



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0923126-9 A2



(22) Data do Depósito: 23/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 08/09/2021

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUENA DE NECROPTOSE, USO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E MÉTODO DE DIMINUIR NECROPTOSE

(51) Int. Cl.: A01N 43/40; A61K 31/44.

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2008 US 61/140,615.

(71) Depositante(es): PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE.

(72) Inventor(es): JUNYING YUAN; EMILY S. HSU.

(86) Pedido PCT: PCT US2009069483 de 23/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/075561 de 01/07/2010

(85) Data da Fase Nacional: 22/06/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS INIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUENA DE NECROPTOSE, USO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E MÉTODO DE DIMINUIR NECROPTOSE. A presente invenção caracteriza uma série de derivados heterocíclicos que inibem necroptose induzida por fator de necrose de tumor alfa (TNF-(ALFA)). Os compostos heterocíclicos da invenção são descritos pelas fórmulas (I)-(VIII) e por compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), (58)-(70). Estas necrostatinas são mostradas inibir necroptose induzida por TNF-(ALFA) em variante deficiente de FADD de células T Jurkat humadas. A invenção também caracteriza composições farmacêuticas caracterizando necrostatinas. Os compostos e composições da invenção podem também ser usados para tratar distúrbios onde necroptose é provável desempenhar um papel substancial.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS INIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUENA DE NECROPTOSE, USO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E MÉTODO DE DIMINUIR NECROPTOSE".

5 Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

Este pedido reivindica benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos no. 61/140.615, depositado em 23 de dezembro de 2008, que é por meio deste incorporado por referência.

Declaração Quanto à Pesquisa Federalmente Patrocinada

10 Esta invenção foi feita com suporte do governo sob UO1 NS050560 concedido pelos National Institutes of Health. O governo dos Estados Unidos tem certos direitos a esta invenção.

Campo da Invenção

15 A presente invenção refere-se a compostos e à morte celular, em particular através de necrose e necroptose, e regulação das mesmas por moléculas pequenas.

Antecedentes da Invenção

20 Em muitas doenças, a morte celular é mediada através de trilhas apoptóticas e/ou necróticas. Ao mesmo tempo que muito é conhecido em torno dos mecanismos de ação que controlam apoptose, o controle de necrose não é tão bem-entendido. O entendimento dos mecanismos que regulam tanto necrose quanto apoptose em células é essencial para sermos capazes de tratar condições, tais como doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral, doença cardíaca coronariana, doença renal, e doença hepática. Um entendimento 25 completo de trilhas necróticas e apoptóticas de morte celular é também crucial para tratar AIDS e as condições associadas com AIDS, tal como necrose retinal.

25 Morte celular foi tradicionalmente categorizada como apoptótica ou necrótica com base em características morfológicas (Wyllie et al., Int. Rev. Cytol. 68: 251 (1980)). Estes dois modos de morte celular foram também inicialmente considerados ocorrer por meio de processos regulados (dependentes de caspase) e não regulados, respectivamente. Estudos mais recentes, entretanto, demonstram que os mecanismos de morte celular subjacentes resultando nestes dois fenótipos são muito mais complicados e, sob

algumas circunstâncias, correlacionados. Além disso, condições que levam à necrose podem ocorrer por processos regulados independentes de caspase ou não regulados.

Uma trilha de morte celular regulada independente de caspase

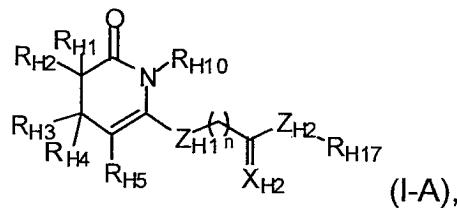
5 com aspectos morfológicos parecendo-se com necrose, chamados necroptose, foi recentemente descrita (Degterev *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* 1:112 (2005)). Esta maneira de morte celular pode ser iniciada com vários estímulos (por exemplo, TNF- α e ligante Fas) e em uma disposição de tipos de célula (por exemplo, monócitos, fibroblastos, linfócitos, macrófagos, células 10 epiteliais e neurônios). Necroptose pode representar um contribuinte significante para e, em alguns casos, modo predominante de morte celular sob condições patológicas envolvendo estresse celular excessivo, perda de energia rápida, e geração de espécies oxidativas maciças, onde o processo de apoptose altamente dependente de energia não é operativo.

15 A identificação e otimização de moléculas de baixo peso molecular capazes de inibir necroptose ajudarão em elucidação seu papel em patofisiologia de doença e podem fornecer compostos (isto é, necrostatinas) para terapêuticos antinecroptose. A descoberta de compostos que previnem morte celular independente de caspase (por exemplo, necrose ou necroptose) 20 também fornecerá agentes terapêuticos úteis para tratar ou prevenir condições em que necrose ocorre. Estes compostos e métodos seriam particularmente úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, injúrias cerebrais e cardíacas isquêmicas, e trauma de cabeça.

Sumário da Invenção

25 A invenção caracteriza uma série de derivados heterocíclicos que inibem necroptose induzida por fator de necrose de tumor alfa (TNF- α). A invenção também caracteriza composições farmacêuticas caracterizando necrostatinas. Os compostos e composições da invenção podem também ser usados para tratar distúrbios onde necroptose é provável desempenhar 30 um papel substancial.

Em um primeiro aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



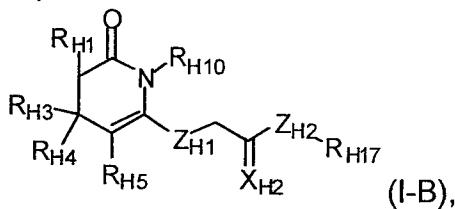
onde

cada R_{H1} , R_{H2} , R_{H3} , R_{H4} , R_{H5} , R_{H10} , R_{H17} , X_{H2} , Z_{H1} , Z_{H2} , e n é como definido para a fórmula (I),

- 5 X_{H2} é selecionado, independentemente, de O, S, ou NR_{H9} ;
- cada R_{H1} , R_{H2} , R_{H3} , R_{H4} , e R_{H5} é selecionado, independentemente de H, halogênio, ciano, nitro, azido, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=S)R_{H12}$, $-C(=S)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=NR_{H14})R_{H12}$, $-C(=NR_{H14})NR_{H12}R_{H13}$, ou $-[Z_{H1}-(CR_{H15}R_{H16})_n-C(=X_{H2})]_o-Z_{H2}R_{H17}$, ou R_{H1} e R_{H3} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;
- 10 15 cada Z_{H1} e Z_{H2} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, O, S, ou NR_{H11} ;
- cada R_{H9} , R_{H10} , R_{H11} , R_{H12} , R_{H13} , R_{H14} , R_{H15} , R_{H16} , e R_{H17} , é selecionado, independentemente de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;
- 20 25 n é um número inteiro entre 0-6; e
 o é 0 ou 1; e
 quando R_{H1} é H, R_{H2} é H ou CO_2Me , R_{H3} é H, R_{H4} é fenila não substituída ou fenila substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados de metóxi, cloro, ou fluoro, R_{H5} é CN, R_{H10} é H, Z_{H1} é S, n é 1, X_{H2} é O, e Z_{H2} é NH, R_{H17} não é H, metila, metóxi, 2-tiazolila não substituída, fenila não substituída, 4-metoxifenila, 4-metilfenila, 2-etoxifenila, 4-isopropilfenila, 4-fluorofenila, ou 2,4,6-trimetilfenila,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, o composto tem uma estrutura de acordo com a fórmula (I-B)



onde

cada R_{H1} e R_{H3} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, ciano, nitro, azido, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, ou $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, ou R_{H1} e R_{H3} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

cada R_{H4} e R_{H17} é selecionado, independentemente, de arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

15 R_{H5} é selecionado de H, CN, $-C(=O)OR_{H12}$, ou $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$;

cada R_{H10} , R_{H11} , R_{H12} , e R_{H13} é selecionado de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

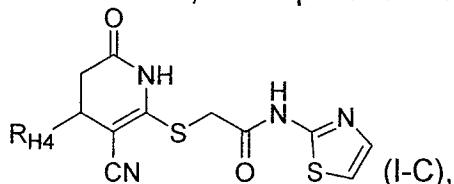
20 Z_{H1} é selecionado de uma ligação simples ou S;

Z_{H2} é selecionado de uma ligação simples ou NR_{H11} ; e

X_{H2} é O ou S;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

25 Em outras modalidades, o composto tem a seguinte estrutura:



ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qual-

quer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{H1} e R_{H3} são H.

Em algumas modalidades, R_{H5} é CN.

Em algumas modalidades, R_{H10} é H.

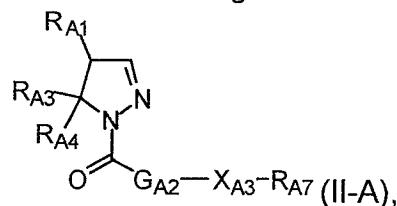
5 Em algumas modalidades, Z_{H1} é S.

Em algumas modalidades, Z_{H2} é NH,

Em algumas modalidades, R_{H4} é fenila não substituída ou fenila tendo 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes. Em outras modalidades, a fenila inclui 1, 2, ou 3 substituintes selecionados de F, Cl, ou OR_{H18} , onde cada R_{H18} é, independentemente, selecionado de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, a fenila é 2-fluorofenila, 2-clorofenila, 4-fluorofenila, 4-clorofenila, 2-metoxifenila, 3,4,5-trimetoxifenila, ou 3, 4-dimetoxifenila.

10 Em algumas modalidades, R_{H17} é heteroarila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, heteroarila selecionada de furano, tiofeno, pirrol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol ou 1,2,5-oxadiazol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, tiazol, benzotiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, benzotriazol, piridina, pirimidina, pirazinas, quinolina, isoquinolina, purina, pirazina, pteridina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, indol, 1,2,4,5-tetrazina, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, benzofurano, isobenzofurano, e benzimidazol.

15 Em um segundo aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



20 25 onde

cada R_{A1} , R_{A3} , e R_{A4} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{A1} e R_{A4} combi-

nam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

G_{A2} está ausente ou $-(CR_{A11}R_{A12})_n-$;

X_{A3} está ausente ou é O, S, ou NR_{A8} ;

cada R_{A8} e R_{A13} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆

5 alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -COR_{A14}, -CO₂R_{A14}, ou -CONR_{A14}R_{A15};

cada R_{A9} , R_{A10} , R_{A11} , e R_{A12} é selecionado, independentemente,

de H, halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcio-

10 nalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloal-
quila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila
opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_{A7} , R_{A14} e R_{A15} é selecionado, independentemente, de H,

C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente subs-

15 tituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituí-
da, heteroarila opcionalmente substituída; e

cada m e n é, independentemente, 1, 2, ou 3; e

onde quando um de R_{A1} e R_{A4} é H e o outro é selecionado de H

ou CO₂Et, e R_{A3} é fenila não substituída, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ não é NHC₆H₅, NH(p-

20 C₆H₄F), NH(p-C₆H₄OH), NH(p-C₆H₄OMe), NH(3-OH-4-Cl-C₆H₄), -CH₂(O-p-
C₆H₄Me), -CH₂(4-etilpiperazinila), -CH₂S(2-feniltetrazolila), -CH₂S(4-
clorofenila), -CH₂S(2-benzotiazolila), -CH₂S(2-(N-metilimidazolila)), -
CH₂S(4,6-dimetilquinazolinila), adamantila, ou oxiranila opcionalmente subs-
tituída; e

25 onde quando R_{A1} e R_{A4} são cada H e R_{A3} é 4-metoxifenila, $G_{A2}-$
 $X_{A3}-R_{A7}$ não é oxiranila opcionalmente substituída;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{A1} e R_{A4} são H.

30 Em algumas modalidades, R_{A3} é fenila não substituída.

Em algumas modalidades, R_{A3} é fenila tendo 1, 2, 3, 4, ou 5
substituintes.

Em algumas modalidades, G_{A2} está ausente.

Em certas modalidades, X_{A3} está ausente e R_{A7} é C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

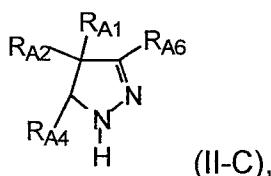
5 Em outras modalidades, X_{A3} é NR_{A8} e R_{A7} é C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, G_{A2} é CH_2 .

10 Em algumas modalidades, X_{A3} é S e R_{A7} é C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, X_{A3} está ausente e R_{A7} é C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

15 Em um terceiro aspecto, a invenção caracteriza compostos de acordo com a seguinte fórmula



onde

20 cada R_{A1} , R_{A2} , R_{A4} , e R_{A6} é selecionado, independentemente, de H , $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

25 cada X_{A3} está, independentemente, ausente, $-O-$, ou $-NR_{A8}-$,

cada R_{A8} é selecionado, independentemente, de H , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-COR_{A14}$, $-CO_2R_{A14}$, ou $-CONR_{A14}R_{A15}$;

30 cada R_{A7} , R_{A14} e R_{A15} é selecionado, independentemente, de H ,

C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída; e

em que quando R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono e R_{A2} é H, R_{A6} não é 4-clorofenila, 4-metoxifenila, ou 4-($NHCO_2^tBu$)fenila; e

onde quando R_{A1} é H, R_{A4} é H ou CO_2Et , R_{A2} é fenila não substituída, R_{A6} não é $-C(=O)-(fenila\ não\ substituída)$ ou $-C(=O)-(4-metilfenila)$; e

onde quando R_{A1} é H, R_{A4} é $-C(=O)-(fenila\ não\ substituída)$, R_{A2} é 4-clorofenila, R_{A6} não é CO_2Et ;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{A5} é H; cada R_{A1} , R_{A2} , R_{A4} , e R_{A6} é selecionado, independentemente, de H, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, ou R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono; cada R_{A7} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

cada X_{A3} está, independentemente, ausente, $-O-$, ou $-NR_{A8}-$, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em certas modalidades, R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono.

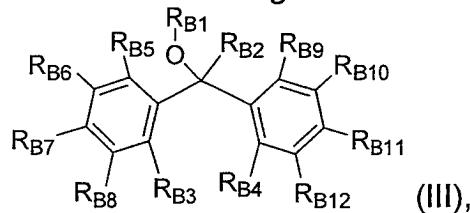
Em outras modalidades, R_{A6} é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, R_{A6} é um grupo fenila tendo um substituinte na posição 4.

Em certas modalidades, R_{A1} e R_{A4} são cada H, R_{A2} é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, e R_{A6} é $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$.

Em outras modalidades, R_{A2} é fenila não substituída.

Em um quarto aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



onde

- 5 R_{B1} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, -C(=O)R_{B18}, -C(=O)OR_{B18}, ou -C(=O)NR_{B18}R_{B19};
- R_{B2} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, ou C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída;
- 10 cada R_{B3} e R_{B4} é selecionado, independentemente de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, ou R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar um grupo de formação de ponte tendo a estrutura -(CH₂)_n-(CR_{B13}=CR_{B14})_o-(CH₂)_p-;
- cada n, o, e p é, independentemente, 0 ou 1;
- 15 cada R_{B5} , R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, -CN, -NO₂, -N₃, -R_{B13}, -OR_{B13}, -SR_{B13}, -NR_{B13}R_{B14}, -C(=O)R_{B15}, -C(=O)OR_{B15}, -C(=O)NR_{B15}R_{B16}, -OC(=O)R_{B15}, -OC(=O)OR_{B15}, -OC(=O)NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=O)R_{B15}, -NR_{B15}C(=O)OR_{B16}, -NR_{B15}C(=O)NR_{B16}R_{B17}, -C(=S)R_{B15}, -C(=S)NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=S)R_{B16}, -
- 20 NR_{B15}C(=S)NR_{B16}R_{B17}, -C(=NR_{B13})NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=NR_{B13})R_{B16}, -NR_{B15}C(=NR_{B13})NR_{B16}R_{B17};
- cada R_{B13} e R_{B14} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)R_{B18}, -C(=O)OR_{B18}, ou -C(=O)NR_{B18}R_{B19},
- cada R_{B15} , R_{B16} , R_{B17} , R_{B18} , e R_{B19} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

onde quando cada n, o, e p é 0, R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar uma ligação simples, e

- onde R_{B1} não é H ou CH₃ quando R_{B5}, R_{B6}, R_{B7}, R_{B8}, R_{B9}, R_{B10}, R_{B11}, e R_{B12} são cada H, R_{B2} é etila, etenila, 2-haloetenila, etinila, haloetinila, 5 propinila, ou -C≡C-C(OH)(CH₃)₂, e quando R_{B3} e R_{B4} são cada H ou combinam-se para formar uma ligação, -CH₂CH₂- ou -CH=CH-;

onde R_{B1} não é H quando R_{B5}, R_{B6}, R_{B7}, R_{B8}, R_{B10}, e R_{B11} são cada H, pelo menos um de R_{B9} ou R_{B12} é fluoro, R_{B2} é etinila, e quando R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar -CH₂CH₂-;

- 10 em que R_{B1} não é H quando R_{B5}, R_{B7}, R_{B9}, e R_{B11} são H e um ou dois de R_{B6}, R_{B8}, R_{B10}, e R_{B12} é halogênio, nitro, ou metila; ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{B1} é H.

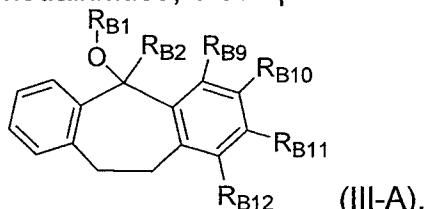
- 15 Em algumas modalidades, R_{B2} é C₁₋₃ alquila.

Em certas modalidades, R_{B2} é C₁₋₃ alquenila.

Em outras modalidades, R_{B2} é etinila.

Em algumas modalidades, R_{B3} e R_{B4} são cada H.

Em certas modalidades, o composto tem a seguinte estrutura



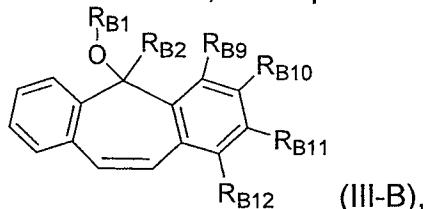
- 20 (III-A),

onde

R_{B2} é etila, etenila, ou etinila e cada R_{B9}, R_{B10}, R_{B11}, e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H e halogênio, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do

- 25 mesmo. Em algumas modalidades, R_{B10} ou R_{B12} é fluoro.

Em algumas modalidades, o composto tem a seguinte estrutura:

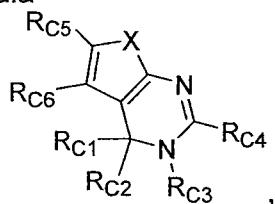


onde

R_{B2} é etila, etenila, ou etinila e cada R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H e halogênio, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

5

Em um quinto aspecto, a invenção caracteriza uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



onde

10 cada R_{C1} , R_{C2} , e R_{C3} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, -Y- R_{C7} , ou R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O) ou (=S), ou R_{C1} e R_{C3} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-nitrogênio;

15 R_{C4} é selecionado de H, halogênio, -CN, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou -C(=O)ZR_{C8},

20 cada R_{C5} e R_{C6} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou R_{C5} e R_{C6} combinam-se para formar uma C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

25 cada R_{C7} , R_{C8} , R_{C9} , R_{C10} , R_{C11} , e R_{C12} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

X é -CR_{C11}=CR_{C12}-, O, S, ou NR_{C9};

Y é, independentemente, uma ligação simples, (CR_{C8}R_{C9})_n, O, S, ou NR_{C10}; e

30 Z é uma ligação simples, O, S, ou NR_{C10};

n é um número inteiro entre 0-4; e

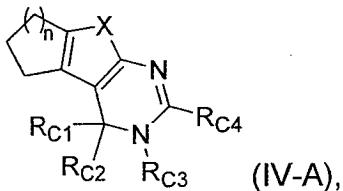
onde quando X é S, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} combinam-se para formar ciclopentila não substituída, R_{C3} não é $-CH_2-R_{C7}$, onde R_{C7} é fenila não substituída, naftila não substituída, 8-quinolila não substituída, 2-oxoquinolila não substituída, ou fenila tendo 1 ou 2 substituintes selecionados de F, OMe, Me, CN, ou Cl; e

em que quando X é S, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} são cada CH_3 , R_{C3} não é $-CH_2-R_{C7}$, onde R_{C7} é fenila não substituída; e

onde quando X é $CH=CH$, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} são H, R_{C3} não é $-CH_2(4\text{-halofenila})$; ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, cada R_{C5} e R_{C6} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída.

