



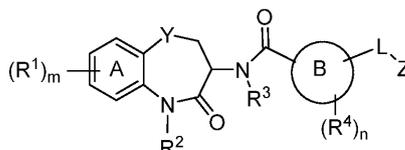
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	2024.09.04	(51) Int. Cl.	C07D 491/10 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
(21) Номер заявки	202291404		
(22) Дата подачи заявки	2020.11.06		

## (54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ RIP1

(31) 62/932,404; 63/001,016; 63/004,290; 63/004,301; 63/004,319	(56) WO-A1-2014125444 WO-A1-2016027253 PHILIP A. HARRIS ET AL.: "Discovery of a First-in-Class Receptor Interacting Protein 1 (RIP1) Kinase Specific Clinical Candidate (GSK2982772) for the Treatment of Inflammatory Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 4, 10 February 2017 (2017-02-10), pages 1247-1261, XP055448328, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01751, table 4; compounds 24-25 PHILIP A. HARRIS ET AL.: "DNA-Encoded Library Screening Identifies Benzo[b][1,4]oxazepin-4-ones as Highly Potent and Monoselective Receptor Interacting Protein 1 Kinase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 5, 10 March 2016 (2016-03-10), pages 2163-2178, XP055302242, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01898 compounds 26,27 WO-A1-2019213445
(32) 2019.11.07; 2020.03.27; 2020.04.02; 2020.04.02; 2020.04.02	
(33) US	
(43) 2022.09.06	
(86) PCT/US2020/059348	
(87) WO 2021/092336 2021.05.14	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: РИДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)	
(72) Изобретатель: Чэнь Янь, Юй Цзясинь, Шоу Саймон, Дарвиш Ихаб, Тейлор Ванесса, Бхамидипати Сомасекхар, Ло Чжушоу, Коллури Рао (US)	
(74) Представитель: Гизатуллин Ш.Ф., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)	

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибирующие взаимодействующую с рецептором протеинкиназу-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие соединения-ингибиторы. Соединения могут иметь структуру согласно формуле I



Формула I.

Раскрытые соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации могут применяться для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.

### Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает приоритет на основании более ранней даты подачи предварительной заявки на патент США № 62/932404, поданной 7 ноября 2019 г.; 63/001016, поданной 27 марта 2020 г., 63/004290, поданной 2 апреля 2020 г., 63/004319, поданной 2 апреля 2020 г., и 63/004301, поданной 2 апреля 2020 г.

### Область техники

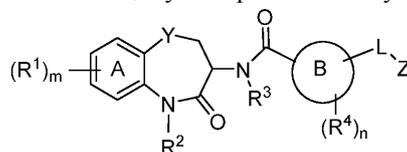
Настоящее изобретение относится к соединениям и способам получения и применения указанных соединений, например, для ингибирования взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 ("RIP1"), и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

### Уровень техники

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа-1 (называемая в настоящем документе "RIP1") принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных протеинкиназ и представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета. RIP1 играет центральную роль в регуляции клеточной сигнализации, и была установлена связь между ее ролью в программируемой клеточной гибели и различными воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и другие заболевания и/или состояния, связанные с воспалением и/или некроптотической гибелью клеток.

### Краткое описание изобретения

Раскрытые соединения согласно настоящему изобретению могут иметь формулу I:



Формула I

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль. В формуле I кольцо B представляет собой гетероарил, такой как 5-членный или 6-членный гетероарил, и может представлять собой пиридинил, пиразолил, триазолил или оксадиазолил. Y представляет собой O или Y представляет собой -CH<sub>2</sub>. m равно 1, 2, 3 или 4, например, 1, 2 или 3, и может быть равно 1 или 2. В отдельных вариантах осуществления n равно 1. n равно 0, 1 или 2. В отдельных вариантах осуществления n равно 0, а в других вариантах осуществления n равно 1.

Каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный по меньшей мере одним R<sup>6</sup>, где каждый R<sup>6</sup>, если он присутствует, независимо представляет собой R<sup>c</sup>. R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>a</sup>, такой как H или C<sub>1-6</sub>алкил, и в некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub> или CD<sub>3</sub>. R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>a</sup>, или R<sup>3</sup> вместе с фрагментом -N-C(O), к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца B может образовывать 5- или 6-членный гетероцикл, который конденсирован с кольцом B. И каждый R<sup>4</sup>, если он присутствует, независимо представляет собой R<sup>c</sup>.

L представляет собой гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой гетероатом или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, такую как C<sub>1-6</sub>алкил, и может представлять собой O или -CH<sub>2</sub>. И Z представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую или ароматическую группу.

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу (например, C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил), C<sub>1-10</sub>галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub>ароматическую, C<sub>3-6</sub>гетероциклическую или C<sub>3-10</sub>спирогетероциклическую группу, или H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R<sup>a</sup>.

R<sup>b</sup> независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>алкил, замещенный одним или двумя NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH<sub>2</sub>.

R<sup>c</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub>ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>.

R<sup>d</sup> независимо в каждом случае представляет собой H; C<sub>1-6</sub>алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup> или C<sub>3-9</sub>гетероциклилом; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>3-6</sub>гетероциклическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>5-10</sub>арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>; C<sub>5-10</sub>гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub>гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub>гетероарил, который может быть замещен одним или более R<sup>e</sup>.

R<sup>e</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>5-10</sub>гетероарил или -OR<sup>a</sup>.

И R<sup>f</sup> независимо в каждом случае представляет собой -алкилфосфат, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>c</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C<sub>2-6</sub>алкенильную группу, C<sub>3-6</sub>циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R<sup>c</sup>, или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R<sup>c</sup> или ацилом.

Также в формуле I в некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой:

- (S)-N-(7-(4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 N-((3S)-7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-((3-хлорпропил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(азетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид; или

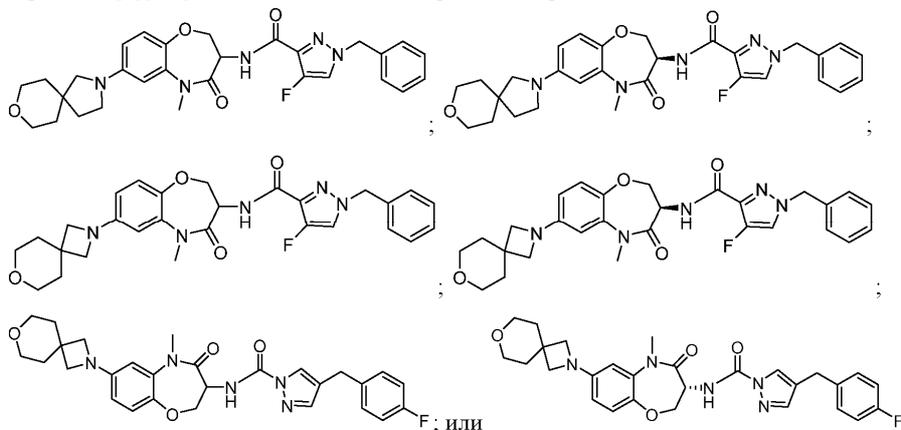
(S)-5-бензил-N-(7-(3-фторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

И в отдельных вариантах осуществления формулы I соединение не представляет собой:

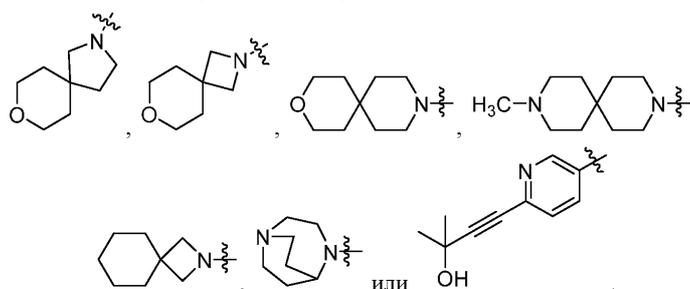
I-1: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-2: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

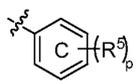
I-3: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;



В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 8-12-членный спирогетероцикл, необязательно замещенный моноциклический или мостиковый неароматический гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил. И в отдельных вариантах осуществления по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой



Z может представлять собой



где каждый  $R^5$  независимо представляет собой

$R^c$ , и  $p$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 0, 1 или 2. В отдельных вариантах осуществления  $p$  равно 0, а в других вариантах осуществления  $p$  равно 1. В таких вариантах осуществления  $R^5$  может представлять собой галоген, такой как хлор или фтор. И в отдельных вариантах осуществления фрагмент  $-L-Z$  представляет собой фенокси, бензил, 4-фторбензил или 1-фенилциклопропил.

Также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать вспомогательное вещество, терапевтический агент или их комбинации.

Также раскрыты варианты осуществления способа применения соединения. Способ может включать введение субъекту соединения в соответствии с раскрытыми вариантами осуществления или содержащей его композиции. Дополнительно или в качестве альтернативы, способ может включать приведение взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) в контакт с соединением, раскрытым в настоящем документе, или содержащей его композицией.

Отдельные варианты осуществления относятся к способу лечения заболевания у субъекта, включающему введение указанному субъекту (i) терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение; где указанный субъект имеет, или у него подозревают наличие или развитие указанного заболевания, где указанное заболевание представляет собой заболевание, связанное с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1). Заболевание может представлять собой воспалительное или иммунорегуляторное расстройство, или заболевание может представлять собой расстройство, обусловленное старением.

В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, рассеянного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, пыльцевых аллергий, обратимой обструктивной болезни дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, врожденной астмы, приобретенной астмы, пылевой астмы, хронической или трудноизлечимой астмы, поздней астмы и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, болезни телец Леви, диабетической нейропатии, полиглутаминовых (поли Q) заболеваний, болезни Фара, болезни Менкеса, болезни Вильсона, прионного заболевания, деструктивных костных расстройств, таких как заболевание, связанное с резорбцией костей, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; доброкачественной опухоли, пролиферативных расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных кожных расстройств, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, дерматита, многоформной эритемы, линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, периодонта, альвеолярного отростка, цемента зуба, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротических отеков, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, ожирения, эозинофильного фасциита, акне, очаговой алопеции, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, связанного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, пузырчатки конъюнктивы, язвы Мурена, склерита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, гематологических расстройств, гемобластозов, лимфом, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), ДВКЛ, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфолейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмоцитомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, расстройств, опосредованных IL-1, расстройств, опосредованных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования и устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как младенческие гемангиомы; сепсиса, септического

шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язв желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомной болезни накопления, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы A, цистиноза, болезни Дано-на, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы A, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейронального цероидного липофусциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией и цитомегаловирусным ретинитом, например, связанных нейрокогнитивных расстройств или деменции, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и кардиологических заболеваний, таких как ишемия-реперфузия; аллергий, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции "трансплантат против хозяина", воспалительной реакции, вызванной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, заболевания  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; заболеваний, характеризующихся выраженной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориатического артрита и других состояний, относящихся к артритам, церебральной малярии, хронической воспалительной болезни легких, силикоза, легочного саркоидоза, пневмофиброза, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгий вследствие инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, жара, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию вирусом гепатита (включая гепатит A, гепатит B и гепатит C), СПИД, САК (СПИД-ассоциированный комплекс) или злокачественное новообразование, герпес; инсульта, инфаркта миокарда, артериосклероза, атеросклероза, аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемического инсульта, органной гипоксии, сосудистой гиперплазии, реперфузионного повреждения сердца и почек, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, вульгарной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, вульгарной лейкодермии, фотоаллергической реакции, ишемически-реперфузионного повреждения, ишемически-реперфузионного повреждения сердца вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов, относящихся к паркинсонизму-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного синдрома, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферических нейропатий, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, демиелинизирующих заболеваний, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургического вмешательства, острой почечной недостаточности (ОПН), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, постинфекционных аутоиммунных заболеваний, ревматизма, постинфекционного гломерулонефрита, системного склероза, нарушения мозгового кровообращения (НМК), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита гена незаменимого модулятора F-каппа-B (также известного как IKK-гамма или IKKG)), злокачественных новообразований солидных органов, лизосомных болезней накопления, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения сетчатки, ишемически-реперфузионного повреждения почки, катаракты, сидероза, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, отслойки сетчатки, возрастной дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, вызванного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, вызванной ЛПС (липополисахаридом), инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелимита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионального энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионального илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной ма-

кулодистрофии взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, колбочко-палочковой дистрофии, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной макулодистрофии взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, оптических нейропатий, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемической оптической нейропатии (например, связанной или не связанной с артериитом передней ишемической нейропатии и задней ишемической оптической нейропатии), компрессионной оптической нейропатии, инфильтративной оптической нейропатии, травматической оптической нейропатии, митохондриальной оптической нейропатии (например, оптической нейропатии Лебера), нутритивной оптической нейропатии, токсической оптической нейропатии и наследственной оптической нейропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатального поражения головного мозга, субклинического поражения головного мозга, повреждения спинного мозга, гипоксически-ишемического поражения головного мозга, церебральной ишемии, очаговой церебральной ишемии, глобальной церебральной ишемии и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного раствором для перитонеального диализа (РПД) и связанными с ПД побочными действиями, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, окклюзии, поликистозной болезни почек), фокального гломерулосклероза, нефропатии с отложением иммунных комплексов, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоклеточного рака, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечника, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (например, карциномы головного мозга, глиомы, анапластической олигодендроглиомы, мультиформной глиобластомы взрослых и анапластической астроцитомы взрослых), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластом, нейробластом, перитонеальных выпотов, злокачественных плевральных выпотов, мезотелиом, опухолей Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, карциномы желудка, карциномы яичников, карциномы прямой кишки, карциномы предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, карциномы легкого, карциномы влагалища, карциномы шейки матки, карциномы яичка, карциномы мочеполового тракта, карциномы пищевода, карциномы гортани, карциномы кожи, карциномы кости, карциномы щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, карциномы ободочной кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитом, миксоидной карциномы, круглоклеточной карциномы, плоскоклеточных карцином, плоскоклеточных карцином пищевода, карцином полости рта, рака вульвы, раковых заболеваний коры надпочечников, АКГГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующих опухолей и лейкоза, респираторных вирусных инфекций, таких как вирус гриппа, риновирус, коронавирусы, вирус парагриппа, РС (респираторно-синцитиальный)-вирус, аденовирус, реовирус и т.п.), опоясывающего лишая, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериальных инфекционных заболеваний, таких как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, МРЗС (метициллин-резистентный золотистый стафилококк), *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, хондродисплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекции печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного гипоксией, вирусного гепатита В, гепатита ни А, ни В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсического действия ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, печеночной недостаточности с поздним началом, обострения хронической печеночной недостаточности, хронических заболеваний почек, поражения/повреждения почек, поражения/повреждения почек, вызванного нефритом, поражения/повреждения почек, вызванного трансплантацией почки, поражения/повреждения почек, вызванного хирургическим вмешательством, поражения/повреждения почек, вызванного введением нефротоксичных лекарственных средств, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, инфекции HCMV (цитомегаловирус человека), СПИДа, рака, сенильной деменции, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старением, гипобаропатией, заболевания, вызванного высвобождением гистамина или лейкотриена С<sub>4</sub>, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарственным средством или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии,

резорбции костной ткани, остеолитического поражения костей, лечения после травматической хирургической операции на кости, лечения после операции по эндопротезированию сустава, лечения после костной пластики, лечения после стоматологической хирургической операции, химиотерапии костей или лучевой терапии костей, рака кости, нестабильной атеросклеротической бляшки, расстройства, окклюзионного заболевания, стеноза, заболеваний коронарных артерий, заболеваний периферических артерий, окклюзии артерий, образования аневризм, посттравматического образования аневризм, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунной ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимото, миастении гравис, болезней Холодовых и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

В отдельных вариантах осуществления заболевания представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит, а в других вариантах осуществления заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

Вышеупомянутые и другие объекты и признаки настоящего изобретения станут более очевидными из следующего подробного описания изобретения.

### Подробное описание изобретения

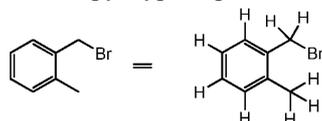
#### I. Обзор терминов.

Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего изобретения и для обеспечения руководства для специалистов в данной области техники при практической реализации настоящего изобретения. Формы единственного числа относятся к одному или более чем одному, если из контекста явным образом не следует иное. Термин "или" относится к одному элементу из указанных альтернативных элементов или комбинации двух или более элементов, если из контекста явным образом не следует иное. В контексте настоящего документа "содержит" означает "включает". Таким образом, "содержащий А или В" означает "включающий А, В или А и В", без исключения дополнительных элементов.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, проценты, температуры, временные промежутки и т.д., используемые в описании или формуле изобретения, следует понимать как указанные с термином "приблизительно". Соответственно, если явным или неявным образом не указано иное, приведенные численные параметры являются приблизительными и могут зависеть от искомым желаемых свойств и/или пределов обнаружения при стандартных условиях/методах испытаний. Когда речь прямо и недвусмысленно идет об отличии вариантов осуществления от обсуждаемого уровня техники, числа в вариантах осуществления не являются приблизительными, если только в явном виде не указано слово "приблизительно".

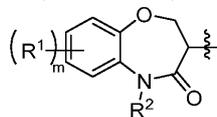
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что при реализации или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы методы и материалы, схожие с описанными в настоящем документе или эквивалентные им, подходящие методы и материалы описаны ниже. Материалы, методы и примеры являются лишь иллюстративными и не имеют ограничительного характера.

При изображении или описании химических структур, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода включают водород, так что каждый углерод соответствует валентности, равной четырем. Например, на структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Эти девять атомов водорода изображены на структуре справа.



Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий водород или атомы водорода, например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Специалисту в данной области техники будет ясно, что вышеупомянутые методы описания являются обычными в области химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Если группа R изображена как "плавающая" в кольцевой системе, как, например,  $\text{R}^1$  в группе:



то, если не указано иное, заместитель R (например,  $\text{R}^1$  выше) может располагаться при любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь с символом "wavy", при условии, что образуется стабильная структура.

Когда группа R изображена как существующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, как, например, в формуле:



где, в этом примере, у может составлять более одного, при условии, что каждый из них заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или однозначно определенный водород в кольце; тогда, если не указано иное, два R могут находиться при одном и том же углероде. Простым примером является случай, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила при углероде изображенного кольца ("кольцевом" углероде). В другом примере два R при одном и том же углероде, включая тот же самый углерод, могут быть включены в кольцо, создавая таким образом структуру спироциклического кольца ("спироциклильную" группу).

В контексте настоящего документа термин "замещенный" относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине "замещенный арил<sub>C<sub>1-8</sub></sub>алкил" замещение может иметь место в части "C<sub>1-8</sub>алкил", части "арил" или обеих частях арил<sub>C<sub>1-8</sub></sub>алкильной группы.

Термин "замещенный", когда он используется для модификации определенной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и, возможно, два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены одинаковыми или разными замещающими группами, как определено ниже. В частном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если однозначно не определены как "незамещенные" или "замещенные". Соответственно, любая из указанных в настоящем документе групп может быть незамещенной или замещенной, если из контекста не следует иное или конкретная структурная формула не исключает возможности замены. В частных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть однозначно определен как замещенный, но все же предполагается, что он является необязательно замещенным. Например, "алифатический" или "циклический" фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но "незамещенный алифатический" или "незамещенный циклический" фрагмент не является замещенным.

"Заместители" или "замещающие группы" для замещения одного или более атомов водорода на насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте могут представлять собой, если не указано иное, -R<sup>60</sup>, галоген, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, галогеналкил, пергалогеналкил, -CN, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(O-)<sub>2</sub>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O-M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -C(NR<sup>70</sup>)(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> и -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>60</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую, гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, как правило, C<sub>1-6</sub>алифатическую группу, чаще C<sub>1-6</sub>алкил, где R<sup>60</sup> необязательно может быть замещенным; каждый R<sup>70</sup> независимо в каждом случае представляет собой водород или R<sup>60</sup>; каждый R<sup>80</sup> независимо в каждом случае представляет собой R<sup>70</sup> или, в качестве альтернативы, две группы R<sup>80</sup> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно включает от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет замещение R<sup>70</sup>, такое как замещение N или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилом; и каждый M<sup>+</sup> представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый M<sup>+</sup> независимо в каждом случае представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> или [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> (нижний индекс "0,5" означает, например, что один из противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла может быть ионизированной формой соединения согласно изобретению, а другой-типичным противоионом, таким как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельного металла). В качестве конкретных примеров -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub> включает -NH<sub>2</sub>, -NH-алкил, -NH-пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метил-пиперазин-1-ил, N-морфолинил и тому подобное. Любые два атома водорода на одном углероде также могут быть заменены, например, на =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> или =S.

