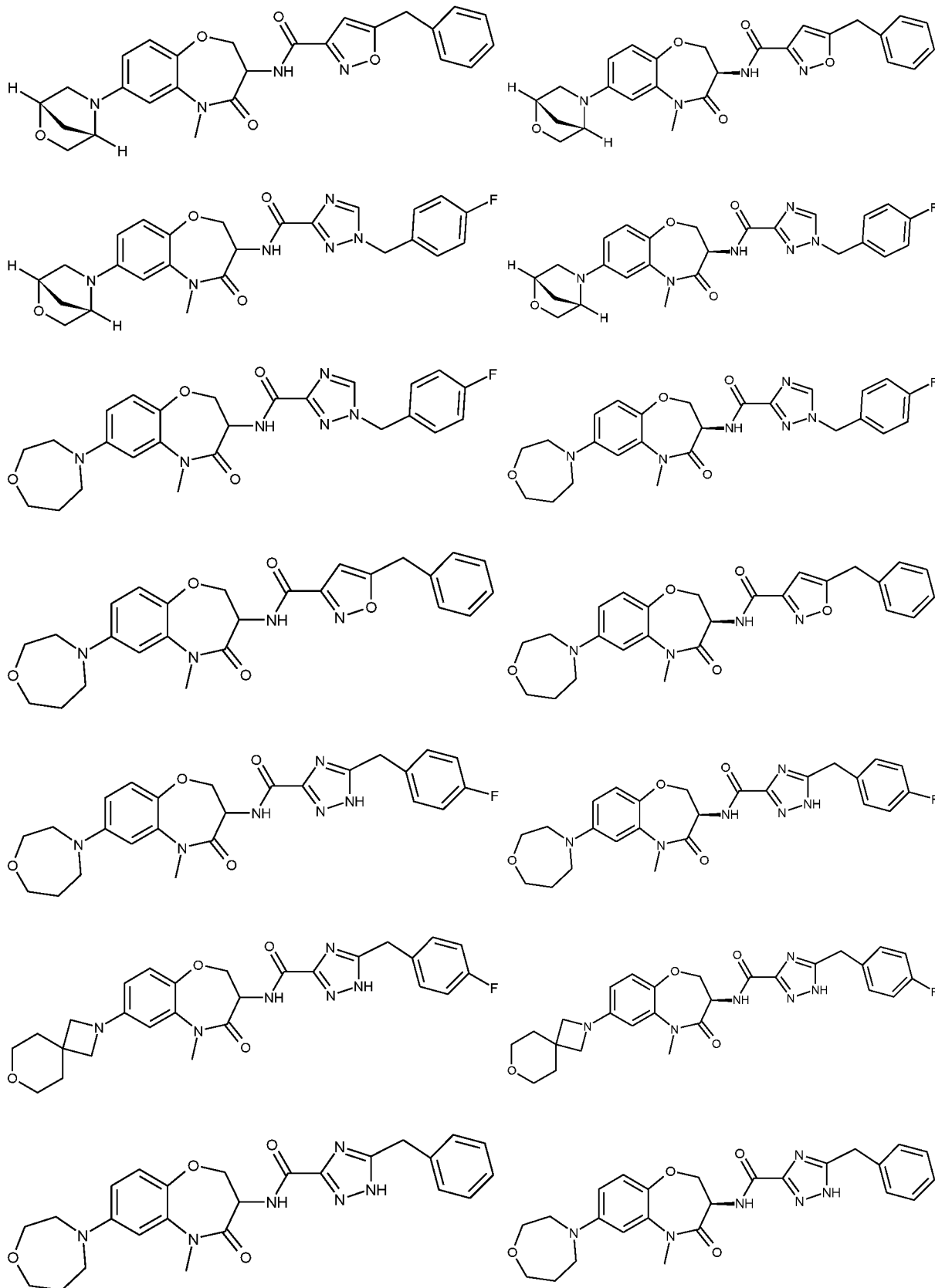
Ілюстративні сполуки, що знаходяться в межах обсягу однієї або декількох із формул I - V, VIA, VIB або VIIA - VIIC, включають:

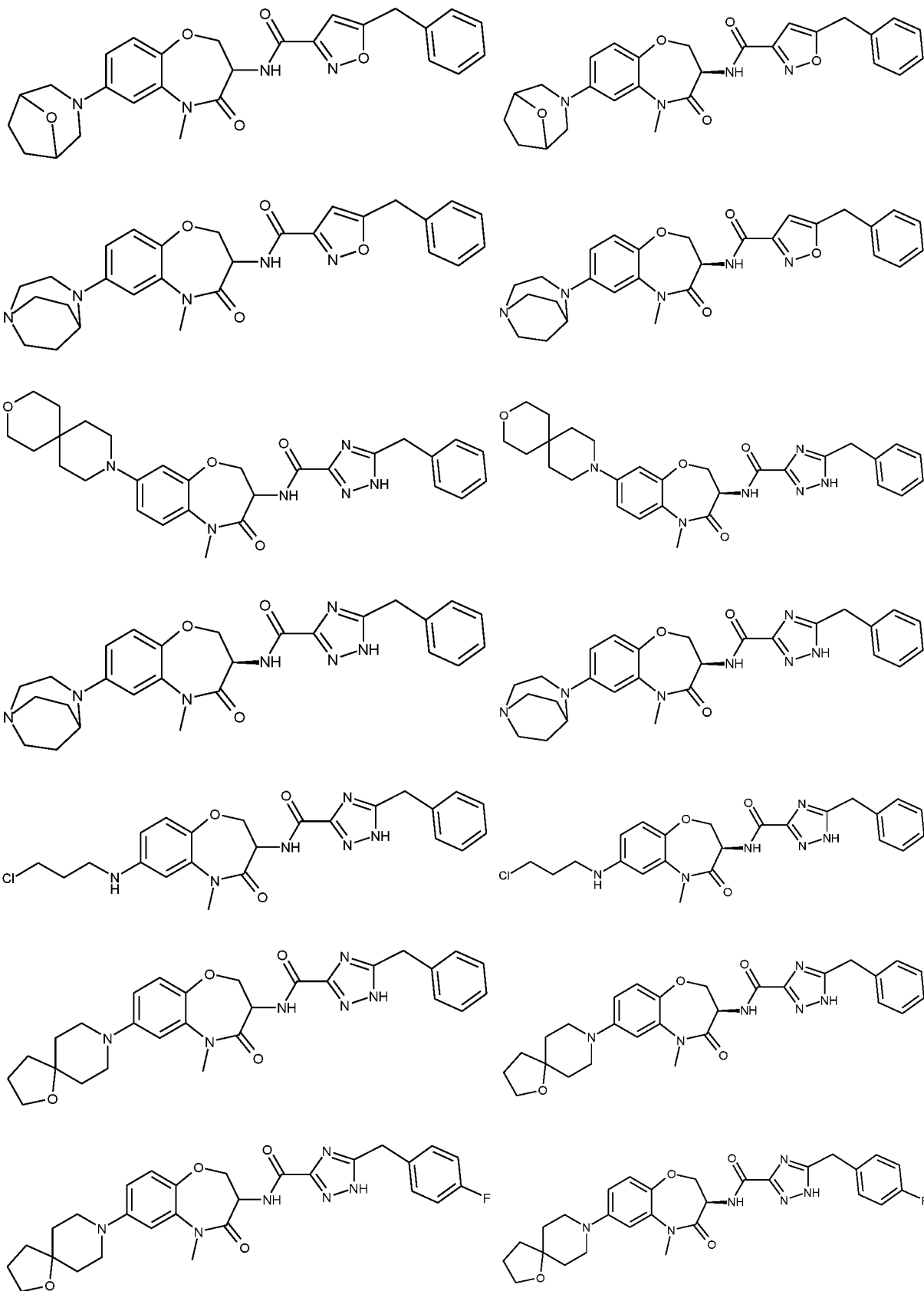
- I-1: (S)-N-(7-(4-(хлорметил)-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-2: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-3: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 I-4: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-5: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-6: N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід;
 I-7: N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-8: (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-9: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід;
 I-10: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-11: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-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-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-13: N-((3S)-7-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід;
 I-14: (S)-N-(7-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензилізоксазол-3-карбоксамід;
 I-15: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-16: (S)-N-(7-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-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-17: (S)-5-бензил-N-(7-((3-хлорпропіл)аміно)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-18: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-19: (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-20: (S)-N-(7-(азетидин-1-іл)-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-21: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)-2,3,4,5-

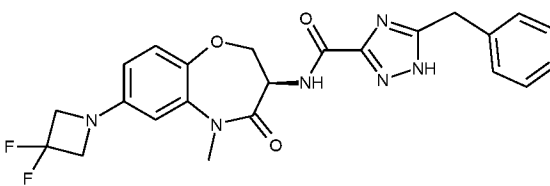
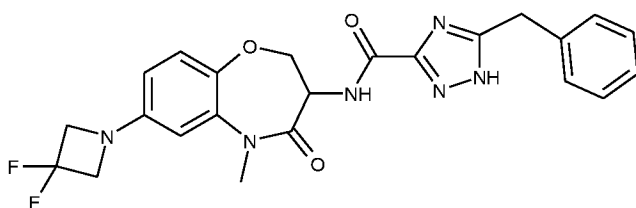
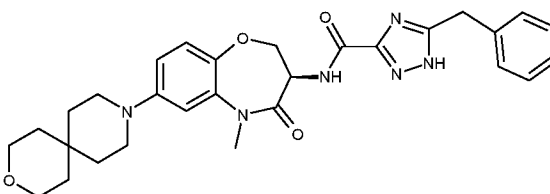
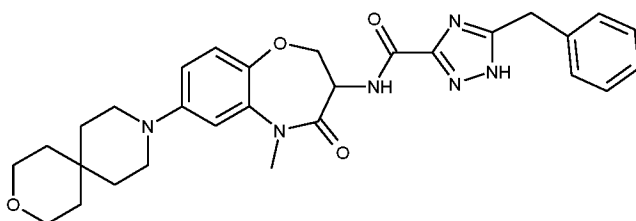
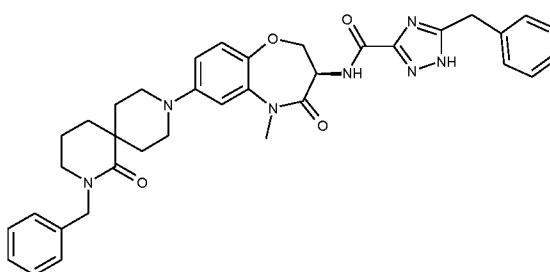
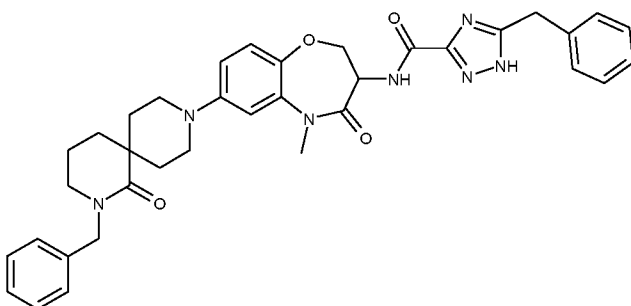
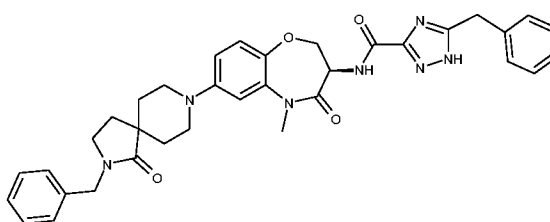
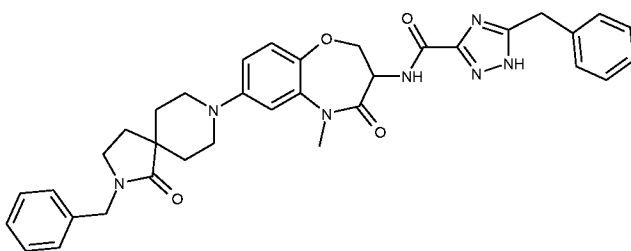
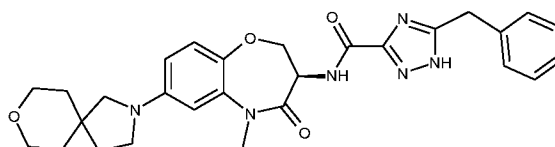
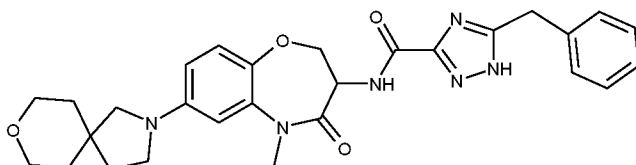
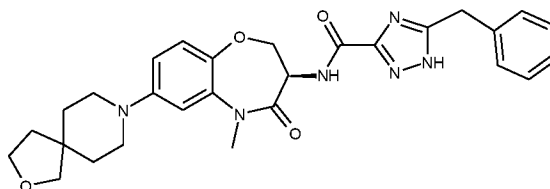
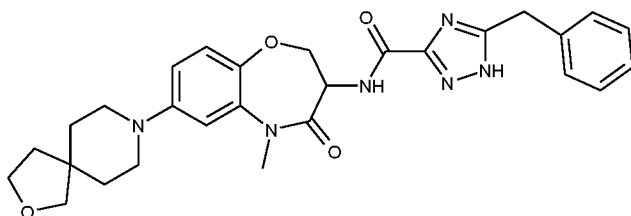
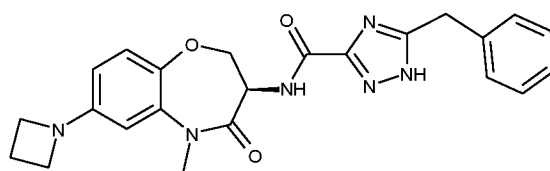
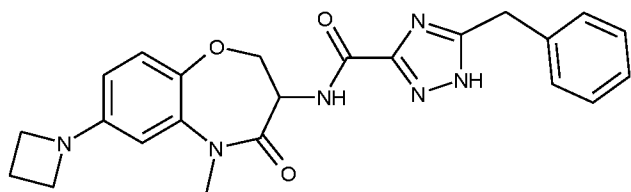
- тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-22: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-23: (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-24: (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-25: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід;
 I-26: (S)-5-бензил-N-(7-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід та
 I-27: (S)-5-бензил-N-(7-(3-фторазетидин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід.

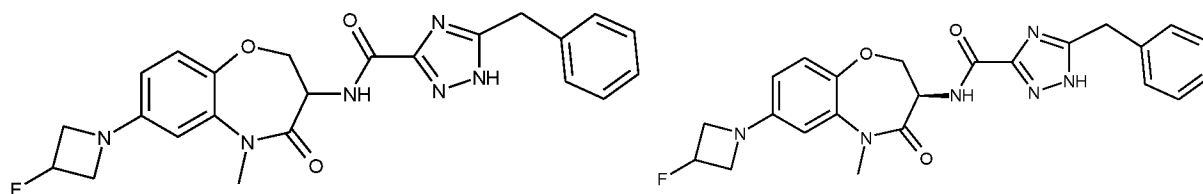
Додаткові ілюстративні різновиди сполук, розглянуті у даному винаході, проілюстровані нижче.