Em outras modalidades, o composto tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



em que X, R_{C1} , R_{C2} , R_{C3} , e R_{C4} são como definidos para a fórmula (IV) e n é um número inteiro entre 0-3,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O).

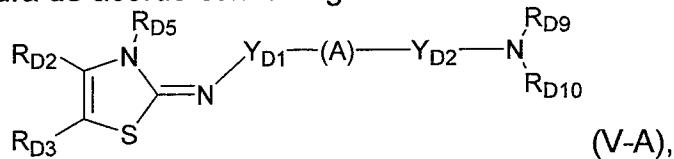
Em outras modalidades, X é S.

Em algumas modalidades, n é 1.

Em certas modalidades, R_{C3} é $-Y-R_{C7}$.

Em outras modalidades, R_{C3} é $-(CH_2)-(arila$ opcionalmente substituída).

Em um sexto aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



onde

5 cada Y_{D1} e Y_{D2} é selecionado, independentemente, de $-C(=O)-$ ou $-S(=O)_2-$;

A é fenila tendo 0, 1, 2, 3, ou 4 substituintes adicionais;

R_{D2} e R_{D3} são selecionados, independentemente de H, halogênio, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

10 cada R_{D5} , R_{D9} , R_{D10} , R_{D13} , e R_{D14} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{D9} e R_{D10} combinam-se para formar uma heterociclila; e

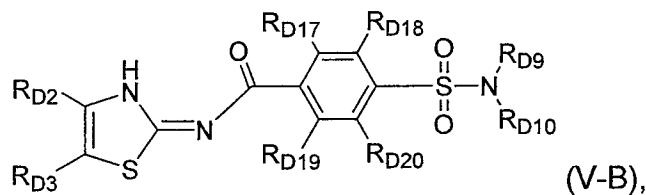
15 onde quando R_{D2} , R_{D3} , e R_{D5} são H, Y_{D1} é $-(C=O)-$, Y_{D2} é $-(SO_2)-$, e R_{D9} e R_{D10} são cada etila ou R_{D9} é metila e R_{D10} é $CH_2(2\text{-tetra-hidrofuran})$,
20 e A é fenila tendo 0 substituintes adicionais, Y_{D1} e Y_{D2} não são para um ao outro,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

25 Em algumas modalidades, Y_{D1} e Y_{D2} são *orto* ou *meta* um ao outro.

Em outras modalidades, Y_{D1} e Y_{D2} são *para* um ao outro.

Em algumas modalidades, o composto tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



onde

cada R_{D2}, R_{D3}, R_{D17}, R_{D18}, R_{D19}, e R_{D20}, é selecionado, independentemente de H, halogênio, CN, NC, N₃, NO₂, -COR_{D13}, -CO₂R_{D13}, -

- 5 CONR_{D13}R_{D14}, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

cada R_{D9} e R_{D10} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída, ou R_{D9} e R_{D10} combinam-se para formar uma heterociclila;

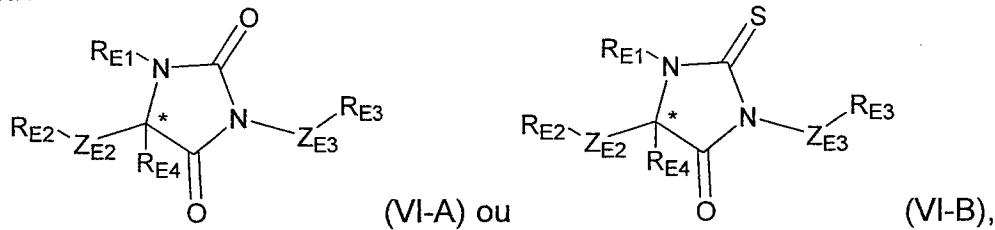
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{D17}, R_{D18}, R_{D19}, e R_{D20} são H.

Em algumas modalidades, R_{D2} e R_{D3} são H.

- 15 Em outras modalidades, R_{D9} e R_{D10} são cada C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída.

Em um sétimo aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com



- 20 onde

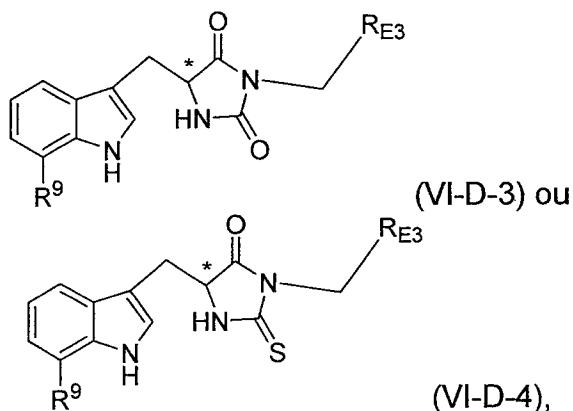
cada Z_{E2} e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, -(CR_{E6}R_{E7})_n-, -C(=O)-, ou R_{E1} e Z_{E2}-R_{E2} combinam-se para formar uma ligação dupla;

- 25 cada R_{E1}, R_{E2}, e R_{E4} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

R_{E3} é selecionado de C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

- 5 cada R_{E6} e R_{E7} é selecionado, independentemente, de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; e
- 10 cada n é um número inteiro entre 1-6; e
onde quando R_{E1} e R_{E4} são H, Z_{E2} e Z_{E3} são cada CH_2 , e R_{E2} é 3-indolila não substituída, R_{E3} não é 4-clorofenila ou $CH_2CH_2O(p\text{-}C_6H_4F)$,
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, o composto tem uma estrutura de acordo com



- 15 onde

R_{E3} é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; e

R^9 é H, halogênio, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

- 20 cada R^{13} e R^{14} é selecionado, independentemente, de H, COR^{16} , CO_2R^{16} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e,

- 25 cada R^{15} e R^{16} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{E3} é arila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, R_{E3} é C_{3-10} cicloalquila não substituída, heterociclila não substituída, arila não substituída, ou heteroarila não substituída.

Em outras modalidades, R_{E3} é C_{3-10} cicloalquila substituída, heterociclila substituída, arila substituída, ou heteroarila substituída. Em outras modalidades, a C_{3-10} cicloalquila substituída, heterociclila substituída, arila substituída, ou heteroarila substituída inclui 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes selecionados, independentemente, do grupo que consiste em: C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, arila, heteroarila, $-N_3$, $-OR'$, $-NR'C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)OR'$, $-OH$, e $-NC$), em que cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila.

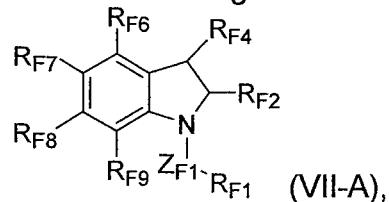
Em ainda outras modalidades, R_{E3} é arila substituída ou heteroarila substituída. Em algumas modalidades, R_{E3} é fenila substituída. Em algumas modalidades, a fenila substituída é substituída com pelo menos um halogênio. Em outras modalidades, a fenila substituída é substituída com 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes selecionados, independentemente, do grupo que consiste em: C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, arila, heteroarila, $-N_3$, $-OR'$, $-NR'C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)OR'$, $-OH$, e $-NC$), em que cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila.

Em algumas modalidades, o estereocentro marcado pelo asterisco no composto de fórmula (VI) tem a configuração (R). Em outras modalidades, o estereocentro marcado pelo asterisco tem a configuração (S).

Em quaisquer das modalidades descritas aqui, um ou ambos de $-Z_{E3}$ e R_{E3} não incluem substituintes selecionados do grupo que consiste em: halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I); nitro ($-NO_2$), ciano ($-CN$), acilóxi(-

OC(=O)R'), acila (-C(=O)R'), ácido carboxílico (-CO₂H), éster carboxílico (-CO₂R'), sulfonato (-S(=O)₂OR), sulfonamida (-S(=O)₂NRR' ou -NRS(=O)₂R'), ou sulfonila (-S(=O)₂R), onde cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, heterocíclica, arila, ou heteroarila, como descrito aqui.

5 Em um oitavo aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula,



onde

10 Z_{F1} é selecionado de uma ligação simples, -(CH₂)-, -C(=O)-, ou -S(=O)₂;

R_{F1} é selecionado de H, OR_{F14}, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterocíclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

15 R_{F2} e R_{F4} são cada H, ou R_{F2} e R_{F4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

20 cada R_{F6}, R_{F7}, R_{F8}, e R_{F9} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, NC, N₃, NO₂, OR_{F12}, SR_{F12}, NR_{F12}R_{F13}, -COR_{F12}, -CO₂R_{F12}, -CONR_{F12}R_{F13}, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterocíclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

25 cada R_{F12}, R_{F13}, e R_{F14} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterocíclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

onde quando R_{F2}, R_{F4}, R_{F6}, R_{F7}, R_{F8}, e R_{F9} são cada H e Z_{F1} é -C(=O)-, R_{F1} não é -(1,4-benzodioxano não substituído) ou -CH₂-O-(fenila não substituída), ou -CH(CH₃)O(o-tolila);

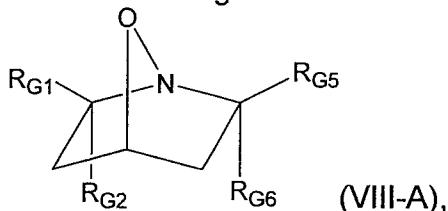
30 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{F2} e R_{F4} são cada H.

Em outras modalidades, R_{F6} , R_{F7} , R_{F8} , e R_{F9} são H.

Em certas modalidades, Z_{F1} é $-\text{C}(=\text{O})-$. Em outras modalidades, R_{F1} é heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

5 Em um nono aspecto, a invenção caracteriza um composto tendo uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



onde

10 cada R_{G1} , R_{G2} , R_{G5} , e R_{G6} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{G1} e R_{G2} , ou R_{G5} e R_{G6} combinam-se para formar uma cicloalquila ou heterociclica opcionalmente substituída; e

onde quando R_{G1} é fenila não substituída e R_{G2} é H, R_{G5} e R_{G6} não combinam-se para formar ciclopentila não substituída;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

20 Em algumas modalidades, R_{G1} ou R_{G5} é fenila tendo 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes. Em certas modalidades, R_{G1} é fenila não substituída.

Em algumas modalidades, R_{G2} ou R_{G6} é fenila tendo 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes.

25 Em outras modalidades, R_{G1} e R_{G2} , ou R_{G5} e R_{G6} combinam-se para formar uma cicloalquila opcionalmente substituída. Em certas modalidades, a cicloalquila é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila.

Em um décimo aspecto, a invenção caracteriza uma composição farmacêutica incluindo um excipiente farmaceuticamente aceitável e qualquer composto de fórmulas (I)-(VIII), ou qualquer um dos compostos (1)-(7),

(13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), e (58)-(70), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo.

Em um décimo primeiro aspecto, a invenção caracteriza um método de tratar uma condição em um indivíduo, com o método incluindo a etapa de administrar o composto de qualquer composto de fórmulas (I)-(VIII), ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), e (58)-(70), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo, ao referido indivíduo em uma dosagem suficiente para diminuir necrótose.

Em algumas modalidades, a condição é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico, o resultado de morte celular neuronal retinal, o resultado de morte celular de músculo cardíaco, o resultado de morte celular de células do sistema imune; acidente vascular cerebral, doença hepática, doença pancreática, o resultado de morte celular associada com insuficiência renal; injúria isquêmica cardíaca, mesentérica, retinal, hepática ou cerebral, injúria isquêmica durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, doença cardíaca coronariana, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, necrose avascular óssea, doença falciforme, desgaste muscular, doença gastrointestinal, tuberculose, diabetes, alteração de vasos sanguíneos, distrofia muscular, doença de enxerto-versus-hospedeiro, infecção viral, doença de Crohn, colite ulcerativa, asma, ou qualquer condição em que alteração em proliferação celular, diferenciação ou sinalização intracelular é um fator causador.

Em algumas modalidades, a condição é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico.

Em algumas modalidades, a condição é injúria isquêmica hepática ou cerebral, ou injúria isquêmica durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, ou doença cardíaca coronariana.

Em algumas modalidades, a condição é acidente vascular cerebral.

Em algumas modalidades, a condição é infarto do miocárdio.

Em um décimo segundo aspecto, a invenção caracteriza um mé-

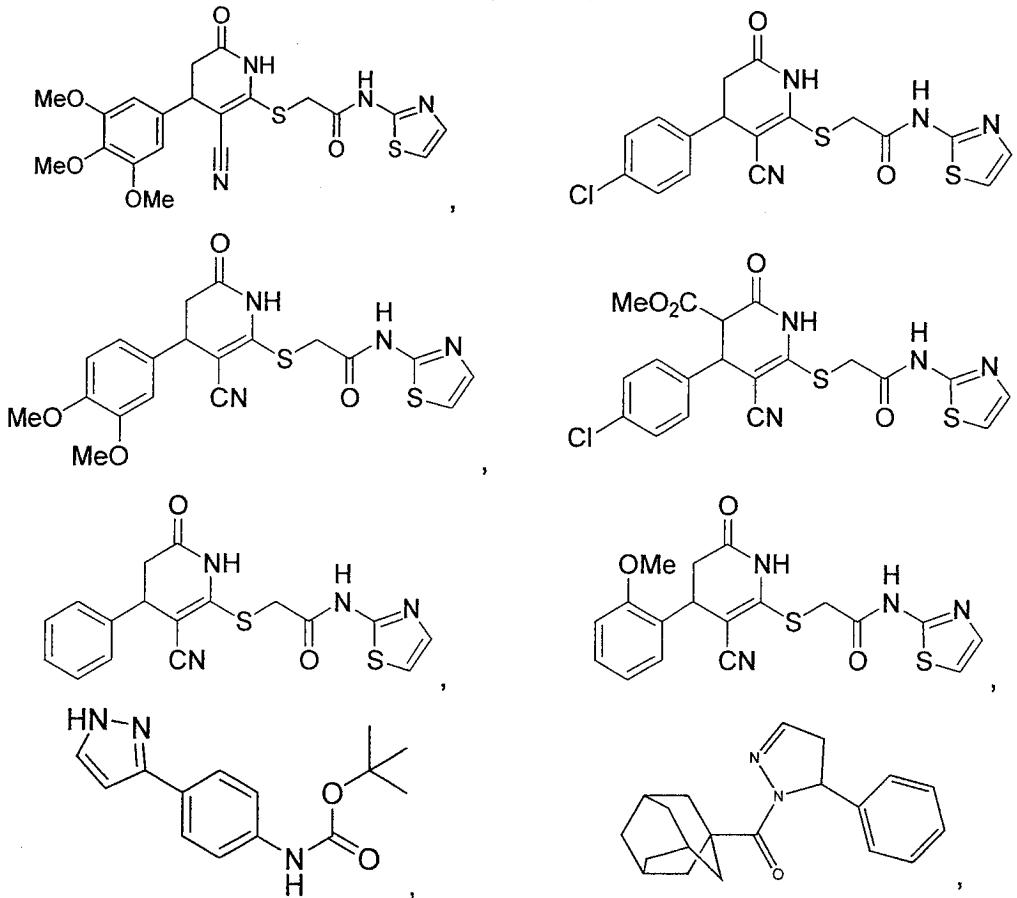
todo de diminuir necroptose, onde o método inclui contatar uma célula com qualquer composto de fórmulas (I)-(VIII), ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), e (58)-(70), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo.

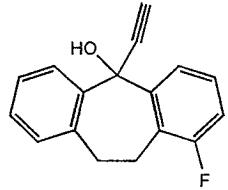
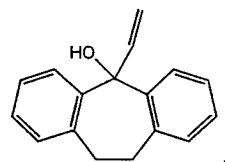
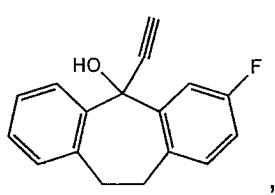
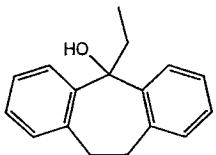
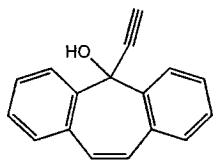
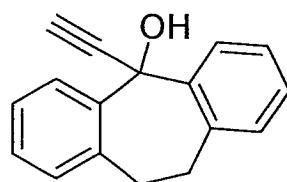
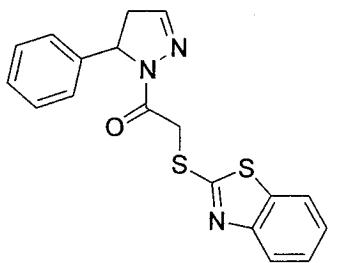
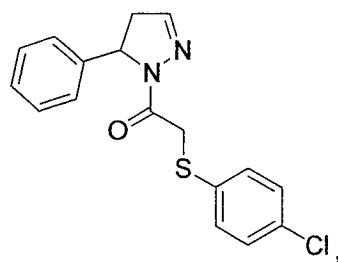
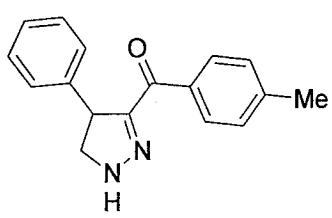
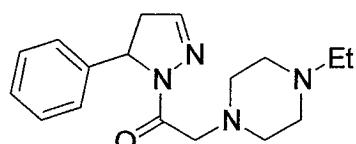
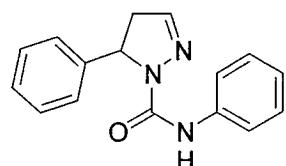
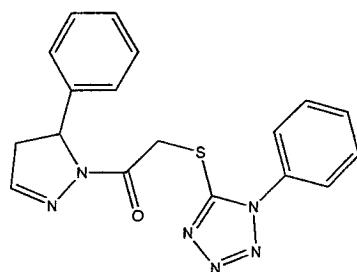
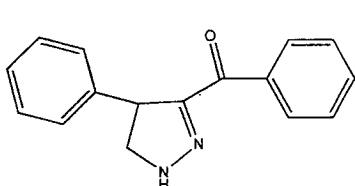
5 Em um décimo terceiro aspecto, a invenção caracteriza um kit incluindo