Замещающие группы для замены атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, -R<sup>60</sup>, галоген, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, пергалогеналкил, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O-M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> и -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> и M<sup>+</sup> являются такими, как определено ранее. В независимом варианте осуществления заместители не представляют собой -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup> или -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>.

Замещающие группы для замены атомов водорода на атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное,  $-R^{60}$ ,  $-O^+M^+$ ,  $-OR^{70}$ ,  $-SR^{70}$ ,  $-S^+M^+$ ,  $-N(R^{80})_2$ , пергалогеналкил,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-SO_3^+M^+$ ,  $-SO_3R^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OSO_3^+M^+$ ,  $-OSO_3R^{70}$ ,  $-PO_3^{2-}(M^+)_2$ ,  $-PO_3^{2-}M^{2+}$ ,  $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-CO_2R^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OCO_2R^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}CO_2R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$  и  $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ , где  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$  и  $M^+$  являются такими, как определено ранее.

В одном из вариантов осуществления замещенная группа имеет от по меньшей мере одного заместителя и вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, такого как 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, вложенность таких замещенных заместителей ограничена тем, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащих первую группу, которая является заместителем второй группы, которая сама является заместителем третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не являются замещенными.

Любая группа или фрагмент, определенные в настоящем документе, могут быть связаны с любой другой частью раскрытой структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно специалисту в данной области техники, например, путем учета правил валентности, сравнения с иллюстративными соединениями и/или с учетом функциональности, если только связь группы или фрагмента с другой частью структуры не указана однозначным образом или не следует из контекста.

"Ацил" относится к группе  $-C(O)R$ , где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил). Примеры ацильных фрагментов включают, не ограничиваясь перечисленным,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)$ алкил,  $-C(O)C_1-C_6$ -алкил,  $-C(O)C_1-C_6$ -галогеналкил,  $-C(O)$ циклоалкил,  $-C(O)$ алкенил,  $-C(O)$ циклоалкенил,  $-C(O)$ арил,  $-C(O)$ гетероарил или  $-C(O)$ гетероцикл. Конкретные примеры включают  $-C(O)H$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-C(O)Et$  или  $-C(O)$ циклопропил.

"Алифатический" относится к группе или фрагменту, в основном основанному на углеводородах. Алифатическая группа или фрагмент могут быть ациклическими, включая алкильные, алкенильные или алкинильные группы (а также алкиленовые, алкениленовые или алкиниленовые группы), их циклическими вариантами, такими как циклоалифатические группы или фрагменты, включая циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, и дополнительно включая конфигурации с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и позиционные изомеры. Если однозначно не указано иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода ( $C_{1-25}$ ); например, от одного до пятнадцати ( $C_{1-15}$ ), от одного до десяти ( $C_{1-10}$ ), от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех атомов углерода ( $C_{1-4}$ ) для ациклической алифатической группы или фрагмента, или от трех до пятнадцати ( $C_{3-15}$ ), от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) или от трех до четырех ( $C_{3-4}$ ) атомов углерода для циклоалифатической группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если она однозначно не обозначена как "незамещенная алифатическая" или "замещенная алифатическая". Алифатическая группа может быть замещена одним или более заместителями (до двух заместителей на каждый метиленовый углерод в алифатической цепи, или до одного заместителя на каждый углерод двойной связи  $-C=C-$  в алифатической цепи, или до одного заместителя на углерод концевой метиновой группы).

"Низшая алифатическая группа" относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода ( $C_{1-10}$ ), например, от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех ( $C_{1-4}$ ) атомов углерода; или от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), например, от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) атомов углерода для низшей циклоалифатической группы.

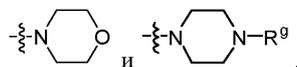
"Алкокси" относится к группе  $-OR$ , где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В некоторых примерах R представляет собой  $C_{1-6}$  алкильную группу или  $C_{3-6}$  циклоалкильную группу. Метокси ( $-OCH_3$ ) и этокси ( $-OCH_2CH_3$ ) представляют собой примеры алкоксигрупп. В замещенном алкокси R представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в раскрытых в настоящем документе соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как  $-OCF_2H$ .

"Алкоксиалкил" относится к группе  $-алкил-OR$ , где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу;  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$  представляет собой пример алкоксиалкильной группы.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, имеющей от 1 до по меньшей мере 25 ( $C_{1-25}$ ) атомов углерода, чаще от 1 до 10 ( $C_{1-10}$ ) атомов углерода, например, от 1 до 6 ( $C_{1-6}$ ) атомов углерода. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Этот термин включает в себя, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил ( $CH_3$ ), этил ( $-CH_2CH_3$ ), н-пропил ( $-CH_2CH_2CH_3$ ), изопропил ( $-CH(CH_3)_2$ ), н-бутил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), изобутил ( $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ), втор-бутил ( $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ), трет-бутил ( $-C(CH_3)_3$ ), н-пентил

( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) и неопентил ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

"Амино" относится к группе  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$  или  $-\text{NRR}$ , где каждый R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической группы, включая как арил, так и гетероарил, или гетероциклоалифатической группы, или две группы R вместе с присоединенным к ним атомом азота образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, в которых две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо  $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$ , необязательно прерываемое одной или двумя группами гетероатомов, такими как -O- или  $-\text{N}(\text{R}^g)$ , например, как в группах

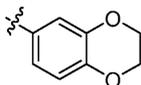


где  $\text{R}^g$

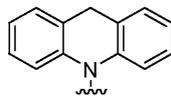
представляет собой  $\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ .

"Амид" относится к группе  $-\text{N}(\text{R})$ ацил, где R представляет собой водород, гетероалифатическую или алифатическую группу, такую как алкил, в частности,  $\text{C}_{1-6}$ алкил.

"Ароматический" относится к циклической сопряженной группе или фрагменту, состоящим, если не указано иное, из 5-15 кольцевых атомов, имеющим одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиразолопиридинил), то есть, по меньшей мере одно кольцо, и необязательно несколько конденсированных колец имеют непрерывную делокализованную  $\pi$ -электронную систему. Обычно количество  $\pi$ -электронов вне плоскости соответствует правилу Хюккеля ( $4n+2$ ). Точка присоединения к исходной структуре обычно проходит через ароматическую часть конденсированной кольцевой системы. Например,



Однако в некоторых примерах из контекста или однозначного раскрытия может следовать, что точка присоединения проходит через неароматическую часть конденсированной кольцевой системы. Например,



Ароматическая группа или фрагмент могут содержать только атомы углерода в кольце, например, как в арильной группе или фрагменте, или они могут содержать один или более кольцевых атомов углерода и один или более кольцевых гетероатомов, содержащих неподеленную пару электронов (например, S, O, N, P или Si), например, как в гетероарильной группе или фрагменте. Если не указано иное, ароматическая группа может быть замещенной или незамещенной.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей, если не указано иное, из 6-15 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, бензодиоксол и т.п.). Если какая-либо часть ароматического кольца содержит гетероатом, группа является гетероарильной, а не арильной. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Арилалифатический" относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре через алифатический фрагмент. Арилалифатические группы включают аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

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

"Карбоксамид" относится к  $-\text{C}(\text{O})$ амино.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или "сложный карбоксиэфир" относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

"Карбоксилат" относится к  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$  или ее солям.

"Циано" относится к группе  $-\text{CN}$ .

"Циклоалифатический" относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например, как в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, где кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатическую часть системы нескольких колец. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, включая циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Циклоалифатическая группа может содержать от трех до двадцати пяти атомов углерода; например, от трех до пятнадцати, от трех до десяти или от трех до шести атомов углерода. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть замещен-

ной или незамещенной. Примеры циклоалифатических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

"Галоген-", "галогенид" или "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных фрагментов включают  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$  и  $-\text{CF}_3$ .

"Гетероалифатический" относится к алифатическому соединению или группе, имеющим по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, то есть, по меньшей мере один атом углерода из алифатического соединения или группы, содержащих по меньшей мере два атома углерода, заменен атомом, имеющим по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, азотом, кислородом, фосфором, кремнием или серой. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, как, например, гетероциклоалифатическая группа.

"Гетероарил" относится к ароматической группе или фрагменту, имеющим, если не указано иное, от 5 до 15 кольцевых атомов, включающих по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильная группа или фрагмент может содержать одно кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопирозолил или пирозолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагменты могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, гетероарильная группа или фрагмент могут быть замещенными или незамещенными.

"Гетероциклил", "гетероцикло" и "гетероцикл" относятся как к ароматическим, так и к неароматическим кольцевым системам и, более конкретно, относятся к стабильному кольцевому фрагменту, состоящему из трех-пятнадцати членов, содержащему по меньшей мере один атом углерода и, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, например, от одного до пяти. Гетероатом(ы) может представлять собой атом(ы) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклильный фрагмент может представлять собой моноциклический фрагмент или может содержать несколько колец, например, как в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент из нескольких колец может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и любые атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклильном фрагменте могут быть обязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, те, которые определены как кольцевые ароматические атомы азота, включают их соответствующую N-оксидную форму, хотя они в явном виде не определены как представляющие собой таковые в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен в качестве еще одного соединения согласно изобретению, если только это однозначно не исключено или не исключается контекстом. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероцикл включает гетероарильные фрагменты и гетероалициклильные или гетероциклоалифатические фрагменты, которые представляют собой частично или полностью насыщенные гетероциклильные кольца. Примеры гетероциклильных групп включают, не ограничиваясь перечисленным, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиначолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пирозолил, пирозолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиadiaзолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

"Гидроксил" относится к группе  $-\text{OH}$ .

"Нитро" относится к группе  $-\text{NO}_2$ .

"Фосфат" относится к группе  $-\text{O-P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ , где каждый  $-\text{OR}'$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ;  $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как  $-\text{O}$ -алкил или  $-\text{O}$ -циклоалкил;  $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как  $-\text{O}$ -арил, так и  $-\text{O}$ -гетероарил;  $-\text{O}$ -арилалкил; или  $-\text{OR}'$  представляет собой  $-\text{O}^-\text{M}^+$ , где  $\text{M}^+$  представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый  $\text{M}^+$  может представлять собой ион щелочного металла, такой как  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ; ион аммония, такой как  $\text{N}(\text{R})_4^+$ , где R" представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как  $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$ ,  $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$  или  $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$ . Фосфонооксиалкил относится к группе  $-\text{алкилфосфат}$ , такой как, например,  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ , или ее соли, такой как

$-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$ , и ((диалкоксифосфорил)окси)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоноксиалкильной группы, такому как, например,  $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$ .

"Фосфонат" относится к группе  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ , где каждый  $-\text{OR}'$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ;  $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как  $-\text{O}$ -алкил или  $-\text{O}$ -циклоалкил;  $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как  $-\text{O}$ -арил, так и  $-\text{O}$ -гетероарил; или  $-\text{O}$ -ариалкил; или  $-\text{OR}'$  представляет собой  $-\text{O}^-\text{M}^+$ , и  $\text{M}^+$  представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый  $\text{M}^+$  представляет собой положительно заряженный противоион и может представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как  $\text{K}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ; ион аммония, такой как  $^+\text{N}(\text{R}'')_4$ , где  $\text{R}''$  представляет собой  $\text{H}$ , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как  $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$ ,  $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$  или  $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$ . Фосфоалкил относится к группе  $-\text{алкилфосфонат}$ , такой как, например,  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  или  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$ , и ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоалкильной группы, такому как, например,  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$ .

"Пациент" или "Субъект" в целом могут относиться к любому живому существу, но чаще относятся к млекопитающим и другим животным, в частности, к людям. Таким образом, раскрытые способы применимы как в лечении человека, так и в ветеринарии.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. В контексте настоящего документа вспомогательное вещество может быть включено в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешано с частицами фармацевтической композиции. Вспомогательное вещество может применяться, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции. Вспомогательные вещества могут включать, не ограничиваясь перечисленным, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, энтеросолюбильные покрытия, разрыхлители, вкусоароматические вещества, подсластители, красители, смазывающие вещества, скользящие вещества, сорбенты, консерванты, носители или несущие среды. Вспомогательные вещества могут представлять собой крахмалы и модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахариды, полисахариды и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Примеры вспомогательных веществ включают, не ограничиваясь перечисленным, стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин E TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин A, витамин E, витамин C, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, натрия цитрат, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, гликолят крахмала натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

"Адьювант" представляет собой компонент, модифицирующий действие других агентов, обычно активного ингредиента. Адьюванты часто представляют собой фармакологические и/или иммунологические агенты. Адьювант может модифицировать действие активного ингредиента за счет усиления иммунного ответа. Адьювант может также действовать как стабилизирующий агент для состава. Примеры адьювантов включают, не ограничиваясь перечисленным, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адьюванты, такие как полный адьювант Фрейнда или неполный адьювант Фрейнда.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к вспомогательному веществу, которое представляет собой носитель или несущую среду, такие как суспендирующая добавка, солюбилизующая добавка или добавка для аэрозолизации. В источнике Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21-е издание (2005), включенном в настоящий документ посредством ссылки, описаны иллюстративные композиции и составы, подходящие для доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов в фармацевтических целях.

Как правило, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин и т.п., в качестве несущей среды. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы быть подходящим для введения субъекту (например, путем парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям подлежащие введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных ингредиентов, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты и pH-буферные агенты, и т.п., например, ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными различных органических и неорганических противоионов, известных

специалистам в данной области техники, и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда молекула содержит основную функциональную группу, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. "Фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли" представляют собой подмножество "фармацевтически приемлемых солей", которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований, при этом будучи образованными с кислотными партнерами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с различными фармацевтически приемлемыми кислотами, включая, не ограничиваясь перечисленным, неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие как аминокислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, шавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и т.п. "Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли" представляют собой подмножество "фармацевтически приемлемых солей", получаемых с неорганическими основаниями, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные с фармацевтически приемлемыми органическими основаниями, включают, не ограничиваясь перечисленным, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, источник S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в настоящий документ посредством ссылки.) В частных раскрытых вариантах осуществления соединения могут представлять собой формиат, трифторацетат, гидрохлорид или натриевую соль.

"Эффективное количество" применительно к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству этого соединения или фармацевтической композиции, достаточному для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В частных вариантах осуществления "эффективное количество" представляет собой количество, достаточное, чтобы ингибировать RIP1; чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, субъекте или пациенте; для лечения определенного расстройства или заболевания; для облегчения или устранения одного или более его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или расстройства. Количество соединения, которое составляет "эффективное количество", может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, патологического состояния и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т.п., что будет ясно специалисту в данной области техники.

"Пролекарство" относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением биологически активного соединения или соединения, более биологически активного, чем исходное соединение. Трансформация *in vivo* может происходить, например, путем гидролиза или ферментативного превращения. Обычные примеры фрагментов-пролекарств включают, не ограничиваясь перечисленным, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности, алкиловые сложные эфиры (например, C<sub>1-6</sub>алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты-пролекарств включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> или его соль, где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые сложные эфиры и арилалкиловые сложные эфиры, такие как, не ограничиваясь перечисленным, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с обычными способами. Подробное обсуждение пролекарств представлено в источнике T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в источнике Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. "Сольват" относится к комплексу, образованному комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой орга-

нический растворитель, неорганический растворитель или их смесь. Примеры растворителей включают, не ограничиваясь перечисленным, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалкилфатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; воду; и их комбинации. Описанные в настоящем документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах при объединении с растворителями, будь то фармацевтически приемлемые или не фармацевтически приемлемые растворители, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, раскрытых в настоящем документе, входят в объем раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления.

"Сульфаниламид" относится к группе или фрагменту  $-SO_2$ -амино или  $-N(R)$ сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

"Сульфанил" относится к группе:  $-SH$ ,  $-S$ -алифатической,  $-S$ -гетероалифатической,  $-S$ -ароматической (включая как  $-S$ -арил, так и  $-S$ -гетероарил).

"Сульфинил" относится к группе или фрагменту:  $-S(O)H$ ,  $-S(O)$ алифатическим,  $-S(O)$ гетероалифатическим или  $-S(O)$ ароматическим (включая как  $-S(O)$ арил, так и  $-S(O)$ гетероарил).

"Сульфонил" относится к группе:  $-SO_2H$ ,  $-SO_2$ -алифатической,  $-SO_2$ -гетероалифатической,  $-SO_2$ -ароматической (включая как  $-SO_2$ -арил, так и  $-SO_2$ -гетероарил).

"Осуществление лечения" или "лечение" в контексте настоящего документа относится к лечению представляющего интерес заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, человека, имеющего указанное представляющее интерес заболевание или состояние, и включает, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным:

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, когда такой пациент или субъект предрасположен к развитию состояния, но оно еще не было у него диагностировано;

(ii) ингибирование заболевания или состояния, например, остановку или замедление его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, ослабление симптома или регресс заболевания или состояния, или их симптома; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

В контексте настоящего документа термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретное расстройство или состояние может не иметь известного этиологического фактора (из-за чего этиология еще не определена) и, следовательно, еще не признано заболеванием, а только нежелательным состоянием или синдромом, при котором клиницисты идентифицируют более или менее определенный набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не подразумевают включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 группами фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознаются специалистом в данной области техники.

Специалисту в данной области техники будет ясно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые раскрытые соединения могут включать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве еще одного примера, некоторые раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смеси. Поскольку различные названия соединений, формулы и схемы соединений в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники будет ясно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси этих различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, могут быть разделены для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с использованием методов, известных специалистам в данной области техники, в частности, с учетом настоящего изобретения. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т.п., также возможны атропоизомеры, которые также специально охватываются соединениями согласно изобретению.

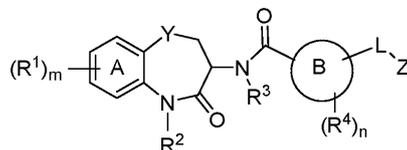
В любых вариантах осуществления атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть частично или полностью заменены дейтерием или тритием. Таким образом, указание алкила включает дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода могут быть заменены дейтерием. Например, этил относится как к  $C_2H_5$ , так и к  $C_2H_5$ , где от 1 до 5 атомов водорода заменены дейтерием, например, как в  $C_2D_xH_{5-x}$ .

II. RIP1-активные соединения и фармацевтические композиции, содержащие RIP1-активные соединения.

## А. Соединения.

В настоящем документе раскрыты соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые являются эффективными для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой селективные ингибиторы киназ. Например, иллюстративные соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3, или как RIP2, так и RIP3.

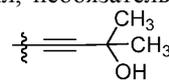
В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению имеет структуру согласно формуле I:



Формула I

или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль. Специалисту в данной области техники будет ясно, что соединения, охватываемые формулой I, также включают их стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства, если не указано иное. В формуле I кольцо B представляет собой гетероарил, такой как 5-членный или 6-членный гетероарил, и может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N или O. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один, два или три кольцевых атома азота, а остальные кольцевые атомы независимо выбраны из углерода или кислорода. В отдельных вариантах осуществления кольцо B представляет собой пиразолил, пиридилил, триазолил или оксадиазолил.

Каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный по меньшей мере одним R<sup>6</sup>, например, 1, 2 или 3, где каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой R<sup>c</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>2-10</sub>алкинил, необязательно замещенный



ОН. В частных вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой метил или R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>a</sup>.

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>a</sup>, или R<sup>3</sup> вместе с фрагментом -N-C(O)-, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца B может образовывать 5- или 6-членный гетероциклил, который конденсирован с кольцом B.

Каждый R<sup>4</sup>, если он присутствует, независимо представляет собой R<sup>c</sup>.

L представляет собой гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D.

Y представляет собой O или CH<sub>2</sub>.

Z представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую или ароматическую группу.

m равно 1, 2, 3 или 4, и p равно 0, 1 или 2.

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу (например, C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил), C<sub>1-10</sub>галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub>ароматическую, C<sub>3-6</sub>гетероциклическую или C<sub>3-10</sub>спирогетероциклическую группу, или H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R<sup>a</sup>.

R<sup>b</sup> независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>алкил, замещенный одним или двумя NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, карбоксилатом или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH<sub>2</sub>.

R<sup>c</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub>ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>.