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 пристроєм 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); змащувальні 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 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 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 ефективним періодом часу щонайменше однієї іншої сполуки та/або терапевтичного засобу. В 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 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 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, противірусний засіб, протираковий засіб, протигрибковий засіб або їх комбінація. 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, фенпрофену, флурбіпрофену, кетопрофену, кеторолаку, ібупрофену, індометацину, меклофенамату, меклофенамової кислоти, мелоксикаму, набуметону, напроксену, оксaproзину, 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 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, бусульфан) та кармустин. Ілюстративні інгібітори обміну речовин включають як приклад, а не для обмеження, аналог фолієвої кислоти метотрексат; аналог піримідину фторурацил, цитозин-арбінозид; аналоги пурину меркаптопурин, тіогуанін 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 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) та Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), обидва з яких включені за допомогою посилання в даний документ.

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 імуноонкологічні засоби, такі як інгібітори контрольних точок імунної відповіді, наприклад, інгібітори PD-1, такі як ніволумаб та ламбролізумаб, та інгібітори PD-L1, такі як пембролізумаб, MEDI-4736 та MPDL3280A/RG7446. 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).

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.

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.

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 Syc, такі як фостаматиніб; та інгібітори JAK, такі як руксолітиніб та федратиніб.

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;

антибіотиків - аміноглікозидів (наприклад, амікацину, гентаміцину, канаміцину, неоміцину, нетилміцину, тобраміцину та пароміцину), карбапенемів (наприклад, ертапенему, дорипенему, іміпенему, циластатину та меропенему), цефалоспоринів (наприклад, цефадроксилу, цефазоліну, цефалотину, цефалексину, цефаклору, цефамандолу, цефокситину, цефпрозилу, цефуроксиму, 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, цiproфлоксацину, еноксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину, ломефлоксацину, моксифлоксацину, налідиксової кислоти, норфлоксацину, офлоксацину, тровафлоксацину, грепафлоксацину, спарфлоксацину та темафлоксацину), сульфонамідів (наприклад, мафеніду, сульфонамідохризоїдину, сульфацетаміду, сульфадіазину, сульфадіазину срібла, сульфаметизолу, сульфаметоксазолу, сульфаніліміду, сульфасалазину, 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 B-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, флетікумабу, 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;

імундепресантів - 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), антімоцитарного глобуліну (ATG), моноклональних антитіл до антигенів T-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 (даклізумаб); 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

Розкриті сполуки можуть бути одержані за допомогою будь-якого прийняттого способу синтезу, як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки з урахуванням переваг даного винаходу. Один придатний спосіб проілюстрований нижче як приклад, як показано для конкретних сполук у прикладах. Ілюстративний спосіб одержання сполук може включати наступну першу стадію реакції згідно зі схемою 1.



Із посиланням на схему 1, вихідну сполуку 100 вводять в реакцію з реагентом 102, що містить R¹, із застосуванням придатних умов опосередкованого металом крос-сполучення, з одержанням R¹-функціоналізованого продукту 104. X являє собою придатну групу для

опосередкованого металом крос-сполучення, таку як галоген або трифлатна група, і PG являє собою захисну групу для аміногрупи, яка може бути вибрана без обмеження із 9-флуоренілметоксикарбонільної ("Fmoc") групи, трет-бутилоксикарбонільної ("Boc") групи, тритильної ("Tr") групи, алілоксикарбонільної ("Alloc") групи, бензилоксикарбонільної ("Cbz") групи тощо. У деяких варіантах здійснення умови опосередкованого металом крос-сполучення передбачають застосування каталізатора на основі перехідного металу, такого як каталізатор на основі Pd(0) (наприклад, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ тощо), у комбінації з компонентом-лігандом, таким як ліганд, здатний генерувати Pd(II) із каталізатора на основі Pd(0) (наприклад, ліганд BINAP, ліганд BINOL тощо), основою (наприклад, t-BuONa) та розчинником. У деяких варіантах здійснення стадія крос-сполучення передбачає нагрівання реакційної суміші за придатної температури (наприклад, 60°C або вище, наприклад, від 70°C до 140°C, або від 80°C до 120°C, або 85°C до 100°C).

Типові приклади способу, показаного на схемі 1, представлені нижче на схемах 2A - 2G.

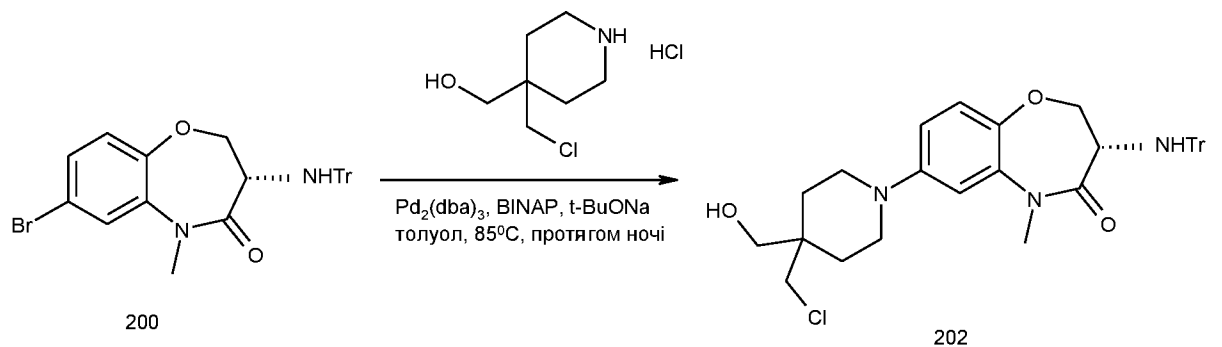


Схема 2A

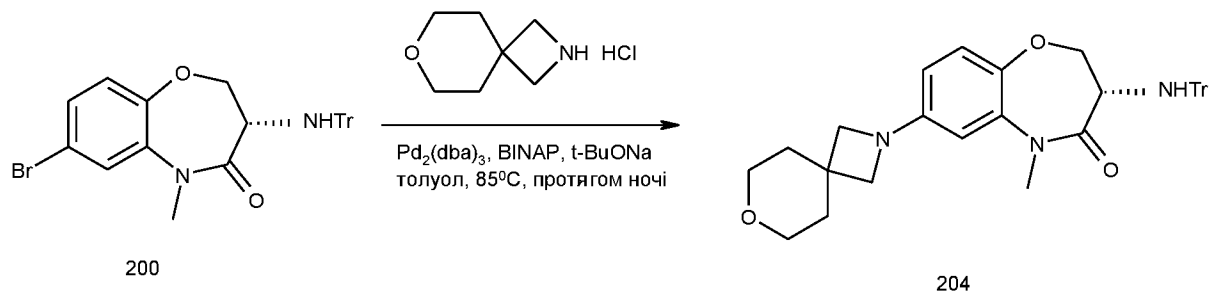


Схема 2B

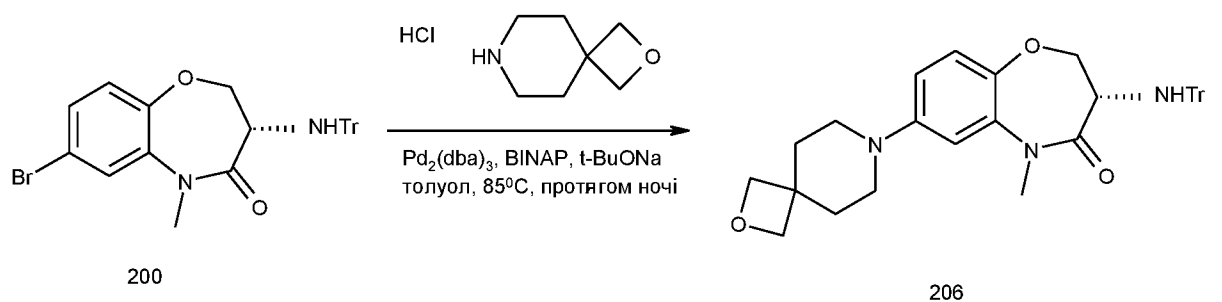


Схема 2B

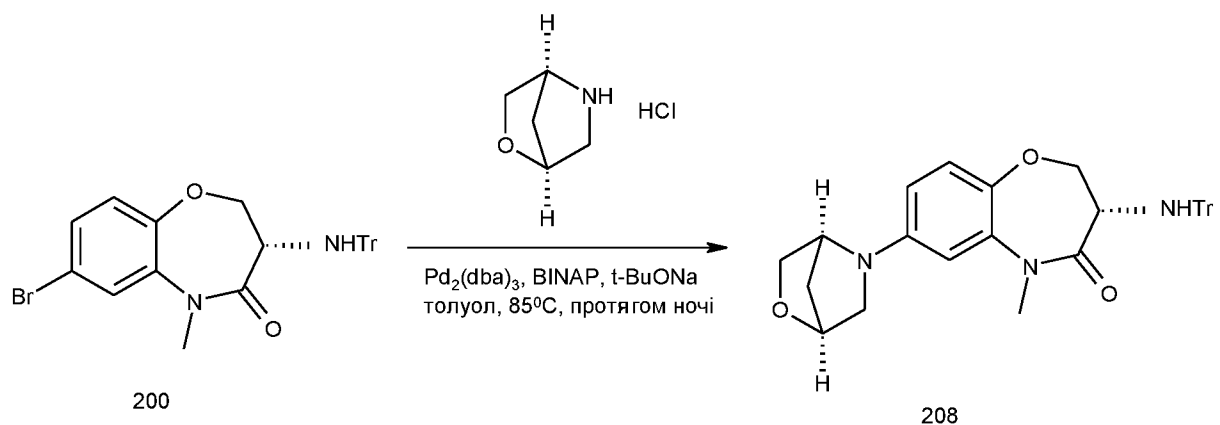
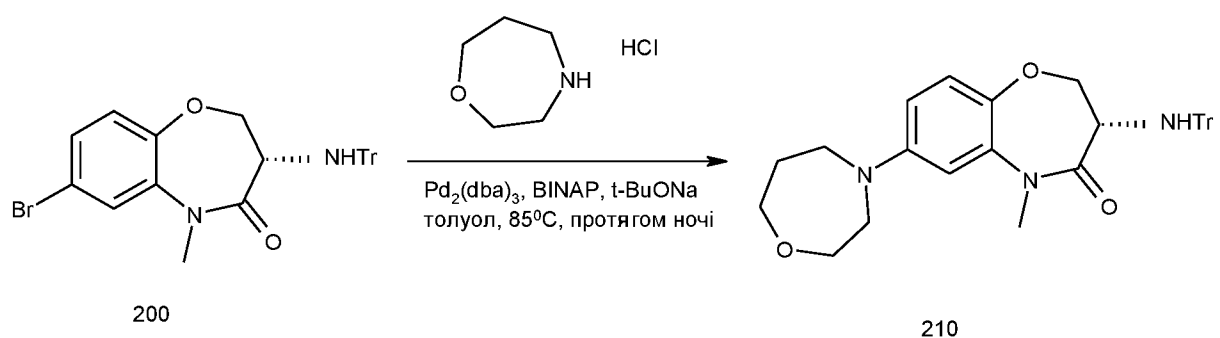
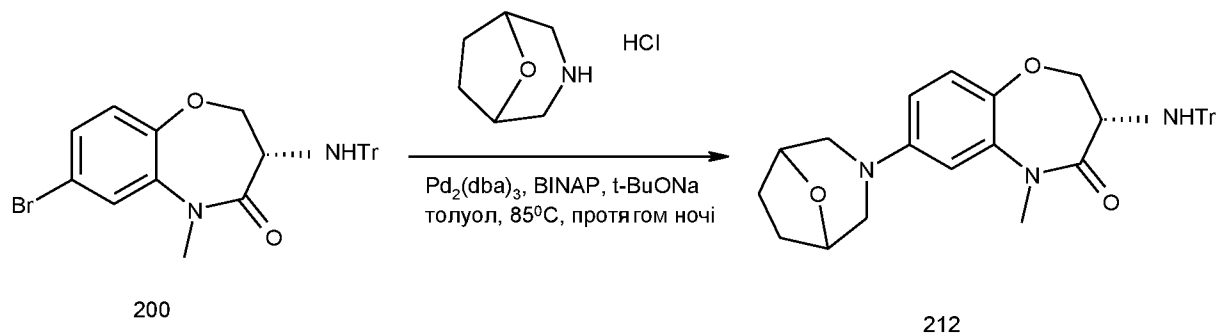