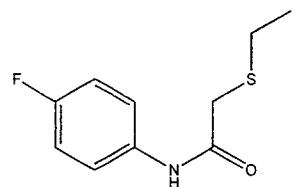
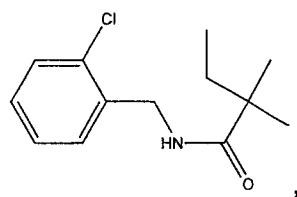
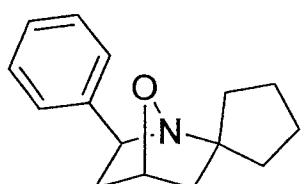
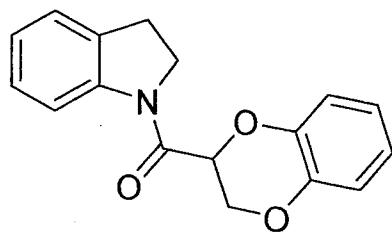
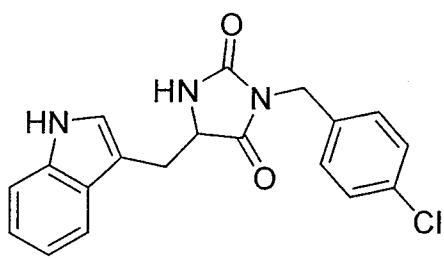
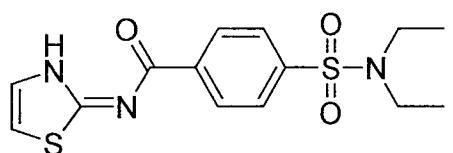
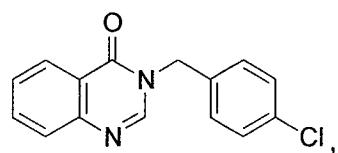
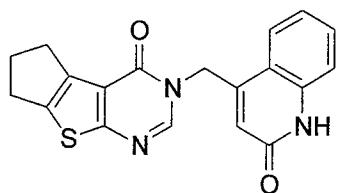
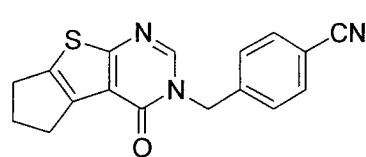
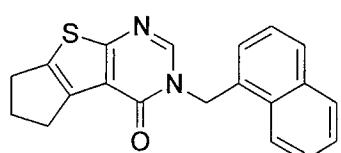
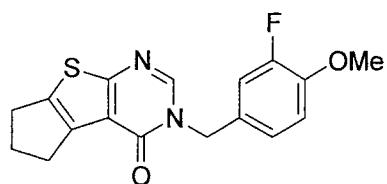
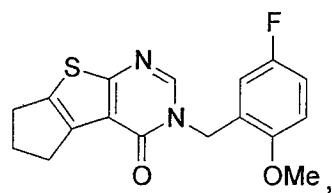
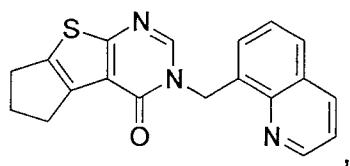
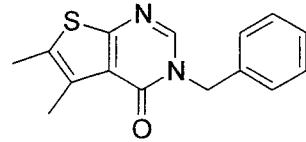
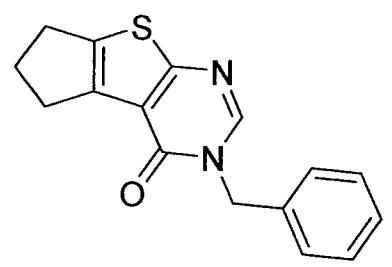
10 (a) uma composição farmacêutica compreendendo qualquer composto de fórmulas (I)-(VIII), ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), e (58)-(70), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo; e

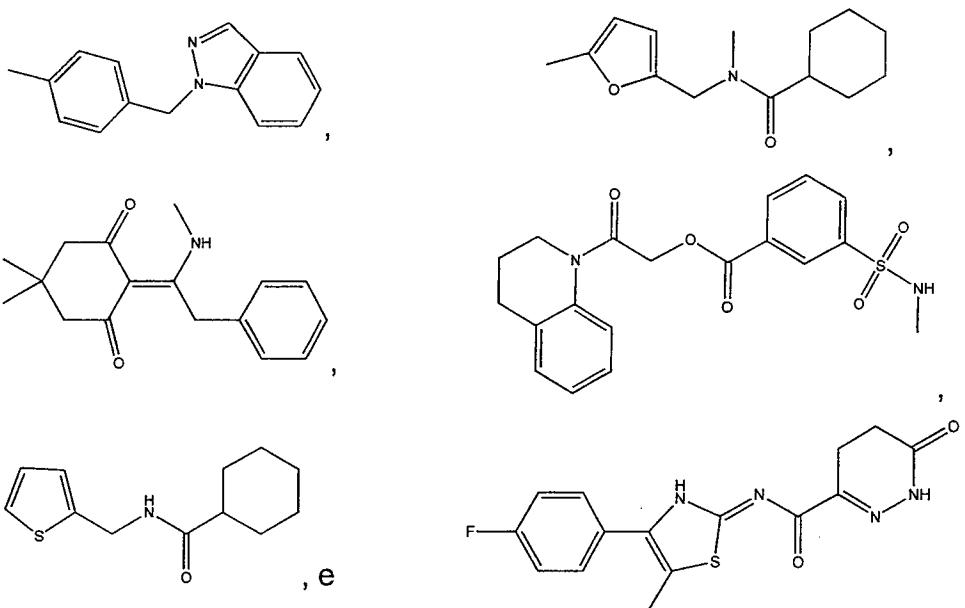
(b) instruções para o uso da composição farmacêutica de (a) para tratar uma condição em um indivíduo.

Em quaisquer das composições, métodos, e kits da invenção, o composto pode ser selecionado do grupo que consiste em:









ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou este-
reoisômero do mesmo.

Por "C₁₋₄ alcarila" entende-se um grupo C₁₋₄ alquila tendo uma
arila opcionalmente substituída ou uma heteroarila opcionalmente substituí-
da localizada em qualquer posição da cadeia de carbono. O grupo C₁₋₄ alqui-
la pode ser linear ou ramificado e pode também ser substituído com, por e-
xemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes adicionais como descrito aqui.

Por "alcóxi" entende-se um grupo tendo a estrutura -O(C₁₋₆ alqui-
la opcionalmente substituída), onde a C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída
pode ser ramificada, linear, ou cíclica. A C₁₋₆ alquila pode ser substituída ou
não substituída. Uma C₁₋₆ alquila substituída pode ter, por exemplo, 1, 2, 3,
4, 5, ou 6 substituintes localizados em qualquer posição. Grupos alcóxi e-
xemplares incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, iso-
propóxi, terc-butóxi, e similares.

Por "C₂₋₆ alquenila" ou "alquenila" entende-se um grupo C₂₋₆ hi-
drocarboneto insaturado opcionalmente substituído tendo uma ou mais liga-
ções duplas carbono-carbono. Grupos C₂₋₆ alquenila exemplares incluem,
porém não são limitados a -CH=CH (etenila), propenila, 2-propenila, 2-metil-
1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, e similares. Uma C₂₋₆ alquenila pode ser
linear ou ramificada e pode ser não substituída ou substituída. Uma C₂₋₆ al-
quenila substituída pode ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes

localizados em qualquer posição.

Por "C₁₋₆ alquila" ou "alquila" entende-se um grupo C₁₋₆ hidrocarboneto saturado opcionalmente substituído. Um grupo alquila pode ser linear, ramificado, ou cíclico ("cicloalquila"). Exemplos de radicais alquila incluem, porém não são limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila, sec-pentila, iso-pentila, terc-butila, n-pentila, neopentila, n-hexila, sec-hexila, n-heptila, n-octila, n-decila, n-undecila, dodecila, e similares, que podem transportar um ou mais substituintes. Grupos alquila substituídos podem ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes localizados em qualquer posição. Grupos alquila substituídos exemplares incluem, porém não são limitados a, grupos C₁₋₄ alcarila opcionalmente substituídos.

Por "C₂₋₆ alquinila" ou "alquinila" entende-se um grupo C₂₋₆ hidrocarboneto insaturado opcionalmente substituído tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Grupos C₂₋₆ alquinila exemplares incluem, porém não são limitados a etinila, 1-propinila, e similares.

Por "amino" entende-se um grupo tendo uma estrutura -NR'R", onde cada R' e R" é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou R' e R" combinam-se para formar uma heterociclica opcionalmente substituída. Quando R' não é H ou R" não é H, R' e R" podem ser não substituídos ou substituídos com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "arila" entende-se um grupo C₆-C₁₄ cíclico opcionalmente substituído com [4n + 2] π elétrons em conjugação e onde n é 1, 2, ou 3. Exemplos não limitantes de arilas incluem heteroarilas e, por exemplo, benzeno, naftaleno, antraceno, e fenantreno. Arilas também incluem sistemas de anel bi- e tri-cíclicos em que um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado não aromático (por exemplo, uma cicloalquila ou cicloalquenila) é fundido a um anel aromático tal como benzeno ou naftaleno. Arilas exemplares fundidas a um anel não aromático incluem indanila, tetrahidronaftila. Quaisquer arilas como definid aqui podem ser não substituídas

ou substituídas. Uma arila substituída pode ser opcionalmente substituída com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes localizados em qualquer posição do anel.

Por "arilóxi" entende-se um grupo tendo a estrutura $-O$ (arila opcionalmente substituída), onde arila é como definido aqui.

Por "azido" entende-se um grupo tendo a estrutura $-N_3$.

Por "carbamato" ou "carbamóila" entende-se um grupo tendo a estrutura $-OCONR'R''$ ou $-NR'CO_2R''$, onde cada R' e R'' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou R' e R'' combinam-se para formar uma heterociclila opcionalmente substituída. Quando R' não é H ou R'' não é H, R' e R'' podem ser não substituídos ou substituídos com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "carbonato" entende-se um grupo tendo a estrutura $-OCO_2R'$, onde R' é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Quando R' não é H, R pode ser não substituído ou substituído com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "carboxamido" ou "amido" entende-se um grupo tendo a estrutura $-CONR'R''$ ou $-NR'C(=O)R''$, onde cada R' e R'' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou R' e R'' combinam-se para formar uma heterociclila opcionalmente substituída. Quando R' não é H ou R'' não é H, R' e R'' podem ser não substituídos ou substituídos com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "grupo carboxílico" entende-se um grupo tendo a estrutura $-CO_2R'$, onde R' é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída,

da. Quando R' não é H, R pode ser não substituído ou substituído com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "ciano" entende-se um grupo tendo a estrutura -CN.

Por "C₃₋₁₀ cicloalquila" ou "cicloalquila" entende-se um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou policíclico de 3 a 10 membros saturado ou parcialmente insaturado, opcionalmente substituído (por exemplo, bicíclico, ou tricíclico). Onde uma cicloalquila é policíclica, os anéis de cicloalquila constituintes podem ser fundidos juntos, para formar uma estrutura espirocíclica, ou a cicloalquila policíclica pode ser uma cicloalquila em ponte (por exemplo, adamantila ou norbonanila). Cicloalquilas exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila. Cicloalquilas podem ser não substituídas ou substituídas. Uma cicloalquila substituída pode ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "cicloalquenila" entende-se um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico de 3 a 10 membros opcionalmente substituído, não aromático tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Por exemplo, uma cicloalquenila pode ter 1 ou 2 ligações duplas carbono-carbono. Cicloalquenilas podem ser não substituídas ou substituídas. Uma cicloalquenila substituída pode ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes. Cicloalquenilas exemplares incluem, porém não são limitadas a, ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexenila, 1,3-ciclo-hexadienila, 1,4-ciclo-hexadienila, e similares.

Por "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, como usado aqui, é aquela quantidade suficiente para executar resultados benéficos ou desejados, tais como resultados clínicos, e, como tal, uma quantidade eficaz depende do contexto em que ela está sendo aplicada. Por exemplo, no contexto de administrar um agente que é um inibidor de necroptose, uma quantidade eficaz de um agente é, por exemplo, uma quantidade suficiente para obter uma redução em necroptose quando comparada à resposta obtida sem administração do agente.

Por "éster" entende-se um grupo tendo uma estrutura selecionada de -OCOR', onde R' é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente subs-

tituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Quando R' não é H, R pode ser não substituído ou substituído com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

5 Por "halogênio" ou "halo" entende-se flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), ou iodo (-I).

Por "heteroarila" entende-se um grupo arila que contém 1, 2, ou 3 heteroátomos na estrutura cíclica. Heteroarilas exemplares incluem, porém não são limitadas a, furano, tiofeno, pirrol, tiadiazol (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol ou 1,2,4-tiadiazol), oxadiazol (por exemplo, 1,2,3-oxadiazol ou 1,2,5-oxadiazol), oxazol, benzoxazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, tiazol, benzotiazol, triazol (por exemplo, 1,2,4-triazol ou 1,2,3-triazol), benzotriazol, piridinas, pirimidinas, pirazinas, quinolina, isoquinolina, purina, pirazina, pteridina, triazina (por exemplo, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, ou 1,3,5-triazina)indóis, 1,2,4,5-tetrazina, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno, benzofurano, isobenzofurano, e benzimidazol. Heteroarilas podem ser não substituídas ou substituídas. Heteroarilas substituídas podem ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "heterocíclico" ou "heterociclica" entende-se um sistema de anel de 3 a 10 membros, parcialmente insaturado ou totalmente saturado, não aromático opcionalmente substituído, que inclui anéis únicos de 3 a 8 átomos em tamanho, e sistemas de anel policíclicos (por exemplo, sistemas de anel bi- e tricíclicos) que podem incluir uma arila (por exemplo, fenila ou naftila) ou grupo heteroarila que é fundido a um anel não aromático (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, ou heterociclica), onde o sistema de anel contém pelo menos um heteroátnomo. Anéis heterocíclicos incluem aqueles tendo de um a três heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre, e nitrogênio, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados e o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado ou substituído. Em certas modalidades, o termo heterocíclico refere-se a um anel monocíclico de 5, 6, ou 7 membros não aromático em que pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo selecio-

nado de O, S, e N (em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados), e os átomos de anel remanescentes são carbonos, o radical sendo unido ao resto da molécula por meio de qual um dos átomos de anel. Onde um heterociclo é policíclico, os anéis constituintes 5 podem ser fundidos juntos, formam uma estrutura espirocíclica, ou o heterociclo policíclico pode ser um heterociclo em ponte (por exemplo, quinuclidila ou). Heterocíclicos exemplares incluem, porém não são limitados a, aziridinila, azetindinila, 1,3-diazatidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tiranila, tietanila, tetra-hidrotiofenila, ditiolanila, tetra-hidrotiopiranila, oxiranila, oxe-10 tanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, piranonila, 3,4-di-hidro-2H-piranila, cromenila, 2H-cromen-2-onila, cromanila, dioxanila (por exemplo, 1,3-dioxanila ou 1,4-dioxanila), 1,4-benzodioxanila, oxazinila, oxatiolanila, morfolinila, tiomorfolinila, tioxanila, quinuclidinila, e também derivados das referidas heterocíclicas exemplares onde o heterocíclico é fundido a um gru-15 po arila (por exemplo, um anel benzeno) ou heteroarila (por exemplo, uma piridina ou pirimidina). Quaisquer dos grupos heterocíclicos descritos aqui podem ser não substituídos ou substituídos. Um heterociclo substituído pode ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

Por "cetona" ou "acila" entende-se um grupo tendo a estrutura -
20 COR', onde R' é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída. Quando R' não é H, R pode ser não substituído ou substituído com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes.

25 Por "nitro" entende-se um grupo tendo a estrutura -NO₂.

Um "excipiente farmaceuticamente aceitável" como usado aqui refere-se a qualquer ingrediente exceto os compostos descritos aqui (por exemplo, um veículo capaz de suspender ou dissolver o composto ativo) e tendo as propriedades de ser não tóxico e não inflamatório em um paciente.
30 Excipientes podem incluir, por exemplo: antiaderentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimentos, auxiliares de compressão, desintegrantes, tinturas (cores), emolientes, emulsificantes, cargas (diluentes), revestimentos ou

formadores de película, aromatizantes, fragrâncias, deslizantes (realçadores de fluxo), lubrificantes, conservantes, tintas de impressão, sorventes, agentes de suspensão ou dispersão, adoçantes, ou águas de hidratação. Excipientes exemplares incluem, porém não são limitados a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), estearato de cálcio, croscarmelose, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulose, gelatina, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, lactose, estearato de magnésio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulose, metil parabeno, celulose microcristalina, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, povidona, amido pré-gelatinado, propil parabeno, palmitato de retinila, goma-laca, dióxido de silicone, carboximetil celulose de sódio, citrato de sódio, glicolato de amido de sódio, sorbitol, amido (milho), ácido esteárico, sacarose, talco, dióxido de titânio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, e xilitol.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável," como usado aqui, representa aqueles sais que são, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade indevida, irradiação, resposta alérgica e similares e são comensurados com uma relação risco/benefício razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge *et al.* descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção ou separadamente por reação do grupo de base livre com um ácido orgânico adequado. Sais de adição de ácido representativos incluem acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, di-gluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, glucoptonato, glicero-fosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-

fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, sais de valerato e similares. Sais de álcali ou metal alcalinoterroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similares, bem como amônio não tóxico, amônio quaternário, e cátions de amina, incluindo, porém não limitados a amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina e similares.

O termo "solvatos farmaceuticamente aceitáveis," como usado aqui, refere-se a compostos que retêm associações não covalentes às moléculas solventes residuais no estado sólido. Por exemplo, os solvatos podem ser preparados por cristalização, recristalização, ou precipitação de uma solução que inclui solventes orgânicos, água, ou uma mistura dos mesmos. Solvatos incluem, porém não são limitados a, compostos que incluem moléculas solventes na treliça cristal seguindo recristalização. A estequiometria molecular de solvatação pode variar de, por exemplo, 1:1 solvente:composto a 10:1 solvente:composto. Estas relações podem incluir uma mistura de moléculas solventes associadas. Exemplares, exemplos não limitantes de solventes que podem formar solvatos com os compostos da invenção incluem água (por exemplo, mono-, di-, e tri-hidratos), *N*-metilpirrolidinona (NMP), sulfóxido de dimetila (DMSO), *N,N*'-dimetilformamida (DMF), *N,N*'-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), acetonitrila (ACN), propileno glicol, acetato de etila, álcool benzílico, 2-pirrolidona, benzoato de benzila, ou qualquer combinação dos mesmos.

Por "composição farmacêutica" entende-se uma composição contendo um composto da invenção, formulada com um excipiente farmacologicamente aceitável, e fabricada ou vendida com a aprovação de uma agência reguladora governamental como parte de um regime terapêutico para o tratamento de doença em um mamífero. Excipientes que consistem em DMSO são especificamente excluídos. Composições farmacêuticas podem ser formuladas, por exemplo, para administração oral em forma de dosagem unitária (por exemplo, um comprimido, cápsula, capsela, cápsula de

gel, ou xarope); para administração tópica (por exemplo, como um creme, gel, loção, ou unguento); para administração intravenosa (por exemplo, como uma solução estéril livre de êmbolos particulados e em um sistema solvente adequado para uso intravenoso); ou qualquer outra formulação descrita aqui.

- 5 Por "estereoisômero" entende-se um diastereômero, enantiômero, ou epímero de um composto. Um centro quiral em um composto pode ter a configuração *S* ou a configuração *R*. Enantiômeros podem também ser descritos pela direção em que eles giram a luz polarizada (isto é, (+) ou (-)).
- 10 Diastereômeros de um composto incluem estereoisômeros em que alguns, porém não todos, dos centros quirais têm a configuração oposta bem como aqueles compostos em que substituintes são diferentemente orientados no espaço (por exemplo, *trans* versus *cis*).

Onde um grupo é substituído, o grupo pode ser substituído com 15 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes. Substituintes opcionais incluem, porém não são limitados a: C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, arila, heteroarila, halogênio; azido(-N₃), nitro (-NO₂), ciano (-CN), acilóxi(-OC(=O)R'), acila (-C(=O)R'), alcóxi (-OR'), amido (-NR'C(=O)R" ou -C(=O)NRR'), amino (-NRR'), ácido carboxílico (-CO₂H), éster carboxílico (-CO₂R'), carbamoíla (-OC(=O)NR'R" ou -NRC(=O)OR'), hidróxi (-OH), isociano (-NC), sulfonato (-S(=O)₂OR), sulfonamida (-S(=O)₂NRR' ou -NRS(=O)₂R'), ou sulfonila (-S(=O)₂R), onde cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila. Um grupo substituído pode ter, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 substituintes. Em algumas modalidades, cada hidrogênio em um grupo pode ser substituído por um grupo substituinte (por exemplo, grupos per-haloalquila tais como -CF₃ ou -CF₂CF₃ ou per-haloarilas tais como -C₆F₅). Em outras modalidades, um grupo substituinte pode por si mesmo ser também substituído por substituição de um hidrogênio do referido grupo substituinte com outro grupo substituinte tais como aqueles descritos aqui. Substituintes podem ser também substituídos com, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes como definido

aqui. Por exemplo, uma C₁₋₆ alquila inferior ou um grupo substituinte de arila (por exemplo, heteroarila, fenila, ou naftila) pode ser também substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes como descrito aqui.

Descrição Detalhada da Invenção

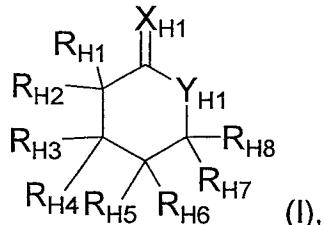
5 Foi descoberta uma série de derivados heterocíclicos que inibem necroptose induzida por fator de necrose de tumor alfa (TNF- α). Os compostos heterocíclicos da invenção incluem, por exemplo, compostos de fórmulas (I)-(VIII), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, e são mostrados inibir necroptose induzida por TNF- α em variante deficiente de FADD de células T Jurkat humanas. Ainda outras necrostatinas úteis incluem compostos (1)-(45). Compostos da invenção podem ser sintetizados de acordo com métodos conhecidos na técnica ou pelos métodos fornecidos nos exemplos abaixo. Composições farmacêuticas incluindo os compostos da invenção são 10 também descritas. A invenção também caracteriza kits e métodos de tratamento caracterizando os compostos e composições da invenção.