R<sup>d</sup> независимо в каждом случае представляет собой H; C<sub>1-6</sub>алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup> или C<sub>3-9</sub>гетероциклилом; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>3-6</sub>гетероциклическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>5-10</sub>арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>; C<sub>5-10</sub>гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub>гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub>гетероарил, который может быть замещен одним или более R<sup>e</sup>.

R<sup>e</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>5-10</sub>гетероарил или -OR<sup>a</sup>.

И R<sup>f</sup> независимо в каждом случае представляет собой -алкилфосфат, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>c</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C<sub>2-6</sub>алкенильную группу, C<sub>3-6</sub>циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более R<sup>e</sup>, или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу, которая

может быть замещена одним или более R<sup>c</sup> или ацилом.

В независимом варианте осуществления соединение не является ни одним из следующих:

(S)-N-(7-(4-(хлорметил)-4-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

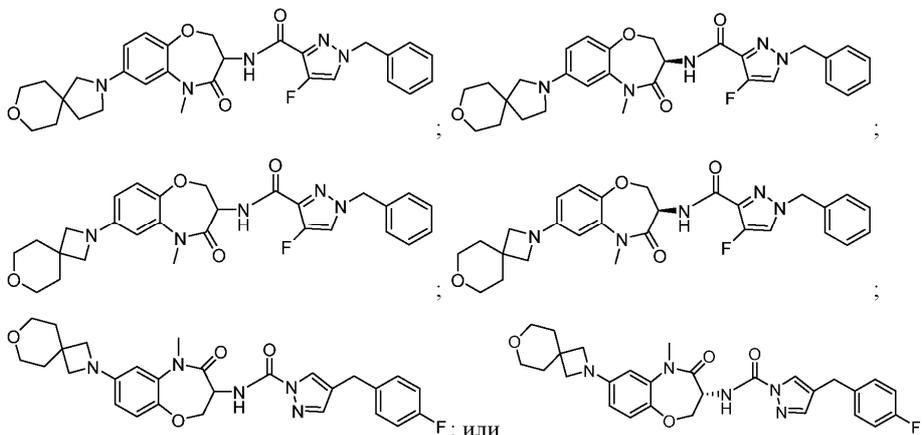
N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 N-((3S)-7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-((3-хлорпропил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(азетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид; и  
 (S)-5-бензил-N-(7-(3-фторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

В другом независимом варианте осуществления соединение не является ни одним из следующих:

I-1: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-2: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-3: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;



В отдельных вариантах осуществления формулы I кольцо В представляет собой пиридинил, пирозолил, триазолил или оксадиазолил; L представляет собой гетероатом или  $C_{1-10}$ алифатическую группу; Y представляет собой O или  $CH_2$ ; Z представляет собой ароматическую группу; каждый  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикллил;  $R^2$  представляет собой H или  $C_{1-10}$ алифатическую группу;  $R^3$  представляет собой H или  $R^3$  вместе с фрагментом  $-N-C(O)$ , к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образуют 5- или 6-членный неароматический гетероцикллил, который конденсирован с кольцом В; каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген; m равно 1, 2, 3 или 4; и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^1$  независимо представляет собой гетероцикллил, необязательно замещенный  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R^1$  может представлять собой 8-12-членный спирогетероцикллил. В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R^1$  представляет собой моноциклический или мостиковый гетероцикллил, такой как моноциклический или мостиковый неароматический гетероцикллил. В отдельных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил, а в других вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный неароматический гетероцикллил.

В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2 или 3 и может быть равно 1 или 2, и в отдельных вариантах осуществления m равно 1.

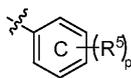
$R^2$  может представлять собой H или  $C_{1-6}$ алкил, такой как метил или  $CD_3$ .

$R^3$  может представлять собой H. В качестве альтернативы,  $R^3$  вместе с фрагментом  $-N-C(O)$ , к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В может образовывать 5- или 6-членный гетероцикллил, который конденсирован с кольцом В.

Каждый  $R^4$  независимо может представлять собой галоген, такой как F, Br, Cl или I. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо представляет собой хлор или фтор.

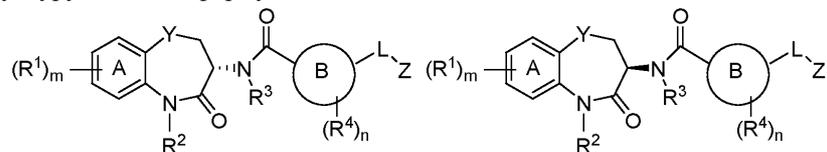
В отдельных вариантах осуществления p равно 0, а в других частных вариантах осуществления p равно 1.

Также в формуле I L представляет собой гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D. L может представлять собой кислород,  $C_{1-10}$ алкил или  $C_{3-10}$ циклоалкил, например, кислород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, в частности, метилен ( $-CH_2-$ ), циклопропил или O. Z представляет собой гетероарил или арил и может быть замещен. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой гетероарил, такой как пиридинил, или



Z представляет собой  $C_6H_{4-p}R^5_p$ , где каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^c$ , и p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В таких вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо может представлять собой галоген или  $C_{1-6}$ алкил, такой как метил или фтор. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 или 2, а в других вариантах осуществления p равно 0. И в отдельных вариантах осуществления фрагмент  $-L-Z$  представляет собой фенокси, 4-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-

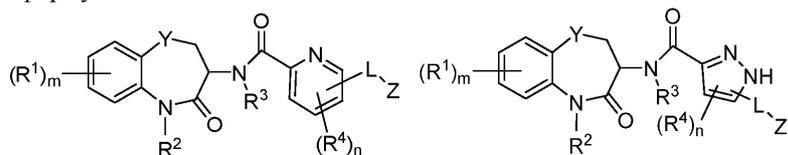
метилфенокси, бензил, 1-фенилциклопропил, (6-метилпиридин-2-ил)метил или (6-фторпиридин-2-ил)метил. В частных вариантах осуществления фрагмент -L-Z представляет собой фенокси, бензил, 4-фторбензил или 1-фенилциклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение может иметь структуру согласно формулам I-1 или I-2:



Формула I-1

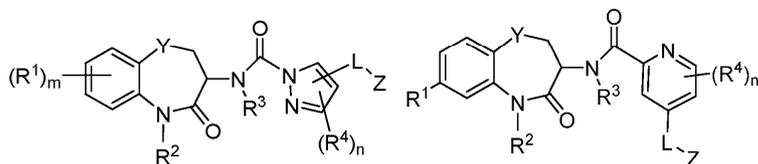
Формула I-2.

В некоторых вариантах осуществления соединения может иметь структуру согласно одной или более из следующих формул



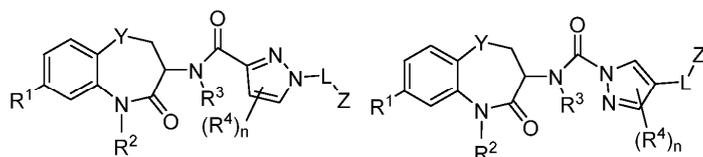
Формула I-3

Формула I-4



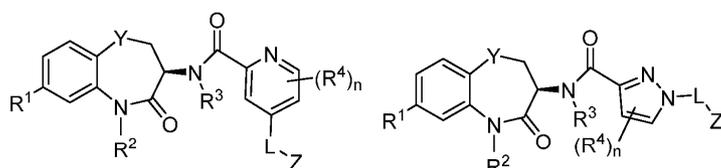
Формула I-5

Формула I-6



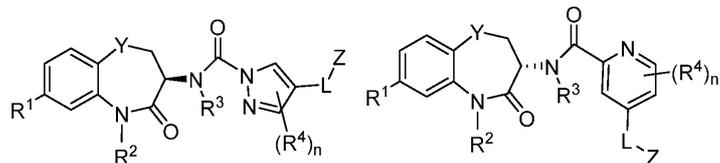
Формула I-7

Формула I-8



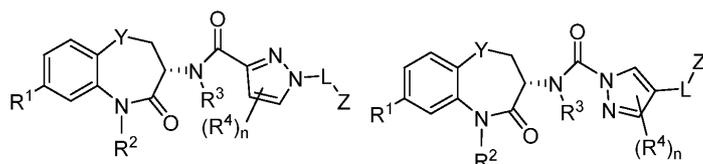
Формула I-9

Формула I-10



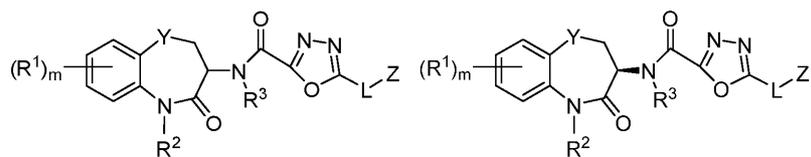
Формула I-11

Формула I-12



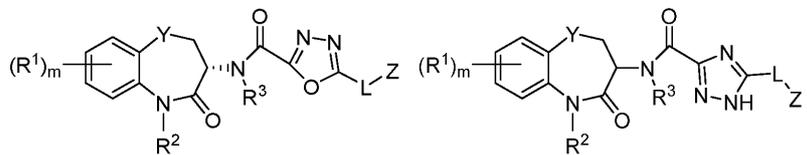
Формула I-13

Формула I-14



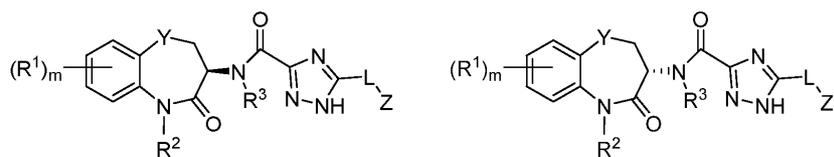
Формула I-15

Формула I-16



Формула I-17

Формула I-18

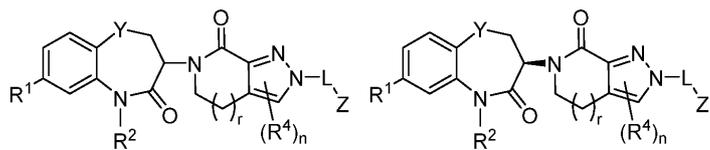


Формула I-19

Формула I-20

или

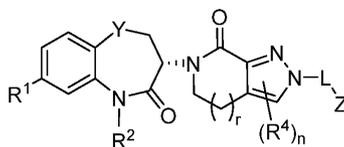
В формулах с I-1 по I-20 кольцо В, L, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m и n, если они присутствуют, являются такими, как определено в настоящем документе для формулы I. И в вариантах осуществления, где R<sup>3</sup> вместе с фрагментом NC(O) и двумя кольцевыми атомами из кольца В образует гетероциклическое кольцо, которое конденсировано с кольцом В, соединение может иметь структуру согласно одной из следующих формул:



Формула I-21

Формула I-22

или

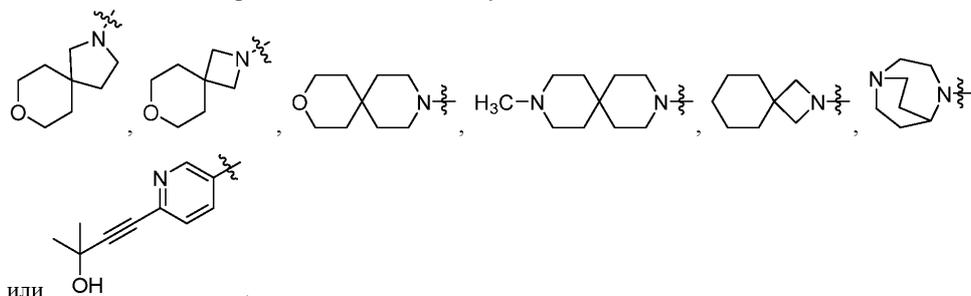


Формула I-23

И в формулах с I-21 по I-23, L, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> являются такими, как определено в настоящем документе для формулы I, и n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления формул с I-21 по I-23 r равно 0, а в других вариантах осуществления формул с I-21 по I-23 r равно 1.

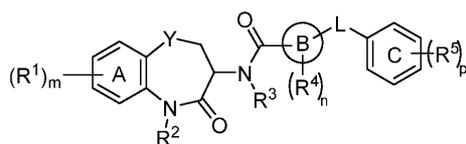
В некоторых вариантах осуществления формул с I-1 по I-23 Y представляет собой кислород. В других вариантах осуществления формул с I-1 по I-23 Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления, касающихся формулы I и/или формул с I-1 по I-23, R<sup>1</sup> может быть выбран из любого из следующих:



или

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению может иметь структуру, соответствующую формуле IA



Формула IA,

или представлять собой его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство. Специалисту в данной области техники будет ясно, что раскрытые общие формулы охватывают все стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства соединений, в остальном имеющих структурные особенности, требуемые такими формулами.

В случае формулы IA:

кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;

L представляет собой гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D;

Y представляет собой O или CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, как определено ранее для формулы I;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой R<sup>a</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу (например, C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил), C<sub>1-10</sub>галогеналифатическую, C<sub>5-10</sub>ароматическую, C<sub>3-6</sub>гетероциклическую или C<sub>3-10</sub>спирогетероциклическую группу, или H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой R<sup>a</sup>;

R<sup>b</sup> независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup> или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> независимо в каждом случае представляет собой C<sub>1-10</sub>алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>), C<sub>2-10</sub>алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>), C<sub>2-10</sub>алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>), C<sub>3-6</sub>циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>) или C<sub>5-10</sub>ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>);

R<sup>d</sup> независимо в каждом случае представляет собой H; C<sub>1-6</sub>алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>); C<sub>3-6</sub>циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>); C<sub>3-6</sub>гетероциклическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>); C<sub>5-10</sub>арил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>); C<sub>5-10</sub>гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>c</sup>); или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub>гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более R<sup>c</sup>) или C<sub>5-10</sub>гетероарил (который может быть замещен одним или более R<sup>c</sup>);

R<sup>e</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>5-10</sub>гетероарил или -OR<sup>a</sup>; и

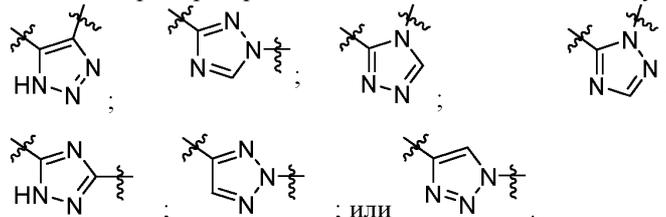
R<sup>f</sup> независимо в каждом случае представляет собой R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>c</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе со связанным с ними атомом углерода образуют C<sub>3-6</sub>циклоалкильную группу (и в некоторых вариантах осуществления C<sub>3-6</sub>циклоалкильная группа замещена одним или более R<sup>c</sup>) или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу (и в некоторых вариантах осуществления C<sub>3-10</sub>гетероциклическая группа замещена одним или более R<sup>c</sup>); m равно от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, в частных вариантах осуществления равно 1 или

n равно 0, 1 или 2; и

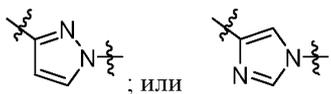
p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В частных вариантах осуществления формул I или IA 5-членная гетероарильная группа

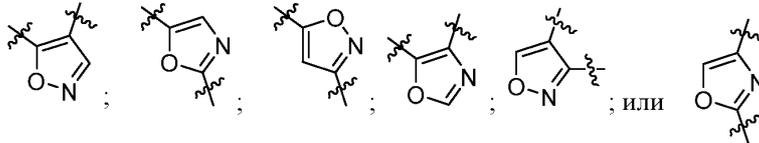
может иметь структуру, соответствующую формуле , где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, СН, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах осуществления 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, триазол, оксадиазол или оксазол. Примеры триазолов включают любые из следующих:



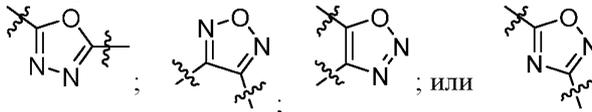
Примеры диазолов выбраны из любых из следующих:



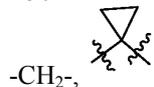
Примеры оксазолов выбраны из любых из следующих:



Примеры оксадиазолов выбраны из любых из следующих:



В частных вариантах осуществления формул I или IA L представляет собой кислород или  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил, такой как  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  или  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , или  $C_{3-6}$ -циклоалкил, такой как циклопропил. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой



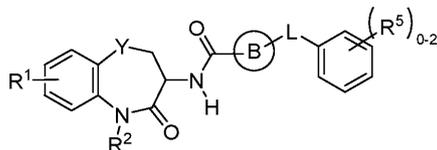
$-CH_2-$ , или кислород.

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  независимо в каждом случае представляет собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, или их дейтерированный аналог. В частных вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , который независимо в каждом случае представляет собой водород, метил или этил, или их дейтерированный аналог. В иллюстративных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой метил или  $CD_3$ , а  $R^3$  представляет собой водород.

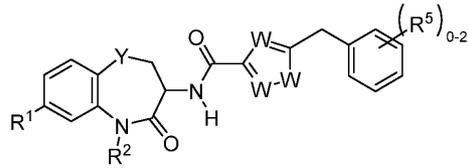
В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^c$ , где  $R^c$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, хлор, бром, иод или фтор. В частных вариантах осуществления каждый  $R^4$  и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^c$ , где  $R^c$  представляет собой низшую алифатическую группу (например, метил), фтор или хлор.

В некоторых вариантах осуществления m равно 1; n равно 0 или 1; и p равно 0, 1 или 2. В частных вариантах осуществления m равно 1, n равно 0 и p равно 0, 1 или 2.

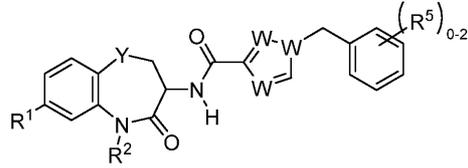
Соединения формул I или IA также могут иметь структуры, соответствующие любой одной или более из формул II и IIA-III F.



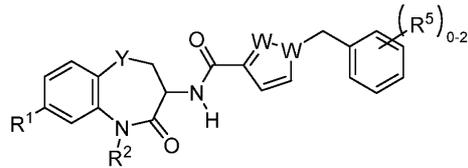
Формула II



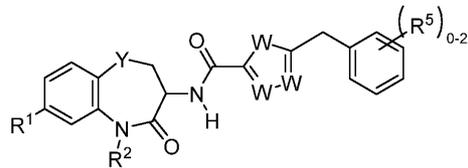
Формула IIА



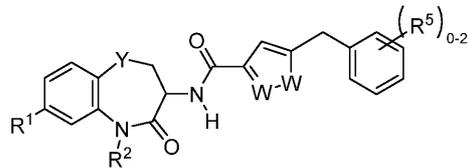
Формула IIВ



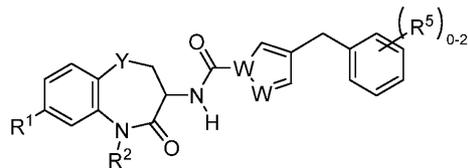
Формула IIС



Формула IIД



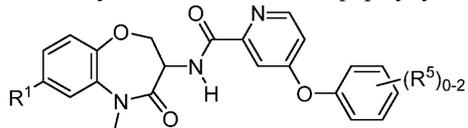
Формула IIЕ



Формула IIФ

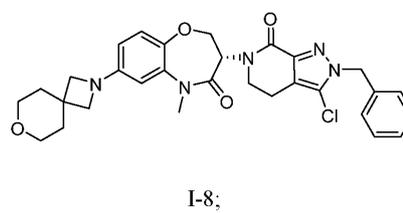
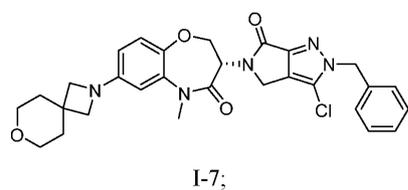
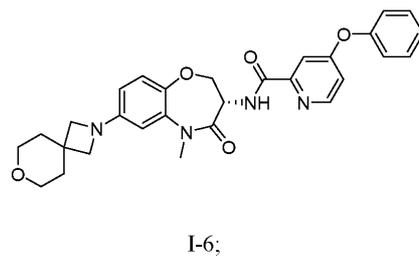
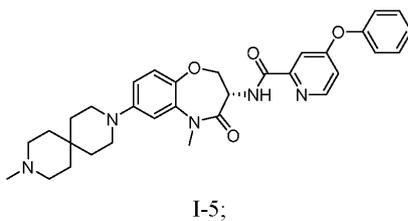
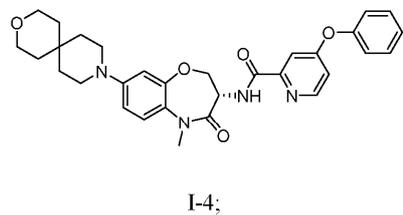
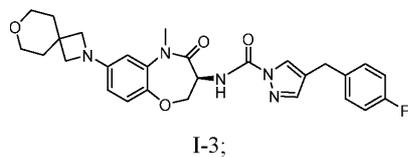
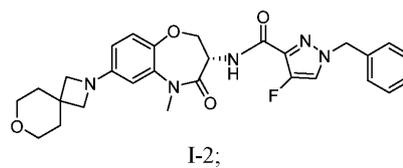
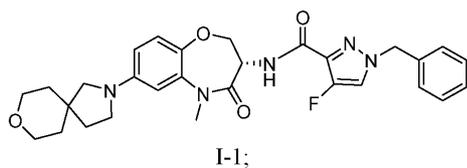
В случае формул II и IIА-IIF, каждый из кольца В, L Y, R<sup>1</sup> и R<sup>5</sup>, если он присутствует, является таким, как указано выше для формул I и/или IA, и R<sup>2</sup> представляет собой метил или CD<sub>3</sub>. В частных вариантах осуществления присутствуют 0, 1 или 2 группы R<sup>5</sup>. R<sup>5</sup> может представлять собой R<sup>c</sup>, где R<sup>c</sup> представляет собой фтор или хлор. В других частных вариантах осуществления R<sup>5</sup> отсутствует. В случае формул IIА-IIF, каждый W независимо представляет собой азот или кислород и, в частности, азот.