Схема 2D



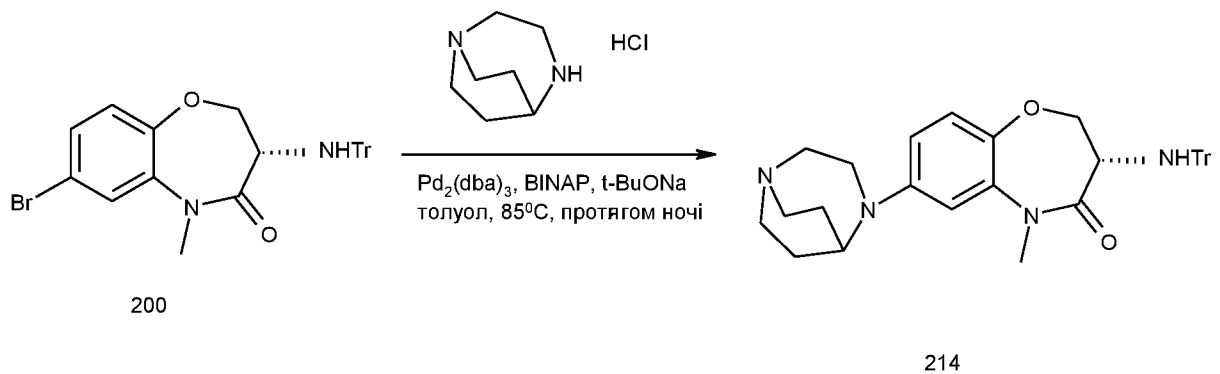
5

Схема 2E



10

Схема 2F



15

Схема 2G

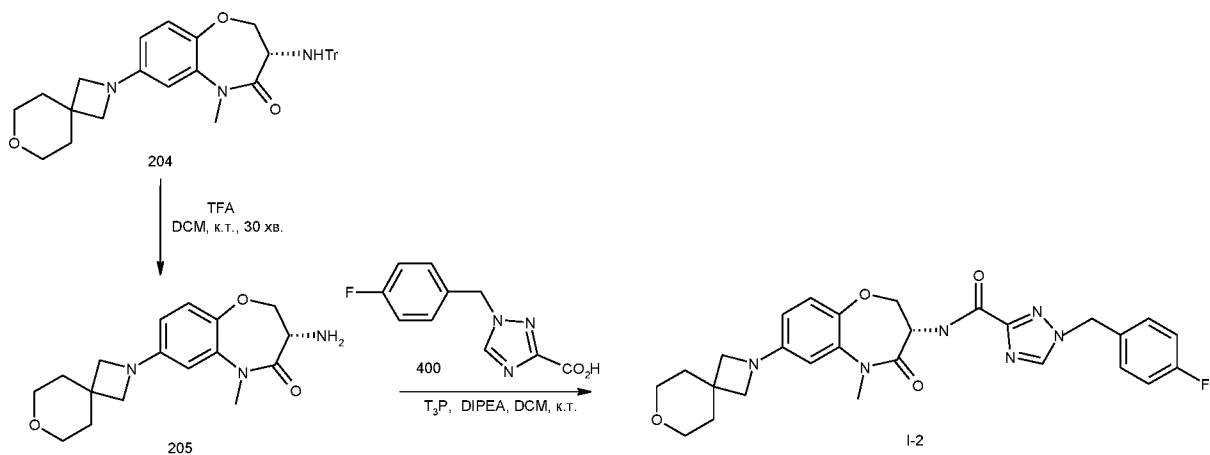


Схема 4B

5

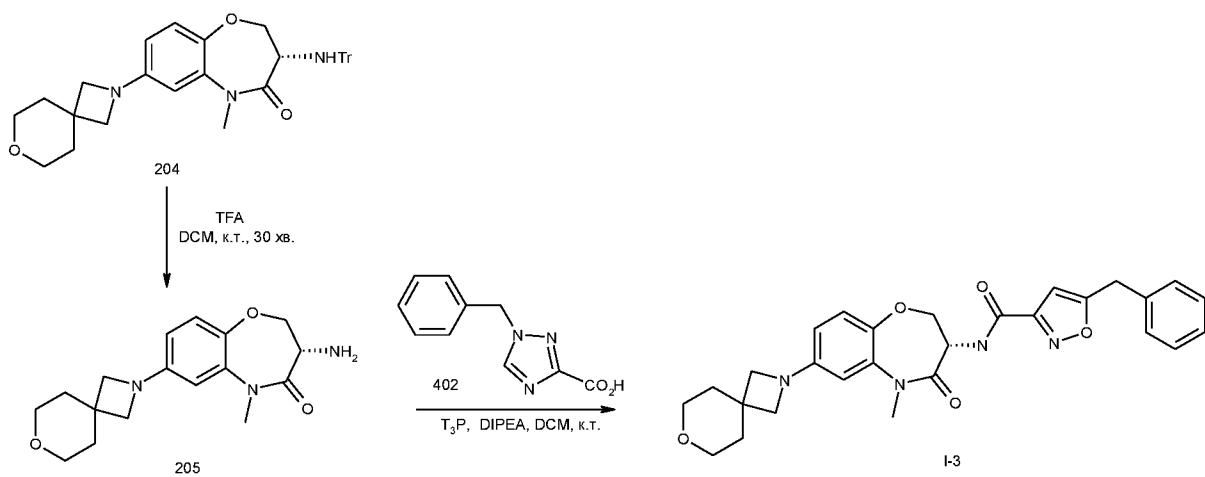


Схема 4C

10

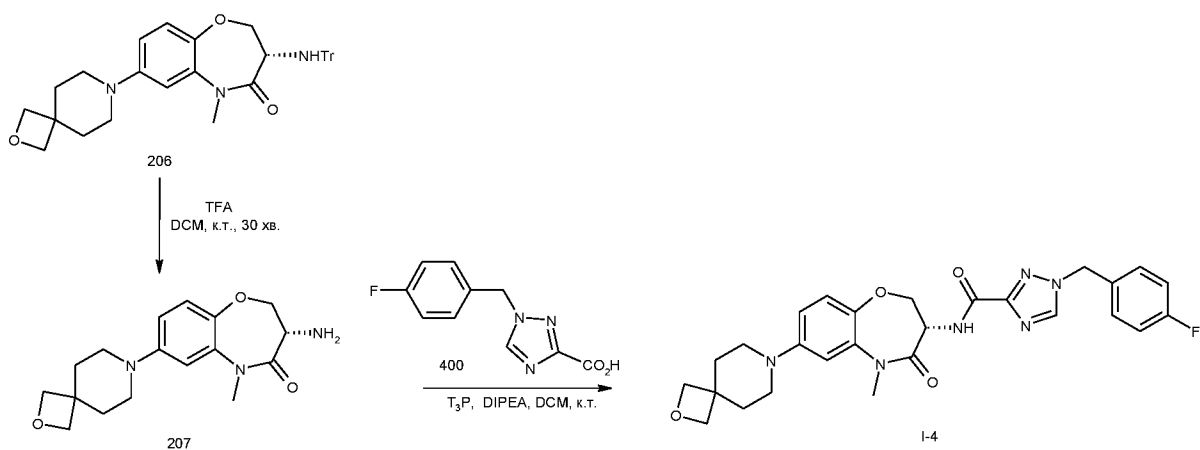


Схема 4D

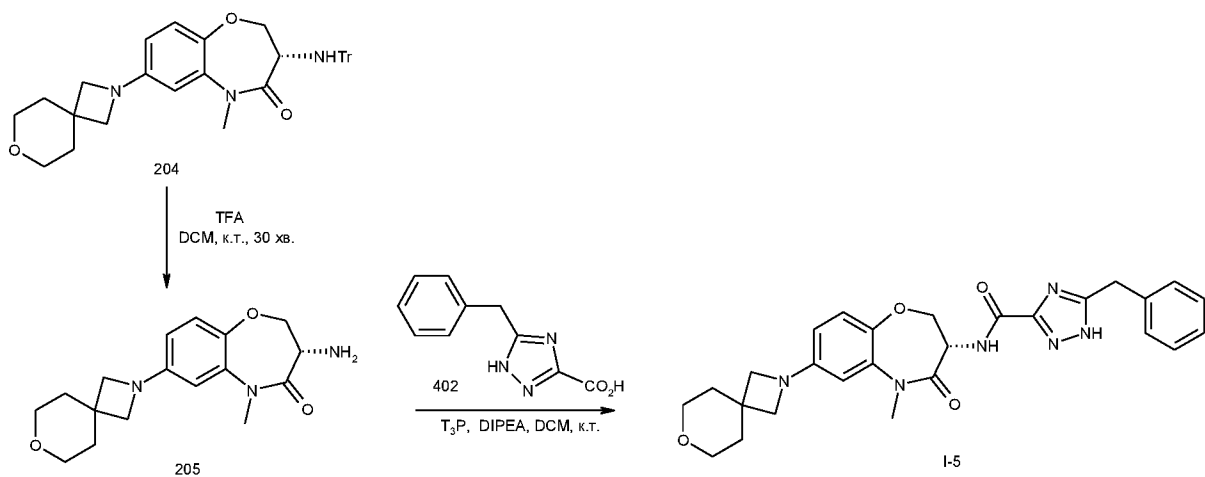


Схема 4E

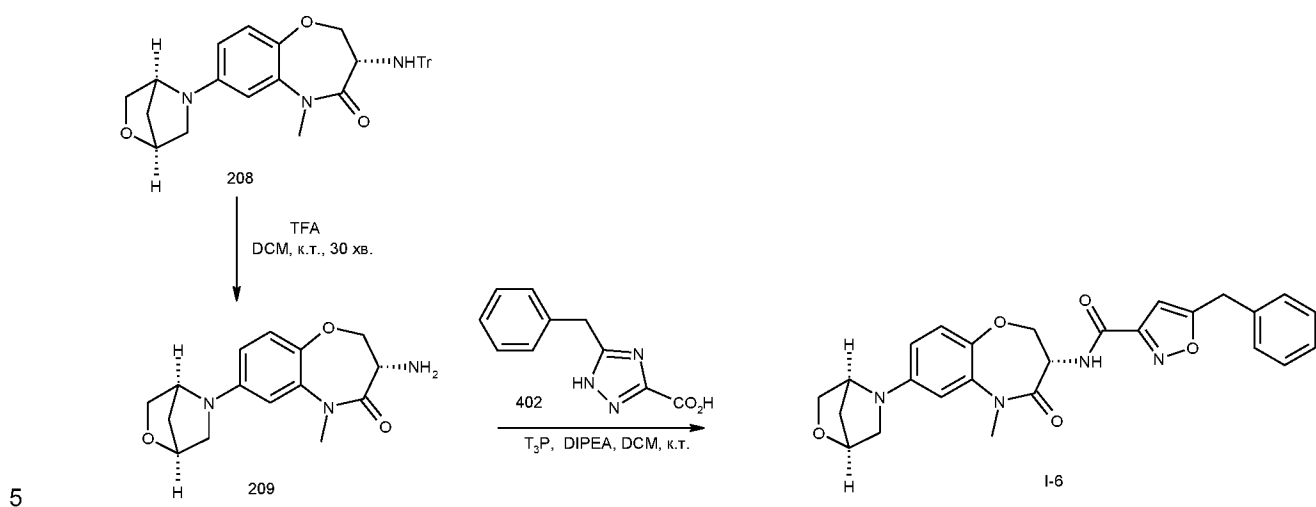


Схема 4F

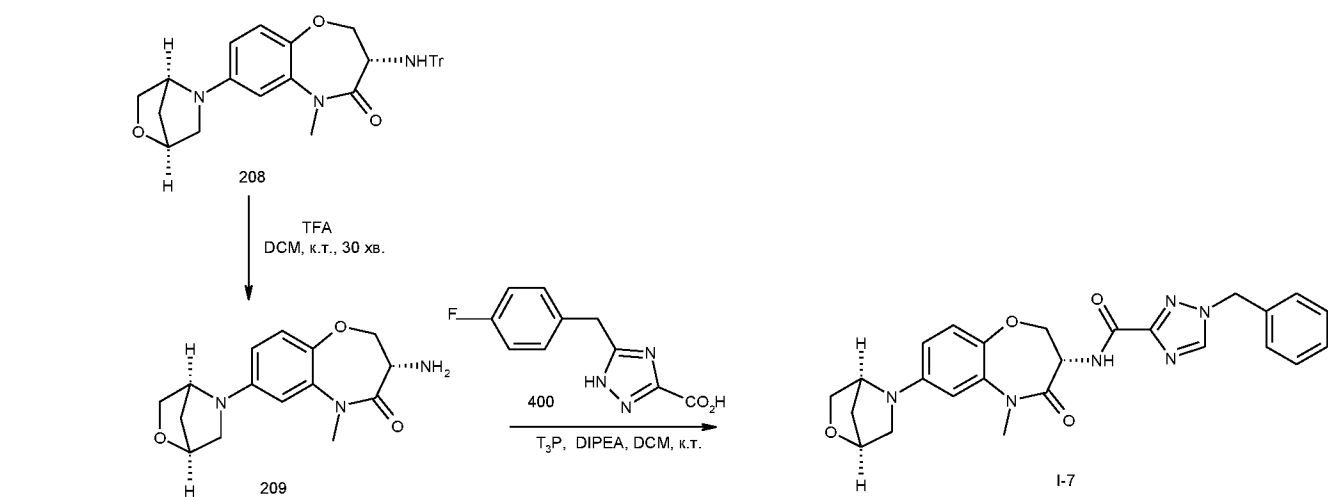


Схема 4G

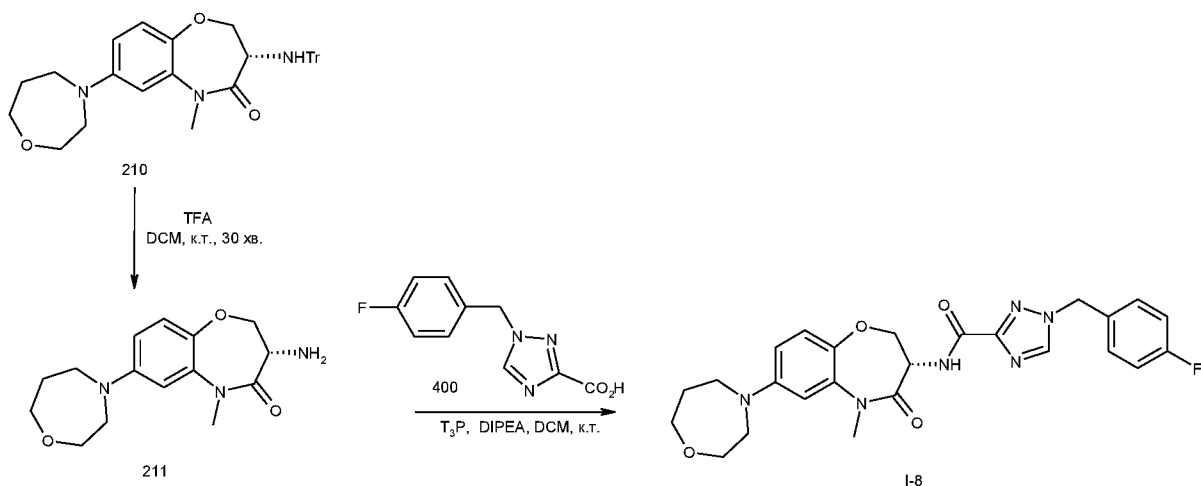
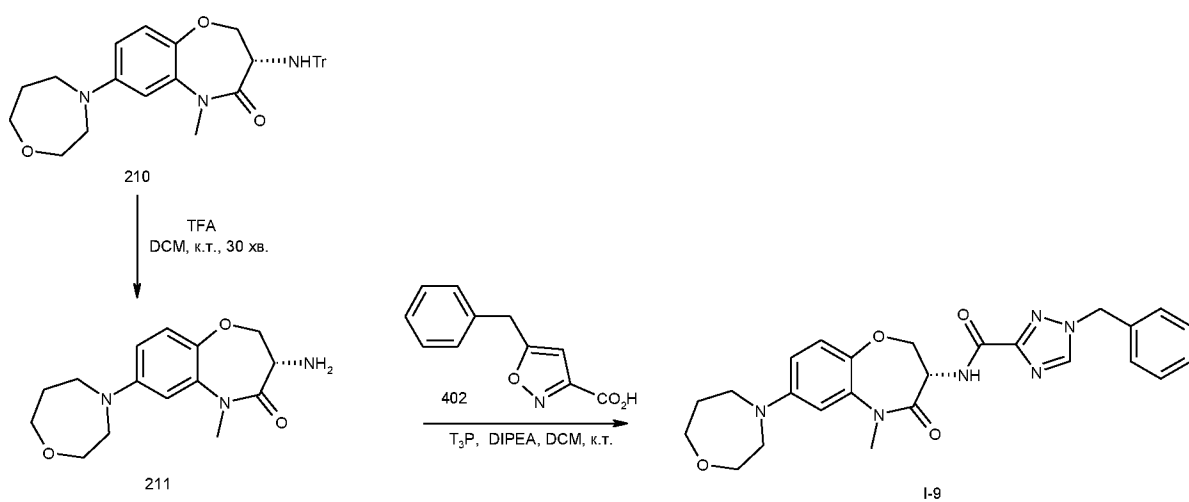
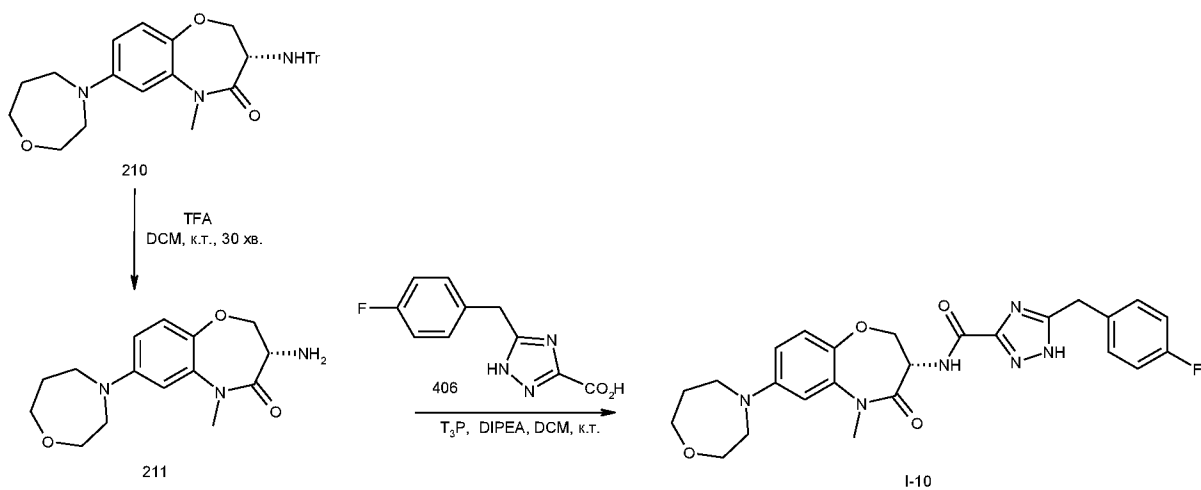