15

Compostos de fórmula (I)

Certos compostos da invenção podem ser descritos pela fórmula

(I):



onde

cada X_{H1} e X_{H2} é selecionado, independentemente, de O, S, ou NR_{H9};

Y_{H1} é selecionado, independentemente, de O, S, ou NR_{H10};

25 cada R_{H1}, R_{H2}, R_{H3}, R_{H4}, R_{H5}, R_{H6}, R_{H7}, e R_{H8}, é selecionado, independentemente de H, halogênio, ciano, nitro, azido, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, heteroari-

la opcionalmente substituída, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{H}12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{\text{H}12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{\text{H}12}\text{R}_{\text{H}13}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}_{\text{H}12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{\text{H}12}\text{R}_{\text{H}13}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{\text{H}14})\text{R}_{\text{H}12}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{\text{H}14})\text{NR}_{\text{H}12}\text{R}_{\text{H}13}$, ou $[\text{Z}_{\text{H}1}-(\text{CR}_{\text{H}15}\text{R}_{\text{H}16})_n-\{\text{C}(=\text{X}_{\text{H}2})\}_o-\text{Z}_{\text{H}2}-\text{R}_{\text{H}17}]$, ou $\text{R}_{\text{H}1}$ e $\text{R}_{\text{H}3}$, ou $\text{R}_{\text{H}5}$ e $\text{R}_{\text{H}7}$ combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

5 cada $\text{Z}_{\text{H}1}$ e $\text{Z}_{\text{H}2}$ é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, O, S, ou $\text{NR}_{\text{H}11}$;

cada $\text{R}_{\text{H}9}$, $\text{R}_{\text{H}10}$, $\text{R}_{\text{H}11}$, $\text{R}_{\text{H}12}$, $\text{R}_{\text{H}13}$, $\text{R}_{\text{H}14}$, $\text{R}_{\text{H}15}$, $\text{R}_{\text{H}16}$, e $\text{R}_{\text{H}17}$, é selecionado, independentemente de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

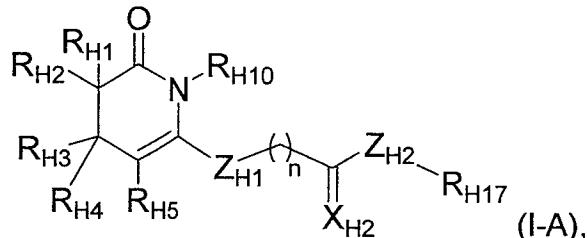
10 heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

n é um número inteiro entre 0-6; e

o é 0 ou 1;

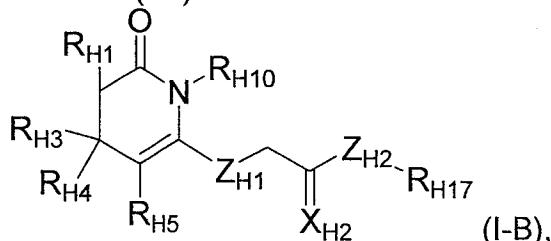
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
15 mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Certos compostos da invenção podem ser descritos pela fórmula (I-A):



onde cada $\text{R}_{\text{H}1}$, $\text{R}_{\text{H}2}$, $\text{R}_{\text{H}3}$, $\text{R}_{\text{H}4}$, $\text{R}_{\text{H}5}$, $\text{R}_{\text{H}10}$, $\text{R}_{\text{H}17}$, $\text{X}_{\text{H}2}$, $\text{Z}_{\text{H}1}$, $\text{Z}_{\text{H}2}$, e n é como definido para a fórmula (I),

ou pela fórmula (I-B)



onde

cada $\text{R}_{\text{H}1}$ e $\text{R}_{\text{H}3}$ é selecionado, independentemente, de H, halogênio, ciano, nitro, azido, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroci-

clila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)R_{H12}, -C(=O)OR_{H12}, ou -C(=O)NR_{H12}R_{H13}, ou R_{H1} e R_{H3} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

5 cada R_{H4} e R_{H17} é selecionado, independentemente, de arila op-
cionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

R_{H5} é selecionado de H, CN, -C(=O)OR_{H12}, ou -C(=O)NR_{H12}R_{H13};

cada R_{H10} , R_{H11} , R_{H12} , e R_{H13} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

10 roarila opcionalmente substituída;

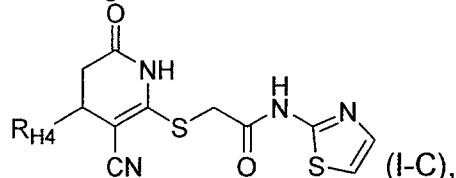
Z_{H1} é selecionado de uma ligação simples ou S;

Z_{H_2} é selecionado de uma ligação simples ou NR_{H11} ; e

X_{H_2} é O ou S;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades de fórmula (I), o composto tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



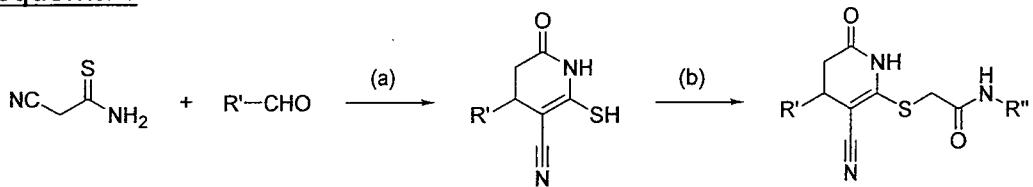
onde R_{H4} é como de acordo com a fórmula (I-A) ou (I-B).

20 Em algumas modalidades de fórmula (I), quando R_{H1} é H, R_{H2} é H ou CO_2Me , R_{H3} é H, R_{H4} é fenila não substituída ou fenila substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados de metóxi, etóxi, metila, isopropila, clo-
ro, ou fluoro, R_{H5} é CN, R_{H6} e R_{H8} é H, R_{H10} é H, X_{H1} é O, Y_{H1} é NH, e R_{H7} é -
[S-(CH_2)-{C(=O)}_o-Z_{H2}-R₁₇], Z_{H2}-R₁₇ não é OCH_3 ou NH-R_{H17}, onde R_{H17} é H,
25 2-tiazolila não substituída, fenila não substituída, 4-metoxifenila, 4-
fluorofenila, ou 2,4,6-trimetilfenila.

Compostos de fórmulas (I), (I-A), (I-B), e (I-C) pode ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica. Um método exemplar de síntese que pode ser usado é mostrado no **Esquema 1** e é baseado nos protocolos descritos em *Russian Chemical Bulletin*, 48(12): 2308-2311

(1999) e em *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38(10): 1269-1275 (2002). No esquema 1, R' e R" podem ser, por exemplo, um grupo arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída. Ainda outros padrões de substituinte podem ser obtidos por variação do material de partida de tioamida que é condensado com o aldeído.

5 **Esquema 1**



a) Ácido de Meldrum, N-Metilmorfolina, EtOH, TA, 12h; b) 2-Cloro-N-R''-acetamida, EtOH, H₂O, refluxo, 2 min.

10 Compostos de fórmula (I) (por exemplo, (I-A), (I-B), ou (I-C)) ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em kits). Compostos exemplares 15 úteis nos métodos, composições, e kits da invenção, incluem porém não são limitados aqueles mostrados na **Tabela 1**. Outros compostos de fórmula 1 são mostrados na **Tabela 2**. Em algumas modalidades, as fórmulas (I), (I-A), (I-B), ou (I-C) não incluem qualquer um dos compostos (1)-(12).

Tabela 1

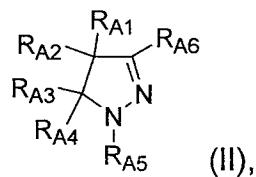
Composto	Estrutura
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

Tabela 2

Composto	Estrutura
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

Compostos de fórmula (II)

Compostos selecionados da invenção podem ser descritos pela fórmula (II)



5

onde

cada $\text{R}_{\text{A}1}$, $\text{R}_{\text{A}2}$, $\text{R}_{\text{A}3}$, $\text{R}_{\text{A}4}$, $\text{R}_{\text{A}5}$, e $\text{R}_{\text{A}6}$ é selecionado, independen-

temente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou um

5 grupo tendo a estrutura -X_{A1}-G_{A1}-X_{A2}-C(=Y_{A1})-G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}, ou R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

cada X_{A1}, X_{A2}, e X_{A3} está, independentemente, ausente ou selecionado de -O-, -S-, ou -NR_{A8}-;

G_{A1} está ausente ou -(CR_{A9}R_{A10})_m-;

10 G_{A2} está ausente ou -(CR_{A11}R_{A12})_n-;

Y_{A1} é O, S, ou NR_{A13};

cada R_{A8} e R_{A13} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

15 heteroarila opcionalmente substituída, -COR_{A14}, -CO₂R_{A14}, ou -CONR_{A14}R_{A15};

cada R_{A9}, R_{A10}, R_{A11}, e R_{A12} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

20 opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_{A7}, R_{A14} e R_{A15} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída; e

25 cada m e n é, independentemente, 1, 2, ou 3;

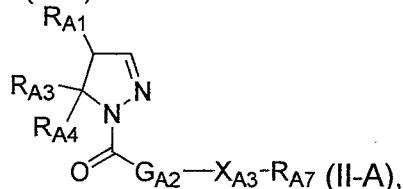
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades de fórmula (II), quando R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono, R_{A2} é H, R_{A3} é CH₃, e R_{A6} é CO₂H, R_{A5} não é CH₂(2-clorofenila).

Em algumas modalidades de fórmula (II), quando R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono, R_{A2} é H, R_{A6}

é CH_3 ou ^tBu , e $\text{R}_{\text{A}3}$ é $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_{\text{A}7}$, $\text{R}_{\text{A}7}$ não é clorofenila ou diclorofenila.

Certos compostos de fórmula (II) podem ser descritos também de acordo com a fórmula (II-A)



5 onde

cada $\text{R}_{\text{A}1}$, $\text{R}_{\text{A}3}$, $\text{R}_{\text{A}4}$, e $\text{R}_{\text{A}7}$ é selecionado, independentemente, de H , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou $\text{R}_{\text{A}1}$ e $\text{R}_{\text{A}4}$ combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

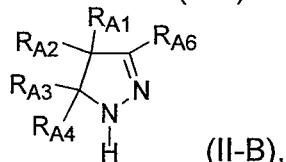
$\text{G}_{\text{A}2}$ está ausente ou é $-(\text{CR}_{\text{A}11}\text{R}_{\text{A}12})_n-$;

$\text{X}_{\text{A}3}$ está ausente ou é O , S , ou $\text{NR}_{\text{A}8}$;

cada $\text{R}_{\text{A}11}$, $\text{R}_{\text{A}12}$, e $\text{R}_{\text{A}8}$ é selecionado, independentemente, de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; e

15 n é 1 ou 2;

ou de acordo com a fórmula (II-B)



onde

$\text{R}_{\text{A}5}$ é H ;

20 cada $\text{R}_{\text{A}1}$, $\text{R}_{\text{A}2}$, $\text{R}_{\text{A}3}$, $\text{R}_{\text{A}4}$, e $\text{R}_{\text{A}6}$ é selecionado, independentemente, de H , arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}_{\text{A}3}\text{---R}_{\text{A}7}$, ou $\text{R}_{\text{A}1}$ e $\text{R}_{\text{A}4}$ combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

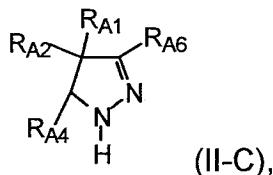
25 cada $\text{R}_{\text{A}7}$ é selecionado, independentemente, de H , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

cada $\text{X}_{\text{A}3}$ está, independentemente, ausente, $-\text{O}-$, ou $-\text{NR}_{\text{A}8}-$,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades de fórmula (II) (por exemplo, (II-A) e (II-B)), quando um de R_{A1} e R_{A4} é H e o outro é selecionado de H ou CO_2Et , 5 e R_{A3} é fenila não substituída, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ não é NHC_6H_5 , $NH(p-C_6H_4F)$, $NH(p-C_6H_4OH)$, $NH(p-C_6H_4OMe)$, $NH(3-OH-4-Cl-C_6H_4)$, $-CH_2(O-p-C_6H_4Me)$, $-CH_2(4$ -etilpiperazinila), $-CH_2S(2$ -feniltetrazolila), $-CH_2S(4$ -clorofenila), $-CH_2S(2$ -benzotiazolila), $-CH_2S(2$ -(N-metilimidazolila)), $-CH_2S(4,6$ -dimetilquinazolinila), adamantila, ou oxiranila opcionalmente substituída.

10 Outros compostos de fórmula (II) incluem compostos de fórmula (II-C):



onde

15 cada R_{A1} , R_{A2} , R_{A4} , e R_{A6} é selecionado, independentemente, de H , $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

20 cada X_{A3} está, independentemente, ausente, $-O-$, ou $-NR_{A8}-$,
cada R_{A8} é selecionado, independentemente, de H , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-COR_{A14}$, $-CO_2R_{A14}$, ou $-CONR_{A14}R_{A15}$; e

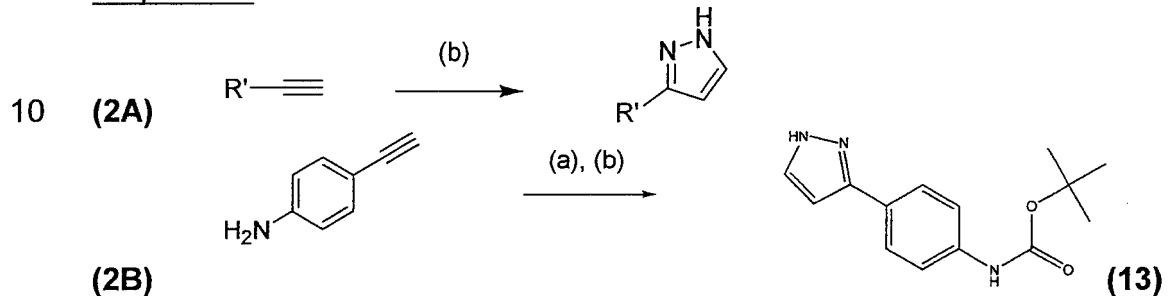
25 cada R_{A7} , R_{A14} e R_{A15} é selecionado, independentemente, de H , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades de fórmula (II-C), em que quando R_{A1} 30 e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono e R_{A2} é

H, R_{A6} não é 4-clorofenila, 4-metoxifenila, ou 4-(NHCO_2^tBu)fenila. Em outras modalidades, quando R_{A1} é H, R_{A4} é H ou CO_2Et , R_{A2} é fenila não substituída, R_{A6} não é $-\text{C}(=\text{O})$ -(fenila não substituída) ou $-\text{C}(=\text{O})$ -(4-metilfenila). Em ainda outras modalidades, quando R_{A1} é H, R_{A4} é $-\text{C}(=\text{O})$ -(fenila não substituída), R_{A2} é 4-clorofenila, R_{A6} não é CO_2Et .

Compostos de fórmula (II) (por exemplo, (II-A)-(II-C)) podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica. Métodos exemplares de síntese são mostrados nos **Esquemas 2-5**.

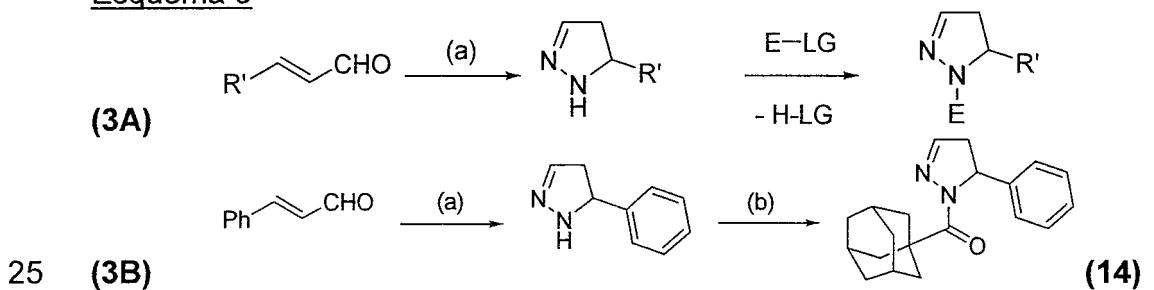
Esquema 2



a) Boc_2O , THF, 3h, refluxo; b) diazometano de trimetilsilila, DMF, 100°C , 60h.

O **Esquema 2A** mostra um método que pode ser usado para preparar compostos de pirazol de fórmula (II). Alquinas terminais podem ser reagidas com trimetilsilildiazometano (TMS-diazometano) para fornecer compostos de fórmula (II) onde R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono e R' pode ser, por exemplo, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída. O **Esquema 2B** mostra a preparação do composto (13) usando o método no esquema 2A em que o grupo anilina $-\text{NH}_2$ é protegido antes da reação com TMS-diazometano.

Esquema 3



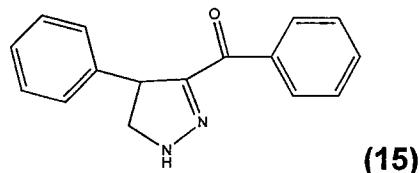
a) N_2H_4 , EtOH; b) cloreto de carbonila de 1-adamantano, aquecimento, 5

min.

O **Esquema 3A** representa outro método que pode ser usado para sintetizar compostos de pirazolina de fórmula (II) de acordo com métodos descritos em *J. Chem. Soc.* 4686-90 (1952) e *J. Med. Chem.* 2127-2137

5 (2006). Por exemplo, acroleínas substituídas (por exemplo, R' pode ser arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída) podem ser tratadas com hidrazina etanólica (**Etapa (a)**) para fornecer um intermediário de pirazolina. A pirazolina pode em seguida ser tratada com um composto eletrofílico tendo um grupo de saída adequado (por exemplo, halogenos de alquila, cloretos ácidos ou anidridos ácidos) e um promotor químico opcional para fornecer pirazolinas *N*-substituídas. O **Esquema 3B** mostra um método que pode ser usado para preparar o **Composto (14)** onde um cloreto ácido pode ser usado na etapa (b) como mostrado.

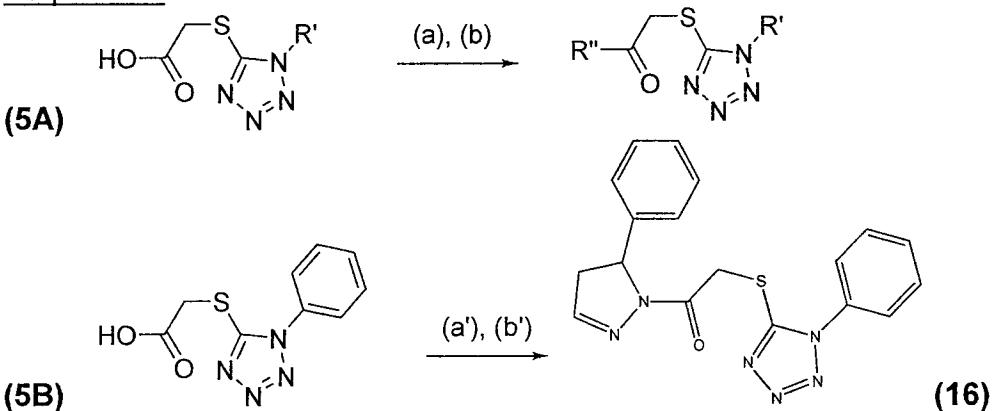
Esquema 4



15

O **Esquema 4** mostra o composto (15) que pode ser preparado de acordo com o procedimento descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, página 165 (1943). Este método pode também ser usado para preparar outros compostos de pirazolina de fórmula (II), onde R_{A6} é -C(=O)-R_{A7} e R_{A2} e R_{A7} são, independentemente, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Esquema 5



25 a) PCl₅, CHCl₃, Tolueno, 3,5h; b) R'', 70°C.