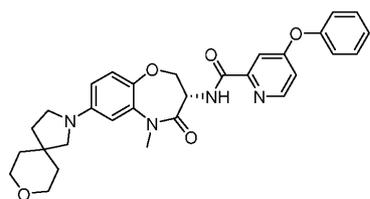
Отдельные раскрытые варианты осуществления имеют формулу IIГ.



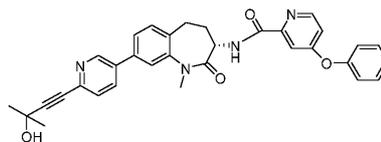
Формула IIГ

В случае формулы IIГ, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> являются такими, как указано выше. В отдельных вариантах осуществления R<sup>3</sup> отсутствует или представляет собой галоген, такой как фтор или хлор, в частности, фтор, или C<sub>1-6</sub>алкил, такой как метил. Некоторые раскрытые иллюстративные соединения, соответствующие одной или более из формул I, с I-1 по I-23, IA, II и IIА-IIГ, включают:

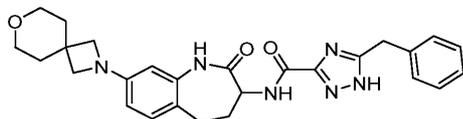




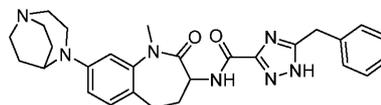
I-9;



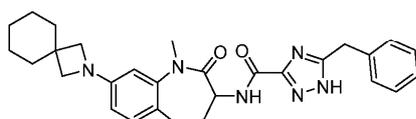
I-10;



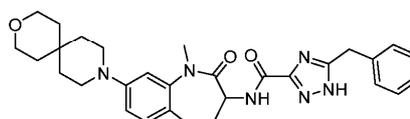
I-11;



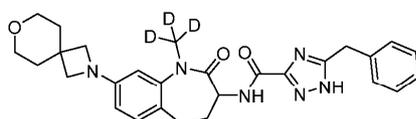
I-12;



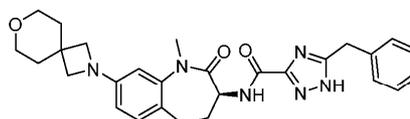
I-13;



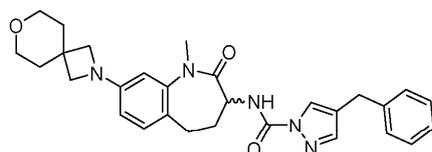
I-14;



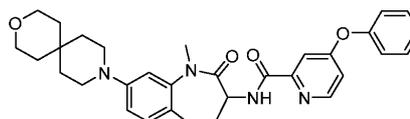
I-15;



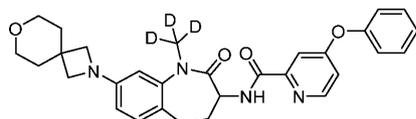
I-16;



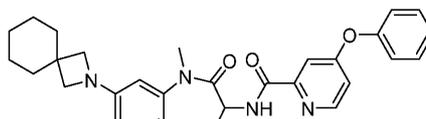
I-17;



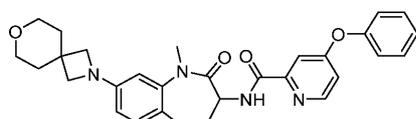
I-18;



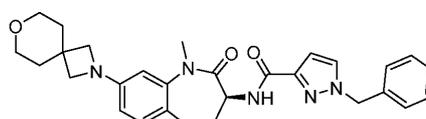
I-19;



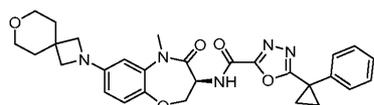
I-20;



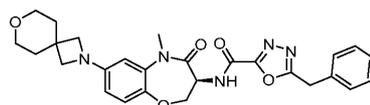
I-21;



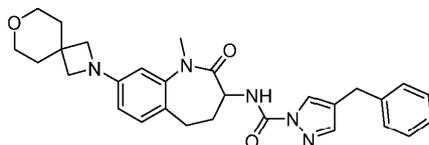
I-22;



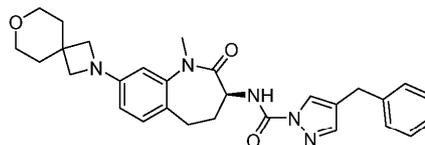
I-23;



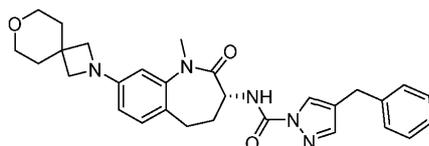
I-24;



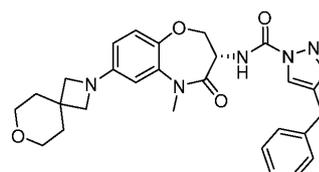
I-25;



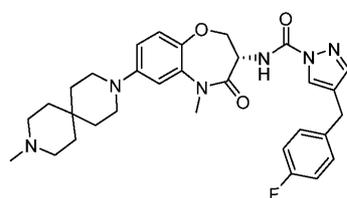
I-26;



I-27;



I-28; или



I-29.

Примеры соединений, охватываемых одной или более из формул I, с I-1 по I-23, IA, II и ПА-ПГ, включают

I-1: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-2: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-3: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-4: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

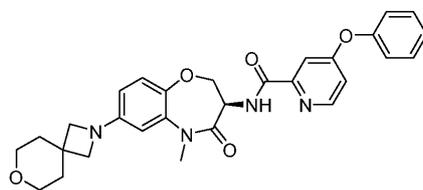
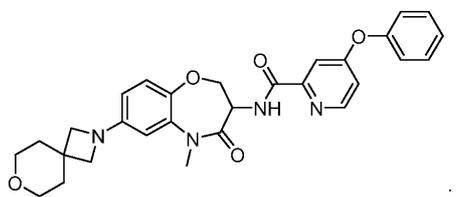
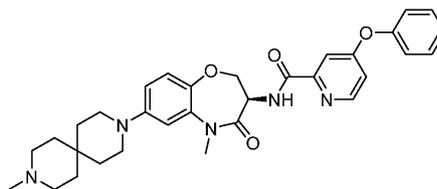
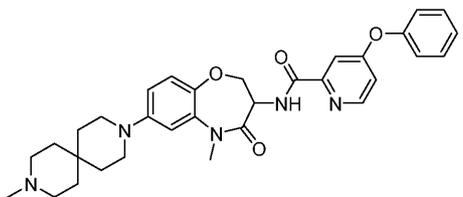
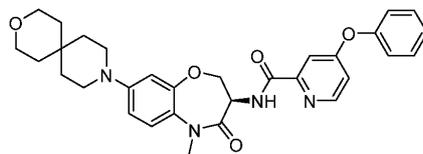
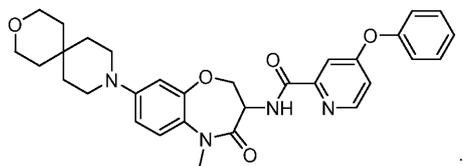
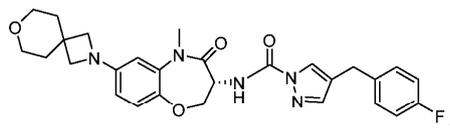
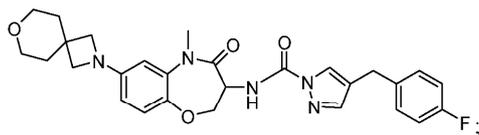
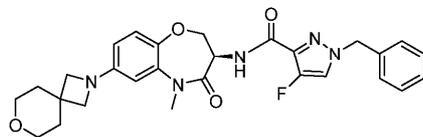
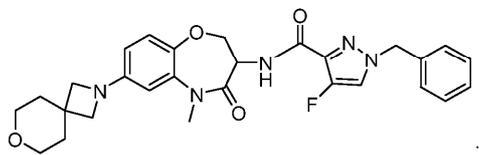
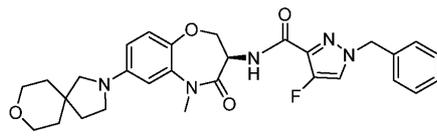
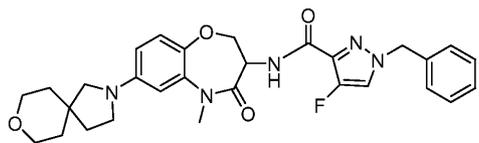
I-5: (S)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-6: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

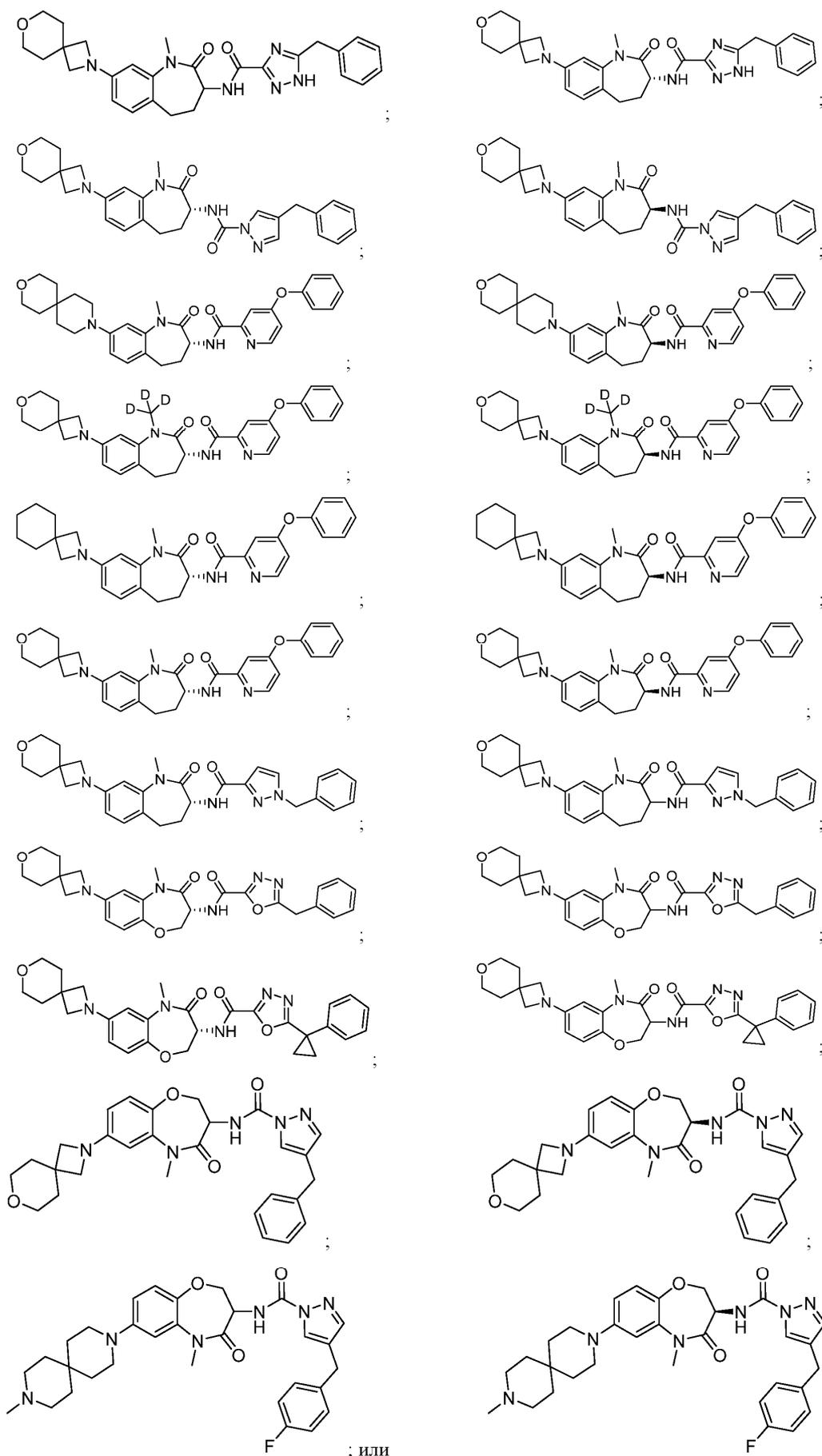
I-7: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

- I-8: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;
- I-9: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-10: (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-11: 5-бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-12: N-(8-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-13: 5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-14: 5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-15: 5-бензил-N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-16: (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- I-17: 4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-18: N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-19: N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-20: N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-21: N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;
- I-22: (S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;
- I-23: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;
- I-24: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;
- I-25: 4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-26: (S)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-27: (R)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-28: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид; или
- I-29: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид.
- Дополнительные соединения, охватываемые одной или более из формул I, с I-1 по I-23, IA, II и IIА-

II G, включают







В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, и в некоторых вариантах осуществления соеди-

нение или соединения могут быть в форме исходного соединения или фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Фармацевтическая композиция обычно включает по меньшей мере один дополнительный компонент помимо раскрытого соединения или соединений, такой как фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адьювант, дополнительный терапевтический агент (описанный в следующем разделе) или любая их комбинация.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть включены в фармацевтические композиции для различных целей, например, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, для придания составу благоприятных физических свойств, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания составу приятного или приемлемого вкуса или консистенции, и т.п. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (вещества) может включать фармацевтически приемлемый носитель (носители). Примеры вспомогательных веществ включают, не ограничиваясь перечисленным: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемобразующие агенты; буферы, такие как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахариды (включая дисахариды, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, включая гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак, зеин кукурузы и желатин); регуляторы высвобождения (такие как энтеросолюбильные покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гликолят крахмала натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); вкусоароматические вещества и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, например, тальк или диоксид кремния, жиры, например, растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, например, витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, например, цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, например, метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие агенты; инкапсулирующие агенты; камеди; гранулирующие агенты; и их комбинации.

#### В. Комбинации терапевтических агентов.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одной фармацевтической композиции, или в качестве вспомогательного средства или в комбинации с другими утвержденными методами лечения. Соединение или соединения, или композиция, содержащая соединение (или соединения), могут быть введены однократно или за несколько введений. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с другими терапевтическими агентами, эффективными при подлежащем лечению расстройстве или состоянии. Эти другие терапевтические агенты могут быть введены одновременно, последовательно в любом порядке, тем же путем введения, что и соединения, раскрытые в настоящем документе, или другим путем введения. Для последовательного введения соединение (соединения) и терапевтический агент (агенты) могут быть введены таким образом, чтобы период эффективности по меньшей мере одного соединения и терапевтического агента перекрывался с периодом эффективности по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического агента. В иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого компонента может перекрываться с периодами эффективности второго, третьего и четвертого компонентов, но периоды эффективности второго, третьего и четвертого компонентов независимо друг от друга могут перекрываться или не перекрываться друг с другом. В еще одном иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период эффективности первого вводимого компонента перекрывается с периодом эффективности второго компонента, но не периодом эффективности третьего или четвертого компонентов; период эффективности второго компонента перекрывается с периодами эффективности первого и третьего компонентов; и период эффективности четвертого компонента перекрывается только с периодом эффективности третьего компонента. В некоторых вариантах осуществления периоды эффективности всех соединений и/или терапевтических агентов перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят с другим терапевтическим агентом, таким как анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, антители, противовоспалительный агент, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор секреции кишечного сока, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительный агент может представлять собой стероидный или нестероидный противовоспалительный агент. В отдельных вариантах осуществления нестероидный противовоспалительный агент выбран из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотидина, фенпрофена, флурби-

профена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антиtimoцитарный глобулин, анти-T-клеточное антитело или их комбинацию. В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящие соединения могут применяться с противораковыми или цитотоксическими агентами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают, не ограничиваясь перечисленным, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы BCL-2, алкилоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов, и гипометилирующие агенты, например, ингибиторы DNMT (ДНК-метилтрансферазы), такие как азацитидин и децитабин. Примеры алкилирующих агентов включают, не ограничиваясь перечисленным, мехлоротамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные антиметаболиты включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, аналог фолиевой кислоты метотрексат; аналог пиримидина фторурацил, цитозин-арбинозид; аналоги пурина меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкилоиды барвинка включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, цисплатин и карбоплатин. Иллюстративные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, адренкортикостероиды преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглутетимид, форместан и анастрозол; прогестинные соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение тамоксифен.

Эти и другие подходящие противораковые соединения описаны в источниках Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., главы 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

К антителам к CTLA-4, которые могут применяться в комбинации с раскрытыми в настоящем документе ингибиторами, относится ипилимумаб, доступный на рынке под названием YERVOY® от Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические агенты для применения в комбинации включают иммуноонкологические агенты, такие как ингибиторы контрольных точек, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе соединениями включают агенты против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические агенты для применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе ингибиторами включают агенты против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузумаб (BMS-901608), агенты против KIR, такие как моноклональное антитело против KIR лирилуумаб (BMS-986015), и агенты против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Раскрытые в настоящем документе соединения также могут эффективно применяться с CAR-T-терапией. Примером доступной в настоящее время CAR-T-терапии являются аксикабтаген силотейсел и тисагенлеклейсел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, эффективные для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, в качестве примера, не ограничиваясь перечисленным, антитела против рецепторов фактора роста (например, анти-Her2); и цитокины, такие как интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор).

Дополнительные химиотерапевтические агенты, эффективные для применения в комбинации с настоящими соединениями, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т.п.

Примеры ингибиторов киназ, эффективных для применения в комбинации с раскрытыми в настоящем документе соединениями, особенно при лечении злокачественных новообразований, включают: ингибиторы Vtk, такие как ибрутиниб; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб; ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетиниб; ингибиторы Mek, такие как траметиниб; ингибиторы Raf, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб; ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб; ингибиторы BCR-Abl, такие как бозутиниб,

дазатиниб, иматиниб и нилотиниб;

ингибиторы FLT-3, такие как гилтеритиниб и квизартиниб, ингибиторы PI3-киназы, такие как иделалисиб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

В других вариантах осуществления второй терапевтический агент может быть выбран из любого из следующих:

анальгетики-морфин, фентанил, гидроморфон, оксикодон, кодеин, ацетаминофен, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, венлафаксин, флупиртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамид, дипипанон;

антибиотики-аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромидин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефтобипрол), гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин и телаванцин), линкозамиды (например, клиндамицин и линкомицин), липопептиды (например, даптомицин, ванкомицин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамы (например, азтреонам), нитрофураны (например, фуразолидон и нитрофурантоин), пенициллины (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинированные пенициллины (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, цiproфлоксацин, энноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанилиимид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пипразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин), и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомидин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупристин/далфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тинидазол;

антитела-антитела к TNF- $\alpha$ , например, инфликсимаб (Remicade<sup>TM</sup>), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб;

анти-B-клеточные антитела, например, ритуксимаб; антитела к IL-6, например, тоцилизумаб;

антитела к IL-1, например, анакинра; антитела к PD-1 и/или к PD-L1, например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакизумаб, фезакинумаб, флетикумаб, маврилиумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукинумаб, торализумаб, занолумумаб;

антикоагулянты-варфарин (Coumadin<sup>TM</sup>), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, фениндион, гепарин, фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, аписабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дабигатран, ксимеллагатран, батроксобин, гементин;

противовоспалительные агенты-стероиды, например, будесонид, нестероидные противовоспалительные агенты, например, аминосалицилаты (например, сульфасалазин, месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, этодолак, фамотидин, фенпрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, индометацин, меклофенамат, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин;

иммунодепрессанты-меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфат-дегидрогеназы (ИМФ), такие как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении интактным гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антигимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные анти-T-клеточные антитела (ОКТ3)) и облучение. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым наименованием Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым наименованием Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговым наименованием Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговым наименованием Prograf; циклоспорин в настоящее время доступен от

Novartis под торговым наименованием Sandimmune и от Abbott под торговым наименованием Gengraf; ингибиторы ИМФ, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым наименованием Cellcept и от Novartis под торговым наименованием Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговым наименованием Imuran; и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым наименованием Orthoclone, от Novartis под торговым наименованием Simulect (базиликсимаб) и от Roche под торговым наименованием Zenarax (даклизумаб); и

агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или стимуляторы секреции кишечного сока, например, линаклотид, доступный на рынке под названием Linzess.