Схема 4H



5

Схема 4I



10

Схема 4J

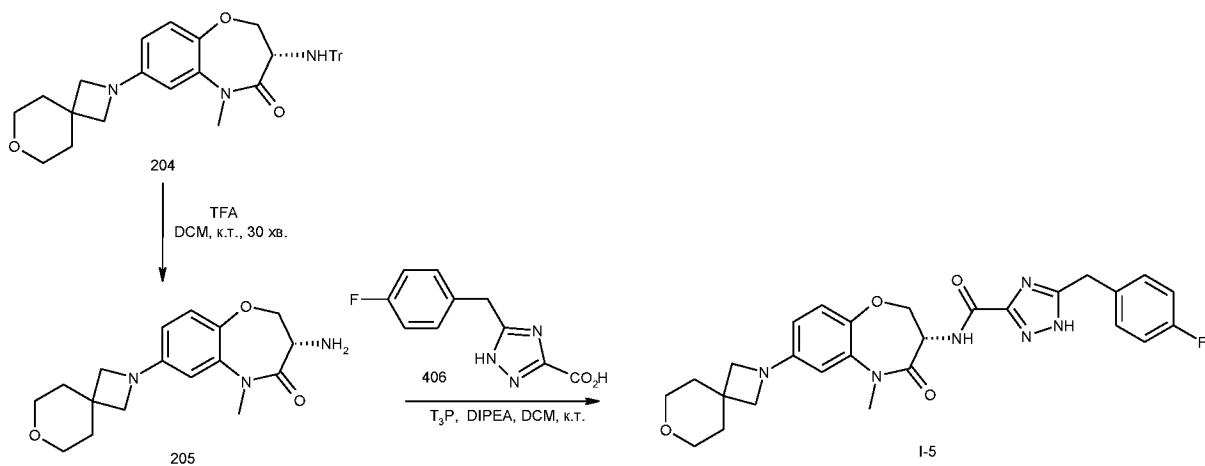
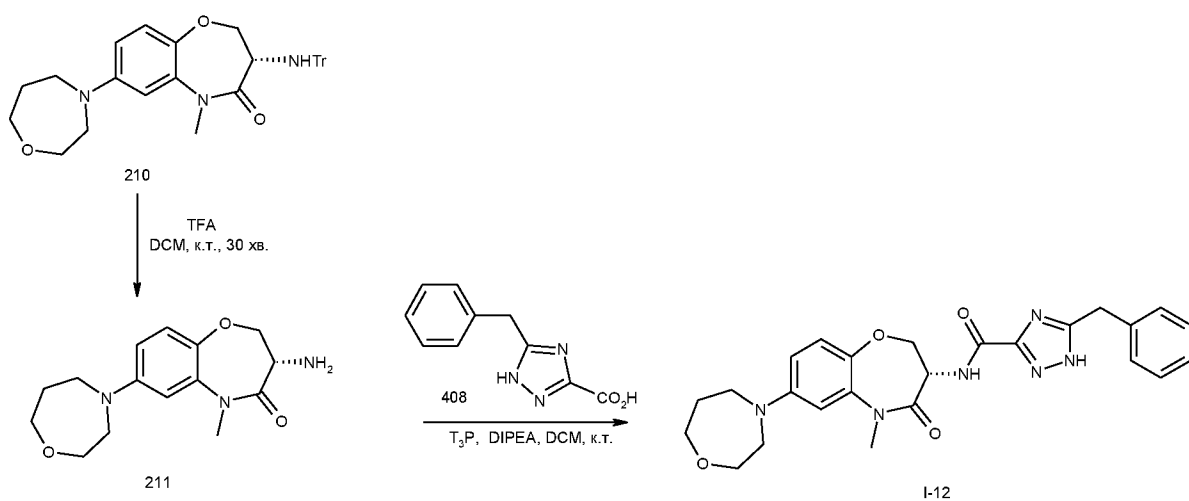
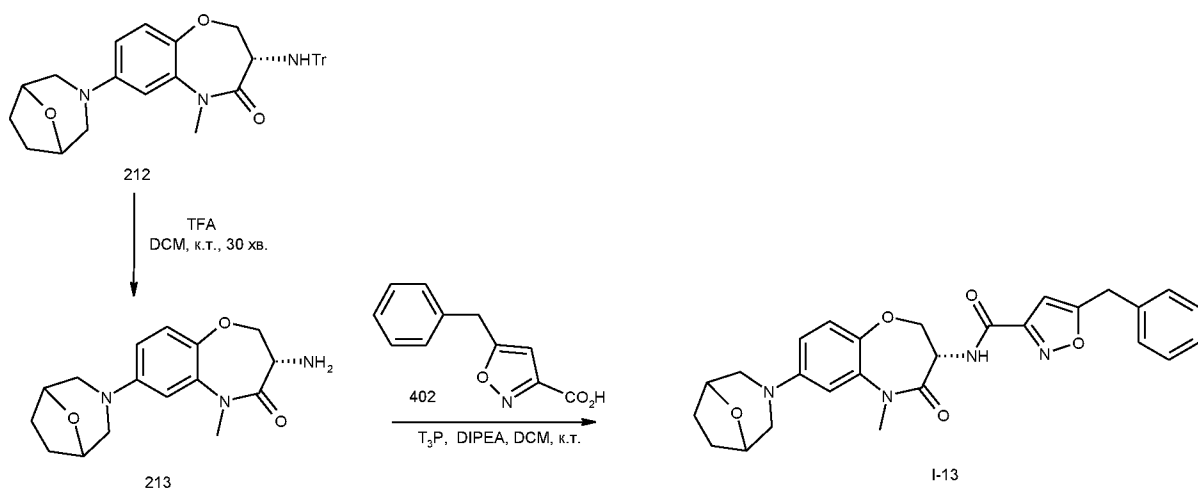


Схема 4K



5

Схема 4L



10

Схема 4M

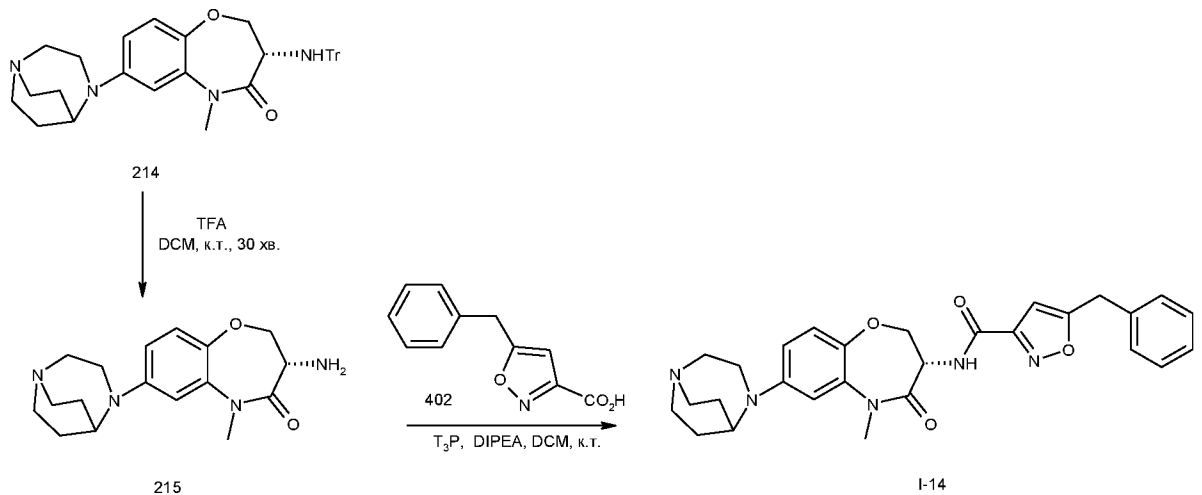


Схема 4N

- 5 Із посиланням на схеми 4A - 4N вище, кислотний учасник 402 реакції сполучення може бути одержаний із застосуванням наступної процедури. Вносять розчин етил-5-бензил-ізоксазол-3-карбоксилату у розчин NaOH у MeOH та воді. Після витримування протягом відповідного часу при 20°C розчинник видаляють *in vacuo*. Залишок підкислюють розбавленою HCl і потім екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають водою та насиченим сольовим розчином і висушують над сульфатом натрію з подальшим випарюванням *in vacuo*. Інші кислотні учасники реакції сполучення, описані на схемах 4A - 4N, можуть бути одержані із застосуванням аналогічного способу, починаючи з придатного вихідного матеріалу (наприклад, етил-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилату, етил-1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилату та їх фторованих різновидів).

15 IV. Способи застосування сполук

A. Захворювання/порушення

Розкриті сполуки, а також їх комбінації та/або фармацевтичні композиції на їх основі можна застосовувати для інгібування кінази RIP1 шляхом приведення кінази або *in vivo*, або *ex vivo* в контакт зі сполукою або сполуками за даним винаходом або з композицією, що містить сполуку або сполуки за даним винаходом. Розкриті сполуку або сполуки або композиції, що містять описані сполуку або сполуки, також можна застосовувати для полегшення, лікування або попередження низки захворювань та/або порушень. У конкретних варіантах здійснення розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на їх 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 є застосовними для лікування автоімунних 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 їх основі можна застосовувати для лікування або попередження алергічних захворювань, аміотрофічного бічного склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії, системного червоного вовчачка, ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу, запального захворювання кишечника, біліарного цирозу печінки, увеїту, розсіяного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, бульозного пемфігоїду, саркоїдозу, псоріазу, автоімунного міозиту, гранулематозу Вегенера, іхтіозу, офтальмопатії Грейвса або астми.

Розкрита сполука, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на їх основі також можуть бути придатними для лікування порушень регуляції імунної системи, пов'язаних з 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 їх основі або їх комбінацій), включають без обмеження реакції, що виникають під час пересаджування органів або тканин,

реакції "трансплантат проти хазяїна", що виникають під час пересаджування, автоімунні 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 автоімунні захворювання, у тому числі ревматичну лихоманку та постінфекційний гломерулонефрит, запальні та гіперпроліферативні захворювання шкіри, псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит, сверблячий дерматит, себорейний дерматит, червоний плоский лишай, пухирчатку, бульозний пемфігоїд, бульозний епідермоліз, кропивницю, види ангіоневротичного набряку, васкуліт, еритему, еозинофілію на фоні шкірних захворювань, червоний вовчак, акне, гніздову aloпeцію, 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, ушкодження, 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, автоімунну 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 (у тому числі системну склеродермію), антифосфоліпідний синдром, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, еозинофільний фасцит, ушкодження ясен, періодонту, альвеолярного відростка, кореневого цементу, гломерулонефрит, андрогенну aloпeцію або старечу aloпeцію, яку можна уникнути шляхом попередження видалення волосся разом із волоссяними цибулинами або забезпечення зародження нових волоссяних цибулин та/або сприяння генерації нових волоссяних цибулин і росту волосся, м'язову дистрофію, піодермію та синдром Сезарі, хворобу Addісона, ішемічно-реперфузійне ушкодження органів, що виникає під час консервації, пересадження або ішемічного захворювання, ендотоксинний шок, псевдомембранозний коліт, лікарський або променевий 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 легенів, катаракту, сидероз, пігментну дистрофію сітківки, дегенерацію сітківки, відшарування сітківки, старечу дегенерацію жовтої плями, рубцювання склоподібного тіла, лужний опік рогівки, дерматит, мультиформну еритему, лінійний IgA-залежний бульозний дерматит і контактний дерматит на цемент, гінгівіт, періодонтит, сепсис, панкреатит, захворювання, спричинені забрудненням навколишнього середовища, старінням, онкогенезом, метастазуванням карциноми та висотною хворобою, захворювання, спричинені вивільненням гістаміну або лейкотрієну C4, хворобу Бехчета, автоімунний 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 аноксію, вірусний гепатит В, гепатит, відмінний від гепатиту А/гепатиту В, цироз печінки, алкогольну хворобу печінки, у тому числі алкогольний цироз печінки, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), автоімунні 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, травму або хронічну бактеріальну інфекцію.

У певних варіантах здійснення сполуки за даним винаходом є придатними для лікування

невралгії, у тому числі нейропатичного болю та болю, спричиненого запаленням.

У певних варіантах здійснення сполуки є застосовними 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 лейкоцистозу, порушень, що являють собою мукополісахаридози, множинного сульфатазного дефіциту, хвороби Німанна-Піка, нейрональних цероїдних ліпофусцинозів, хвороби Помпе, пікнодизостозу, 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(їх) основі є застосовними 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 SAPHO, хвороби Кастлемана, сепсису, інсульту, атеросклерозу, целіакії, DIRA (дефіциту антагоніста рецептора IL-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(їх) 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 Беркитта, 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 є придатними 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(їх) основі, включають без обмеження астму (наприклад, атопічну астму, алергічну астму, опосередковану IgE атопічну бронхіальну астму, неатопічну астму, бронхіальну астму, неалергічну 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, грибковою, 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 та 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 шару, що становить одну клітину, стає насиченою клітинами та набуває форми, подібної до лімфоїдної тканини, включаючи в себе дендритні клітини, T-, B- та 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 у суглобі або біля суглоба. Розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) основі можна застосовувати для лікування, полегшення або попередження будь-якого одного, декількох або всіх даних симптомів RA. Отже, 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 причини RA та/або зниження кількості ревматоїдного фактора ("RF"), що циркулює.