O **Esquema 5A** representa um método pelo qual compostos de tetrazol de fórmula (II) podem ser preparados usando métodos descritos em WO2005115147 e em *J. Med. Chem.*, 4686-90 (1952). Por exemplo, um composto de tetrazol que inclui um grupo de ácido carboxílico pode ser ativado (por exemplo, tratamento com PCl_5 como na etapa (a)) e subsequentemente tratado com um nucleófilo R'' como na etapa (b). O **Esquema 5B** mostra que 5-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazol pode ser usado como o nucleófilo na etapa (b') para fornecer o composto (16).

Compostos de fórmula (II) (por exemplo, (II-A) e (II-B) e compostos (13)-(16)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em kits). Compostos exemplares adicionais úteis, por exemplo, nos métodos, composições, e kits da invenção, incluem porém não são limitados aqueles mostrados na **Tabela 3**. Outros compostos de fórmula (II) são mostrados na **Tabela 4**. Em algumas modalidades, fórmulas (II), (II-A), e (II-B) não incluem qualquer um dos compostos (13)-(26).

Tabela 3

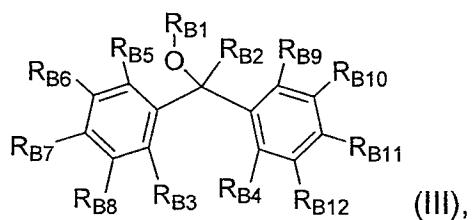
Composto	Estrutura
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

Tabela 4

Composto	Estrutura
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	

Compostos de fórmula (III)

Os compostos selecionados da invenção podem ser descritos pela fórmula (III)



5

onde

R_{B1} é selecionado de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, -

$C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, ou $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

R_{B2} é selecionado de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, ou C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída;

5 cada R_{B3} e R_{B4} é selecionado, independentemente de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar um grupo de formação de ponte tendo a estrutura $-(CH_2)_n-(CR_{B13}=CR_{B14})_o-(CH_2)_p-$;

 cada n, o, e p é, independentemente, 0 ou 1;

10 cada R_{B5} , R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-R_{B13}$, $-OR_{B13}$, $-SR_{B13}$, $-NR_{B13}R_{B14}$, $-C(=O)R_{B15}$, $-C(=O)OR_{B15}$, $-C(=O)NR_{B15}R_{B16}$, $-OC(=O)R_{B15}$, $-OC(=O)OR_{B15}$, $-OC(=O)NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=O)R_{B15}$, $-NR_{B15}C(=O)OR_{B16}$, $-NR_{B15}C(=O)NR_{B16}R_{B17}$, $-C(=S)R_{B15}$, $-C(=S)NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=S)R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=S)NR_{B16}R_{B17}$, $-C(=NR_{B13})NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=NR_{B13})R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=NR_{B13})NR_{B16}R_{B17}$;

15 cada R_{B13} e R_{B14} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -

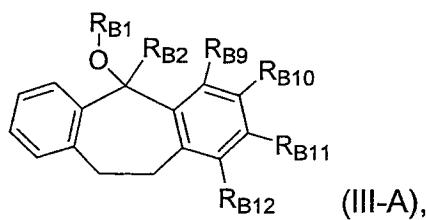
20 $C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, ou $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

 cada R_{B15} , R_{B16} , R_{B17} , R_{B18} , e R_{B19} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

25 onde quando cada n, o, e p é 0, R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar uma ligação simples,

 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

 Compostos selecionados de fórmula (III) podem também ser
30 descritos pela fórmula (III-A)

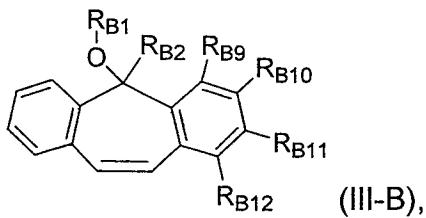


onde R_{B1} é como descrito na fórmula (III), R_{B2} é etila, etenila, ou etinila e cada R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H e halogênio,

5 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{B1} é H.

Ainda outros compostos de fórmula (III) são descritos pela fórmula (III-B)



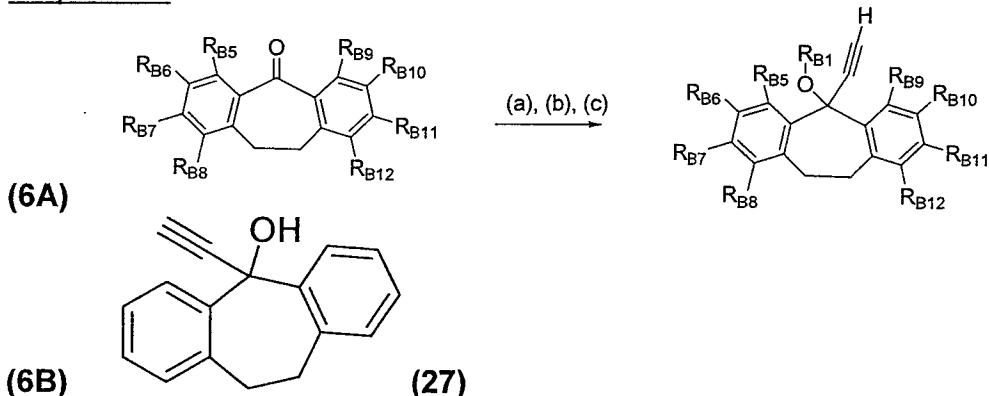
10 onde R_{B1} é como descrito na fórmula (III), R_{B2} é etila, etenila, ou etinila e cada R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H e halogênio,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
15 mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, R_{B1} é H.

Em algumas modalidades de fórmula (III), R_{B1} não é H ou CH_3 quando R_{B5} , R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} são cada H, R_{B2} é etila, etenila, etinila, propinila, 2-haloetinila, $-(C\equiv CC(-OH)(CH_3)_2)$, e quando R_{B3} e 20 R_{B4} são cada H ou combinam-se para formar uma ligação, $-CH_2CH_2-$ ou $-CH=CH-$. Em outras modalidades de fórmula (III), R_{B1} não é H quando R_{B5} , R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , R_{B10} , e R_{B11} são cada H, pelo menos um de R_{B9} ou R_{B12} é flúoro, R_{B2} é etinila, e quando R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar $-CH_2CH_2-$. Em ainda outras modalidades de fórmula (III), R_{B1} não é H quando R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , 25 R_{B10} , e R_{B11} são H e um ou dois de R_{B6} , R_{B8} , R_{B10} , e R_{B12} é halogênio, nitro, ou metila.

Esquema 6



(a) *n*-BuLi/Trimetilsililacetileno, THF, 0°C; THF, TA em sequida refluxo; (b)

5 saciar com H^+ ou eletrófilo $R_{B1}-X$; (c) NaOH a 0,1M, MeOH, TA, 6h.

O **Esquema 6A** representa um método pelo qual compostos de fórmula (III) pode ser preparados. Um derivado de cetona pode ser tratado com um nucleófilo de carbono aniónico (por exemplo, trimetilsililacetilida de lítio formada na etapa (a)). O alcóxido resultante pode ser capturado usando 10 um saciamento prótico ou pela adição de um reagente eletrofílico. Finalmente, o grupo trimetilsilila pode ser desprotegido usando condições básicas. Se desejado, o grupo alquina pode ser também manipulado (por exemplo, submetido a condições de hidrogenação para fornecer o grupo alqueno ou alquila correspondente ou tratado com um catalisador de metal/e eletrófilo orgânico em reações de acoplamento cruzado). O **Esquema 6B** mostra o **Composto (27)**, que pode ser preparado usando estas condições.

Os compostos de fórmula (III) (por exemplo, (III-A) e (III-B) e composto (27)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em *kits*). Compostos exemplares adicionais úteis, por exemplo, nos métodos, composições, e *kits* da invenção, incluem porém não são limitados aqueles mostrados na **Tabela 5**. Outros compostos de fórmula (III) incluem os Compostos (35)-(36), (39)-(40), e (42)-(47) mostrados na **Tabela 6**. Em algumas modalidades, a Fórmula (III) não inclui qualquer um dos compostos (27)-(33), (35)-(36), (39)-(40), ou (42)-(47).

Tabela 5

Composto	Estrutura
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

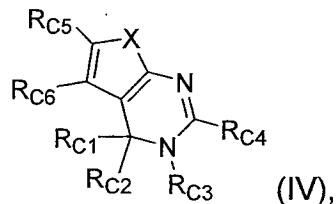
Tabela 6

Composto	Estrutura
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	

Composto	Estrutura
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

Compostos de fórmula (IV)

Ainda outros compostos podem ser descritos de acordo com a fórmula (IV)



5 onde

cada $\text{R}_{\text{C}1}$, $\text{R}_{\text{C}2}$, e $\text{R}_{\text{C}3}$ é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, $-\text{Y}-\text{R}_{\text{C}7}$, ou $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}2}$ combinam-se para formar um grupo ($=\text{O}$) ou ($=\text{S}$), ou $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}3}$ combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-nitrogênio;

10 $\text{R}_{\text{C}4}$ é selecionado de H, halogênio, $-\text{CN}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila op-

cionalmente substituída, ou $-\text{C}(=\text{O})\text{ZR}_{\text{C}8}$,

cada $\text{R}_{\text{C}5}$ e $\text{R}_{\text{C}6}$ é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, ou $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}2}$ combinam-se para formar uma C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada $\text{R}_{\text{C}7}$, $\text{R}_{\text{C}8}$, $\text{R}_{\text{C}9}$, $\text{R}_{\text{C}10}$, $\text{R}_{\text{C}11}$, e $\text{R}_{\text{C}12}$ é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

X é $-\text{CR}_{\text{C}11}=\text{CR}_{\text{C}12}-$, O, S, ou $\text{NR}_{\text{C}9}$;

Y é, independentemente, uma ligação simples, $(\text{CR}_{\text{C}8}\text{R}_{\text{C}9})_n$, O, S, ou $\text{NR}_{\text{C}10}$;

Z é uma ligação simples, O, S, ou $\text{NR}_{\text{C}10}$;

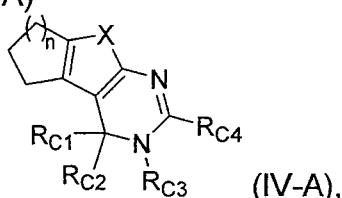
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades de fórmula (IV), quando X é S, $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}2}$ combinam-se para formar um grupo (=O), $\text{R}_{\text{C}4}$ é H, e $\text{R}_{\text{C}5}$ e $\text{R}_{\text{C}6}$ combinam-se para formar ciclopentila não substituída, $\text{R}_{\text{C}3}$ não é $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{C}7}$, onde

$\text{R}_{\text{C}7}$ é fenila não substituída, naftila não substituída, 8-quinolila não substituída, 2-oxoquinolila não substituída, ou fenila tendo 1 ou 2 substituintes selecionados de F, OMe, Me, CN, ou Cl. Em outras modalidades de fórmula (IV), quando X é S, $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}2}$ combinam-se para formar um grupo (=O), $\text{R}_{\text{C}4}$ é H, e $\text{R}_{\text{C}5}$ e $\text{R}_{\text{C}6}$ são cada Me, $\text{R}_{\text{C}3}$ não é $-\text{CH}_2-\text{R}_{\text{C}7}$, onde $\text{R}_{\text{C}7}$ é fenila não substituída.

Em outras modalidades de fórmula (IV), quando X é CH=CH, $\text{R}_{\text{C}1}$ e $\text{R}_{\text{C}2}$ combinam-se para formar um grupo (=O), $\text{R}_{\text{C}4}$, $\text{R}_{\text{C}5}$ e $\text{R}_{\text{C}6}$ são H, $\text{R}_{\text{C}3}$ não é $-\text{CH}_2(4\text{-halofenila})$.

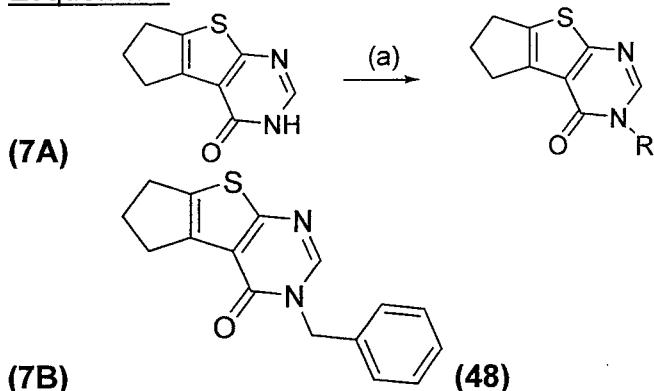
Compostos selecionados de fórmula (IV) podem também ser descritos pela fórmula (IV-A)



onde X, R_{C1} , R_{C2} , R_{C3} , e R_{C4} são como definidos para a fórmula (IV) e n é um número inteiro entre 0-3,

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

5 Esquema 7



a) NaH, eletrófilo, THF, 0 °C

O **Esquema 7A** representa um método pelo qual compostos de fórmula (IV) (por exemplo, compostos de fórmula (IV-A)) podem ser preparados. Um derivado heterocíclico pode ser desprotonado usando uma base tal como NaH e subsequentemente tratado com um eletrófilo (por exemplo, um haleto de alquila tal como brometo de benzila, um cloreto ácido, ou um anidrido ácido) para fornecer um composto de fórmula (IV) tal como o composto (48) mostrado no esquema 7B.

Compostos de fórmula (IV) (por exemplo, (IV-A) e composto (48)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em kits). Compostos exemplares adicionais úteis, por exemplo, nos métodos, composições, e kits da invenção, incluem porém não são limitados aqueles mostrados na **Tabela 7**. Em algumas modalidades, a Fórmula (IV) não inclui qualquer um dos compostos (48)-(57).

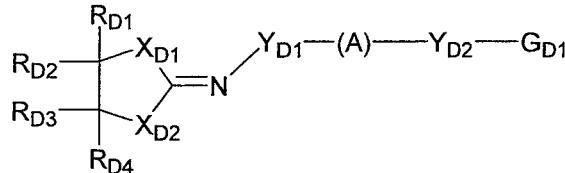
Tabela 7

Composto	Estrutura
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	

Compostos de fórmula (V)

Outros compostos da invenção podem ser descritos pela fórmula

(V)



(V),

onde

cada X_{D1} e X_{D2} é selecionado, independentemente, de O, S, N-5 R_{D5} , ou $CR_{D6}R_{D7}$; Y_{D1} é selecionado de uma ligação covalente, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)_2-$; Y_{D2} é selecionado de uma ligação covalente, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR_{D8}C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-OS(=O)-$, $-OS(=O)_2-$, $-NR_{D8}S(=O)-$, - N-10 $R_{D8}S(=O)_2-$, ou $-C(=S)-$;

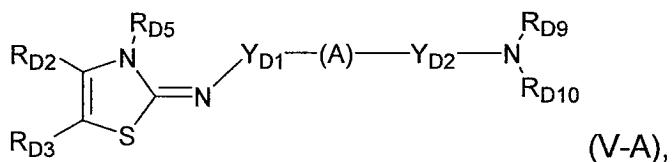
A é selecionado de arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída;

 G_{D1} é selecionado de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, OR_{D9} , ou $NR_{D9}R_{D10}$;cada R_{D1} , R_{D2} , R_{D3} , R_{D4} , R_{D6} , R_{D7} , é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{D11} , SR_{D11} , $NR_{D11}R_{D12}$, $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída,20 C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{D1} e R_{D4} , ou R_{D1} e R_{D5} , ou R_{D1} e R_{D6} , ou R_{D3} e R_{D5} , ou R_{D3} e R_{D6} combinam-se para formar uma ligação dupla;cada R_{D5} , R_{D8} , R_{D9} , R_{D10} , R_{D13} , R_{D14} , R_{D15} , e R_{D16} é selecionado, 25 independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{D9} e R_{D10} combinam-se para formar uma heterociclila;cada R_{D11} e R_{D12} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} 30 alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituí-

da, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, $-\text{COR}_{\text{D}15}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{D}15}$, $-\text{CONR}_{\text{D}15}\text{R}_{\text{D}16}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{\text{D}15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{OR}_{\text{D}15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_{\text{D}15}\text{R}_{\text{D}16}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{\text{D}15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_{\text{D}15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{\text{D}15}\text{R}_{\text{D}16}$;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Ainda outros compostos de fórmula (V) podem ser descritos pela fórmula (V-A)



onde

cada Y_{D1} e Y_{D2} é selecionado, independentemente, de $-C(=O)-$ ou $-S(=O)_2-$;

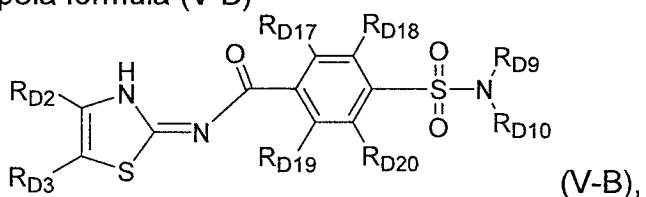
15 A é fenila tendo 0, 1, 2, 3, ou 4 substituintes adicionais;

R_{D2} e R_{D3} são selecionados, independentemente de H, halogênio, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída:

cada R_{D5} , R_{D9} , R_{D10} , R_{D13} , e R_{D14} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{D9} e R_{D10}

25 combinam-se para formar uma heterociclila;

ou pela fórmula (V-B)



onde

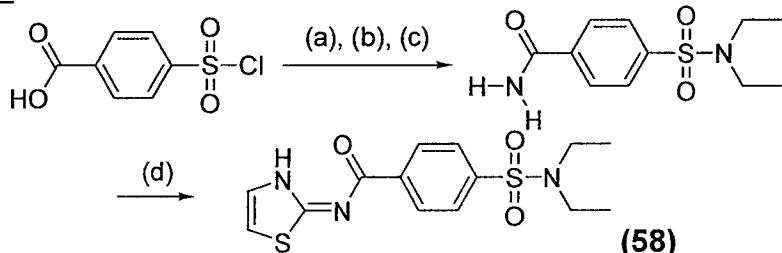
cada R_{D2} , R_{D3} , R_{D17} , R_{D18} , R_{D19} , e R_{D20} , é selecionado, independentemente de H, halogênio, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

5 cada R_{D9} e R_{D10} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída, ou R_{D9} e R_{D10} combinam-se para formar uma heterociclila;

10 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades de fórmula (V), quando R_{D1} e R_{D4} combinam-se para formar uma ligação dupla, R_{D2} e R_{D3} são H, X_{D1} é NH, X_{D2} é S, Y_{D1} é $-(C=O)-$, Y_{D2} é $-(SO_2)-$, G_{D1} é $-N(Et)_2$, e A é fenila não tendo nenhum substituinte adicional, Y_{D1} e Y_{D2} não são para um ao outro.

15 Esquema 8



(a) Et_2NH , $NaOH$, H_2O , 3,5h em seguida acidificar; (b) H_2SO_4 , $MeOH$, refluxo; (c) NH_3 em $MeOH$, TA; (d) 3H-Tiazol-2-ona, $TiCl_4$, Et_2O , Hexano, $-30^\circ C$.

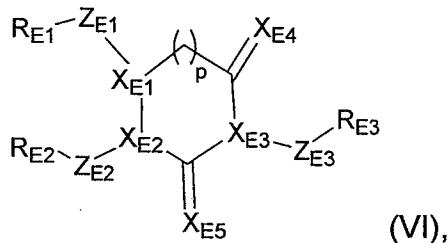
20 Os compostos de fórmula (V) (por exemplo, compostos de fórmula (V-A) ou (V-B)) podem ser preparados, por exemplo, por tratamento de um composto arila ou heteroarila que têm dois grupos eletrofílicos sucessivamente com reagentes nucleofílicos para fornecer o composto desejado. Por exemplo, como mostrado no esquema 8 e usando procedimentos adaptados de *Heterocyclic Communications*, 12(6): 453-456 (2006) e *Organic Synthesis, Collective Vol. 6*, página 818, o derivado benzeno difuncional cloreto de 4- CO_2H fenilsulfonila pode ser tratado com um nucleófilo tal como dietilamina para fornecer a sulfonamida correspondente. Este composto podem em seguida ser esterificado antes do tratamento com um segundo nucleófilo (por exemplo, amônia metanólica). Finalmente, o composto fornecido

pela etapa (c) pode em seguida ser condensado com um composto contendo carbonila para fornecer os compostos de fórmula (V) tal como o **Composto (58)**.