Эти различные агенты могут применяться в соответствии с их стандартными или обычными дозировками, как указано в инструкции по применению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкции по применению в издании The Physician's Desk Reference от 2006 г.), содержания которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

### III. Способы получения соединений.

Раскрытые соединения могут быть получены любым подходящим способом синтеза, который будет понятен специалисту в данной области техники с учетом настоящего раскрытия. Ниже приведен пример одного подходящего способа, который проиллюстрирован для конкретных соединений в примерах. Иллюстративный способ получения соединений может включать следующую первую стадию реакции в соответствии со схемой 1.

Схема 1.



Как показано на схеме 1, исходное соединение 100 подвергают взаимодействию с R<sup>1</sup>-содержащим реагентом 102 с использованием подходящих условий опосредуемого металлами кросс-сочетания с получением R<sup>1</sup>-функционализированного продукта 104. X представляет собой подходящую группу для опосредуемого металлами кросс-сочетания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой аминозащитную группу, которая может быть выбрана, не ограничиваясь перечисленным, из 9-флуоренилметоксикарбонильной ("Fmoc") группы, трет-бутилоксикарбонильной ("Boc") группы, трифлильной ("Tr") группы, аллилоксикарбонильной ("Alloc") группы, бензилоксикарбонильной ("Cbz") группы и т.п. В некоторых вариантах осуществления условия опосредуемого металлами кросс-сочетания включают использование катализатора на основе переходного металла, такого как катализатор Pd(0) (например, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и т.п.) в сочетании с лигандным компонентом, таким как лиганд, способный генерировать Pd(II) из катализатора Pd(0) (например, лиганд BINAP, лиганд BINOL и т.п.), основанием (например, t-BuONa) и растворителем. В некоторых вариантах осуществления стадия кросс-сочетания включает нагревание реакционной смеси при подходящей температуре (например, 60°C или выше, например, от 70°C до 140°C, или от 80°C до 120°C, или от 85°C до 100°C).

Репрезентативные примеры способа, показанного на схеме 1, представлены ниже на схемах 2A-2C.

Схема 2A.

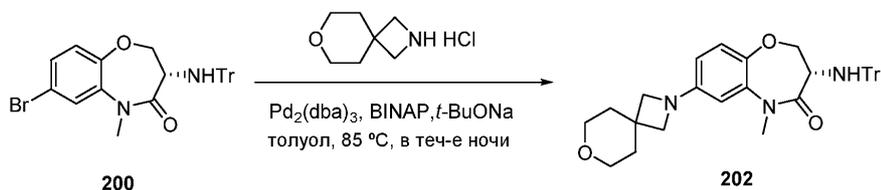


Схема 2B.

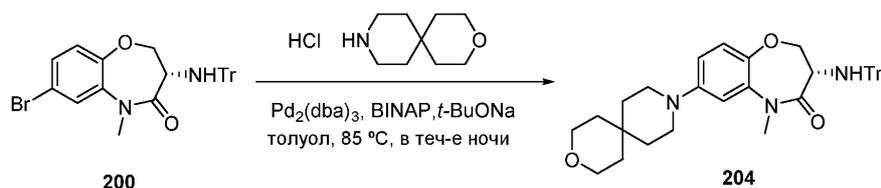
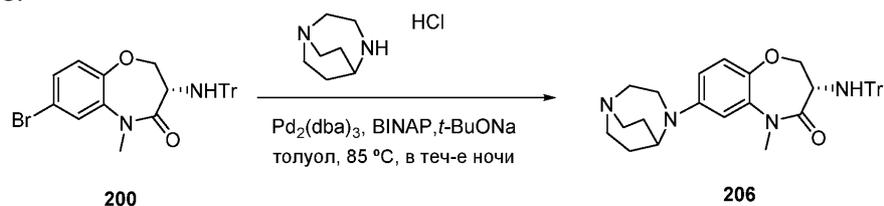
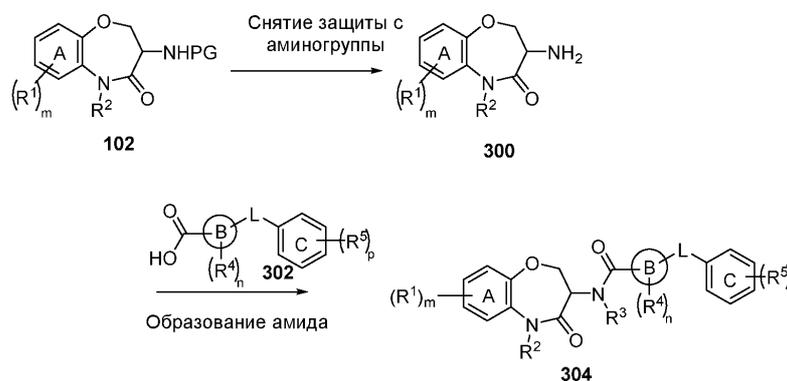


Схема 2С.



Варианты осуществления способа получения соединений могут дополнительно включать дополнительные стадии, используемые для превращения  $R^1$ -функционализированного продукта 104 в желаемые соединения, охватываемые настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления эти дополнительные стадии могут включать первую стадию снятия защиты с получением аминного соединения 300. Затем аминное соединение 300 превращают в амидное соединение 304 путем подвергания аминного соединения взаимодействию с подходящим кислотным партнером реакции сочетания 302, как показано на схеме 3.

Схема 3.



Как показано на схеме 3, снятие защиты может включать использование любого подходящего реагента, способного удалить аминозащитную группу ("PG", как показано на схемах 1 и 3). В некоторых вариантах осуществления на стадии снятия защиты используют кислоту, такую как TFA (трифторуксусная кислота). В дополнительных вариантах осуществления на стадии снятия защиты может быть использовано основание, такое как пиперидин. Другие кислоты и основания, подходящие для снятия защиты, легко могут быть подобраны специалистами в данной области техники с учетом настоящего раскрытия. Стадия образования амида может быть осуществлена с использованием реагентов, способных облегчать образование амида между свободным амином аминного соединения 300 и кислотной функциональной группой кислотного партнера 302 реакции сочетания. Подходящие партнеры реакции сочетания могут быть синтезированы с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, с учетом настоящего раскрытия, или могут быть приобретены из коммерческих источников. В некоторых вариантах осуществления для образования амида может быть использован ангидрид пропилфосфоновой кислоты в сочетании с основанием, таким как диизопропилэтиламин; однако могут быть использованы и другие реагенты, например, 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-гексафторфосфат, 2-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфат, 1-гидроксibenзотриазол, дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-HCl, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония гексафторфосфат, бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат и т.п., в комбинации с диизопропилэтиламином, изопропиламином и т.п. Также используют подходящий растворитель, такой как дихлорметан ("ДХМ").

В случае приведенной выше схемы 3 кислотный партнер 302 реакции сочетания может быть получен с использованием следующей процедуры: дозируют раствор подходящего гетероциклического карбоксилата (например, этил-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата) в раствор NaOH в MeOH и воде. После выдерживания в течение подходящего времени при 20°C растворитель удаляют в вакууме. Остаток подкисляют разбавленной HCl и затем экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают водой и насыщенным рассолом и сушат над сульфатом натрия с последующим выпариванием в вакууме. Другие кислотные партнеры реакции сочетания, подходящие для использования в схеме 3, могут быть получены с использованием аналогичного метода, начиная с подходящего исходного вещества (например, этил-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата, этил-4-бензил-1H-пиразол-1-карбоксилата, этил-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксилата, этил-4-феноксипиколината и их фторированных вариантов).

#### IV. Способы применения соединений.

##### A. Заболевания/расстройства.

Раскрытые соединения, а также их комбинации и/или содержащие их фармацевтические композиции могут применяться для ингибирования киназы RIP1 путем приведения указанной киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему изобретению. Раскрытое соединение или соединения, или композиции, содержащие раскрытое соединение или соединения, также могут применяться для облегчения, лечения или предупреждения различных заболеваний и/или расстройств. В частных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут быть эффективны для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, в котором участвует RIP1, обеспечивает терапевтическую пользу. В некоторых вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В отдельных вариантах осуществления раскрытые соединения пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных расстройств, нейродегенеративных расстройств, аллергических расстройств, респираторных заболеваний, заболеваний почек, рака, ишемических состояний, эритроцитарных недостаточностей, повреждений легких и головного мозга (например, индуцированных ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут применяться для лечения или предупреждения аллергических заболеваний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтических композиции также могут быть пригодны для лечения иммунорегуляторных расстройств, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией "трансплантат против хозяина". Примеры воспалительных и иммунорегуляторных расстройств, подлежащих лечению соединениями (или содержащими их фармацевтическими композициями или их комбинациями) включают, не ограничиваясь перечисленным, трансплантацию органов или тканей, реакции "трансплантат против хозяина", вызванные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, синдром системной воспалительной реакции, миастению гравис, сахарный диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные кожные заболевания, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротические отеки, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, эритематозную волчанку, акне, очаговую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку конъюнктивы, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевые аллергии, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, пылевую астму, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язвы желудка, поражение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические заболевания кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедову болезнь, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, вульгарную лейкодермию, вульгарный ихтиоз, фотоаллергическую реакцию, кожную Т-клеточную лимфому, хронический лимфолейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулема Вегенера, синдром Шегрена, ожирение, эозинофильный фасциит, поражение десен, периодонт, альвеолярный отросток, цемент зуба, гломерулонефрит, алопецию по мужскому типу или старческую алопецию за счет предотвращения эпителии или обеспечения прорастания волос и/или стимулирования образования и роста волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболе-

вании, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, рак легкого, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, возрастную дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит, многоформную эритему, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и цементный дерматит, гингивит, пародонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, канцерогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена C<sub>4</sub>, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусным гепатитом, шоком или гипоксией, вирусный гепатит В, гепатит ни А, ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, включая алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, токсическое действие ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, обострение хронической печеночной недостаточности, хронические заболевания почек, поражение/повреждение почек (вызванное, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, введением нефротоксичных лекарственных средств, острым повреждением почек), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию HCMV (цитомегаловирус человека), СПИД, рак,сенильную деменцию, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В отдельных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения болей, связанных с нервами, включая нейропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В отдельных вариантах осуществления соединения пригодны для лечения лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомных болезней накопления (например, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метакроматической лейкоцистинофи, мукополисахаридозных расстройств, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейронального цероидного липофуциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса и болезни Вольмана).

В отдельных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции пригодны для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности, пустулезного псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), гипериммуноглобулинемии D и синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона или болезни Паркинсона.

Применение настоящих соединений в комбинации с другими видами терапии особенно эффективно при лечении гиперпролиферативных расстройств. Настоящие соединения могут применяться для лечения таких расстройств, как раковые заболевания, лейкозы и лимфомы, в комбинации со стандартным лечением. Например, миелодиспластический синдром (МДС) можно лечить соединением, раскрытым в настоящем документе, наряду со стандартным лечением. Терапевтические средства для применения в комбинации с настоящими соединениями включают гипометилирующие агенты, такие как азацитидин и децитабин, и другие химиотерапевтические агенты, такие как citarabin, даунорубин и идарубин. Иммуномодулирующая терапия, такая как терапия леналидомидом и CAR-T-терапия, также может применяться в комбинации с настоящими соединениями для лечения МДС.

Проллиферативные заболевания, подлежащие лечению раскрытым соединением, комбинациями раскрытых соединений или содержащими их фармацевтическими композициями, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочевого тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному ободочной кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную ги-

перпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального происхождения, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, такие как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, расстройства, опосредованные IL-1, новообразования гемопоэтической ткани, такие как лимфомы, упомянутые выше, расстройство, опосредованное MyD88 (такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) ABC-типа и макроглобулинемия Вальденстрема), лимфому Ходжкина, первичную кожную Т-клеточную лимфому или хронический лимфолейкоз), вялотекущую или индолентную множественную миелому или гемобластозы (включая лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВКЛ, ДВКЛ ABC-типа, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому). В частности, раскрытые в настоящем документе соединения пригодны для лечения лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, таких как устойчивые к ингибиторам JAK, устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, включая устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, такие как устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Примеры аллергических заболеваний, подлежащих лечению с применением раскрытого соединения, комбинаций раскрытых соединений или содержащих их фармацевтических композиций, включают, не ограничиваясь перечисленным, астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, IgE-опосредованную атопическую бронхиальную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, врожденную астму, вызванную патофизиологическими нарушениями, эссенциальную астму неизвестной или неясной этиологии, эмфизематозную астму, астму физического усилия, астму, вызванную эмоциональным состоянием, приобретенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхиолит, кашлевую астму или лекарственную астму), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, синдром постназального затекания, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит, и синусит решетчатых, лобных, верхнечелюстных или клиновидных пазух.

В качестве другого примера, ревматоидный артрит (РА) обычно приводит к припухлости, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой с высокой плотностью лимфоцитов. Синовиальная оболочка, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, претерпевает интенсивную клеточную инфильтрацию и принимает форму, сходную с лимфоидной тканью, включая дендритные клетки, Т-, В- и НК-клетки, макрофаги и скопления плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, включая образование комплексов антиген-иммуноглобулин, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит к деформации, необратимой потере функции и/или эрозии кости в суставе или вблизи него. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фармацевтические композиции могут применяться для лечения, облегчения или предупреждения любого одного, нескольких или всех из этих симптомов РА. Таким образом, в контексте РА считается, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или облегчение любого из симптомов, обычно связанных с РА, независимо от того, обеспечивает ли проводимая терапия параллельное лечение первопричинного РА и/или снижение количества циркулирующего ревматоидного фактора ("РФ").

Американская коллегия ревматологов (ACR) разработала критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при РА. Один такой параметр, ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует 20% улучшения количества болезненных и припухших суставов, а также 20% улучшения по 3 из следующих 5 параметров: общая оценка пациентом, общая оценка врачом, оценка боли пациентом, степень ограничения трудоспособности и уровень белка острой фазы воспаления. Эти критерии были расширены для 50% и 70% улучшения в ACR50 и ACR70, соответственно. Другие критерии включают критерии Паулуса и радиографическое прогрессирование (например, шкала Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих РА, достигается, когда у пациента наблюдается ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут быть достигнуты улучшения ACR на уровне ACR50 или даже ACR70.

В одном из вариантов осуществления раскрытые в настоящем документе соединения могут применяться для замедления наступления последствий старения. Например, настоящие соединения уменьшают выраженное хроническое воспаление, связанное с пожилым возрастом ("инфламэйджинг"). С инфламэйджингом связано множество симптомов и состояний, в качестве примера, такие состояния, подлежащие

лечению соединениями согласно настоящему изобретению, включают нейродегенеративные расстройства, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера, новообразования гемопоэтической ткани и миело-пролиферативные расстройства. Дополнительные состояния, подлежащие лечению или облегчению с помощью настоящих соединений, включают состояния, описанные в Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69 Suppl 1:S4-S9. В еще одном аспекте настоящие соединения могут применяться для уменьшения влияния старения на репродуктивную систему. Например, Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 и Chaudhary et al. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:11 установили, что некроптоз, индуцированный передачей сигналов RIP1, вовлечен в старение репродуктивных органов, таким образом, настоящие соединения могут применяться для лечения симптомов, связанных со старением, таких как снижение уровней тестостерона, снижение фертильности и гиперплазия предстательной железы.

Дополнительные заболевания или расстройства, подлежащие лечению и/или предупреждению с помощью соединений и композиций согласно настоящему изобретению, включают боковой амиотрофический склероз (БАС), аутоиммунный синдром, ревматоидный артрит, сахарный диабет I типа, воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарный цирроз, рассеянный склероз, гранулематоз Венеры, ихтиоз, астму, пыльцевые аллергии, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, пылевую астму, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, аллергический ринит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, нарушение мозгового кровообращения, аллергические заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, эмфизему легких, атаксию Фридрейха, болезнь телец Леви, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (поли Q) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, прионное заболевание, деструктивные костные расстройства, такие как заболевание, связанное с резорбцией костей, заболевание костей, связанное с множественной миеломой; доброкачественную опухоль, пролиферативные расстройства, воспалительные и гиперпролиферативные кожные расстройства, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, пустулезный псориаз, буллезный дерматит, дерматит, многоформную эритему, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, цементный дерматит, гингивит, пародонтит, поражение десен, периодонт, альвеолярный отросток, цемент зуба, сепсис, панкреатит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротические отеки, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, ожирение, эозинофильный фасцит, акне, очаговую алопецию, алопецию по мужскому типу, старческую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, щелочной ожог роговицы, болезнь Бехчета, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку конъюнктивы, язву Муруна, склерит, синдром Фогта-Коянаги-Харада, гематологические расстройства, гемобластозы, лимфомы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) ABC-типа, макроглобулинемию Вальденстрема, первичную кожную Т-клеточную лимфому, вялотекущую или индолентную множественную миелому, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВКЛ, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, расстройства, опосредованные IL-1, расстройства, опосредованные MyD88, лекарственно-устойчивые злокачественные новообразования, такие как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные новообразования и устойчивые к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, устойчивые к ибрутинибу гемобластозы, устойчивый к ибрутинибу ХЛЛ и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, такие как ангиогенные расстройства, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как младенческие гемангиомы; сепсис, септический шок, шигеллез; мигрень, бронхит, язвы желудка, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, лихорадочный синдром, связанный с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, синдром дефицита NEMO, дефицит NOIL-1, синдром дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM2, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления эфиров холестерина, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, ганглиозидоз GM1, муколипидоз, младенческую форму болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильную форму дефицита гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомальной кислой липазы, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозные расстрой-