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 вмісту гострофазових білків. Дані критерії поширюються на поліпшення на 50% та 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 у пацієнта спостерігають ACR20. У конкретних варіантах здійснення можуть досягатися поліпшення згідно із критеріями ACR, що відповідають ACRC50 або навіть ACR70.

В. Склади та введення

Фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька активних сполук за даним винаходом, можна виготовляти за допомогою будь-якого придатного способу, такого як способи 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.

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

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(-и) 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.

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 складки, розроблені для трансдермального, черезслизового перорального або інгаляційного введення.

5 Придатні ін'єкційні препарати включають стерильні суспензії, розчини або емульсії активної(-их) сполуки(сполук) у водних або масляних середовищах-носіях. Фармацевтичні композиції також можуть містити засоби для складання, такі як суспендувальний, стабілізувальний та/або диспергувальний засіб. Склади для ін'єкції можуть бути представлені в

10 одиничній лікарській формі, наприклад, в ампулах або в багатодозових контейнерах, і можуть містити додані консерванти.
Як альтернатива, 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 декстрози тощо, перед застосуванням. У зв'язку із цим активну(-і) сполуку(-и) можна висушувати за допомогою будь-якої методики, відомої з рівня

15 техніки, такої як ліофілізація, і розчинити перед застосуванням.
Для черезслизового введення у складі застосовують речовини, що сприяють проникненню, які є придатними для проникнення крізь бар'єр. Такі речовини, що сприяють проникненню, відомі з рівня техніки.

20 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)

25 та/або змочувальні засоби (наприклад, лаурилсульфат натрію). На таблетки можна наносити покриття за допомогою способів, загальновідомих із рівня техніки, наприклад, за допомогою цукрів, плівок або розчинних у кишечнику покриттів.
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 за допомогою традиційних способів з використанням фармацевтично прийнятних наповнювачів, таких як суспендувальні речовини (наприклад, сироп сорбіту, похідні целюлози або гідрогенізовані харчові жири); емульгувальні засоби (наприклад, лецитин або аравійська камедь); неводні середовища-носії (наприклад, мигдальна олія, естери жирів, етиловий спирт, Cremophore™ або фракціоновані рослинні олії) та консерванти (наприклад, метил- або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота). Препарати за необхідності також можуть містити буферні солі, консерванти, ароматизатори, барвники та підсолджувачі.

30 Препарати для перорального введення можна у придатний спосіб складати із забезпеченням контрольованого вивільнення активної сполуки, як загальновідомо з рівня техніки.

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

45 Для ректального та вагінального шляхів введення активну(-і) 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.

50 Для назального введення або введення шляхом інгаляції чи інсуфляції активну(-і) сполуку(-и), фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, N-оксид, таутомер, гідрат, сольват, ізотоп або проліки можна для зручності доставляти у формі спрея-аерозолю, що розпорошується з упакувань під тиском або небулайзера за допомогою придатного газу-витискача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, фторкарбонів, діоксиду вуглецю або іншого придатного газу. У разі аерозолю 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.

55 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). Значення рН готової суспензії можна регулювати в діапазоні від приблизно рН 5 до рН 7, при цьому типовою величиною рН є рН, що становить приблизно 5,5.

5 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.

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; 10 5077033; 4882150 та 4738851, які включені в даний документ за допомогою посилання.

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. Як альтернатива, можна застосовувати системи для трансдермальної доставки, виготовлені у вигляді адгезивного диска або пластиру, які повільно вивільняють активну(-и) сполуку(-и) для всмоктування через шкіру. У зв'язку із цим засоби, що підвищують проникнення, можна застосовувати для полегшення 15 проникнення через шкіру активної(-их) сполуки(сполук). Придатні трансдермальні пластирі описані, наприклад, у патентах США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 20 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 та 4921475, які включені в даний документ за допомогою посилання.

Як альтернатива, можна використовувати інші фармацевтичні системи доставки. Ліпосоми та емульсії є загальновідомими прикладами носіїв, які можна застосовувати для доставки 25 активної(-их) сполуки(сполук). Також можна використовувати певні органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид (DMSO), однак зазвичай наслідком цього є більш висока токсичність.

Фармацевтичні композиції за необхідності можуть бути наявними в упаковці або дозувальному пристрої, які можуть містити одну або декілька одиничних лікарських форм, що 30 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

Розкриті сполуку, фармацевтичні композиції або комбінації розкритих сполук у більшості 35 випадків будуть застосовувати в кількості, ефективній для досягнення бажаного результату, наприклад, у кількості, ефективній для інгібування кінзи RIP1 та/або для лікування, попередження або полегшення конкретного стану. Розкриті(-и) сполуку(-и) або фармацевтичні композиції на її(їх) основі можна вводити як терапію для досягнення терапевтичного ефекту або як профілактику для досягнення профілактичного ефекту. Терапевтичний ефект означає усунення або полегшення причини порушення, що підлягає лікуванню, та/або усунення або 40 полегшення одного або декількох симптомів, асоційованих з причиною порушення, тож пацієнт повідомляє про поліпшення самопочуття або стану, незважаючи на те, що пацієнт може все ще бути ураженим причиною порушення. Наприклад, введення сполуки пацієнту, який страждає на алергію, забезпечує терапевтичний ефект не лише коли усувається або полегшується причина алергічної реакції, але також коли пацієнт повідомляє про зменшення ступеня важкості або 45 тривалості симптомів, асоційованих з алергією, після впливу алергену. Як інший приклад, терапевтичний ефект у контексті астми включає поліпшення дихання після початку нападу астми або зниження частоти чи ступеня важкості астматичних епізодів. Терапевтичний ефект також включає припинення або уповільнення прогресування захворювання, незалежно від того, чи досягнуте поліпшення або ні.

Як відомо фахівцям у даній галузі техніки, переважне дозування розкритих сполук може залежати від різних факторів, у тому числі віку, ваги, загального стану здоров'я та ступеня 55 важкості стану пацієнта або суб'єкта, який підлягає лікуванню. Також може бути необхідним коригування дозування з урахуванням статі індивіда та/або ємності легень індивіда під час введення шляхом інгаляції. Дозування також можна коригувати для індивідів, що страждають на більш ніж один стан, або таких індивідів, які мають додаткові стани, що 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 60 композицій на її(їх) основі також будуть залежати від того, чи складена(-и) розкрита(-и) сполука(-

и) для лікування гострих епізодів стану або для профілактичного лікування порушення. Фахівець у даній галузі техніки зможе визначити оптимальну дозу для конкретного індивіда.

Для введення з профілактичною метою розкритої сполуки, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) основі можна вводити пацієнту або суб'єкту, який під ризиком розвитку одного з описаних раніше станів. Наприклад, якщо не відомо, чи має пацієнт або суб'єкт алергію на конкретний лікарський засіб, то розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) основі можна вводити перед введенням лікарського засобу для попередження або полегшення алергічної реакції на лікарський засіб. Як альтернатива, введення з профілактичною метою можна застосовувати для попередження або полегшення симптомів у пацієнта, у якого діагностували причину порушення. Наприклад, розкрити(-и) сполуку(-и) або фармацевтичну композицію на її(їх) основі можна ввести особі, яка страждає на алергію, перед очікуваним контактом з алергеном. Розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) основі також можна вводити з профілактичною метою здоровим індивідам, які систематично зазнають впливу агентів, які, як відомо, зумовлюють одну з вищеописаних хвороб, для попередження виникнення порушення. Наприклад, розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) основі можна вводити здоровому індивіду, який систематично контактує з алергеном, про який відомо, що він спричиняє різні форми алергії, наприклад, латекс, щоб попередити в індивіда розвиток алергії. Як альтернатива, розкрити сполуку, комбінації розкритих сполук або фармацевтичні композиції на її(їх) 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 складати для досягнення концентрації активної сполуки в крові, що циркулює, 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 значень концентрації у крові, що циркулює, або сироватці крові з урахуванням біодоступності конкретної сполуки. Fingl & Woodbury, "General Principles" у Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, розділ 1, с. 1-46, Pergamon Press, і в цитованих у ньому посиланнях наведені 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*, наприклад, одержаних за допомогою тваринних моделей. Тваринні моделі, придатні для тестування ефективності сполук для лікування або попередження різних захворювань, описаних вище, є загальновідомими з рівня техніки. Придатні тваринні моделі гіперчутливості або алергічних реакцій описані у Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38, та 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, та Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Фахівці у даній галузі техніки 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 застосуванням клітин миші та/або людини, такі як аналізи некроптозу клітин U937 та/або L929, для визначення безпечних та ефективних доз сполук, які можна застосовувати 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 техніки визначити безпечні та 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 із залученням RIP1, проводять на мишачій моделі гострої гіпотермії, за допомогою чого оцінюють здатність сполуки інгібувати гіпотермію, індуковану TNF-альфа. Кожний з таких аналізів та різні результати, одержані в результаті проведення таких аналізів, докладно описані у 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 знаходиться в діапазоні від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг або до приблизно 20 мг/кг на добу, 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.

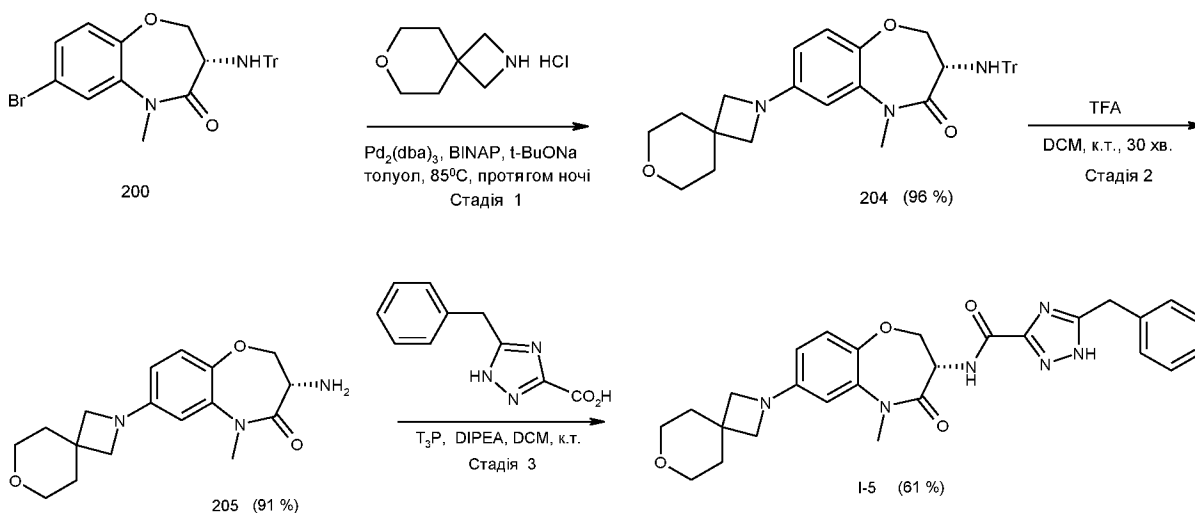
Величину дозування та інтервал між введенням дозувань можна регулювати для окремих індивідів, щоб забезпечити такі рівні вмісту розкритої сполуки в плазмі крові, які є достатніми для підтримання терапевтичного або профілактичного ефекту. Наприклад, сполуки можна вводити один раз на добу, декілька разів 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 техніки 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 та 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(їх) основі будуть забезпечувати терапевтичний або профілактичний ефект без спричинення при цьому істотної токсичності. Токсичність розкритої сполуки можна визначати із застосуванням стандартних процедур у галузі фармацевтики. Співвідношення між дозами, що забезпечують токсичний та терапевтичний (або профілактичний) ефект, являє собою терапевтичний індекс. Розкриті сполуки, що характеризуються високими терапевтичними індексами, є переважними.

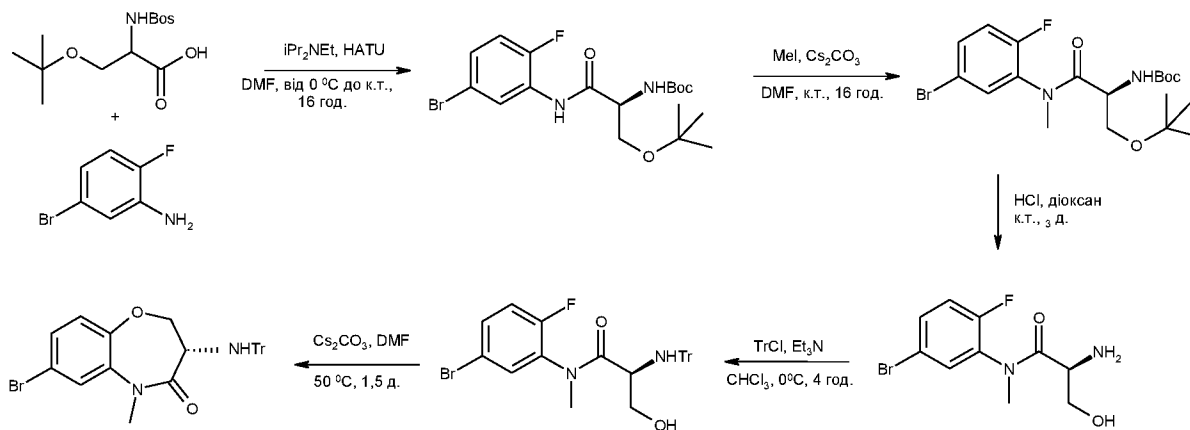
V. Приклади

Приклад 1



Стадія 1. Перемішували суміш (S)-7-бром-5-метил-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[b][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 200 (який одержували із застосуванням способу, проілюстрованого нижче; 0,25 г, 0,49 ммоль), 7-окса-2-азаспіро[3.5]нонану гідрохлориду (0,10 г, 0,60 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 г, 0,027 ммоль), гас-BINAP (0,05 г, 0,08 ммоль) та NaO^tBu (0,12 г, 1,3 ммоль) у толуолі (5 мл) при 85°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку, який очищували за допомогою хроматографії, з

елюванням сумішшю етилацетат/гексани (3/7) з одержанням (S)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 204 у вигляді коричневої твердої речовини (0,26 г, 96%).



5

200

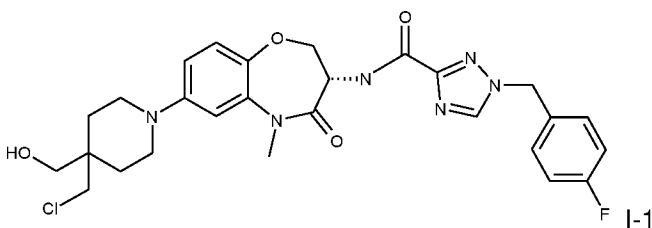
Ілюстративний спосіб одержання сполуки 200

Стадія 2. У суміш (S)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3-(третиламіно)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 204 (0,26 г, 0,46 ммоль) у дихлорметані (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (15,7 ммоль, 1,2 мл). Одержаний розчин перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 години. Потім розчин концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в метанолі і потім підвищували його основність за допомогою 28% розчину гідроксиду амонію. Одержану суміш повторно концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку, який очищували за допомогою хроматографії, з елюванням від етилацетату до суміші дихлорметан/MeOH (10/2), з одержанням (S)-3-аміно-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 205 у вигляді біло-білої твердої речовини (0,16 г, 91%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 1,81 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 318,2 (M+H)⁺.