5 Compostos de fórmula (V) (por exemplo, (V-A) e (V-B) e composto (34)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em kits). Em algumas modalidades, Fórmulas (V), (V-A), e (V-B) não incluem Compostos
10 (58).

Compostos de fórmula (VI)

Ainda outros compostos da invenção podem ser descritos pela fórmula (VI)



15 onde

cada X_{E1} e X_{E3} é selecionado, independentemente, de N ou CR_{E4} ;

cada X_{E4} e X_{E5} é selecionado, independentemente, de O, S, ou NR_{E5} ;

20 X_{E2} é selecionado de O, S, ou N;

cada Z_{E1} , Z_{E2} , e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, $-(CR_{E6}R_{E7})_{n-}$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)_2-$, ou $Z_{E1}-R_{E1}$ e $Z_{E2}-R_{E2}$ combinam-se para formar uma ligação dupla;

25 cada R_{E1} , R_{E2} , R_{E3} , R_{E4} , R_{E5} , R_{E6} , e R_{E7} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

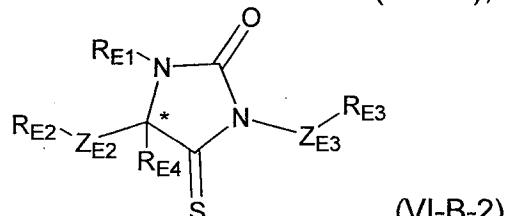
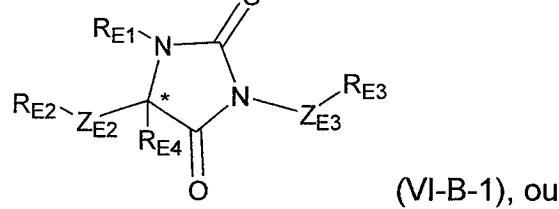
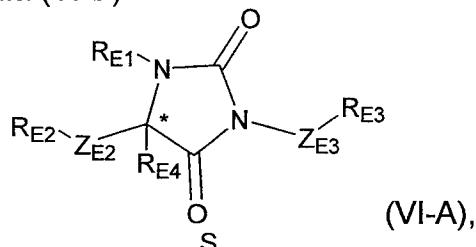
p é 0 ou 1; e

n é um número inteiro entre 1-6; e
onde quando X_{E2} é O ou S, $Z_{E2}-R_{E2}$ não está presente;
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

- 5 Em algumas modalidades, cada R_{E1} , R_{E2} , R_{E3} , R_{E4} , R_{E5} , R_{E6} , e
 R_{E7} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente
substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcio-
nalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcio-
nalmente substituída.
- 10 Em algumas modalidades, R_{E3} é selecionado de C₁₋₆ alquila
substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcio-
nalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heteroci-
clila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroari-
la opcionalmente substituída.
- 15 Em algumas modalidades de fórmula (VI), quando p é 0, X_{E1} é
CH, $-Z_{E1}-R_{E1}$ é -CH₂(indol-3-ila), X_{E4} e X_{E5} são O, e $X_{E2}-Z_{E2}-R_{E2}$ é NH, $X_{E3}-$
 $Z_{E3}-R_{E3}$ não é -NCH₂(p-ClC₆H₄) ou -NCH₂CH₂O(p-FC₆H₄).
- 20 Em outras modalidades, quando $X_{E1}-Z_{E1}-R_{E1}$ é NH, $X_{E2}-Z_{E2}$ é
CH-CH₂, R_{E2} é 3-indolila não substituída, p é 0, X_{E4} é S, X_{E5} é O, X_{E3} é N, e
 Z_{E3} é CH₂, R_{E3} não é -CH₂CH₂(4-morfolina).
- Em ainda outras modalidades, quando $X_{E1}-Z_{E1}-R_{E1}$ é NH, $X_{E2}-Z_{E2}$
é CH-CH₂, R_{E2} é 3-indolila não substituída ou substituída, p é 0 ou 1, ambos
 X_{E4} e X_{E5} são O ou X_{E4} é S e X_{E5} é O, X_{E3} é N, e Z_{E3} é CH₂, R_{E3} não é H, C₁₋₆
alquila não substituída, ou -CH₂CH=CH₂.
- 25 Em quaisquer dos compostos de fórmula (VI) descritos aqui (por
exemplo, qualquer composto tendo uma estrutura de acordo com as fórmu-
las (VI), (VI-A), (VI-B), (VI-C), ou (VI-D)), o grupo R_{E3} pode ser não substituí-
do. Em algumas modalidades, um grupo R_{E3} substituído inclui 1, 2, 3, 4, ou 5
substituintes selecionados de, por exemplo, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆
alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclica, arila, heteroarila, azido(-
N₃), alcóxi (-OR'), amido (-NR'C(=O)R" ou -C(=O)NRR'), amino (-NRR'), car-
bamoíla (-OC(=O)NR'R" ou -NRC(=O)OR'), hidróxi (-OH), ou isociano (-NC),

onde cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila. Em outras modalidades, o grupo R_{E3} substituído inclui 1, 2, 3, ou 4 substituintes que são grupos de doação de elétron (por exemplo, grupos hidróxi, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquila, e amino).

5 Certos compostos de fórmula (VI) podem ser descritos pela fórmula (VI-A) ou Fórmula (VI-B)



10

em que

cada Z_{E2} e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, -(CR_{E6}R_{E7})_n-, -C(=O)-, ou R_{E1} e Z_{E2}-R_{E2} combinam-se para formar uma ligação dupla;

15

cada R_{E1}, R_{E2}, R_{E3}, e R_{E4} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

20

cada R_{E6} e R_{E7} é selecionado, independentemente, de H ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída; e

n é um número inteiro entre 1-6;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do

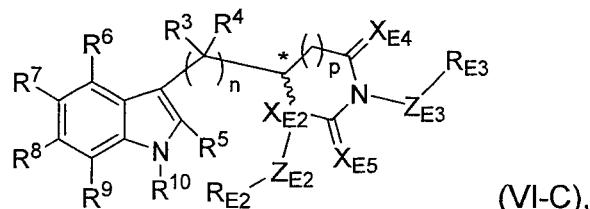
mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, cada R_{E1} , R_{E2} , R_{E3} , e R_{E4} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades, R_{E3} é selecionado de C₁₋₆ alquila substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades de fórmula (VI-A), quando R_{E1} e R_{E4} são H, Z_{E2} e Z_{E3} são cada CH₂, e R_{E2} é 3-indolila não substituída, R_{E3} não é 4-clorofenila.

Em certas modalidades, os compostos de fórmula (VI) são descritos pela seguinte fórmula:



onde

- cada X_{E4} e X_{E5} é, independentemente, O ou S;
- X_{E2} é O ou N;
- cada Z_{E2} e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples ou $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$;
- cada R_{E2} e R_{E3} é, independentemente, H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;
- cada R^3 e R^4 é, independentemente, H, halogênio, ou C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída;

cada R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , e R^9 é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou arila opcionalmente substituída;

5 R^{10} é selecionado de H, halogênio, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, ou alquinila opcionalmente substituída;

10 cada R^{13} e R^{14} é selecionado, independentemente, de H, COR^{16} , CO_2R^{16} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

15 cada R^{11} , R^{12} , R^{15} , e R^{16} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

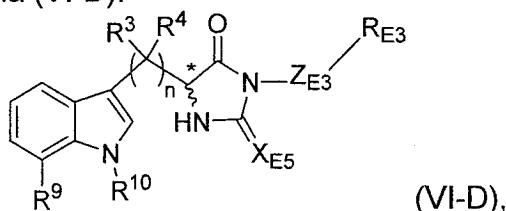
onde, independentemente, n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5, e p é 0 ou 1;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, p é 0.

20 Em algumas modalidades, R_{E3} é selecionado de C_{1-6} alquila substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

25 Compostos selecionados de fórmula (VI-C) podem também ser descritos pela fórmula (VI-D):

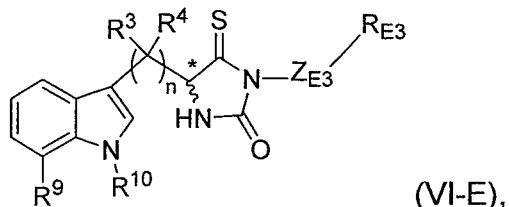


onde

$XE5$ é O ou S;

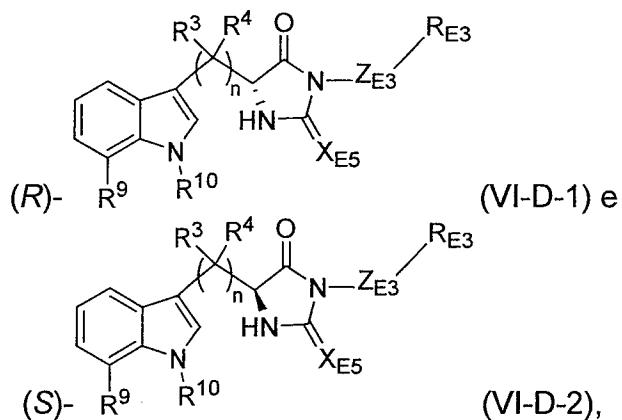
- $Z_{E3}-R_{E3}$ é C_{1-4} alcarila opcionalmente substituída;
 cada R^3 , R^4 , e R^{10} é, independentemente, H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;
 R^9 é H, halogênio, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , ou
 5 C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;
 cada R^{13} e R^{14} é selecionado, independentemente, de H, COR^{16} ,
 CO_2R^{16} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e
 10 cada R^{11} , R^{12} , R^{15} , e R^{16} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e
 onde n é 1 ou 2;
 15 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo.

Em algumas modalidades, o composto tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



- 20 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo, onde n, Z_{E3} , R_{E3} , R^3 , R^4 , R^9 , e R^{10} são como definidos para a fórmula (IV-D).

Nos compostos da invenção, o carbono sp^3 -híbridizado ao qual G é ligado (por exemplo, o centro quiral marcado com um asterisco em qualquer uma das fórmulas (VI-A), (VI-B-1), (VI-B-2), (VI-C), (VI-D), ou (VI-E)) pode ter a configuração (R) ou (S). Por exemplo, compostos da invenção incluem

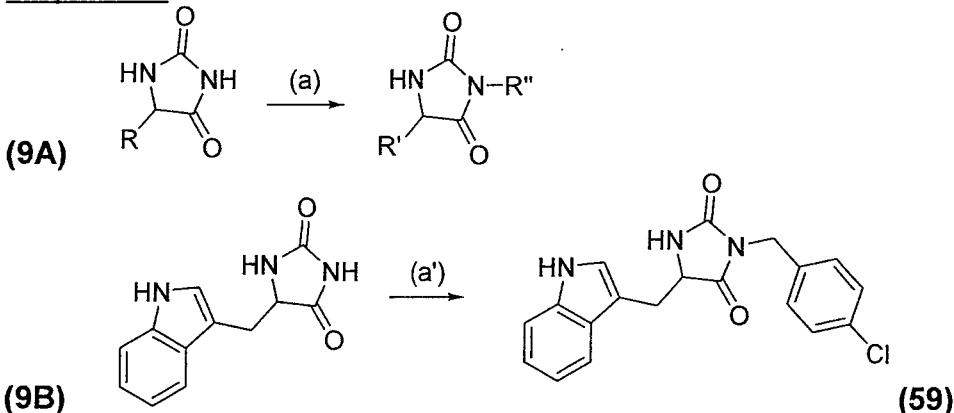


ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos.

Em qualquer modalidade de fórmulas (VI-C), (VI-D), ou (VI-E), n = 1 e R³ e R⁴ são cada H. Em outra modalidade, R¹⁰ é H ou CH₃. Em ainda outras modalidades, R⁹ é H, halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, OH, ou -O-(C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída).

Em qualquer modalidade de fórmulas (VI-C), (VI-D), ou (VI-E), -Z_{E3}-R_{E3} é benzila opcionalmente substituída. Em uma modalidade, -Z_{E3}-R_{E3} é benzila não substituída. Em outra modalidade, -Z_{E3}-R_{E3} é benzila tendo 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes. Em algumas modalidades, os substituintes são selecionados do grupo que consiste em C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, arila, heteroarila, azido(-N₃), alcóxi (-OR'), amido (-NR'C(=O)R" ou -C(=O)NRR'), amino (-NRR'), carbamoíla (-OC(=O)NR'R" ou -NRC(=O)OR'), hidróxi (-OH), e isociano (-NC), como descrito aqui. Em uma outra modalidade, -Z_{E3}-R_{E3} é CH₂-(p-XC₆H₄), onde X é halogênio. Em algumas modalidades, X é F ou Cl.

Em qualquer uma das modalidades descritas aqui, um ou ambos de -Z_{E3} e R_{E3} não incluem substituintes selecionados do grupo que consiste em: halogênio (por exemplo, F, Cl, Br, ou I); nitro (-NO₂), ciano (-CN), acilóxi(-OC(=O)R'), acila (-C(=O)R'), ácido carboxílico (-CO₂H), éster carboxílico (-CO₂R'), sulfonato (-S(=O)₂OR), sulfonamida (-S(=O)₂NRR' ou -NRS(=O)₂R'), ou sulfonila (-S(=O)₂R), onde cada R ou R' é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila, como descrito aqui.

Esquema 9

(a) eletrófilo $R''\text{-}X$, KOH, EtOH, H_2O , 100°C , 12h; (a') eletrófilo = 4-5 clorobenzilbrometo

Compostos de fórmula (VI) (por exemplo, compostos de fórmulas (VI-A), (VI-B), (VI-C), ou (VI-D)) podem ser preparados, por exemplo, por tratamento de composto de hidantoína que tem, por exemplo, um substituinte R na posição 5 com uma base seguido por captura com um reagente eletrófilico (**Esquema 9A**). Por exemplo, o **Esquema 9B** mostra que a síntese do **Composto (59)** pode ser obtida pelo uso de 4-clorobenzilbrometo como o eletrófilo.

Em algumas modalidades, a Fórmula (VI) (por exemplo, compostos de fórmulas (VI-A), (VI-B), (VI-C), ou (VI-D)) não inclui qualquer um 15 dos compostos ou fórmulas descritas na patente dos Estados Unidos n°os 6.756.394 e 7.253.201, na publicação de patente dos Estados Unidos nº 20050119260, e no pedido dos Estados Unidos pendente nºos 12/077.320 e 12/086.792, cada dos quais é por meio deste incorporado por referência.

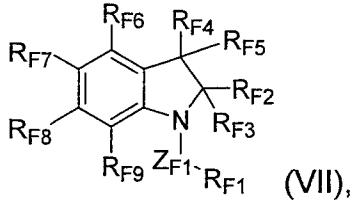
Compostos de fórmula (VI) (por exemplo, (VI-A)-(VI-D) e composto 20 (59)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em kits).

Em algumas modalidades, a Fórmula (VI) não inclui o composto 25 (59).

Compostos de fórmula (VII)

Ainda outros compostos podem ser descritos de acordo com a

fórmula (VII)



onde

Z_{F1} é selecionado de uma ligação simples, $-(CR_{F10}R_{F11})_n-$, -

5 $C(=O)-$, $-S(=O)-$, ou $-S(=O)Z$;

cada R_{F1} , R_{F2} , R_{F4} , R_{F10} , R_{F11} , R_{F12} , e R_{F13} , é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{F2}

10 e R_{F4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

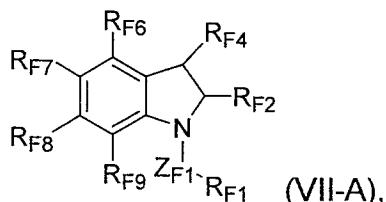
cada R_{F3} e R_{F5} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, CO_2R_{F12} , C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

15 cada R_{F6} , R_{F7} , R_{F8} , e R_{F9} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{F12} , SR_{F12} , $NR_{F12}R_{F13}$, $-COR_{F12}$, $-CO_2R_{F12}$, $-CONR_{F12}R_{F13}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

20 onde n é um número inteiro entre 1-6;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Certos compostos de fórmula (VII) podem também ser descritos pela fórmula (VII-A)



onde

Z_{F1} é selecionado de uma ligação simples, $-(CH_2)-$, $-C(=O)-$, ou -

$S(=O)_2^-$;

R_{F1} é selecionado de H, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

5 R_{F2} e R_{F4} são cada H, ou R_{F2} e R_{F4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

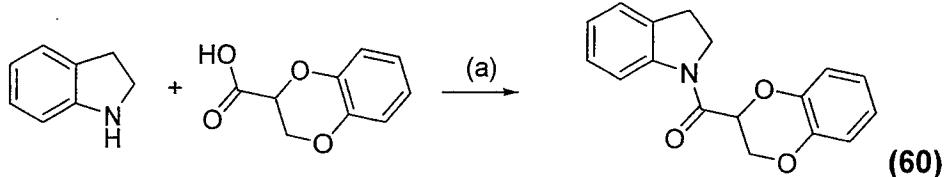
cada R_{F6} , R_{F7} , R_{F8} , e R_{F9} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, CN, NC, N₃, NO₂, OR_{F12}, SR_{F12}, NR_{F12}R_{F13}, -COR_{F12}, -CO₂F₁₂, -CONR_{F12}R_{F13}, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e

10 cada R_{F12} e R_{F13} , é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

15 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

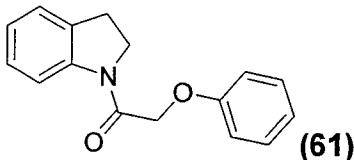
Em algumas modalidades de fórmula (VII-A), quando R_{F2} , R_{F4} , R_{F6} , R_{F7} , R_{F8} , e R_{F9} são cada H e Z_{F1} é -C(=O)-, R_{F1} não é - (1,4-benzodioxano não substituído) ou -CH₂-(O-(fenila não substituída)).

Esquema 10



(a) Azodicarboxilato de dietila (DEAD), PPh₃, THF, TA.

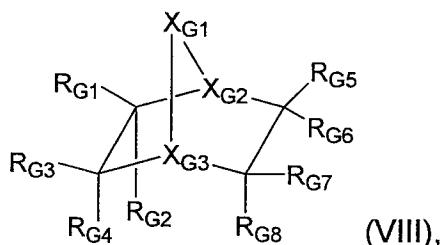
O Esquema 10 fornece um método pelo qual compostos de fórmula (VII) tal como o **Composto (60)** podem ser preparados. Por exemplo, um composto nucleofílico tal como indolina pode ser tratado com um eletrófilo (por exemplo, um composto contendo um ácido carboxílico) na presença de um promotor opcional tal como DEAD/PPh₃ para fornecer o composto requisitado. Outro composto de fórmula (VIII) é o Composto (61) (Esquema 11).

Esquema 11

5 Compostos de fórmula (VII) (por exemplo, (VII-A) e composto (60)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necroptose, em métodos de tratamento, e em *kits*). Em algumas modalidades, as Fórmulas (VII) e (VII-A) não incluem os compostos (60) ou (61).

Compostos de fórmula (VIII)

10 Ainda outros compostos úteis na invenção são descritos pela fórmula (VIII):



onde

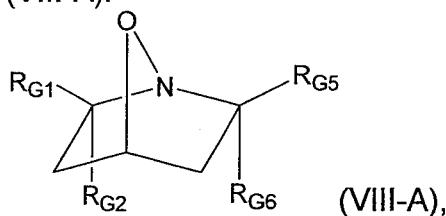
15 X_{G1} é selecionado de $-O-$, $-N-$, ou $-(CR_{G9}R_{G10})_n-$;
 X_{G2} e X_{G3} são selecionados, independentemente, de N ou CR_{G11} ;

20 cada R_{G1} , R_{G2} , R_{G3} , R_{G4} , R_{G5} , R_{G6} , R_{G7} , R_{G8} , R_{G9} , R_{G10} , e R_{G11} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{G1} e R_{G2} , ou R_{G3} e R_{G4} , ou R_{G5} e R_{G6} , ou R_{G7} e R_{G8} combinam-se para formar uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída; e

25 n é 1 ou 2;
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

Compostos selecionados de fórmula (VIII) podem também ser

descritos pela fórmula (VIII-A):



em que cada R_{G1} , R_{G2} , R_{G5} , e R_{G6} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente sub-

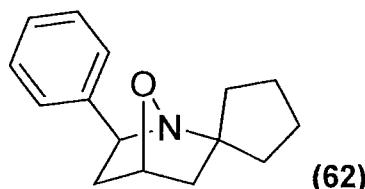
5 substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{G1} e R_{G2} , ou R_{G5} e R_{G6} combinam-se para formar uma cicloalquila ou heterociclila opcionalmente substituída,

10 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos.