ства, множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Ниманна-Пика, нейрональный цероидный липофуциноз, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандгоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея-Сакса, болезнь Вольмана, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, метастатическую меланому, нейродегенерацию, связанную с ВИЧ-инфекцией и цитомегаловирусным ретинитом, например, связанные нейрокогнитивные расстройства или деменцию, фиброзные состояния, такие как неалкогольный стеатогепатит, и кардиологические заболевания, такие как ишемия-реперфузия; аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, эритематоз, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, синдром Рейтера, краснушный артрит, острый синовит, заболевание (3-клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся выраженной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит, псориатический артрит и другие состояния, относящиеся к артритам, церебральную малярию, хроническую воспалительную болезнь легких, силикоз, легочный саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, отторжение аллотрансплантата, отторжение костного мозга, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, жар, грипп, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли; вирусные заболевания, включая острую инфекцию вирусом гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, САК (СПИД-ассоциированный комплекс) или злокачественное новообразование, герпес; инсульт, инфаркт миокарда, артериосклероз, атеросклероз, аортит, узелковый полиартериит, ишемию миокарда, ишемический инсульт, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, вульгарную пузырчатку, аутоиммунный/множественный миозит, дерматомиозит, вульгарную лейкодермию, фотоаллергическую реакцию, ишемически-реперфузионное повреждение, ишемически-реперфузионное повреждение сердца вследствие инфаркта миокарда, множественную системную атрофию, синдромы, относящиеся к паркинсонизму-плюс, лобно-височную деменцию, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в мозг, прогрессирующую мышечную атрофию, псевдобульбарный синдром, прогрессирующий бульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, наследственную мышечную атрофию, периферические нейропатии, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, демиелинизирующие заболевания, системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) или болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром (АФС), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), трансплантацию почки, хирургическое вмешательство, острую почечную недостаточность (ОПН), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ОРДС в результате COVID-19, постинфекционные аутоиммунные заболевания, ревматизм, постинфекционный гломерулонефрит, системный склероз, нарушение мозгового кровообращения (НМК), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), синдром дефицита NEMO (синдром дефицита гена незаменимого модулятора F-каппа-B (также известного как IKK-гамма или IKKG)), злокачественные новообразования солидных органов, лизосомные болезни накопления, глаукому, дегенеративное заболевание сетчатки, ишемически-реперфузионное повреждение сетчатки, ишемически-реперфузионное повреждение почки, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, возрастную дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, септический шок, вызванный летальным токсином сибирской язвы, гибель клеток, вызванную ЛПС (липолисахаридом), инфекционную энцефалопатию, энцефалит, аллергический энцефаломиелит, аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, регионарный энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, регионарный илеит, терминальный илеит, инсулинозависимый сахарный диабет, склеродермию, системную склеродермию, макулярный отек, диабетическую ретинопатию, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь BEST, вителлиформную макулодистрофию взрослых, паттерн-дистрофию, миопическую дегенерацию, центральную серозную ретинопатию, болезнь Штаргардта, колбочко-палочковую дистрофию, дистрофию Северной Каролины, инфекционный ретинит, воспалительный ретинит, увеит, задний увеит, токсический ретинит и светоиндуцированную токсичность, макулярный отек, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь BEST, вителлиформную макулодистрофию взрослых, паттерн-дистрофию, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, оптические нейропатии, окклюзию центральной артерии сетчатки, ишемическую оптическую нейропатию (например, связанную или не связанную с артериитом передней и задней ишемической оптической нейропатии), компрессионную оптическую нейропатию, инфильтративную оптическую нейропатию, травматическую оптическую нейропатию, митохондриальную оптическую нейропатию (например, оптическую нейропатию Лебера), нутритивную оптическую нейропатию, токсическую оптическую нейропатию и наследственную оптическую

скую нейропатию, доминантную атрофию зрительного нерва, синдром Бера, болезнь Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующий надъядерный паралич, наследственный спастический парез, субарахноидальное кровоизлияние, перинатальное поражение головного мозга, субклиническое поражение головного мозга, повреждение спинного мозга, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, церебральную ишемию, очаговую церебральную ишемию, глобальную церебральную ишемию и гипоксическую гипоксию, повреждение брюшины, вызванное раствором для перитонеального диализа (РПД) и связанными с ПД побочными действиями, гломерулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, интерстициальный нефрит, окклюзию, поликистозную болезнь почек), фокальный гломерулосклероз, нефропатию с отложением иммунных комплексов, диабетическую нефропатию, синдром Гудпасчера, гепатоклеточный рак, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак ободочной кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак почки, карциному почки, карциному печени, карциному надпочечника, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак брюшины, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, опухоли головного мозга (например, карциному головного мозга, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых), рак кости, саркому мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальные выпоты, злокачественные плевральные выпоты, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластические новообразования, эпителиальную неоплазию, карциному желудка, карциному яичников, карциному прямой кишки, карциному предстательной железы, карциному поджелудочной железы, карциному легкого, карциному влагалища, карциному шейки матки, карциному яичка, карциному мочеполового тракта, карциному пищевода, карциному гортани, карциному кожи, карциному кости, карциному щитовидной железы, саркому, глиобластому, нейробластому, рак желудочно-кишечного тракта, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, карциному ободочной кишки, колоректальную аденому, гемангиоперицитомы, миксоидную карциному, круглоклеточную карциному, плоскоклеточные карциномы, плоскоклеточные карциномы пищевода, карциномы полости рта, рак вульвы, раковые заболевания коры надпочечников, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующие опухоли и лейкоз, респираторные вирусные инфекции, такие как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, РС (респираторно-синцитиальный)-вирус, аденовирус, реовирус и т.п.), опоясывающий лишай, вызванный вирусом герпеса, диарею, вызванную ротавирусом, вирусный гепатит, СПИД, бактериальные инфекционные заболевания, такие как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, МРЗС (метициллин-резистентный золотистый стафилококк), *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезнь Педжета, хондродисплазию, остеохондрит, гиперпаратиреоз, несовершенный остеогенез, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, некроз, вызванный вирусным гепатитом, некроз, вызванный шоком, некроз, вызванный гипоксией, вирусный гепатит В, гепатит ни А, ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), токсическое действие ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, обострение хронической печеночной недостаточности, хронические заболевания почек, поражение/повреждение почек, поражение/повреждение почек, вызванное нефритом, поражение/повреждение почек, вызванное трансплантацией почки, поражение/повреждение почек, вызванное хирургическим вмешательством, поражение/повреждение почек, вызванное введением нефротоксичных лекарственных средств, усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию HCMV (цитомегаловирус человека), СПИД, рак, сенильную деменцию, травму, хроническую бактериальную инфекцию, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, гипобаропатией, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена С<sub>4</sub>, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, врожденную гипофосфатазию, фиброматозные поражения, фиброзную дисплазию, резорбцию костную ткань, остеолитическое поражение костей, лечение после травматической хирургической операции на кости, лечение после операции по эндопротезированию сустава, лечение после костной пластики, лечение после стоматологической хирургической операции, химиотерапию костей или лучевую терапию костей, рак кости, нестабильную атеросклеротическую бляшку, расстройство, окклюзионное заболевание, стеноз, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, окклюзию артерий, образование аневризм, посттравматическое образование аневризм, рестеноз, послеоперационную окклюзию трансплантата, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулит, гипертиреоз, базедову болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (аутоиммунную ИТП), мембранозный нефрит, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, миастению гравис, болезни Холодовых и тепловых агглютининов, синдром Эванса, гемолитико-уремический синдром/тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ГУС/ТТП), аутоиммунную

гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию и их комбинации.

Для частных вариантов осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему атопический дерматит или с подозрением на его развитие. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему ревматоидный артрит или с подозрением на его развитие. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему анкилозирующий спондилит или с подозрением на его развитие. В еще одном частном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему миелодиспластический синдром или с подозрением на его развитие.

#### В. Составы и введение.

Фармацевтические композиции, содержащие одно или более активных соединений согласно изобретению, могут быть изготовлены любым подходящим способом, таким как смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, захват или лиофилизация. Фармацевтические композиции могут быть составлены с использованием одного или более физиологически приемлемых вспомогательных веществ (например, разбавителей, носителей или вспомогательных ингредиентов), одного или более адъювантов или их комбинаций для получения составов, которые могут применяться в фармацевтических целях.

Активное соединение (соединения) может быть включено в состав фармацевтических композиций как таковое или в форме его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Обычно такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, но также могут быть образованы соли с меньшей растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут иметь форму, подходящую практически для любого способа введения, включая, например, местный, глазной, пероральный, трансбуккальный, системный, назальный, инъекционный, например, в/в или в/б, трансдермальный, ректальный, вагинальный и т.д., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции.

Для местного введения активное соединение (соединения), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., как хорошо известно в данной области техники.

Системные составы включают составы, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, субарахноидальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, предназначенные для трансдермального, трансмукозального, перорального или ингаляционного введения.

Подходящие составы для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (соединений) в водных или масляных несущих средах. Фармацевтические композиции могут также содержать составообразующие агенты, такие как суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

В качестве альтернативы, состав для инъекций может предоставляться в виде порошка для восстановления подходящей несущей средой, включая, не ограничиваясь перечисленным, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и т.д., перед применением. С этой целью активное соединение (соединения) может быть высушено любым известным в данной области техники способом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед использованием.

В случае трансмукозального введения в составе состава используют обеспечивающие проникновение агенты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение агенты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как: связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или гликолят крахмала натрия); и/или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты хорошо известными в данной области техники способами, например, сахарами, пленками или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие составы для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления водой

или другой подходящей несущей средой перед применением. Такие жидкие составы могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как: суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или аравийская камедь); неводные несущие среды (например, миндальное масло, сложные эфиры жирных кислот, этиловый спирт, cremophore™ или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Составы могут также по мере необходимости содержать буферные соли, консерванты, вкусоароматические вещества, красители и подсластители.

Хорошо известно, что составы для перорального введения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение активного соединения.

Для трансбуккального введения фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток или леденцов, составленных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение (соединения) может быть приготовлено в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториях или мазей, содержащих обычные основы для суппозиториях, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное соединение (соединения), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть удобно доставлены в виде аэрозольного спрея из упаковки под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, например, лактозы или крахмала.

Конкретный пример состава водной суспензии, пригодной для назального введения с использованием имеющихся в продаже устройств для впрыскивания в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение (0,5-20 мг/мл); хлорид бензалкония (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлоза или микрокристаллическая целлюлоза (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстроза (20-50 мг/мл). pH конечной суспензии может быть отрегулирован в пределах от приблизительно pH 5 до pH 7, при этом обычно значение pH равно приблизительно 5,5.

Еще один конкретный пример водной суспензии, пригодной для введения соединений путем ингаляции, содержит 20 мг/мл раскрытого соединения (соединений), 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN® 80), 50 мМ цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного введения активное соединение (соединения) может быть приготовлено в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., подходящих для введения в глаз. В данной области техники известно множество несущих сред, подходящих для введения соединений в глаз. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США № 6261547, 6197934, 6056950, 5800807, 5776445, 5698219, 5521222, 5403841, 5077033, 4882150 и 4738851, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки активное соединение (соединения) может быть приготовлено в виде депо-состава для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть объединен с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. В качестве альтернативы могут быть использованы трансдермальные системы доставки, изготовленные в виде липкого диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное соединение (соединения) для чрескожной абсорбции. С этой целью могут быть использованы усилители проницаемости для облегчения чрескожного проникновения активного соединения (соединений). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патентах США № 5407713, 5352456, 5332213, 5336168, 5290561, 5254346, 5164189, 5163899, 5088977, 5087240, 5008110 и 4921475, которые в настоящий документ посредством ссылки.

В качестве альтернативы могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами средств для доставки, которые могут быть использованы для доставки активного соединения (соединений). Некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), также могут быть использованы, хотя обычно обладают недостатком большей токсичности.

Фармацевтические композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (соединения). Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, как в случае блистерной упаковки. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению.

Существует несколько подходов к транспортировке молекул через гематоэнцефалический барьер. К

ним относятся, не ограничиваясь перечисленным, физические методы, методы на основе липидов и методы на основе рецепторов и каналов. Физические способы транспортировки соединения через гематоэнцефалический барьер включают, не ограничиваясь перечисленным, доставку в обход гематоэнцефалического барьера и/или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере. Методы доставки в обход включают, не ограничиваясь перечисленным, непосредственную инъекцию (например, Papanastassiou et al., *Gene Therapy* 9:398-406, 2002), инфузию в интерстициальное пространство/конвекционную усовершенствованную доставку (Bobo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 :2076-2080, 1994) и имплантацию устройства для доставки в головной мозг (см., например, Gill et al., *Nature Med.* 9:589-595, 2003). Отверстия в гематоэнцефалическом барьере включают, не ограничиваясь перечисленным, ультразвук, осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита и пермеабилитации, например, брадикинином или пермеабилитатором А-7 (см., например, патенты США № 5112596, 5268164, 5506206 и 5686416)). Соединения также могут быть инкапсулированы в липосомы с присоединенными к ним связывающими фрагментами антител, которые связываются с рецепторами на эндотелии сосудов гематоэнцефалического барьера.

В отдельных вариантах осуществления соединения могут быть введены непрерывно путем инфузии в содержащую жидкость резервуары ЦНС или путем болюсной инъекции. Соединения могут быть введены с помощью постоянного катетера и средств для непрерывного введения, таких как помпа, или с помощью имплантации носителя с замедленным высвобождением. Например, соединения можно вводить через постоянно имплантированные канюли или постоянно осуществлять инфузию с помощью осмотических миниасосов. Подкожные насосы могут доставлять соединения в желудочки головного мозга.

#### С. Дозировки.

Раскрытое соединение, фармацевтические композиции или комбинации раскрытых соединений, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения требуемого результата, например, в количестве, эффективном для ингибирования киназы RIP1 и/или для лечения, предотвращения или облегчения конкретного состояния. Раскрытое соединение (соединения) или содержащее его фармацевтические композиции могут быть введены терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или облегчение первопричинного расстройства, лечение которого осуществляют, и/или устранение или облегчение одного или более симптомов, связанных с первопричинным расстройством, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать первопричинным расстройством. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда первопричинная аллергическая реакция устранена или облегчена, но также когда пациент сообщает об уменьшении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после контакта с аллергеном. В качестве еще одного примера, терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала астматического приступа или снижение частоты или тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигается ли при этом улучшение.

Как известно специалистам в данной области техники, предпочтительная дозировка раскрытых соединений может зависеть от различных факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья и тяжесть состояния пациента или субъекта, проходящего лечение.

Дозировку также может быть необходимо адаптировать к полу индивидуума и/или емкости легких индивидуума при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть адаптирована для индивидуумов, страдающих более чем одним заболеванием, или для индивидуумов, имеющих другие состояния, влияющие на емкость легких и способность нормально дышать, например, эмфизему, бронхит, пневмонию, респираторный дистресс-синдром, хроническую обструктивную болезнь легких и респираторные инфекции. Дозировка и частота введения раскрытого соединения (соединений) или содержащих его фармацевтических композиций также будет зависеть от того, представлено ли раскрытое соединение (соединения) в виде состава для лечения острых эпизодов состояния или в виде состава для профилактического лечения расстройства. Специалист в данной области техники сможет определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фармацевтических композиций могут быть введены пациенту или субъекту, подверженному риску развития одного из ранее описанных состояний. Например, если неизвестно, есть ли у пациента или субъекта аллергия на определенное лекарственное средство, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фармацевтические композиции могут быть введены перед введением этого лекарственного средства, чтобы избежать аллергической реакции на это лекарственное средство или ослабить ее. В качестве альтернативы, профилактическое введение может быть использовано для предотвращения или облегчения появления симптомов у пациента, у которого диагностировано первопричинное расстройство. Например, раскрытое соединение (соединения) или содержащая его фармацевтическая композиция могут быть введены страдающему аллергией до ожидаемого контакта с аллергеном. Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащих их фар-

мацевтические композиции также могут быть введены профилактически здоровым индивидуумам, которые систематически подвергаются воздействию агентов, связанных с одним из вышеописанных расстройств, для предотвращения проявления расстройства. Например, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут быть введены здоровому индивидууму, который систематически подвергается воздействию аллергена, о котором известно, что он вызывает аллергии, такого как латекс, с целью предотвращения развития аллергии у этого индивидуума. В качестве альтернативы, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции могут быть введены пациенту, страдающему астмой, до участия в действиях, вызывающих приступы астмы, чтобы уменьшить тяжесть астматического эпизода или полностью избежать его.

Эффективные дозировки могут быть первоначально оценены по данным анализов *in vitro*. Например, начальная дозировка для применения у субъектов может быть выбрана для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, равной или превышающей  $IC_{50}$  или  $EC_{50}$  конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*. Дозировки могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения. В источнике Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, глава 1, стр. 1-46, Pergamon Press, и цитируемых в нем ссылочных материалах содержатся дополнительные сведения относительно эффективных дозировок.

В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения имеют  $EC_{50}$  от более чем 0 до 20 мкМ, например, от более чем 0 до 10 мкМ, от более чем 0 до 5 мкМ, от более чем 0 до 1 мкМ, от более чем 0 до 0,5 мкМ, от более чем 0 до 0,1 мкМ или от более чем 0 до 0,05 мкМ.

Начальные дозировки могут также быть оценены по данным, полученным *in vivo*, например, на животных моделях. Животные модели, подходящие для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, обсуждение 34-38, и Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны в Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 и Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1): 1-7. Специалисты в данной области техники могут адаптировать такую информацию для определения дозировок, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие методы анализа могут быть использованы для оценки эффективности вариантов осуществления соединений, раскрытых в настоящем документе, и/или они могут быть использованы для определения количеств/дозировок вариантов осуществления соединений, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах осуществления анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, в котором оценивают способность соединения варианта осуществления ингибировать RIP1. В других вариантах осуществления могут быть проведены анализы в цельных клетках с использованием мышинных и/или человеческих клеток, такие как анализы некроптоза клеток U937 и/или L929, для определения безопасных и эффективных доз соединений, которые могут быть использованы в исследованиях *in vivo* на людях. С помощью этих анализов в цельных клетках может быть оценена активность соединения против человеческого и/или мышинного RIP1 в контексте *in vitro*, что затем позволяет специалисту в данной области техники определить безопасные и эффективные дозировки для применения *in vivo*. Еще один анализ, который может быть использован для оценки активности вариантов осуществления соединений, описанных в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с RIP1, представляет собой мышиную модель острой гипотермии, на которой оценивают способность соединения ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию. Каждый из этих анализов и различные результаты, полученные в результате использования этих анализов, подробно описаны в разделе "Примеры" настоящего описания.

Размеры дозировок раскрытых соединений обычно находится в диапазоне от более чем 0 мг/кг/сут, например, 0,0001 мг/кг/сут, или 0,001 мг/кг/сут, или 0,01 мг/кг/сут, до по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг/сут. Чаще дозировка (или эффективное количество) может варьировать от приблизительно 0,0025 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, вводимых по меньшей мере один раз в сутки, например, от 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг. Общая суточная дозировка обычно составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг или до приблизительно 20 мг/кг в сутки, например, от 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки или от приблизительно 0,7 мг/кг в сутки до приблизительно 2,5 мг/кг/сут. Размеры дозировок могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности раскрытого соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Размер дозировки и частота дозирования могут быть скорректированы для индивидуумов, чтобы обеспечить уровни раскрытого соединения в плазме, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения могут быть введены один раз в сутки, несколько раз в сутки, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в месяц, не-

сколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости от, среди прочего, способа введения, конкретного состояния, лечение которого осуществляют, и заключения лечащего врача. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные местные дозировки, не затрачивая чрезмерных усилий на проведение экспериментов.

Фармацевтические композиции, содержащие одно или более из раскрытых соединений, обычно содержат от более чем 0 до 99 мас.% раскрытого соединения или соединений и/или другого терапевтического агента относительно общей массы. Как правило, фармацевтические композиции, содержащие одно или более раскрытых соединений, содержат от приблизительно 1 до приблизительно 20 мас.% раскрытого соединения и другого терапевтического агента и от приблизительно 80 до приблизительно 99 мас.% фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества относительно общей массы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

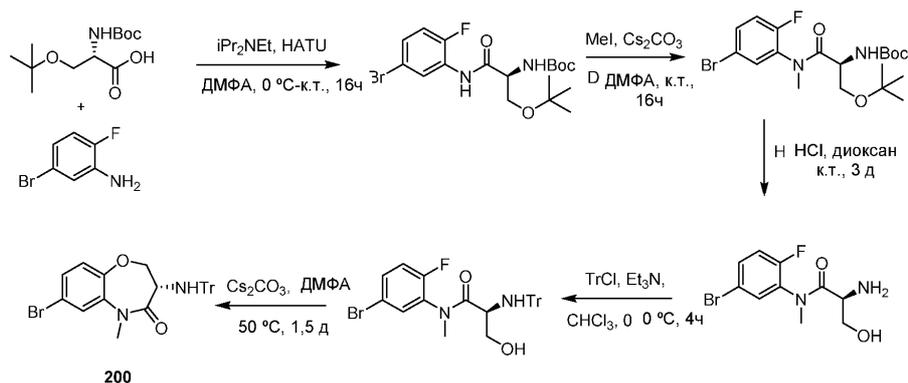
Предпочтительно раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или содержащие их фармацевтические композиции обеспечат терапевтический или профилактический эффект, не вызывая выраженной токсичности. Токсичность раскрытого соединения может быть определена с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительными являются раскрытые соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы.