Стадія 3. У перемішувану суміш (S)-3-аміно-5-метил-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3-дигідробензо[*b*][1,4]оксазепін-4(5H)-ону 3 (0,025 г, 0,08 ммоль) 205 та 5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (0,018 мг, 0,09 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,05 мл, 0,3 ммоль) і ТзР (розчин пропілфосфонового ангідриду (50% ваг. % в етилацетаті)). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин і гасили водою. Органічний шар відокремлювали та концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку, який очищували за допомогою хроматографії, з елюванням сумішшю етилацетат/гексани (від 3/7 до 9/1), з одержанням (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду I-5 у вигляді білої твердої речовини (0,02 г, 61%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,36 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 503,3 (M+H)⁺.

Приклад 2

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-1 нижче.



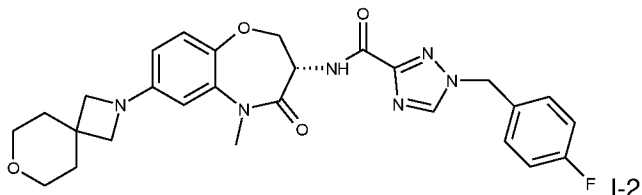
40

(S)-N-(7-(4-(Хлорметил)-4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 8,56 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,35 (m, 6H) ppm; MS маса/заряд: 557,3 (M+H)⁺.

5 Приклад 3

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-2 нижче.



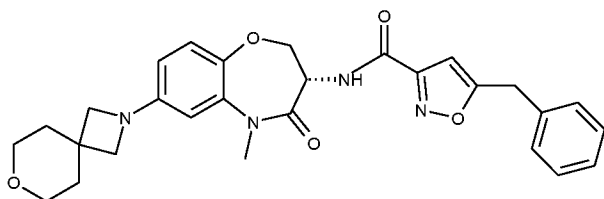
10

(S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 8,01 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,26 (dd, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,85 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 521,3 (M+H)⁺.

15

Приклад 4

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-3 нижче.



20

I-3

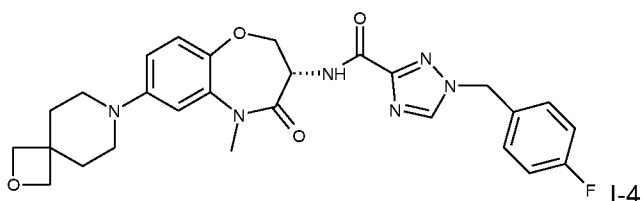
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-ізоксазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 7,69 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,26 (m, 2H), 6,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (m, 8H), 3,38 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 503,3 (M+H)⁺.

25

Приклад 5

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-4 нижче.

30



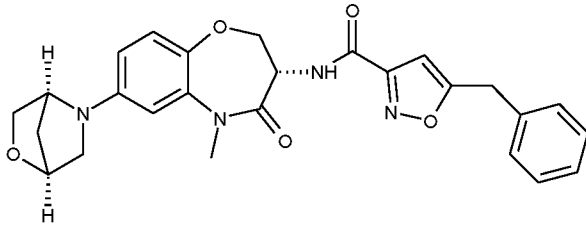
35

(S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[*b*][1,4]оксазепін-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 8,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,31 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,01 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 521,3 (M+H)⁺.

Приклад 6

40

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-6 нижче.

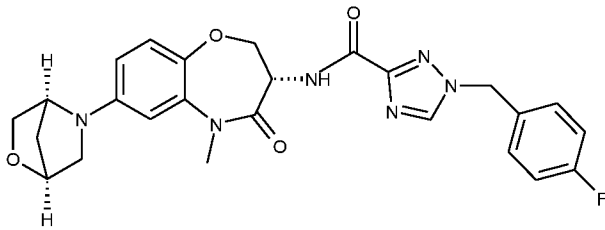


I-6

5 N-((S)-7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-ізоксазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H) ppm; MS маса/заряд: 475,1 (M+H)⁺.

Приклад 7

10 Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-7 нижче.

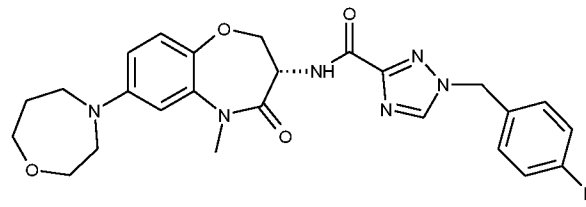


I-7

15 N-((S)-7-((1S,4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 8,54 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,59 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 1H) ppm; MS маса/заряд: 493,3 (M+H)⁺.

Приклад 8

20 Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-8 нижче.

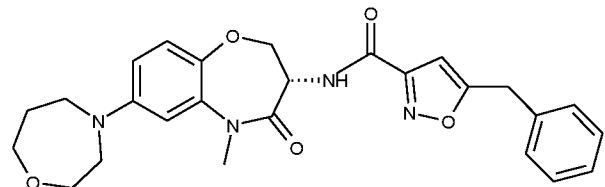


I-8

25 (S)-1-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 8,55 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,01 (m, 2H) ppm; MS маса/заряд: 495,3 (M+H)⁺.

30 Приклад 9

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-9 нижче.



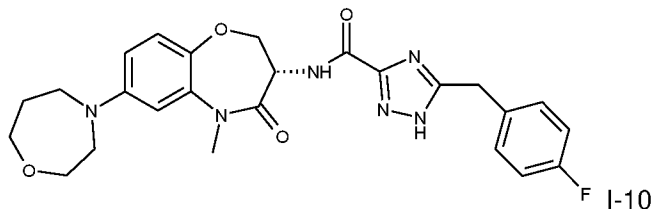
I-9

35

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)ізоксазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,28 (m, 5H), 7,02 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS маса/заряд: 477,3 (M+H)⁺.

Приклад 10

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-10 нижче.

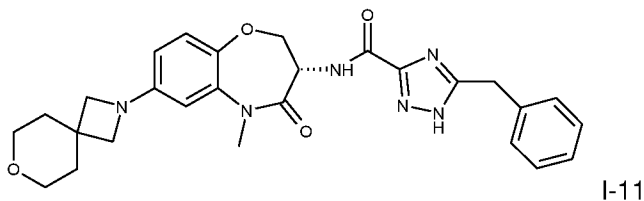


10

(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS маса/заряд: 495,3 (M+H)⁺.

Приклад 11

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-11 нижче.

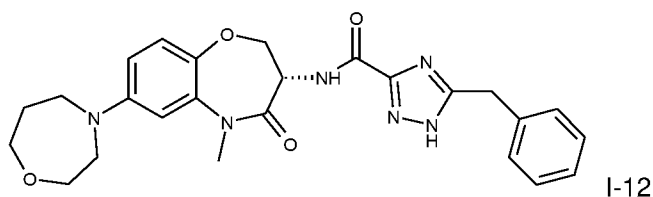


20

(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,27 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,43 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,37 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 1,83 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 519,3 (M+H)⁺.

Приклад 12

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-12 нижче.



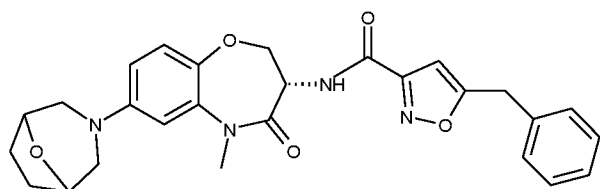
30

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-іл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) 7,26 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H) ppm; MS маса/заряд: 475,3 (M+H)⁺.

Приклад 13

Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-13 нижче.

40

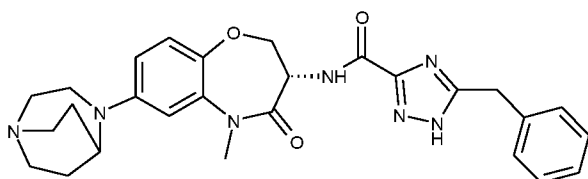


I-13

5 N-((3S)-7-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-ізоксазол-3-карбоксамід ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 7,32 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,37 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (m, 4H) ppm; MS маса/заряд: 489,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 14

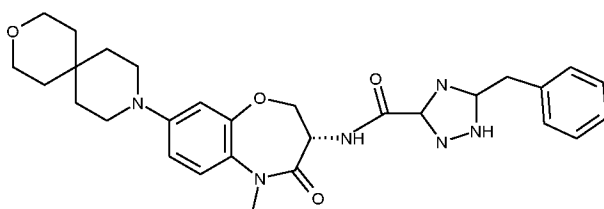
10 Описану вище процедуру синтезу адаптували, як описано в даному документі, для одержання сполуки I-14 нижче.



I-14

15 (S)-N-(7-(1,4-Діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-5-бензил-ізоксазол-3-карбоксамід MS маса/заряд: 502,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Інші ілюстративні сполуки описані нижче.

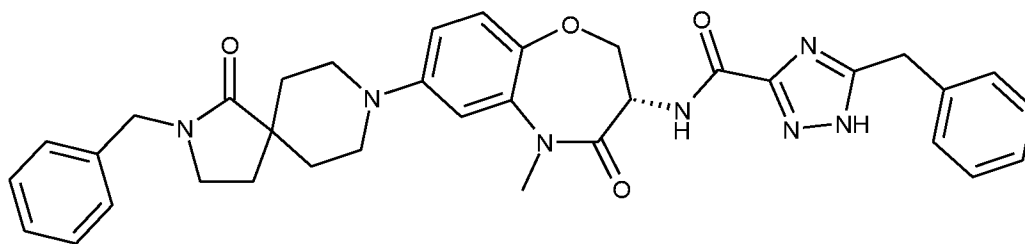


20

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)-2,3,4,5-тетрагідробензо[б][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (1H, d, J Гц, NH), 7,29-7,19 (5H, m, C_6H_5), 7,04 (1H, d, J 9,0 Гц, H-6 оксобензоксазапіну), 6,74 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Гц, H-7 оксобензоксазапіну), 6,68 (1H, d, J 2,5 Гц, H-9 оксобензоксазапіну), 5,06 (1H, dt, J 11,0, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксазапіну), 4,67 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,21 (1H, dd, J 11,0, 10,0 Гц, 1H в H-2 оксобензоксазапіну), 4,13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,70, 3,68 (4H, 2d АВ-системи, J 5,5 Гц, H-2, H-6 пірану), 3,34 (3H, s, NCH_3), 3,20, 3,18 (4H, 2d АВ-системи, J 5,5 Гц, H-2, H-6 піперидину), 1,70-1,68 (4H, m, H-3, H-5 піперидину), 1,56-1,53 (4H, m, H-3, H-5 пірану); маса/заряд: 531 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (спостережуване значення [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 531,2711, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ передбачає [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 531,2714).

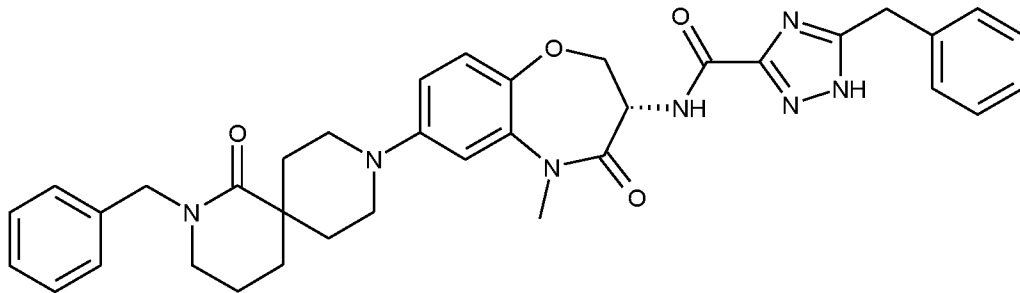
30



35 (S)-5-Бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-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, Хлороформ-d) δ 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,18 (m, 2H),

7,14 - 7,09 (m, 5H), 6,96 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (br d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 4,94 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 3H), 4,07 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,86- 2,79 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,93 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,54 - 1,50 (m, 2H); LRMS (M+H) маса/заряд 620,5.

5



(S)-5-Бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідробензо[b][1,4]оксазепін-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід

10

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

15

Приклад 15

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

Таблиця 1

Сполука	Кіназа RIP1 ADP-Glo™ (IC ₅₀)
I-1	0,1977
I-2	0,0522
I-3	0,0374
I-4	0,0601
I-5	0,0678
I-6	0,0609
I-7	0,1075
I-8	0,2546
I-9	0,0392
I-10	0,3547
I-11	0,0394
I-12	0,0146
I-13	0,0145
I-14	0,4857
I-15	0,0425
I-16	0,2219
I-17	0,0404
I-18	0,088
I-19	0,0623
I-20	0,0482
I-21	0,0377
I-22	0,0236
I-23	0,0697
I-24	0,0745
I-25	0,082
I-26	0,0164
I-27	0,0432

20

Реагенти ADP-Glo™ (Promega, Медісон, Вісконсин, США) розморозували за температури

навколишнього середовища. Реагент для виявлення кінази одержували шляхом змішування буфера для виявлення кінази з ліофілізованим субстратом для виявлення кінази.

5 Вихідний розчин 5X буфера для кіназної реакції з об'ємом 500 мкл одержували шляхом змішування 1000 мкл 1 М $MgCl_2$, 500 мкл 1 М Трис-HCL із рН 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA і 3475 мкл дистильованої H_2O . Робочий розчин 2X буфера для кіназної реакції з об'ємом 3 мкл одержували із кінцевою концентрацією 100 мкМ для DTT і 4 мМ для $MnCl_2$.

10 Компоненти ферменту RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Саус-Сан-Франциско, Каліфорнія, США) розморожували на кризі. Розбавлений RIPK1 одержували в 1X буфері для кіназної реакції (розбавленому із 2X буфера) до концентрації 31 нг/лунка. Робочий вихідний розчин для аналізу АТФ із концентрацією 166 мкМ одержували в 1X буфері для кіназної реакції (розбавленому із 2X буфера).

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

20 Планшет швидко центрифугували і реакційну суміш інкубували при 30°C протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл ADP-Glo™. Планшет швидко центрифугували і реакційну суміш інкубували за кімнатної температури протягом 40 хвилин. Потім додавали реагент для виявлення кінази та інкубували за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Визначали відносні світлові одиниці (RLU) кіназної реакції люмінесцентним методом (люмінесценція 0,1 с) із використанням люмінометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значення IC_{50} , одержані із цього прикладу, наведені в таблиці 1.