Em algumas modalidades de fórmula (VIII-A), quando R_{G1} é feni-
la não substituída e R_{G2} é H, R_{G5} e R_{G6} não se combinam para formar ciclopentila não substituída,

15 métodos pelos quais compostos de fórmula (VIII) (por exemplo, compostos de fórmula (VIII-A)) podem ser preparados são conhecidos na técnica. Por exemplo, **Composto (62)** mostrado no esquema 12, pode ser preparado de acordo com métodos descritos em *Synthesis*, páginas 771-783 (2002).

Esquema 12



20 Compostos de fórmula (VIII) (por exemplo, (VIII-A) e composto (62)), ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos, podem também ser usados como descrito aqui (por exemplo, em composições farmacêuticas, como inibidores de necróptose, em métodos de tratamento, e em kits).

Em algumas modalidades, as Fórmulas (VIII) e (VIII-A) não incluem o composto (62).

Inibidores de Necroptose Adicionais

Outros compostos úteis nas composições, kits, e métodos da invenção são descritos na patente dos Estados Unidos nº 6.756.394 e 7.253.201, na publicação de patente dos Estados Unidos nº 20050119260, e no pedido dos Estados Unidos pendente nºs 12/077.320 e 12/086.792, cada dos quais é por meio deste incorporado por referência. Além dos compostos descritos pelas fórmulas (I)-(VIII), outros inibidores de necroptose incluem, porém não são limitados às estruturas representadas na **Tabela 8**, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos, ou qualquer estereoisômero dos mesmos.

Tabela 8

Composto	Estrutura
(69)	
(70)	

Composições farmacêuticas

As necrostatinas descritas aqui (por exemplo, compostos de fórmulas (I)-(VIII) ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), ou (58)-(70)) podem ser formulados em composições farmacêuticas para administração a indivíduos humanos em uma forma biologicamente compatível adequada para administração *in vivo*. Consequentemente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção em mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável. Procedimentos e ingredientes convencionais para a seleção e preparação de formulações adequadas são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20^a edição) e em The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), publicado em 1999.

Os compostos podem ser usados na forma da base livre, na forma de sais, solvatos, e como profármacos. Todas as formas estão no escopo da invenção. De acordo com os métodos da invenção, os compostos descritos ou sais, solvatos, ou profármacos dos mesmos podem ser administrados a um paciente em uma variedade de formas dependendo da rotina de administração selecionada, como será entendido por aqueles versados na técnica. Os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, por administração oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, retal, emplastro, bomba, ou transdérmica e as composições farmacêuticas formuladas consequentemente. A administração parenteral inclui modos de administração intravenoso, intraperitoneal, subcutâneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, retal, e tópico. A administração parenteral pode ser

por infusão contínua durante um período de tempo selecionado.

Excipientes Farmaceuticamente Aceitáveis

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem incluir, por exemplo: antiaderentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimentos, auxiliares de compressão, desintegrantes, tinturas (cores), emolientes, emulsificantes, cargas (diluentes), revestimentos ou formadores de película, aromatizantes, fragrâncias, deslizantes (realçadores de fluxo), lubrificantes, conservantes, tintas de impressão, sorventes, agentes de suspensão ou dispersão, adoçantes, ou águas de hidratação. Excipientes exemplares incluem, porém não são limitados a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), estearato de cálcio, croscarmelose, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulose, gelatina, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, lactose, estearato de magnésio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulose, metil parabeno, celulose microcristalina, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, povidona, amido pré-gelatinado, propil parabeno, palmitato de retinila, goma-laca, dióxido de silicone, carbometil celulose de sódio, citrato de sódio, glicolato de amido de sódio, sorbitol, amido (milho), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarose, talco, dióxido de titânio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, e xilitol.

20 Administração Oral

Qualquer um dos compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmulas (I)-(VIII) ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), ou (58)-(70)) pode ser administrado oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível absorvível, ou pode ser incluído em cápsulas de gelatina de casca dura ou macia, ou pode ser prensado em comprimidos, ou pode ser incorporado diretamente com o alimento da dieta. Para administração terapêutica oral, um composto da invenção pode ser incorporado com um excipiente e usado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, e similares.

Administração Parenteral

Um composto pode também ser administrado parenteralmente.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos a forma deve ser estéril e deve ser fluida na medida em que pode ser facilmente 5 administrada por meio de seringa.

Administração Nasal

Composições para administração nasal podem convenientemente ser formuladas como aerossóis, gotas, géis, e pós. Formulações de aerossol tipicamente incluem uma solução ou suspensão fina da substância 10 ativa em um solvente aquoso ou não aquoso fisiologicamente aceitável e são geralmente apresentadas em quantidades de dose única ou múltiplas doses em forma estéril em um recipiente selado, que pode tomar a forma de um cartucho ou refil para uso com um dispositivo atomizante. Alternativamente, o recipiente selado pode ser um dispositivo de distribuição unitário, 15 tal como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol adaptado com uma válvula de medição que destina-se a descarte após o uso. Onde a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol, ele conterá um propelente, que pode ser um gás comprimido, tal como ar comprimido ou um propelente orgânico, tal como fluorocloro-hidrocarboneto. As 20 formas de dosagem de aerossol podem também tomar a forma de um atomizador em bomba.

Administração Bucal ou Sublingual

Composições adequadas para administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, losangos, e pastilhas, onde o ingrediente ativo é formulado com um veículo, tal como açúcar, acácia, tragacanto, ou gelatina e glicerina. Composições para administração retal são convenientemente na forma de supositórios contendo uma base de supositório convencional, tal como manteiga de cacau. 25

Os compostos da invenção podem ser administrados a um animal sozinhos ou em combinação com veículos farmaceuticamente aceitáveis, como observado acima, a proporção dos quais é determinada pela solubilidade e natureza química do composto, rotina de administração escolhi- 30

da, e prática farmacêutica padrão.

Quantidades de Dosagem

A quantidade de ingrediente ativo (por exemplo, um composto de fórmulas (I)-(VIII) ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), ou (58)-(70)) nas composições da invenção pode ser variada. Um versado na técnica apreciará que as dosagens individuais exatas podem ser ajustadas um pouco dependendo de uma variedade de fatores, incluindo a proteína a ser administrada, o tempo de administração, a rotina de administração, a natureza da formulação, a taxa de excreção, a natureza das condições do indivíduo, e a idade, peso, saúde, e gênero do paciente. Geralmente, os níveis de dosagem entre 0,1 µg/kg a 100 mg/kg do peso corporal são administrados diariamente como uma dose única ou dividida em múltiplas doses. Desejavelmente, a faixa de dosagem geral é entre 250 µg/kg a 5,0 mg/kg do peso corporal por dia. Variações amplas na dosagem necessária devem ser esperadas em vista das eficiências divergentes das várias rotinas de administração. Por exemplo, administração oral geralmente seria esperada requerer níveis de dosagem maiores do que administração por injeção intravenosa. Variações nestes níveis de dosagem podem ser ajustadas usando rotinas empíricas padrões para otimização, que são bem conhecidas na técnica. Em geral, a dosagem terapeuticamente eficaz precisa será determinada pelo médico assistente em consideração dos fatores identificados acima.

Usos Terapêuticos e Métodos de Avaliação

Os compostos descritos aqui (por exemplo, compostos de fórmulas (I)-(VIII) ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), ou (58)-(70)) podem ser usados para tratar distúrbios onde necrótose é provável desempenhar um papel substancial (por exemplo, isquemia cerebral, injúria cerebral traumática, uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico, o resultado de morte celular neuronal retinal, o resultado de morte celular de músculo cardíaco, o resultado de morte celular de células do sistema imune; acidente vascular cerebral, doença hepática, doença pancreática, o resultado de morte celular associada com insuficiê-

cia renal; injúria isquêmica cardíaca, mesentérica, retinal, hepática ou cerebral, injúria isquêmica durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, doença cardíaca coronariana, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, necrose avascular óssea, doença falciforme, desgaste muscular, 5 doença gastrointestinal, tuberculose, diabetes, alteração de vasos sanguíneos, distrofia muscular, doença de enxerto-versus-hospedeiro, infecção viral, doença de Crohn, colite ulcerativa, asma, ou qualquer condição em que alteração em proliferação celular, diferenciação ou sinalização intracelular é um fator causador). Compostos da invenção podem também ser usados em 10 métodos de avaliação para identificar alvos de necroptose e para identificar inibidores de necroptose adicionais, bem como em desenvolvimento de ensaio.

Compostos descritos aqui podem ser avaliados por suas propriedades farmacológicas em modelos animais de doença. Os compostos identificados para diminuir necrose ou necroptose podem ser estruturalmente modificados e subsequentemente usados para diminuir necrose ou necroptose, ou para tratar um indivíduo com uma condição em que necrose ou necroptose ocorre. Os métodos usados para gerar derivados estruturais das moléculas pequenas que diminuem necrose ou necroptose são facilmente 15 conhecidos por aqueles versados nos campos da química orgânica e medicinal.

Terapia de acordo com a invenção pode ser realizada sozinha ou em conjunto com outra terapia, por exemplo em combinação com inibidores de apoptose, e pode ser fornecida em casa, no consultório do médico, 20 numa clínica, num departamento de paciente de ambulatório do hospital, ou num hospital. O tratamento geralmente começa em um hospital a fim de que o médico possa observar os efeitos da terapia intimamente e empregar quaisquer ajustes que são necessários. A duração da terapia depende da idade e condição do paciente, bem como, de como o paciente responde ao tratamento. Adicionalmente, uma pessoa tendo um maior risco de desenvolver 25 uma condição pode receber tratamento profilático para inibir ou retardar sintomas da doença.

Em algumas modalidades, os compostos e métodos da invenção podem ser usados para tratar qualquer um dos seguintes distúrbios onde necrótose é provável desempenhar um papel substancial: uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico, o resultado de morte celular neuronal retinal, o resultado de morte celular de músculo cardíaco, o resultado de morte celular de células do sistema imune; acidente vascular cerebral, doença hepática, doença pancreática, o resultado de morte celular associada com insuficiência renal; injúria isquêmica cardíaca, mesentérica, retinal, hepática ou cerebral, injúria isquêmica durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, doença cardíaca coronariana, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, necrose avascular óssea, doença falciforme, desgaste muscular, doença gastrointestinal, tuberculose, diabetes, alteração de vasos sanguíneos, distrofia muscular, doença de enxerto-versus-hospedeiro, infecção viral, doença de Crohn, colite ulcerativa, asma, e qualquer condição em que alteração em proliferação celular, diferenciação ou sinalização intracelular é um fator causador.

Condições Causadas por Alteração em Proliferação Celular, Diferenciação, ou Sinalização Intracelular

Condições em que alteração em proliferação celular, diferenciação ou sinalização intracelular é um fator causador incluem câncer e infecção, por exemplo, por vírus (por exemplo, aguda, latente e persistente), bactérias, fungos, ou outros micróbios.

Vírus exemplares são vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), herpesvírus humano (HHV), vírus herpes simples (HSV), vírus de leucemia de célula T humano (HTLV), vírus de Varicella-Zoster (VZV), vírus do sarampo, papovavírus (JC e BK), vírus da hepatite, adenovírus, parvovírus, e papilomavírus humano. Doenças exemplares causadas por infecção viral incluem, porém não são limitadas a, catapora, infecções por citomegalovírus, herpes genital, hepatite B e C, influenza, e herpes-zóster.

Bactérias exemplares incluem, porém não são limitadas a *Campylobacter jejuni*, espécies de *Enterobacter*, *Enterococcus faecium*, *Enter-*

coccus faecalis, Escherichia coli (por exemplo, *E. coli* O157:H7), estreptocos grupo A, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pilori*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphilococcus aureus*, e *Staphilococcus epidermidis*. Doenças exemplares causadas por infecção bacteriana incluem, porém não são limitadas a, antraz, cólera, difteria, enfermidades transmitida por alimento, lepra, meningite, doença de úlcera péptica, pneumonia, sepse, tétano, tuberculose, febre tifoide, e infecção do trato urinário.

Doenças Neurodegenerativas

10 Doenças neurodegenerativas exemplares são doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, demência associada ao HIV, isquemia cerebral, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, doença de corpo de Lewy, doença de Menke, doença de Wilson, doença de Creutzfeldt-Jakob, e doença de Fahr. Distrofias musculares exemplares ou doenças relacionadas são distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotônica, distrofia muscular de membro-cintura, distrofia muscular de Landouzy-Dejerine, distrofia muscular facioescapuloumbral (doença de Steinert), miotonia congênita, doença de Thomsen, e doença de Pompe. Desgaste muscular pode ser associado com câncer, AIDS, insuficiência cardíaca congestiva, e doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como inclui miopatia necrotizante de cuidado intensivo.

25 Compostos e métodos da invenção podem adicionalmente ser usados para impulsionar o sistema imune, se ou não o paciente sendo tratado tem uma condição imunocomprometedora. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem ser usados em um método para fortalecer o sistema imune durante imunização, por exemplo, funcionando como um adjuvante, ou sendo combinados com um adjuvante.

Kits

30 Qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas da invenção (por exemplo, aqueles que incluem um composto de fórmulas (I)-(VIII) ou qualquer um dos compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57),

ou (58)-(70)) pode ser usado juntamente com uma série de instruções, isto é, para formar um *kit*. O *kit* pode incluir instruções para uso dos compostos da invenção em um método de avaliação ou como uma terapia como descrito aqui.

5 Os seguintes exemplos não limitantes são ilustrativos da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE INIBIDORA DE NECROPTOSE

10 A avaliação da atividade inibidora de necroptose foi realizada usando uma variante deficiente de FADD de células T Jurkat humanas ou com células L929 tratadas com TNF- α como previamente descrito (Degterev *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* 1:112 (2005) e Jagtap *et al.*, *J. Med. Chem.* 50: 1886 (2007)). Utilizando estas condições as células eficientemente passaram por 15 necroptose. Para determinações de valor de EC₅₀, as células foram tratadas com 10 ng/mL de TNF- α humano na presença de concentração crescente de compostos testes durante 24 horas seguido por estimativa de viabilidade baseada em ATP.

Estimativa de viabilidade baseada em ATP: Brevemente, a atividade de necroptose foi realizada usando uma variante deficiente de FADD de células T Jurkat humanas ou células L929 tratadas com TNF- α . Para determinações de valor de EC₅₀, as células (500.000 células/mL, 100 μ L por cavidade em uma placa de 96 cavidades) foram tratadas com 10 ng/mL de TNF- α humano na presença de concentração crescente de compostos testes durante 24 horas a 37 °C em uma incubadora umidificada com CO₂ a 5% 25 seguido por estimativa de viabilidade baseada em ATP. Soluções de matéria-prima (30 mM) em DMSO foram inicialmente preparadas e em seguida diluídas com DMSO para fornecer soluções de teste, que foram adicionadas a cada cavidade de teste. A concentração de DMSO final foi 0,5%. Onze 30 concentrações de teste de composto (0,030 - 100 μ M) foram usadas. Cada concentração foi feita em duplicata.

Estimativas de viabilidade celular foram realizadas usando um *kit*

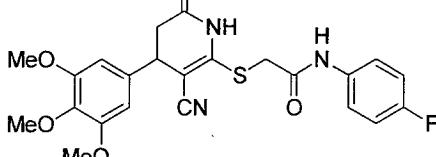
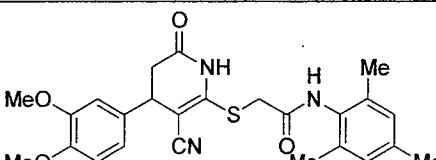
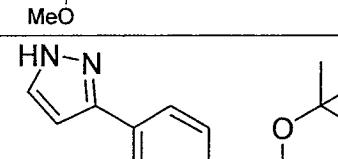
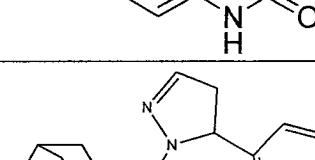
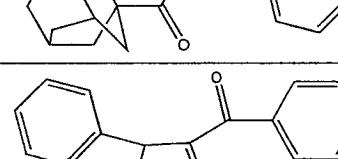
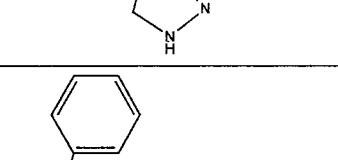
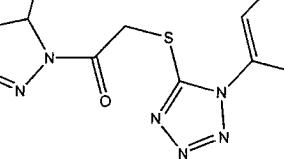
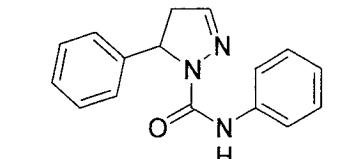
de ensaio baseado em ATP luminescente comercial (CellTiter-Glo, Promega, Madison, WI) de acordo com as instruções do fabricante. Brevemente, 40 μ L do reagent de detecção de lise celular/ATP foram adicionados a cada cavidade. As placas foram incubadas sobre uma plataforma de balanço durante 5 10 minutos em temperatura ambiente e a luminescência foi medida usando uma leitora de placa Wallac Victor 3 (Perkin Elmer, Wellesley, MA). A viabilidade celular foi expressa como uma relação do sinal na cavidade tratada com TNF- α e composto para o sinal na cavidade tratada com o composto sozinho. Isto foi feito em favor de toxicidade não específica, que na maioria 10 dos casos foi < 10%. Os valores de EC₅₀ foram calculados usando análise de regressão não linear de curvas dose-resposta sigmoides (inclinação variável) de plotes de log[I] versus valores de viabilidade.

Os resultados obtidos usando estes procedimentos são mostrados na tabela 9.