## V. Примеры.

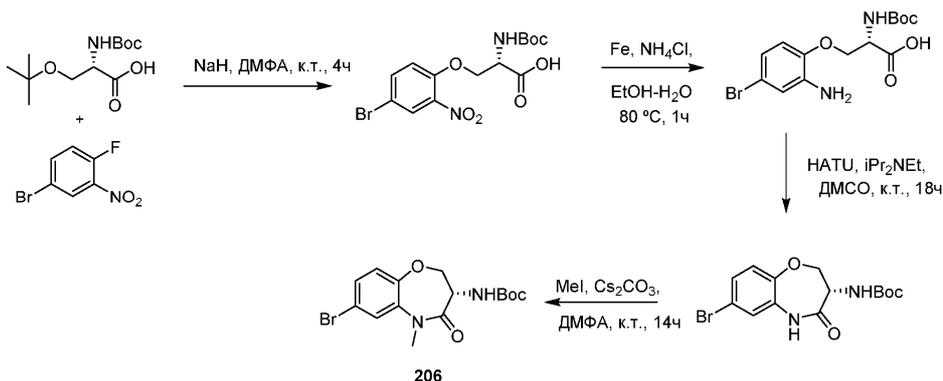
### Пример 1.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием подходящего исходного соединения, такого как соединение 200 или соединение 206, показанные на схемах выше. Репрезентативный способ получения соединения 200 показан на схеме 4А, а репрезентативный способ получения соединения 206 показан на схеме 4В.

#### Схема 4А.



#### Схема 4В.

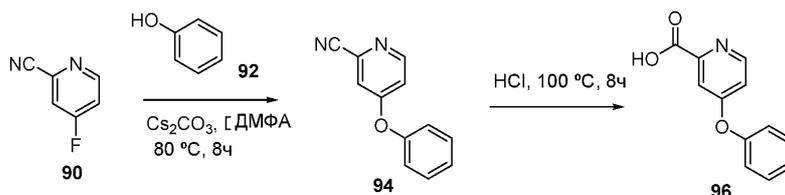


Спектральные характеристики для 3-(S)-N-тримил-амино-7-бром-5-метил-4-оксобензоксапина (200):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,38 (6H, m, 6H соотв.  $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ), 7,25-7,15 (10H, m, H-8 оксобензоксапина, 9H соотв.  $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ), 7,00 (1H, d, J 2,5 Гц, H-6 оксобензоксапина), 6,91 (1H, d, J 8,5 Гц, H-9 оксобензоксапина), 4,50 (1H, dd, J 10,0, 7,5 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксапина), 4,37 (1H, dd, J 11,5, 10,0 Гц, 1H соотв. H-2 оксобензоксапина), 3,53 (1H, dd, J 11,5, 7,5 Гц, H-3 оксобензоксапина), 3,30 (1H, br s, NH), 2,87 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ).

### Пример 2.

На схеме 5 представлен способ получения 4-феноксипиколинитрила и 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты.

Схема 5.



Как показано на схеме 5, карбонат цезия (20,58 г, 63,1 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-фторпиколинонитрила 90 (7,00 г, 57,4 ммоль, 1,0 экв.) и фенола 92 (5,66 г, 60,2 ммоль, 1,05 экв.) в диметилформамиде (90 мл). Реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 8 часов и охлаждали. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (1л). Образовался осадок, который выделяли фильтрованием с получением 4-феноксипиколинонитрила 94 (10,7 г, 95%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (1H, d, J 6,0 Гц, руН-6), 7,50-7,45 (2H, m, 2H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Гц, 1H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,20 (1H, d, J 2,0 Гц, руН-3), 7,11-7,08 (2H, m, 2H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,02 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5); m/z: 197  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 3.

Этот пример относится к способу получения 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты 96 из 4-феноксипиколинонитрила 94. Суспензию пиколинонитрила 94 (10,7 г, 54,6 ммоль) в соляной кислоте (6M, 100 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с образованием осадка, который выделяли фильтрованием. Фильтрат охлаждали, получая дополнительное твердое вещество, которое выделяли фильтрованием и добавляли к первой порции продукта. Твердое вещество сушили в вакууме с получением белого твердого вещества 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты 96 (12,6 г, 92%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,64 (1H, d, J 6,0 Гц, руН-6), 7,57-7,53 (3H, m, руН-3, 2H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,38 (1H, tt, J 7,5, 1,0 Гц, 1H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1H, dd, J 6,0, 2,5 Гц, руН-5), 7,28-7,26 (2H, m, 2H принадлежит  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); m/z: 216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 4.

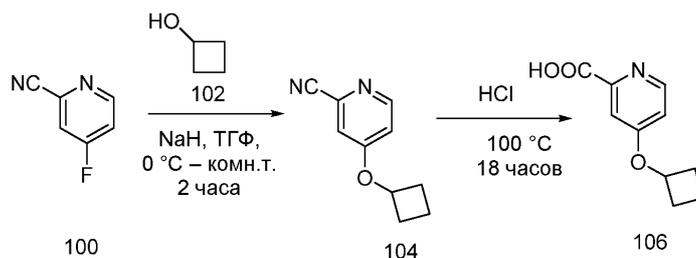
Этот пример относится к способам получения 5-(4-фторфенокси)пиридин-2-карбоновой кислоты. N-метилпирролидинон (5 мл) добавляли к смеси метилфторпиколината (0,400 г, 2,58 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторфенола (0,318 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната цезия (0,925 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 75 минут. Реакционную смесь охлаждали и добавляли к ледяной воде (150 мл) с образованием осадка. После перемешивания в течение 15 минут выделяли осадок фильтрованием (0,540 г, 85%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (1H, dd, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,09 (1H, dd, J 9,0, 0,5 Гц, руН-2), 7,24 (1H, dd, J 9,0, 3,0 Гц, руН-4), 7,14-7,04 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,99 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,0; m/z: 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Водный раствор гидроксида лития (0,14 г в 5 мл воды, 3,28 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору метилового эфира (0,54 г, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут и концентрировали для удаления органических веществ. Раствор разбавляли водой (5 мл) и добавляли соляную кислоту (3M, ~1 мл) до pH~3. Образовывался белый осадок, который выделяли фильтрованием. К фильтрату добавляли дополнительное количество соляной кислоты (3M, 10 капель) с образованием дополнительного осадка, который выделяли фильтрованием. Осадки объединяли и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,49 г, 75%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,43 (1H, dd, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,02 (1H, dd, J 8,5, 0,5 Гц, руН-2), 7,39 (1H, dd, J 8,5, 3,0 Гц, руН-4), 7,33-7,22 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  -117,7; m/z: 234  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 5.

Этот пример относится к способу получения 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты, как показано ниже на схеме 6.

Схема 6.



Раствор циклобутанола 102 (0,30 мл, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли гидрид натрия (0,154 г 60% суспензии, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 25 минут. Добавляли фторпиколинонитрил 100 (0,390 г, 3,20 ммоль,

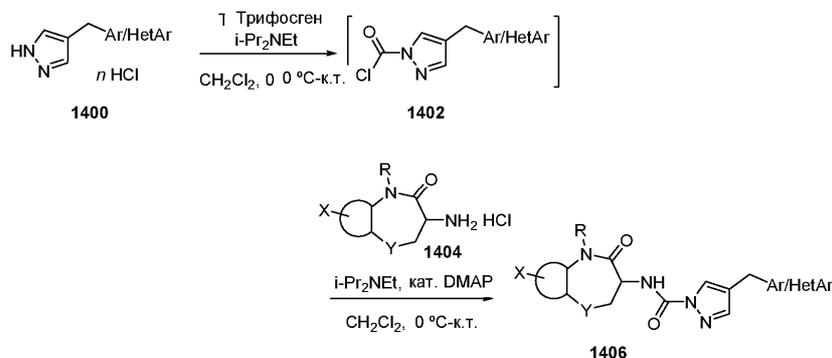
1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл). Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (80 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (80 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате ЖХСД (жидкостная хроматография среднего давления) (10→60%  $\text{EtOAc}$ -гексан) получили 4-циклобутилоксипиридинонитрил 104 (0,487 г, 88%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (1H, d, J 5,5 Гц, руН-6), 7,10 (1H, d, J 2,5 Гц, руН-3), 6,88 (1H, dd, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,72 (1H, пентет, J 7,0 Гц, сВuН-1), 2,53-2,46 (2H, m, 2H принадлежит сВuН-2, Н-4), 2,26-2,16 (2H, m, 2H принадлежит сВuН-2, Н-4), 1,98-1,89 (1H, m, 1H принадлежит сВuН-3), 1,82-1,71 (1H, m, 1H принадлежит сВuН-3).

Соляную кислоту (6M, 7 мл) добавляли к 4-циклобутилоксипиридинонитрилу 104 (0,487 г, 2,80 ммоль) и нагревали реакционную смесь до  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, но осадок не образовывался. Раствор концентрировали досуха с получением бежевого твердого вещества 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты 106, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  8,66 (1H, d, J 6,5 Гц, руН-6), 7,69 (1H, dd, J 2,5 Гц, руН-3), 7,50 (1H, dd, J 6,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,12 (1H, пентет, J 7,0 Гц, сВuН-1), 2,53-2,46 (2H, m, 2H принадлежит сВuН-2, Н-4), 2,19-2,09 (2H, m, 2H принадлежит сВuН-2, Н-4), 1,88-1,80 (1H, m, 1H принадлежит сВuН-3), 1,75-1,65 (1H, m, 1H принадлежит сВuН-3);  $m/z$ : 194  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 6.

Этот пример относится к способу получения N-замещенных-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамидов через образование промежуточного пиразол-1-карбонилхлорида согласно схеме 7.

Схема 7.

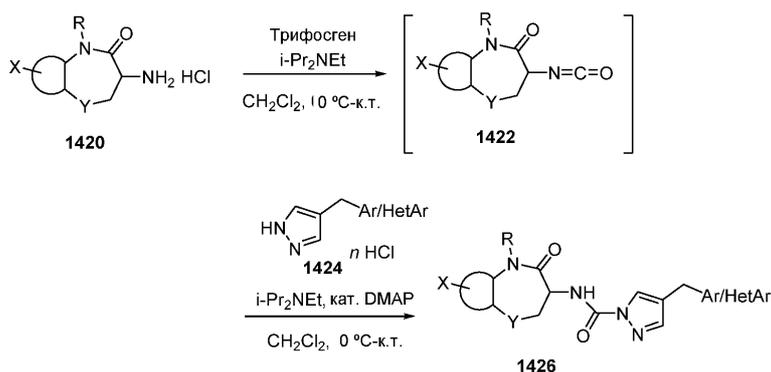


К перемешиваемой неоднородной смеси 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразола гидрохлорида 1400 (1 экв) и трифосгена (1,5 экв) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$  постепенно добавляли  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) (15 мин/ммоль). Красный реакционный раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 ч), анализировали расход 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразола с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха с получением 1402. Красный полутвердый концентрат добавляли к 1404 или соответствующему амину или его соли (1 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. В колбу добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин, и красный раствор при перемешивании постепенно обрабатывали  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 час и давали реакционному раствору нагреться до комнатной температуры. После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку либо  $\text{EtOAc}$ , либо  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Очистка с помощью колонной флэш-хроматографии на силикагеле неочищенного концентрата обеспечивала требуемый N-замещенный-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамид 1406 (Выход: 20-75%).

Пример 7.

Этот пример относится к способу получения N-замещенных-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамидов через образование промежуточного изоцианата согласно схеме 8.

Схема 8.

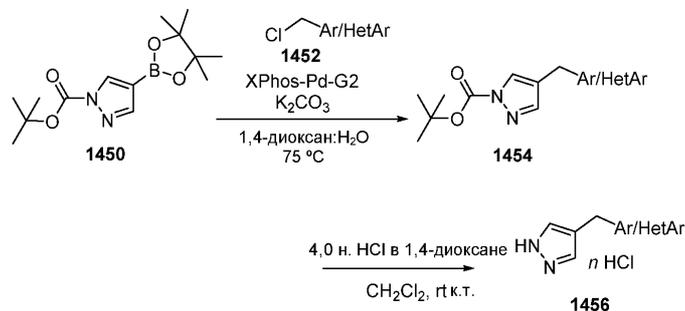


*i*-Pr<sub>2</sub>NEt (10-15 экв.) постепенно (20 мин/ммоль) добавляли к перемешиваемой неоднородной смеси соединения 1420 или его соответствующего амина, или его соли (1 экв.) и трифосгена (2,3 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Бледно-желтый реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 часа), анализировали расход соответствующего амина с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха. К красному полутвердому концентрату, содержащему соединение 1422, добавляли 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразола гидрохлорид 1424 (0,9 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. В колбу добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин и постепенно обрабатывали перемешиваемый красный раствор *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (10-15 экв.) (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 ч, и реакционному раствору давали нагреться до комнатной температуры (6-8 часов). После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку с использованием либо EtOAc, либо CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле полученного неочищенного вещества обеспечивала требуемый N-замещенный-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамид 1426 (Выход: 19-73%).

Пример 8.

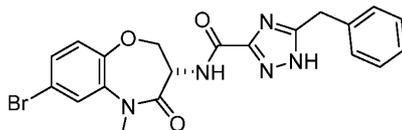
Этот пример относится к способу получения вариантов осуществления раскрытых 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразольных соединений согласно схеме 9.

Схема 9.



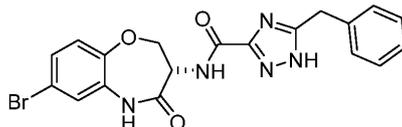
Перемешиваемую смесь пинаколового сложного эфира 1-вос-пиразол-4-бороновой кислоты 1450 (1 ммоль), (хлорметил)арена/гетероарена (1,3 ммоль) 1452, XPhos-Pd-G2 (0,05 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3-4 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:H<sub>2</sub>O (9:1, 10 мл/ммоль) дегазировали высоким вакуумом и подвергали обратной продувке аргоном в баллоне тремя циклами в течение 5-10 минут и нагревали при 70-75°C в течение 2-6 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), водой и насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 мл/ммоль). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой EtOAc (или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl, перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через celite®. После концентрирования фильтрата неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксилата (выход 49-85%) 1454. 4,0 н. HCl в 1,4-диоксане (5-7 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразола (1 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3-6 мл/ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали до расходования трет-бутил-4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксилата и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество обрабатывали ультразвуком в EtOAc (6-7 мл/ммоль), фильтровали, промывали EtOAc на воронке и сушили отсасыванием в течение короткого времени. Таким образом, собранное частично высушенное вещество дополнительно сушили в высоком вакууме и получали в виде гидрохлоридной соли 4-[(арил/гетероарил)метил]-1H-пиразола 1456 (80-98%), и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (чистота >95%).

Пример 9.



(S)-5-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (1H, d, J 7,0 Гц, NH), 7,33 (1H, m, H-6 оксобензоксазапина), 7,31 (1H, dd, J 8,0, 2,5 Гц, H-8 оксобензоксазапина), 7,15 (5H, br s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (1H, dd, J 8,0, 1,0 Гц, H-9 оксобензоксазапина), 4,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,36 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C (100 МГц, 100 МГц) δ 168,7, 158,9, 149,1, 137,4, 135,8, 130,6, 128,8, 128,7, 127,1, 126,4, 118,1, 77,2, 49,2, 35,5, 32,9; m/z: 458, 456 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 458,0651, для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> необходимо [M+H]<sup>+</sup> 458,0645).

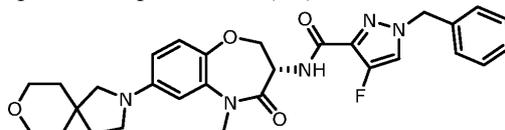


(S)-5-бензил-N-(7-бром-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32-7,21 (7H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H-6, H-8 оксобензоксазапина), 7,06 (1H, d, J 8,0 Гц, H-9 оксобензоксазапина), 5,00 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Гц, H-3 оксобензоксазапина), 4,61 (1H, dd, J 10,5, 6,5 Гц, 1H принадлежит H-2 оксобензоксазапина), 4,40 (1H, t, J 9,5 Гц, 1H принадлежит H-2 оксобензоксазапина), 4,15 (2H, s, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); m/z: 444, 442 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 444,0492, для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> необходимо [M+H]<sup>+</sup> 444,0489).

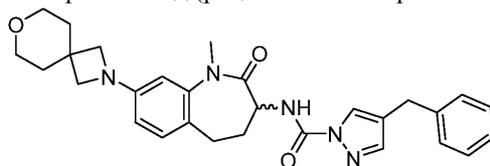
В следующих далее примерах приведен протокол синтеза для получения вариантов осуществления пиридинсодержащих соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

(S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-1).



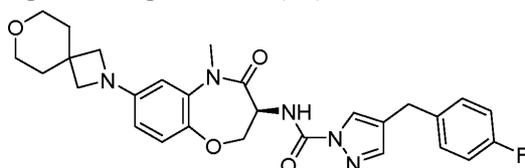
МС (ESI, т/е) рассчитано 533,2438; найдено 534,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(±)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Я-бензо[b]азепин-3-ил)-1-пиразол-1-карбоксамид (рацемический вариант I-2).



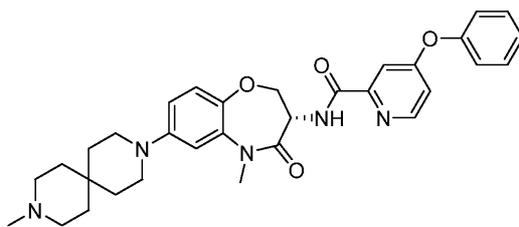
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,87 (q, J=0,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,45-6,35 (m, 2H), 4,38 (dd, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (d, J=4,3 Гц, 8H), 3,37 (s, 3H), 2,74 (td, J=13,3, 7,6 Гц, 1H), 2,63-2,42 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 4H). ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-3).



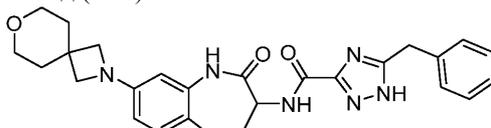
Путь 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (q, J=0,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,07-6,92 (m, 3H), 6,28 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,90 (dt, J=11,0, 7,5 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=9,7, 7,6 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=11,1, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,71-3,61 (m, 8H), 3,40 (s, 3H), 1,86 (t, J=5,3 Гц, 4H). ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 520 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-N-(5-Метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-5).



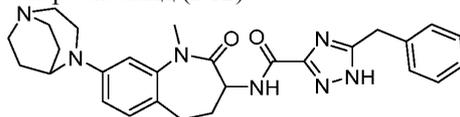
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,74 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,57 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,07 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,99 (dd,  $J=5,6$ , 2,6 Гц, 1H), 6,80 (dd,  $J=8,8$ , 2,9 Гц, 1H), 6,75 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,97 (dt,  $J=11,1$ , 7,4 Гц, 1H), 4,63 (dd,  $J=9,7$ , 7,5 Гц, 1H), 4,16 (dd,  $J=11,1$ , 9,7 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,18-3,10 (app m, 4H), 2,41-2,34 (app m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,66-1,54 (m, 8H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 556 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-5-бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-11).



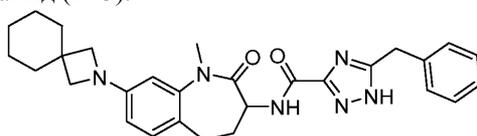
ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 487 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-N-(8-(1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-12).



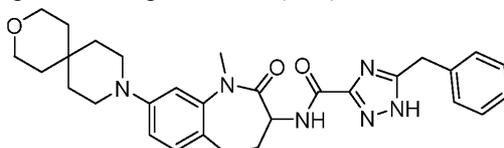
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,34-7,17 (m, 5H), 7,10 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 4,53 (dd,  $J=11,4$ , 7,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 7H), 2,72 (td,  $J=13,3$ , 7,7 Гц, 1H), 2,57 (dd,  $J=13,7$ , 7,0 Гц, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,07 (td,  $J=11,9$ , 7,4 Гц, 1H), 1,88 (dt,  $J=14,9$ , 10,1, 4,9 Гц, 2H). ЖХ-МС: чистота 97%, МС (m/e) 500 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-13).



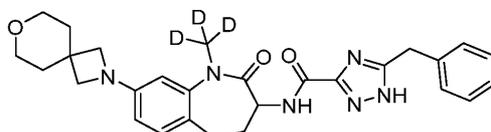
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 7,01 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,27 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,62 (dt,  $J=11,0$ , 7,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,73 (dd,  $J=12,9$ , 7,3 Гц, 1H), 2,62 (ddd,  $J=19,9$ , 12,9, 7,1 Гц, 1H), 2,49 (dd,  $J=13,1$ , 6,5 Гц, 1H), 1,95 (td,  $J=11,6$ , 7,2 Гц, 1H), 1,68 (d,  $J=6,2$  Гц, 4H), 1,46 (s, 4H), 1,40 (s, 2H). ЖХ-МС: чистота 97%, МС (m/e) 499 (M+H) $^+$ .