Приклад 16

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

30 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), при 37°C із 5% CO_2 . Для аналізу некроптозу клітини L929 висівали на 18 г. в 100 мкл/лунка середовища в кількості 10 тис. 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 z-VAD-FMK (Lonza, Базель, Швейцарія), у кількості 50 тис. клітин/лунка. Середовище із 96-лункових планшетів відокремлювали від клітин L929 і заміняли на нове середовище 50 мкл/лунка, що містить 40 мкМ z-VAD-FMK. Кожну сполуку за даним винаходом, оцінювану в 40 цьому прикладі, серійно розбавляли в DMSO, починаючи з 2,5 мМ, у 4-кратних розбавленнях, а потім розбавляли 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 при 37°C із 5% CO_2 , після чого додавали 10 мкл/лунка 11x TNF α (Peprotech, Рокі-Хілл, Нью-Джерсі, США) з одержанням кінцевої концентрації 2 нг/мл для TNF α . 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 TNF α -стимуляції при 37°C із 50 5% CO_2 . 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 + z-VAD (IC ₅₀)	U937 z-VAD TNF CTG вилучення, U937, TNFa + z-VAD (IC ₅₀)
I-1	0,5562	0,0123
I-2	0,1244	0,004
I-3	0,2211	0,0007
I-4	0,2095	0,0032
I-5	0,3589	0,0035
I-6	11,49	0,0273
I-7	2,493	0,0194
I-8	1,487	0,0089
I-9	4,128	0,0111
I-10	7,285	0,0275
I-11	0,4957	0,0121
I-12	5,167	0,0095
I-13	1,833	0,0063
I-14	21,34	0,2197
I-15	5,644	0,0695
I-16	5005	0,7679
I-17	1,862	0,0034
I-18	0,3418	0,003
I-19	0,9041	0,0065
I-20	4,626	0,0068
I-21	0,2673	0,0019
I-22	0,1422	0,0029
I-23	0,2354	0,0021
I-24	0,1044	0,0016
I-25	0,2007	0,0032
I-26	5,586	0,013
I-27	2,679	0,0211

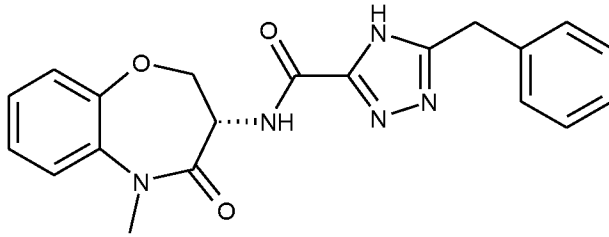
Приклад 17

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

10 Самець мишей C57BL/6 випадково розподіляли на групи 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 внутрішньочеревинну (IP) ін'єкцію розчину, що містить рекомбінантний

15 фактор некрозу пухлини альфа людини (TNF-а, 25,0 мкг) і z-VAD-FMK (200 мкг). Температуру тіла вимірювали о нульовій годині (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 та z-VAD-FMK мишей омертвляли шляхом асфіксії CO₂ та збирали кров за 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 введення TNFa/z-VAD-FMK.

20 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 має структуру, показану нижче, як порівняльну сполуку та досліджували з використанням такого самого протоколу аналізу. Така порівняльна сполука характеризувалася лише 70% інгібуванням при 30 мг/кг. Для порівняння - сполука I-5 за даним винаходом досягла 81% інгібування при 15 мг/кг.

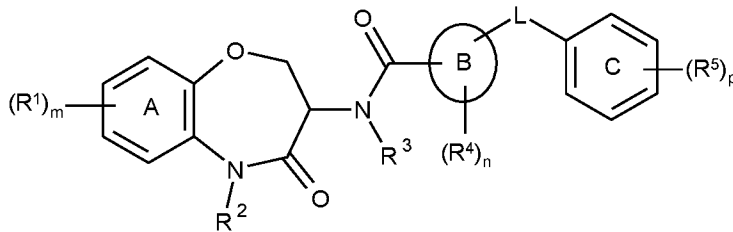


Порівняльна сполука

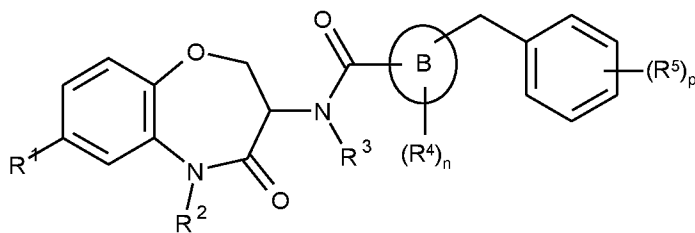
Через наявність багатьох можливих варіантів здійснення, до яких можуть застосовуватися принципи даного винаходу, слід розуміти, що ілюстративні варіанти здійснення є лише переважними прикладами та не повинні розглядатися як обмежувальні. Точніше, обсяг даного винаходу визначається нижчевикладеною формулою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

10 **ФОРМУЛА ВИНАХОДУ**

1. Сполука, яка характеризується формулою:




15 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 кільце В являє собою 5-членний гетероарил;
 L являє собою C₁₋₁₀-аліфатичний лінкер;
 R¹ являє собою R^a або R^b, де щонайменше один R¹ являє собою R^b;
 20 кожний з R² та R³ незалежно являє собою R^a;
 кожний R⁴ та кожний R⁵ незалежно являють собою галоген, R^a або R^b;
 R^a незалежно у кожному випадку являє собою H, D, C₁₋₁₀-аліфатичну або C₁₋₁₀-циклоаліфатичну групу;
 R^b незалежно у кожному випадку являє собою -NR^dR^d, де дві групи R^d разом із зв'язаним із ними атомом азоту утворюють C₃₋₁₀гетероциклічну групу, яка факультативно заміщена однією або декількома групами R^e та/або R^g, де R^g являє собою галоген;
 R^e незалежно у кожному випадку являє собою -OR^a, -(NR^a)₂, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆гетероалкіл, C₃₋₆циклоалкіл, або дві групи R^e з'єднані разом з утворенням C₃₋₁₀гетероциклічної групи із групою R^b, з якою зв'язані дві групи R^e;
 30 m дорівнює від 1 до 4;
 n дорівнює 0, 1 або 2; i
 p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5.
 2. Сполука за п. 1, де сполука має структуру, що відповідає формулі

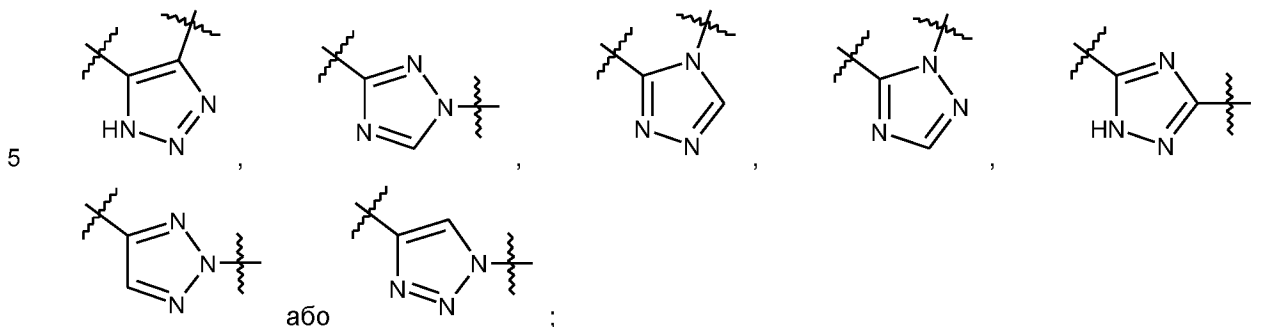


35

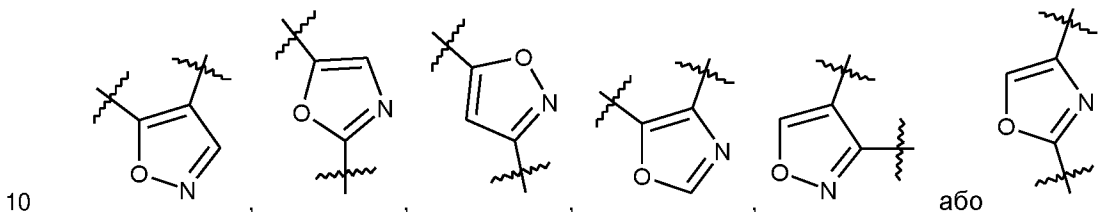


3. Сполука за п. 1 або 2, де кільце В має структуру, яка відповідає формулі , де щонайменше один W являє собою азот і кожний W, що залишився, незалежно вибраний із вуглецю, СН, кисню, сірки, азоту або NH.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де кільце В являє собою триазол, вибраний із:



або оксазол, вибраний із:



5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R^5 являє собою R^a , при цьому R^a являє собою C_1 - C_4 -аліфатичну групу; або R^5 являє собою галоген; та/або де R^2 являє собою R^a , при цьому R^a являє собою C_1 - C_4 -аліфатичну групу, і R^3 являє собою R^a , при цьому R^a являє собою водень.

15 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де R^1 являє собою R^b , при цьому R^b являє собою $-NR^dR^d$, де дві групи R^d разом зі зв'язаним з ними атомом азоту утворюють C_{3-10} гетероциклічну групу, що містить дві групи R^e , які з'єднані разом з утворенням другої C_{3-10} гетероциклічної групи.

20 7. Сполука за п. 6, де друга C_{3-10} гетероциклічна група, утворена двома групами R^e , і C_{3-10} гетероциклічна група, утворена двома групами R^d групи R^b , утворюють спіроциклічну групу або біциклічну групу.

8. Сполука за п. 6 або 7, де спіроциклічна група містить щонайменше два кільця, при цьому перше кільце та друге кільце спіроциклічної групи містять різну кількість атомів вуглецю, різну кількість гетероатомів або обидва з них, і при цьому кожне кільце спіроциклічної групи містить гетероатом у кільці.

25 9. Сполука за будь-яким із пп. 6-8, де спіроциклічна група містить щонайменше один атом кисню та щонайменше один атом азоту.

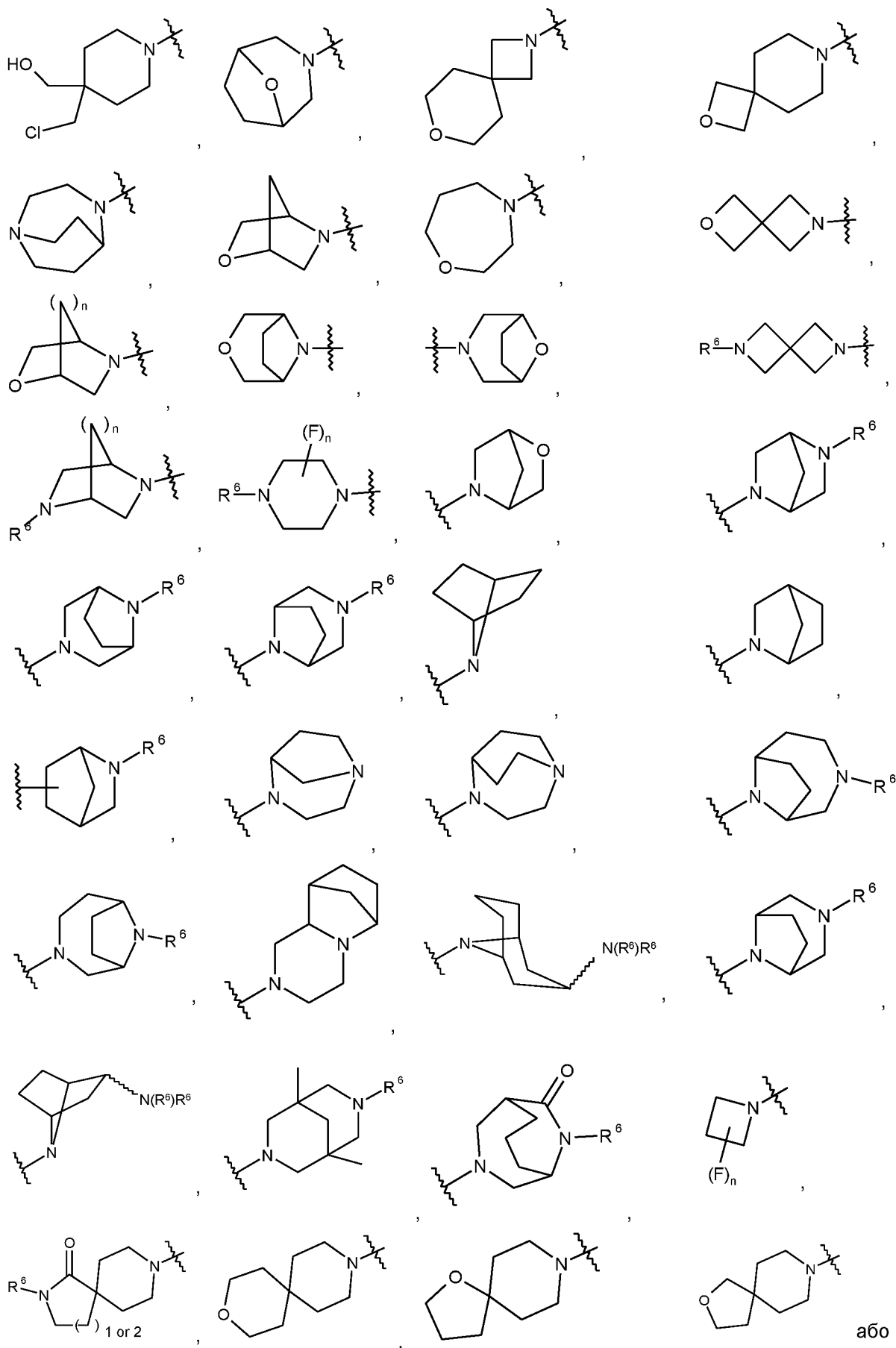
10. Сполука за будь-яким із пп. 6-9, де спіроциклічна група містить перше кільце і друге кільце, при цьому перше кільце зв'язане з атомом вуглецю даної сполуки та містить від 3 до 7 атомів, а друге кільце містить від 3 до 7 атомів.

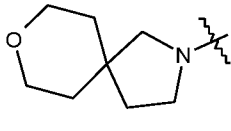
30 11. Сполука за будь-яким із пп. 6-10, де спіроциклічна група містить всього більше ніж 7 атомів у спіроциклічній системі.

12. Сполука за будь-яким із пп. 6-11, де C_{3-10} гетероциклічна група, утворена двома групами R^e , і C_{3-10} гетероциклічна група, утворена двома групами R^d групи R^b , утворюють біциклічну групу, і при цьому біциклічна група містить два або більше гетероатомів у біциклічній групі.