15 Tabela 9

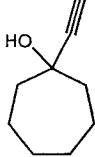
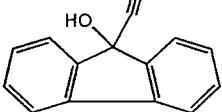
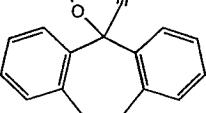
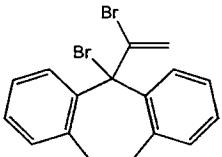
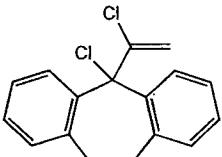
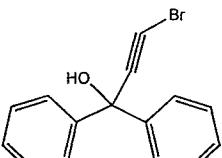
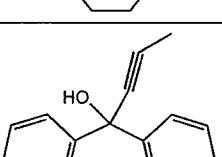
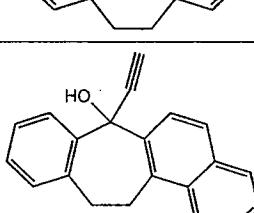
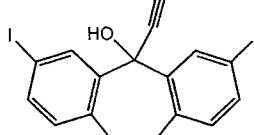
Compos- to nº.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(1)		0,4769	0,1971	>2000
(2)		0,7690	--	--
(3)		0,8232	--	--

Compos- to nº.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(4)		0,3540	--	--
(5)		24,98	--	--
(6)		Ativida- de par- cial	--	--
(7)		2,379	--	--
(8)		inativo		
(9)		inativo		
(10)		inativo		

Composto n°.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(11)		inativo		
(12)		inativo		
(13)		5,379	0,89	539,4
(14)		0,4101	4,202	396,9
(15)		0,3688	4,02	799,5
(16)		0,6289	72,97	247,7
(17)		inconclusivo	--	--
(18)		0,4101	--	--

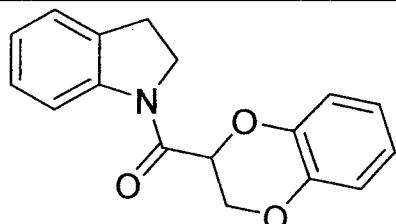
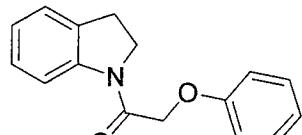
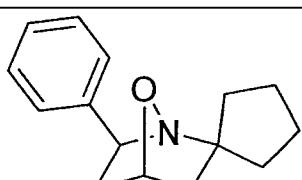
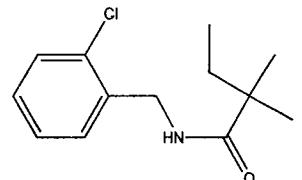
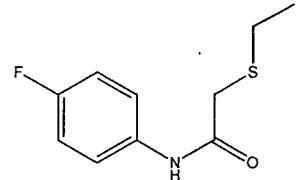
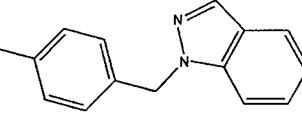
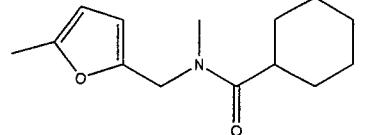
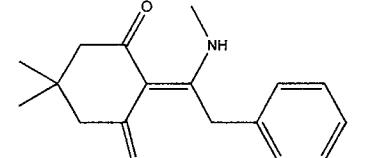
Composto n°.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(19)		0,3688	--	--
(20)		3,211	--	--
(21)		1,557	--	--
(22)		Inativo		
(23)		Inativo		
(24)		Inativo		
(25)		Inativo		

Compos- to nº.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(26)		Inativo		
(27)		3,227	0,659	541,3
(28)		2,98	--	--
(29)		31,78	--	--
(30)		5,833	--	--
(31)		2,954	--	--
(32)		2,002	--	--
(33)		4,788	--	--

Compos- to nº.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(34)		Inativo		
(35)		Inativo		
(36)		Inativo		
(37)		Inativo		
(38)		Inativo		
(39)		Inativo		
(40)		Inativo		
(41)		Inativo		
(42)		Inativo		

Compos- to n°.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(43)		Inativo		
(44)		Inativo		
(45)		Inativo		
(46)		Inativo		
(47)		Inativo		
(48)		0,2161	8,66	188,9
(49)		3,803	--	--
(50)		>30	--	--

Compos- to n°.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(51)		10,88	--	--
(52)		3,046	--	--
(53)		>30	--	--
(54)		0,8606	--	--
(55)		>30	--	--
(56)		>30	--	--
(57)		0,9363	--	--
(58)		8,958	1,11	>2000
(59)		0,3431	7,458	115,7

Compos- to nº.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(60)		0,6289	23,04	356,5
(61)		Inativo		
(62)		0,6683	10,09	754
(63)		2,364	13,7	1364
(64)		14,14	Inativo	1788
(65)		3,621	Inativo	138,6
(66)		2,616	47,12	256,8
(67)		2,245	10,02	697,8

Compos- to n°.	Estrutura	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(68)		1,633	Inativo	252,3
(69)		7,724	Inativo	1571
(70)		0,9077	Inativo	>2000

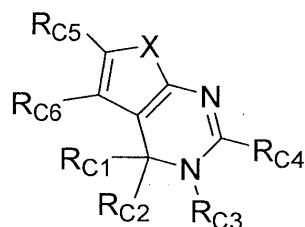
Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são aqui incorporados por referência na mesma extensão como se cada publicação ou pedido de patente independente fosse especificamente e individualmente indicado ser incorporado por referência.

Ao mesmo tempo que a invenção foi descrita com relação às modalidades específicas da mesma, será entendido que ela é capaz de outras modificações e este pedido é pretendido abranger quaisquer variações, usos, ou adaptações da invenção seguindo, em geral, os princípios da invenção e incluindo tais divergências da presente descrição que se incluem na prática conhecida ou costumeira dentro da técnica a qual a invenção pertence e pode ser aplicada aos aspectos essenciais anteriormente relatados, e segue no escopo das reivindicações.

Outras modalidades incluem-se nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que a necroptose possui um papel substancial, em que o dito composto apresenta
5 uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



em que

- cada R_{C1} , R_{C2} , e R_{C3} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, -Y- R_{C7} , ou R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O) ou (=S), ou R_{C1} e R_{C3} combinam-se para formar
10 uma ligação dupla carbono-nitrogênio;

R_{C4} é selecionado de H, halogênio, -CN, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou - $C(=O)ZR_{C8}$,

- 15 cada R_{C5} e R_{C6} é selecionado, independentemente, de C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou R_{C5} e R_{C6} combinam-se para formar uma C_{3-10} cicloalquila não substituída;

- 20 cada R_{C7} , R_{C8} , R_{C9} , R_{C10} , R_{C11} , e R_{C12} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

X é $-CR_{C11}=CR_{C12}-$, O, S, ou NR_{C9} ;

Y é, independentemente, uma ligação simples, $(CR_{C8}R_{C9})_n$, O, S, ou NR_{C10} ; e

- 25 Z é uma ligação simples, O, S, ou NR_{C10} ; e

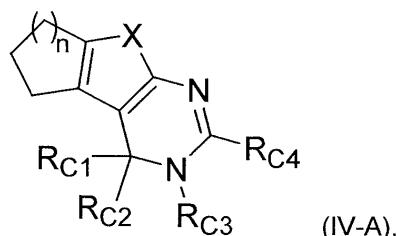
n é um número inteiro entre 0-4;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do

mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada R_{C5} e R_{C6} é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido composto tem uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula



em que X , R_{C1} , R_{C2} , R_{C3} , e R_{C4} são como definidos na reivindicação 1 e n é um número inteiro entre 0-3, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

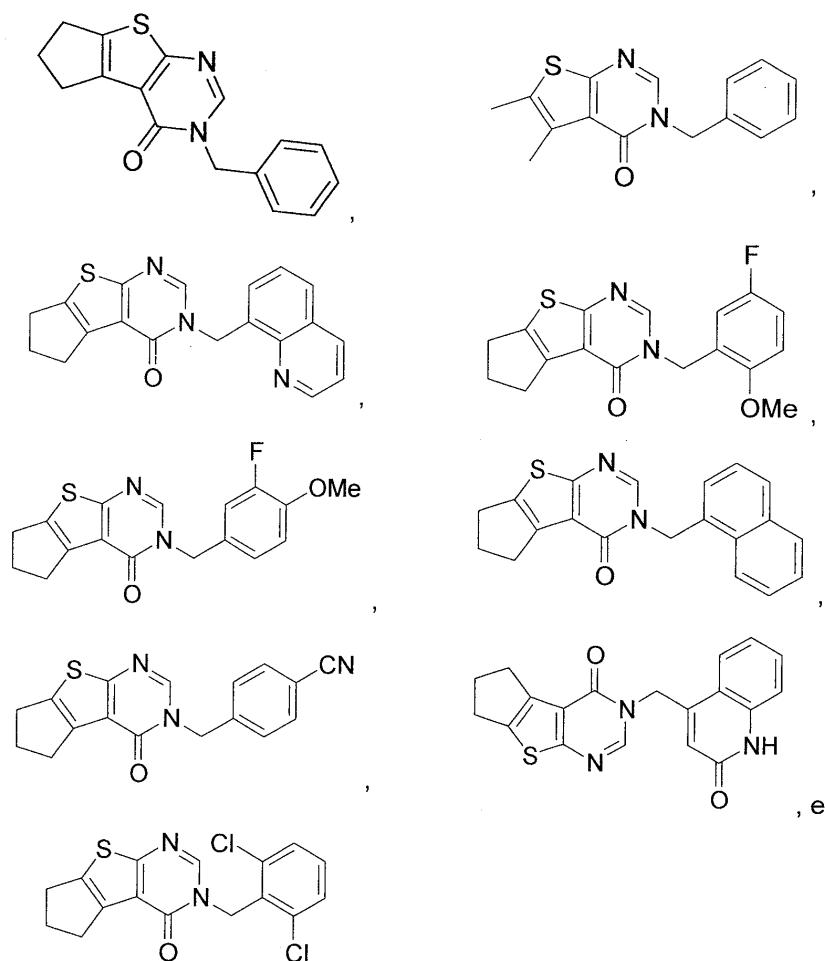
R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo ($=O$), ou
15 X é S; ou
 N é 1; ou

R_{C3} é $-Y-R_{C7}$, e preferencialmente em que R_{C3} é $-Y-R_{C7}$, R_{C3} é $-$ (CH_2)-(arila opcionalmente substituída),

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do
20 mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R_{C4} é H, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

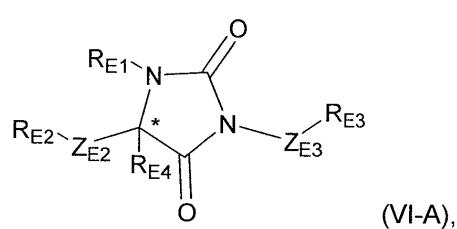
25 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado do grupo que consiste em:



7. Composto, caracterizado pelo fato de que é para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que a necróptose possui um papel substancial, em que o dito composto apresenta uma estrutura de acordo com uma das seguintes fórmulas:

5

(a)



em que

cada Z_{E2} e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, ou R_{E1} e $Z_{E2}-R_{E2}$ combinam-se para formar uma ligação dupla;

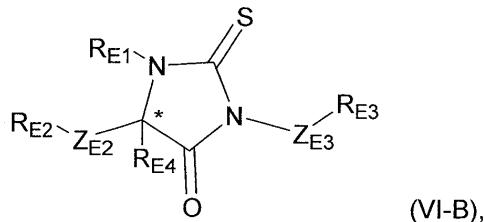
- 5 cada R_{E1} , R_{E2} , e R_{E4} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

R_{E3} é selecionado de C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

- 10 10 cada R_{E6} e R_{E7} é selecionado, independentemente, de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; e

cada n é um número inteiro entre 1-6; ou

(b)



(VI-B),

- 15 15 em que

cada Z_{E2} e Z_{E3} é selecionado, independentemente, de uma ligação simples, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, ou R_{E1} e $Z_{E2}-R_{E2}$ combinam-se para formar uma ligação dupla;

- 20 20 cada R_{E1} , R_{E2} , e R_{E4} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

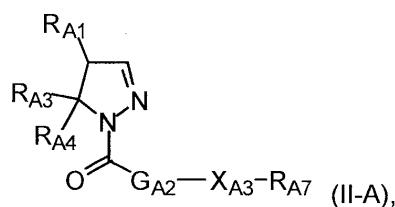
R_{E3} é selecionado de C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

- 25 25 ou heteroarila opcionalmente substituída;

cada R_{E6} e R_{E7} é selecionado, independentemente, de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; e

cada n é um número inteiro entre 1-6;
 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

8. Composto, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que a necróptose possui um papel substancial, em que o dito composto apresenta estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



onde

- cada $\text{R}_{\text{A}1}$, $\text{R}_{\text{A}3}$, e $\text{R}_{\text{A}4}$ é selecionado, independentemente, de H, 10 C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou $\text{R}_{\text{A}1}$ e $\text{R}_{\text{A}4}$ combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;
- 15 $\text{G}_{\text{A}2}$ está ausente ou $-(\text{C}\text{R}_{\text{A}11}\text{R}_{\text{A}12})_n-$;
- $\text{X}_{\text{A}3}$ está ausente ou é O, S, ou $\text{NR}_{\text{A}8}$;
- cada $\text{R}_{\text{A}8}$ e $\text{R}_{\text{A}13}$ é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} 20 alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, $-\text{COR}_{\text{A}14}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{A}14}$, ou $-\text{CONR}_{\text{A}14}\text{R}_{\text{A}15}$;
- cada $\text{R}_{\text{A}9}$, $\text{R}_{\text{A}10}$, $\text{R}_{\text{A}11}$, e $\text{R}_{\text{A}12}$ é selecionado, independentemente, 25 de H, halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquenila opcionalmente substituída, C_{2-6} alquinila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;
- cada $\text{R}_{\text{A}7}$, $\text{R}_{\text{A}14}$ e $\text{R}_{\text{A}15}$ é selecionado, independentemente, de H, 30 C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente subs-

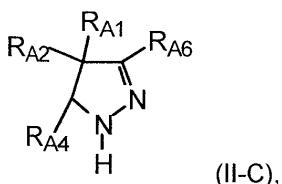
tituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída; e

cada m e n é, independentemente, 1, 2, ou 3;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do

5 mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

9. Composto, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição em que a necróptose possui um papel substancial, em que o dito composto apresenta estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



10 onde

cada R_{A1}, R_{A2}, R_{A4}, e R_{A6} é selecionado, independentemente, de H, -C(=O)-X_{A3}-R_{A7}, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, 15 arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, ou R_{A1} e R_{A4} combinam-se para formar uma ligação dupla carbono-carbono;

cada X_{A3} é, independentemente, ausente, -O-, ou -NR_{A8}-;

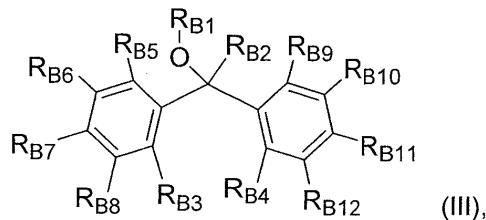
cada R_{A8} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila 20 opcionalmente substituída, -COR_{A14}, -CO₂R_{A14}, ou -CONR_{A14}R_{A15};

cada R_{A7}, R_{A14} e R_{A15} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila 25 opcionalmente substituída;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a estru-

tura de acordo com a seguinte fórmula:



onde

R_{B1} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, -C(=O)R_{B18}, -C(=O)OR_{B18}, ou -C(=O)NR_{B18}R_{B19};

5 R_{B2} é selecionado de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₂₋₆ alquenila opcionalmente substituída, ou C₂₋₆ alquinila opcionalmente substituída;

10 cada R_{B3} e R_{B4} é selecionado, independentemente de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, ou R_{B3} e R_{B4} combinam-se para formar um grupo de formação de ponte tendo a estrutura -(CH₂)_n-(CR_{B13}=CR_{B14})_o-(CH₂)_p;

cada n, o, e p é, independentemente, 0 ou 1;

15 cada R_{B5} , R_{B6} , R_{B7} , R_{B8} , R_{B9} , R_{B10} , R_{B11} , e R_{B12} é selecionado, independentemente, de H, halogênio, -CN, -NO₂, -N₃, -R_{B13}, -OR_{B13}, -SR_{B13}, -NR_{B13}R_{B14}, -C(=O)R_{B15}, -C(=O)OR_{B15}, -C(=O)NR_{B15}R_{B16}, -OC(=O)R_{B15}, -OC(=O)OR_{B15}, -OC(=O)NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=O)R_{B15}, -NR_{B15}C(=O)OR_{B16}, -NR_{B15}C(=O)NR_{B16}R_{B17}, -C(=S)R_{B15}, -C(=S)NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=S)R_{B16}, -NR_{B15}C(=S)NR_{B16}R_{B17}, -C(=NR_{B13})NR_{B15}R_{B16}, -NR_{B15}C(=NR_{B13})R_{B16}, -NR_{B15}C(=NR_{B13})NR_{B16}R_{B17};

20 cada R_{B13} e R_{B14} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, -C(=O)R_{B18}, -C(=O)OR_{B18}, ou -C(=O)NR_{B18}R_{B19},

25 cada R_{B15} , R_{B16} , R_{B17} , R_{B18} , e R_{B19} é selecionado, independentemente, de H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída, C₃₋₁₀ cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

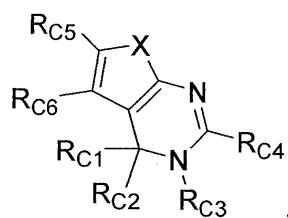
ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a dita condição é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico, o resultado de morte celular neuronal retinal, o resultado de morte celular de músculo cardíaco, o resultado de morte celular de células do sistema imune; acidente vascular cerebral, doença hepática, doença pancreática, o resultado de morte celular associada com insuficiência renal; injúria isquêmica cardíaca, mesentérica, 5 retinal, hepática ou cerebral, injúria isquêmica durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, doença cardíaca coronariana, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, necrose avascular óssea, doença falciforme, desgaste muscular, doença gastrointestinal, tuberculose, diabetes, alteração de vasos sanguíneos, distrofia muscular, doença de enxerto-versus- 10 hospedeiro, infecção viral, doença de Crohn, colite ulcerativa, asma, ou 15 qualquer condição em que alteração em proliferação celular, diferenciação ou sinalização intracelular é um fator causador.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a dita condição é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central ou periférico, dano hepático ou isquêmico cerebral, dano isquêmico durante armazenagem de órgão, trauma de cabeça, choque séptico, doença coronariana do coração, acidente vascular cerebral, ou infarto do miocárdio.

13. Método de diminuir necróptose, caracterizado pelo fato de 25 que compreende contatar a célula com o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou estereoisômero do mesmo.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta uma estrutura de acordo com a seguinte fórmula:



onde

cada R_{C1} , R_{C2} , e R_{C3} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, $-Y-R_{C7}$, ou R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo ($=O$) ou ($=S$), ou R_{C1} e R_{C3} combinam-se para formar 5 uma ligação dupla carbono-nitrogênio;

R_{C4} é selecionado de H, halogênio, $-CN$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, ou $-C(=O)ZR_{C8}$,

10 cada R_{C5} e R_{C6} é selecionado, independentemente, de C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, ou R_{C5} e R_{C6} combinam-se para formar uma C_{3-10} cicloalquila não substituída;

cada R_{C7} , R_{C8} , R_{C9} , R_{C10} , R_{C11} , e R_{C12} é selecionado, independentemente, de H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, C_{3-10} cicloalquila 15 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída;

X é S;

Y é, independentemente, uma ligação simples, $(CR_{C8}R_{C9})_n$, O, S, ou NR_{C10} ; e

20 Z é uma ligação simples, O, S, ou NR_{C10} ;

n é um número inteiro entre 0-4; e

onde quando X é S, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo ($=O$), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} combinam-se para formar ciclopentila não substituída, R_{C3} não é $-CH_2-R_{C7}$, onde R_{C7} é fenila não substituída, naftila 25 não substituída, 8-quinolila não substituída, 2-oxoquinolila não substituída, ou fenila tendo 1 ou 2 substituintes selecionados de F, OMe, Me, CN, ou Cl;

em que quando X é S, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo ($=O$), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} são cada CH_3 , R_{C3} não é $-CH_2-R_{C7}$, onde

R_{C7} é fenila não substituída; e

onde quando X é $CH=CH$, R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O), R_{C4} é H, e R_{C5} e R_{C6} são H, R_{C3} não é $-CH_2(4\text{-halofenila})$;

ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do 5 mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que

R_{C1} e R_{C2} combinam-se para formar um grupo (=O); ou

R_{C3} é $-Y-R_{C7}$, R_{C3} é $-(CH_2)-(arila\text{ optionalmente substituída})$,

10 ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou qualquer estereoisômero do mesmo.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo, caracterizado pelo fato de que 15 é na preparação de uma composição para o tratamento de uma condição em que a necroptose possui um papel substancial.

17. Composição para o tratamento de uma condição em que a necroptose possui um papel substancial, caracterizada pelo fato de que 20 compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou qualquer sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou estereoisômero do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

18. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou 25 em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS INIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUENA DE NECROPTOSE, USO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS MESMOS E MÉTODO DE DIMINUIR NECROPTOSE**".

5 A presente invenção caracteriza uma série de derivados heterocíclicos que inibem necroptose induzida por fator de necrose de tumor alfa (TNF- α). Os compostos heterocíclicos da invenção são descritos pelas fórmulas (I)-(VIII) e por compostos (1)-(7), (13)-(26), (27)-(33), (48)-(57), e (58)-(70). Estas necrostatinas são mostradas inibir necroptose induzida por TNF-
10 α em variante deficiente de FADD de células T Jurkat humanas. A invenção também caracteriza composições farmacêuticas caracterizando necrostatinas. Os compostos e composições da invenção podem também ser usados para tratar distúrbios onde necroptose é provável desempenhar um papel substancial.