( $\pm$ )-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-14).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  11,58 (s, 1H), 8,05 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 7,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=8,4$ , 2,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (dt,  $J=11,0$ , 7,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,15 (t,  $J=5,8$  Гц, 4H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,62 (ddd,  $J=19,6$ , 12,6, 7,1 Гц, 1H), 2,52 (dd,  $J=12,9$ , 6,6 Гц, 1H), 1,97 (td,  $J=11,6$ , 7,3 Гц, 1H), 1,69 (app t,  $J=5,8$  Гц, 4H), 1,62-1,53 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 529 (M+H) $^+$ .

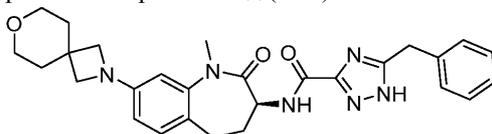
( $\pm$ )-5-бензил-N-(1-(метил- $d_3$ )-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-15).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,32-7,16 (m, 5H), 7,07 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,39 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,35

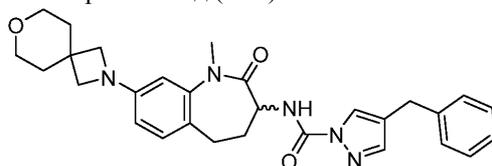
(dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,71 (td, J=13,4, 7,6 Гц, 1H), 2,55 (dd, J=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,44 (tt, J=12,8, 7,4 Гц, 1H), 2,12 -1,99 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 948, МС (m/e) 504 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-16).



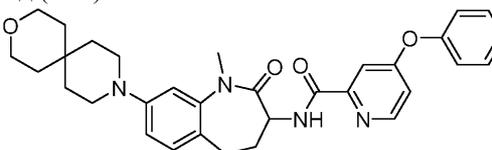
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,79 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 -7,21 (app m, 5H), 7,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,65 (app s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,71 (m, 8H), 3,37 (s, 3H), 2,76 (td, J=12,9, 7,5 Гц, 1H), 2,62 (ddd, J=19,8, 12,9, 7,3 Гц, 1H), 2,51 (dd, J=13,1, 6,6 Гц, 1H), 1,98 (td, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 1,89- 1,82 (m, 4H). ЖХ-МС: время удерживания 1,50 мин (А), чистота 96%, МС (m/e) 501 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-17).



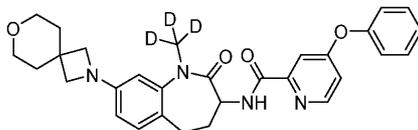
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (q, J=0,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,26 -7,14 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,45-6,35 (m, 2H), 4,38 (dd, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (d, J=4,3 Гц, 8H), 3,37 (s, 3H), 2,74 (td, J=13,3, 7,6 Гц, 1H), 2,63-2,42 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 4H). ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(1-Метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-18).



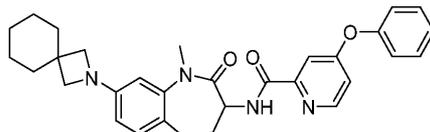
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,91 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,63 (dt, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,71-3,64 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 4H), 2,79 (td, J=12,7, 7,6 Гц, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,53 (dd, J=13,0, 6,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 541 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(1-метил-d<sub>3</sub>)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-19).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,5, 0,5 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,22 (ddt, J=7,9, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,90 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,63 (dt, J=11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,51 (dd, J=13,1, 6,9 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 97%, МС (m/e) 516 (M+H)<sup>+</sup>.

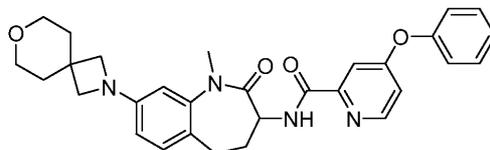
(±)-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-20).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,25 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,64 (dt, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,77 (td, J=12,9, 7,5 Гц, 1H), 2,61 (tt, J=12,3, 7,3 Гц, 1H), 2,50 (dd, J=13,2, 6,8 Гц, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H),

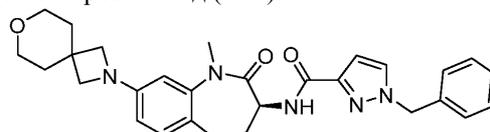
1,68 (t, J=5,7 Гц, 4H), 1,45 (d, J=5,9 Гц, 4H), 1,45-1,35 (m, 2H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 511 (M+H)<sup>+</sup>.

(±)-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-21).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,91 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,21 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,64 (dt, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,66 (t, J=5,2 Гц, 4H), 3,63 (s, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,68-2,47 (m, 2H), 2,00 (td, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 1,87-1,80 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 96%, МС (m/e) 513 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-22).

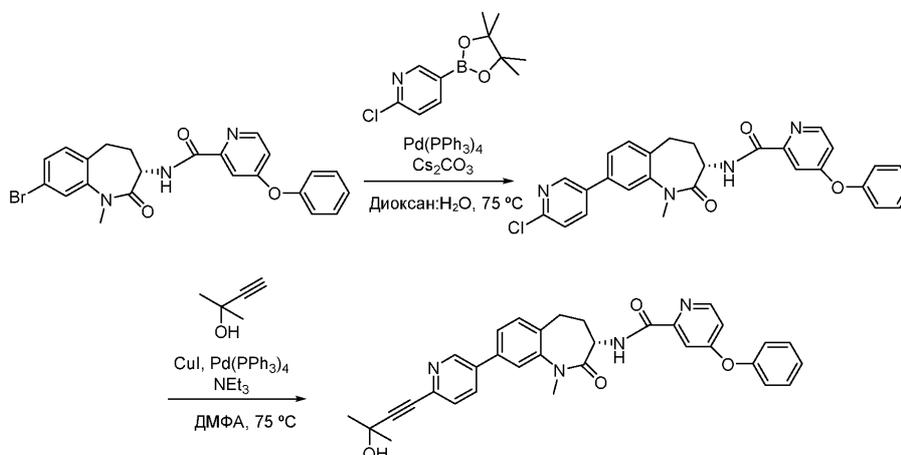


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,29 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 6,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,68 (dt, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 3,68 (t, J=5,2 Гц, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,52 (dd, J=13,0, 6,5 Гц, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 4H). ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 10.

В этом примере представлен общий способ получения (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-10), как показано на схеме 10.

Схема 10.



Перемешиваемую смесь (S)-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (71 мг, 0,152 ммоль)-данные см. ниже-пинаколового сложного эфира 2-хлорпиридин-5-бороновой кислоты (47 мг, 0,196 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13 мг, 0,01 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 мг, 0,456 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (3 мл):вода (0,3 мл) нагревали при 75°C после трех циклов дегазации в вакууме с последующей продувкой аргоном. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ТГФ (10 мл) и фильтровали через Celite®. После концентрирования фильтрата полученное неочищенное вещество разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). После промывания объединенных органических слоев насыщенным водным раствором NaCl (10 мл) перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, доочищали фильтрованием и концентрировали досуха. Полученное неочищенное вещество растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), загружали на силикагель, обработанный гексанами, в картридже, и очищали флэш-хроматографией [колонка Combiflash® Teledyne RediSep® с кондиционированным гексанами силикагелем (12 G Gold) и элюирование растворителем 0-35% EtOAc/гексаны] с получением (S)-N-(8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (35 мг, 46%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,58 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,43 (dd, J=5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=2,6, 0,5 Гц, 1H), 7,45-7,31 (m, 6H), 7,23 (ddt, J=7,9, 7,0, 1,1 Гц,

1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,68 (dt, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H). ЖХ-МС: чистота 93%, МС (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-N-(8-(6-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (11 мг, 28%, белое твердое вещество) получали аналогично условиям реакции сочетания по Соногашире, как указано в общей методике, посредством реакции (S)-N-(8-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (35 мг, 0,07 ммоль) и 2-метил-3-бутин-2-ола (9 мг, 0,01 мл, 0,11 ммоль) в присутствии NEt<sub>3</sub> (70 мг, 0,10 мл, 0,70 ммоль), используя CuI (2,7 мг, 0,014 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,1 мг, 0,007 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 90°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8,80 (dd, J=2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 6H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,59 (dt, J=11,1, 7,4 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,27 (br s, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,63 (s, 6H). ЖХ-МС: чистота 92%, МС (m/e) 547 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 11.

В этом примере соединения согласно изобретению оценивали с помощью биохимического анализа с использованием технологии ADP-Glo™.

Реактивы ADP-Glo™ (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) размораживали при температуре окружающей среды. Реагент для обнаружения киназы готовили путем смешивания буфера для обнаружения киназы с лиофилизированным субстратом для обнаружения киназы.

Готовили исходный объем 500 мл 5X буфера для киназной реакции путем смешивания 1000 мкл 1M MgCl<sub>2</sub>, 500 мкл 1M Tris-HCL pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA и 3475 мкл дистиллированной H<sub>2</sub>O. Готовили 3 мл 2X рабочего исходного объема буфера для киназной реакции, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ DTT и 4 мМ MnCl<sub>2</sub>.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Южный Сан-Франциско, Калифорния, США) размораживали на льду. Готовили разбавленный RIPK1 в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера) до 31 нг/лунку. Готовили 166 мкМ рабочий исходный раствор АТФ для анализа в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера).

Соединения последовательно разбавляли в ДМСО, начиная с 250 мкМ, посредством разбавлений в 4 раза, затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения добавляли в 384-луночный планшет в двух экземплярах. В 384-луночный планшет добавляли 2 мкл разбавленного активного RIPK1 (не добавляли в колонку 1), в колонку 1 добавляли 2X буфер для киназной реакции. АКТ (Anaspec, Фремонт, Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим раствором АТФ в равном объеме и добавляли в 384-луночный планшет в количестве 2 мкл/лунку. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

Планшет быстро центрифугировали и инкубировали реакционную смесь при 30°C в течение 30 минут. Добавление 5 мкл ADP-Glo™ останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали и инкубировали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназы и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Значение относительных световых единиц (RLU) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США). Значения IC<sub>50</sub>, полученные в этом примере, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	Киназа RIPK1 методом ADP-Glo (IC <sub>50</sub> )
I-4	0,193
I-5	0,0279
I-6	0,0161
I-7	0,0604
I-8	0,0704
I-9	0,0363
I-10	0,0334
I-11	0,4137
I-12	0,8077
I-13	0,4443
I-14	0,3728
I-15	0,1065
I-16	0,0366
I-17	0,0612
I-18	0,0464
I-19	0,0413
I-20	0,6032
I-21	0,054
I-22	0,0388
I-23	0,0621
I-24	0,0559
I-25	0,0612
I-28	0,0239
I-29	0,0488

Пример 12.

В этом примере клетки U937 и L929 подвергали воздействию соединений согласно настоящему изобретению и проводили анализ некроптоза клеток для оценки активности соединений против человеческой RIP1 и мышинной RIP1.

Клетки U937 и L929 были получены из Американской коллекции типовых культур (Манассас, Вирджиния, США). Обе линии клеток поддерживали в логарифмической фазе роста в полной среде RPMI 1640 (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 ч в 100 мкл/лунку среды по 10 тыс. клеток/лунку в черные 96-луночные планшеты Costar с прозрачным дном (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Гэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунку среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария), по 50 тыс. клеток/лунку. Среду клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунку новой среды, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение согласно настоящему изобретению, оцененное в этом примере, последовательно разбавляли в ДМСО, начиная с 2,5 мМ, посредством разбавлений в 4 раза, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 50 мкл/лунку 2х раствора соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> и до добавления 10 мкл/лунку 11х TNFα (Peprotech, Рокки Хилл, Нью-Джерси, США) с получением конечной концентрации TNFα 2 нг/мл. Относительное количество клеток, претерпевших некроптоз, определяли по люминесценции с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) и реагента для анализа жизнеспособности клеток по люминесценции CellTiter-Glo® (Promega, Мэдисон, Висконсин, США), который добавляли в соответствии с инструкциями производителя через 18 ч стимуляции TNFα при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Результаты, полученные в этом примере, обобщенно представлены в табл. 2. Этот пример показывает, что варианты осуществления соединений, описанных в на-

стоящем документе, обладают неожиданно высокой активностью против человеческой RIP1 и мышинной RIP1, что позволяет провести их оценку на мышинных моделях заболевания *in vivo*. Эти результаты полезны при определении безопасных и эффективных доз для людей.

Таблица 2

Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и TNF, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-4	НО	0,5101
I-5	10,45	0,0633
I-6	2,22	0,0083
I-7	0,1006	0,0234
I-8	0,0016	0,007
I-9	0,6543	0,008
I-10	0,1425	0,002
I-11	30,8	0,0131
I-12	НО*	1,075
I-13	0,0432	0,0052
I-14	0,0949	0,0021
I-15	0,2566	0,0079
I-16	0,2285	0,0039
I-17	0,2123	0,0017
I-18	0,6415	0,0048
I-19	1,424	0,0063
I-20	1,175	0,0162
I-21	1,683	0,0176
I-22	0,1822	0,0027
I-23	1,071	0,0132
I-24	0,2583	0,0066
I-25	0,2123	0,0017
I-29	5000	0,1436

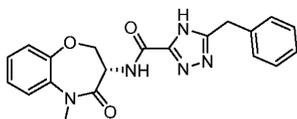
\*НО означает, что активность не обнаружена или что кривая ингибирования продемонстрировала артефакты. Это значение не обязательно указывает на неактивное соединение, но указывает на то, что по какой-то причине в эксперименте не были получены данные. Например, нерастворимое соединение или другой экспериментальный артефакт может привести к значению "НО".

Пример 13.

В этом примере для оценки способности раскрытых в настоящем документе соединений ингибировать гипотермию, индуцированную TNF-альфа, использовали анализ на мышинной модели острой гипотермии.

Самок мышей C57BL/6 случайным образом распределяли на группы и взвешивали в -1 день. В день исследования (0 день) мышам через желудочный зонд вводили носитель или тестируемый препарат. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мышке делали внутрибрюшинную (в/б) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF-а, 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряли в 0 часов (до в/б инъекций) и затем ежедневно с помощью устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через три (3) часа после в/б инъекций TNF-а и zVAD/FMK мышам умерщвляли путем асфиксии CO<sub>2</sub> и собирали кровь посредством пункции сердца. Сыворотку и плазму собирали для определения уровней цитокинов и соединений, соответственно. Отдельные группы мышей ("сателлитные" мыши) были включены для определения уровней соединения в плазме во время введения TNFa/zVAD-FMK.

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4Н-1,2,4-триazol-3-карбоксамид (WO 2014/125444), имеющий структуру, показанную ниже, использовали в качестве сравнительного соединения и исследовали с использованием аналогичного протокола, как описано в WO 2014/125444. Согласно WO 2014/125444 это сравнительное соединение продемонстрировало 93% ингибирование в дозе 30 мг/кг; однако при тестировании авторами настоящего изобретения соединение ингибировало только 70% при 30 мг/кг. Для сравнения, соединение I-30 согласно настоящему изобретению достигло более чем 85% ингибирования в дозе всего лишь 5 мг/кг при использовании аналогичного протокола анализа, описанного выше.



### Сравнительное соединение

В отдельных вариантах осуществления изобретения предложено соединение, соединения или содержащие их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Раскрытые варианты осуществления соединений и композиций демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг, чтобы выступать в качестве потенциальных терапевтических средств при неврологических заболеваниях. Проникновение в головной мозг можно оценить, оценив соотношение свободного препарата в головном мозге и в плазме (Вu/Pu), измеренное в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на грызунах. Другие способы оценки проникновения в головной мозг известны специалистам в данной области техники. См., например, Liu, X. et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 325:349-56, 2008.

В приведенной ниже табл. 3 представлены дополнительные биологические данные для репрезентативных соединений согласно настоящему изобретению.

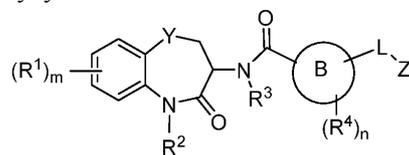
Таблица 3

СОЕДИНЕНИЕ	ПЛАЗМА				ГОЛОВНОЙ МОЗГ	
	Cl	T1/2	Vss	AUC <sub>0-6</sub>	AUC <sub>0-6</sub>	Соотношение (головной мозг/плазма)
I-1	16,4	1,1	1,0	1000	456	0,46
I-2	57,7	1,4	5,2	280	157	0,56
I-3	19,0	2,4	2,6	783	731	0,93

Ввиду множества возможных вариантов осуществления, к которым могут быть применены принципы настоящего изобретения, следует отметить, что проиллюстрированные варианты осуществления являются лишь предпочтительными примерами и не должны рассматриваться как имеющие ограничительный характер. Скорее, объем настоящего изобретения определяется следующей далее формулой изобретения. Таким образом, авторы заявляют, что все, что соответствует объему и сущности этих пунктов формулы изобретения, является созданным ими изобретением.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или более N или O;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой 8-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или более N или O, или мостиковый неароматический гетероцикл, содержащий один или более N или O, причем 8-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или более N или O, или мостиковый неароматический гетероцикл, содержащий один или более N или O, необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>, где каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил, или R<sup>3</sup> вместе с фрагментом -N-C(O)-, к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В может образовывать 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один или более N или O, который конденсирован с кольцом В;

каждый  $R^4$ , если он присутствует, независимо представляет собой галоген;  
 L представляет собой O,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил;  
 Y представляет собой  $CH_2$ ;  
 Z представляет собой  $C_{1-10}$ алифатическую или  $C_{6-10}$ ароматическую группу;  
 m равно 1, 2, 3 или 4; и  
 n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где кольцо В представляет собой пиридинил, пиразолил, триазолил или окса-диазолил.

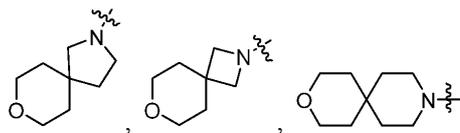
3. Соединение по п.1 или 2, где L представляет собой O или  $C_{1-6}$ алкил.

4. Соединение по п.3, где L представляет собой O или  $-CH_2-$ .

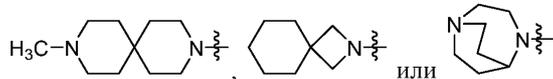
5. Соединение по любому из пп.1-4, где один  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 8-12-членный спирогетероцикл, содержащий один или более N или O.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где один  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный мостиковый неароматический гетероцикл, содержащий один или более N или O.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где m равно 1.



8. Соединение по п.7, где  $R^1$  представляет собой

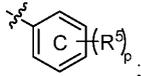


9. Соединение по любому из пп.1-8, где  $R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где  $R^3$  представляет собой H, или  $R^3$  вместе с фрагментом  $-N-C(O)-$ , к которому он присоединен, и двумя кольцевыми атомами из кольца В образует 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, содержащий один или более N или O, который конденсирован с кольцом В.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где n равно 0.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где



Z представляет собой

каждый  $R^5$  независимо представляет собой галоген; и  
 r равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

13. Соединение по п.12, где r равно 0.

14. Соединение по п.12, где r равно 1.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где фрагмент  $-L-Z$  представляет собой фенокси, бензил, 4-фторбензил или 1-фенилциклопропил.

16. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

I-11: 5-бензил-N-(2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-12: N-(8-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-13: 5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-14: 5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-15: 5-бензил-N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-16: (S)-5-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-17: 4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-18: N-(1-метил-2-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-19: N-(1-(метил-d3)-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-20: N-(1-метил-2-оксо-8-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-21: N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-22: (S)-1-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-

бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-25: 4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-26: (S)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-27: (R)-4-бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид.

17. Соединение, представляющее собой

I-1: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-2: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-3: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-4: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-5: (S)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-6: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-7: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-6-оксо-2,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(4H)-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-8: (S)-3-(2-бензил-3-хлор-7-оксо-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)-5-метил-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он;

I-9: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-10: (S)-N-(8-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-23: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;

I-24: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;

I-28: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид; или

I-29: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17, и вспомогательное вещество.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 для лечения заболевания у субъекта, где указанный субъект имеет или у него подозревают наличие или развитие заболевания, связанного с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1).

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 для лечения заболевания, связанного с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1), причем заболевание связано с воспалением, некроптозом или тем и другим.

21. Способ лечения заболевания, связанного с взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1), включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-17 или композиции по п.18.

22. Способ по п.21, где заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное расстройство.

23. Способ по п.21, где заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), рассеянного склероза, болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера.

24. Способ по п.21, где заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

25. Способ по п.21, где заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2