35 13. Сполука за п. 12, де біциклічна група являє собою конденсовану біциклічну групу або місткову біциклічну групу, при цьому ця біциклічна група приєднана до даної сполуки за допомогою її атома азоту.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де R^1 являє собою:

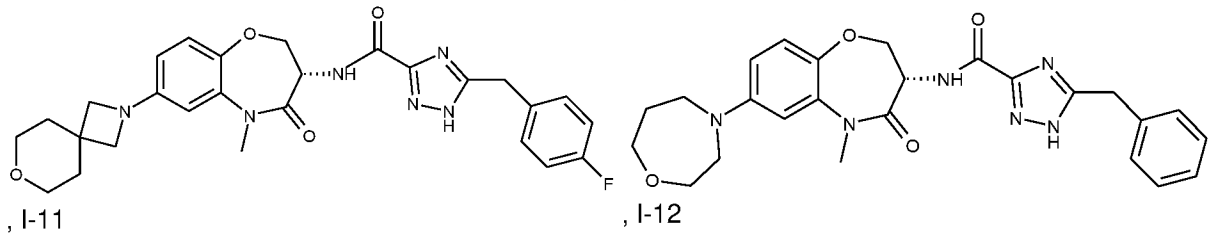
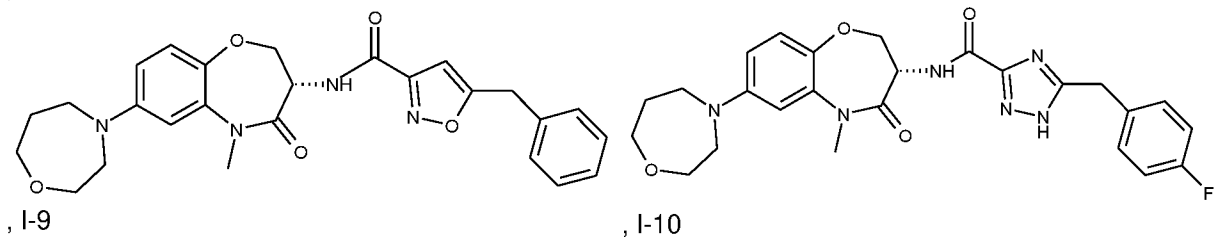
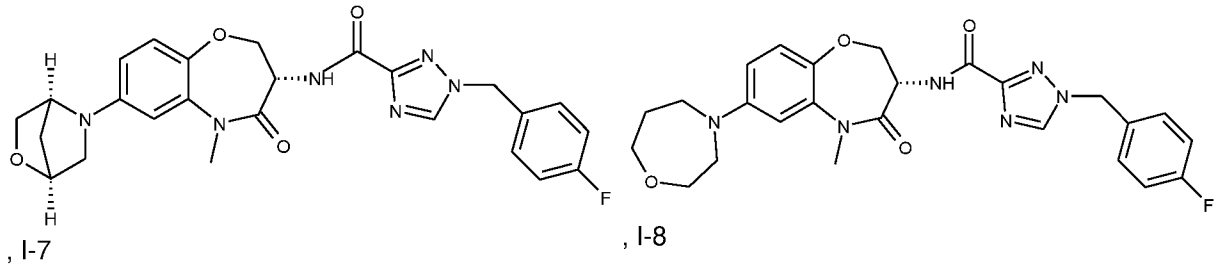
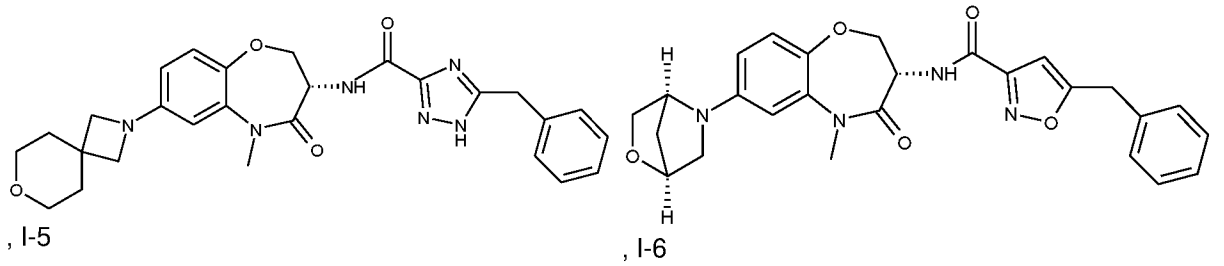
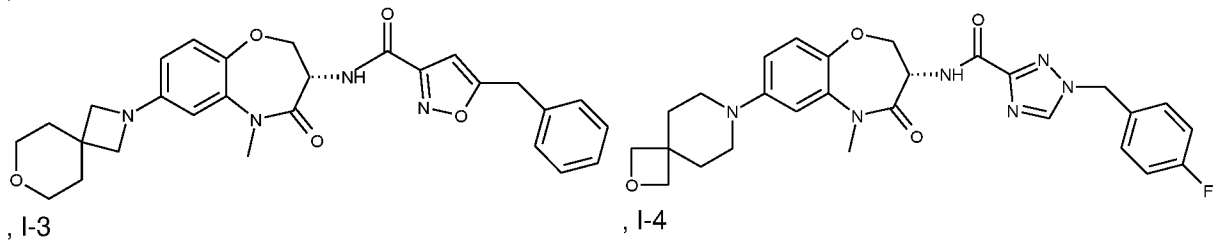
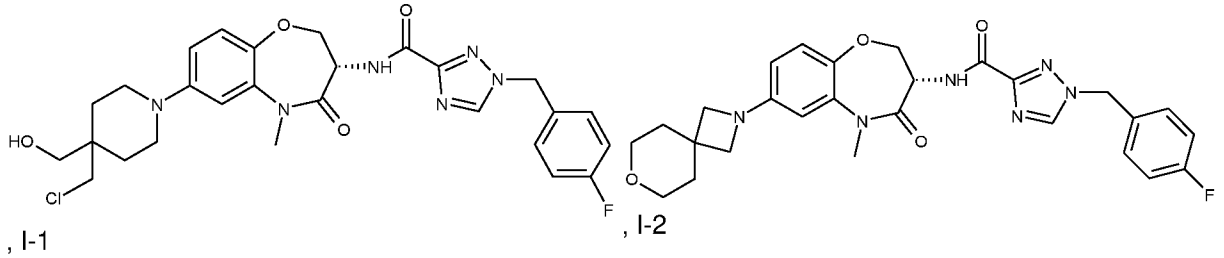


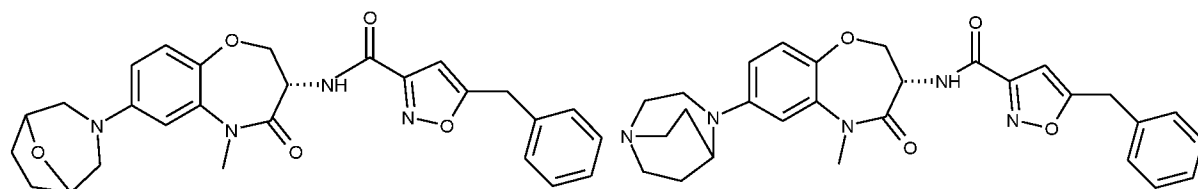


де кожний n незалежно являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 4, і R^6 незалежно вибрано з водню, аліфатичної, ароматичної або гетероаліфатичної груп.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де сполука вибрана із:

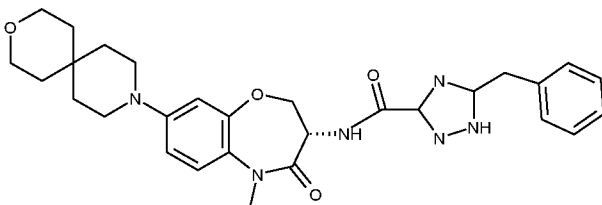
5



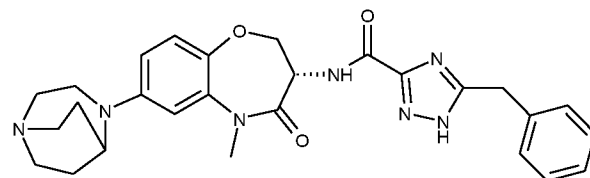


, I-13

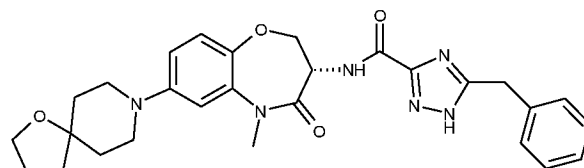
, I-14



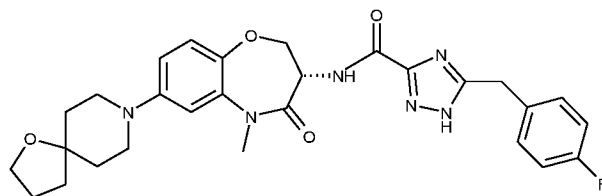
, I-15



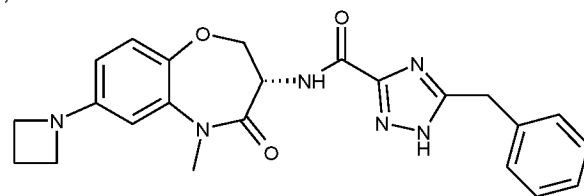
, I-16



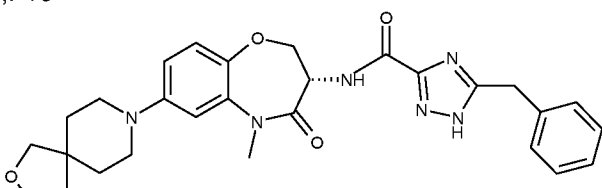
, I-18



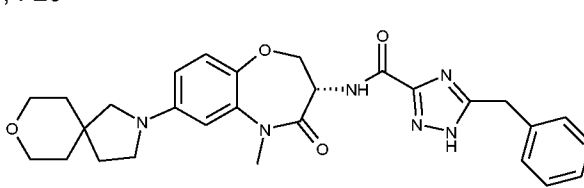
, I-19



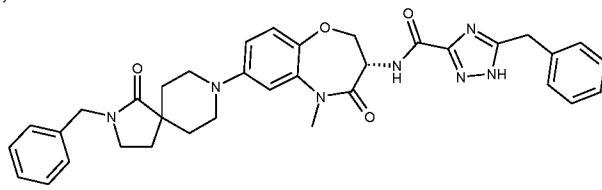
, I-20



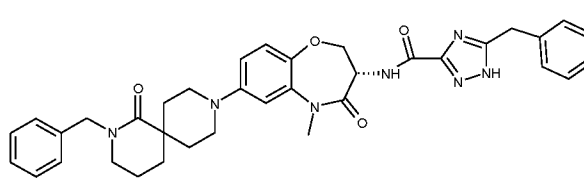
, I-21



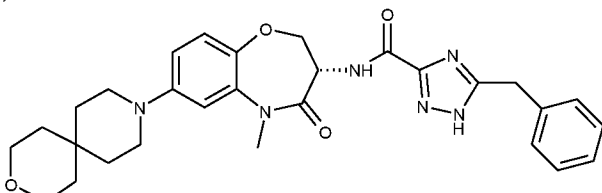
, I-22



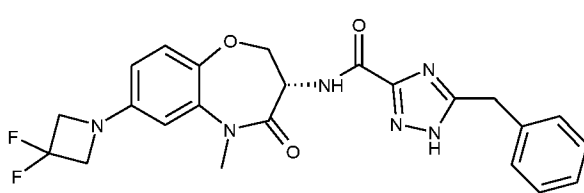
, I-23



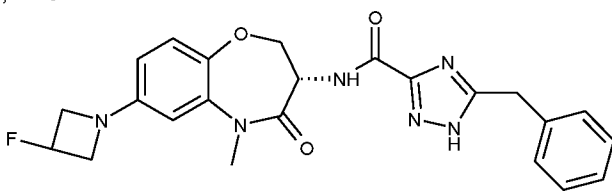
, I-24



, I-25

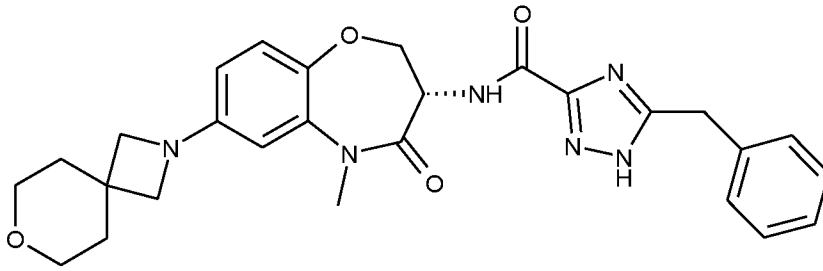


I-26 a60



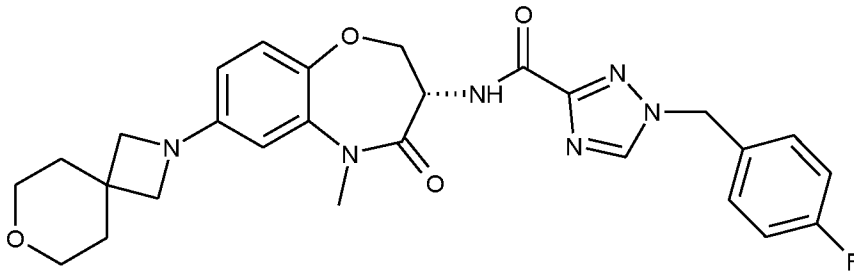
I-27.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15, яка являє собою



5

17. Сполука за п. 1 або 15, яка являє собою



10

18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-17, наповнювач, терапевтичний засіб, ад'ювант або їх комбінації.

19. Спосіб лікування захворювання у суб'єкта, який передбачає введення суб'єкту: (i) терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі; або (ii) терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 18; де суб'єкт має захворювання або у нього підозрюється його наявність чи розвиток, при цьому захворювання являє собою хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона або розсіяний склероз.

15

20. Спосіб одержання сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за будь-яким із пп. 1-17, який передбачає:

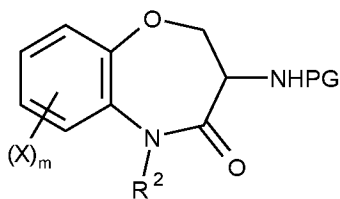
20

забезпечення реакції сполучення вихідного матеріалу, що характеризується формулою А, із реагентом, що містить R^1 , який характеризується формулою R^1-H , шляхом об'єднання вихідного матеріалу та реагенту, що містить R^1 , із каталізатором на основі перехідного металу, компонентом-лігандом і розчинником з утворенням R^1 -функціоналізованого продукту;

25

видалення захисної групи з аміногрупи R^1 -функціоналізованого продукту з одержанням аміносполуки і

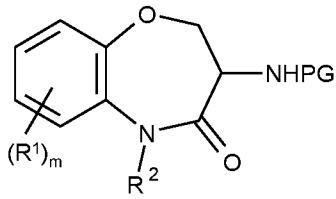
забезпечення утворення амідного зв'язку між аміносполукою та учасником реакції сполучення, що містить кислотну групу; де формула А являє собою:



30

, формула А

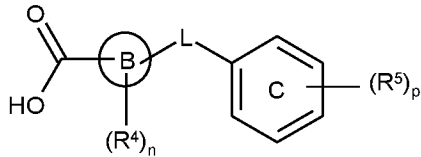
R^1 -функціоналізований продукт має структуру, що відповідає формулі В:



, формула B

і учасник реакції сполучення, що містить кислотну групу, має структуру, що відповідає формулі C:

5



, формула C і

де X являє собою галоген або трифлат;

PG являє собою захисну групу для аміногрупи;

і кожне з кільця B, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n і p є таким, як вказано у п. 1.

10

21. Спосіб за п. 20, де утворення амідного зв'язку забезпечують за допомогою реакції сполучення аміносполуки та учасника реакції сполучення, що містить кислотну групу, у присутності пропілфосфонового ангідриду та діізопропілетиламіну.