(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201101668 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2012.05.30

(22) Дата подачи заявки
2006.06.01

(51) Int. Cl. ***A61K 31/355*** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) РЕДОКС-АКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

(31) **60/686,826; 60/701,815; 60/776,028**
(32) **2005.06.01; 2005.07.21; 2006.02.22**
(33) **US**
(62) **200702622; 2006.06.01**

(71) Заявитель:
ЭДИСОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Миллер Гай М., Хехт Сидней М. (US)

(74) Представитель:
Агуреев А.П. (RU)

(57) Раскрываются способы лечения или супрессии митохондриальных заболеваний, таких как атаксия Фридрейха (FRDA), наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON), митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсульт (MELAS) или синдром Кернса-Сейра (KSS), а также соединения, применимые в способах изобретения, такие как хинон альфа-токоферола.

201101668 A1

201101668 A1

Редокс-активные терапевтические средства для лечения митохондриальных нарушений.

Ссылки на родственные заявки

Данная заявка заявляет права на приоритет предварительной заявки США № 60/686,826, зарегистрированной 1 июня 2005 года, предварительной заявки США № 60/701,815, зарегистрированной 21 июля 2005 года, и предварительной заявки США № 60/776,028, зарегистрированной 22 февраля 2006 года. Полные содержания указанных заявок тем самым включены в настоящий документ путем отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Заявка раскрывает композиции и способы, применимые для лечения или супрессии заболеваний, вызванных митохондриальными нарушениями, таких как атаксия Фридрейха, наследственная оптическая невропатия Лебера, синдром Кернса-Сейра, и митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсульт, и для модуляции энергетических биомаркеров у пациента.

Уровень техники

Митохондрии представляют собой органеллы в эукариотических клетках, обычно называемые "электростанцией" клетки. Молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) действуют как энергетическая "валюта" или носитель энергии в клетке, и эукариотические клетки получают большую часть своего АТФ в результате биохимических процессов, проходящих в митохондриях. Данные биохимические процессы включают цикл лимонной кислоты (цикл трикарбоновых кислот, или цикл Кребса), который генерирует восстановленный аденинникотинамиддинуклеотид (NADH + H^+) из окисленного аденинникотинамиддинуклеотида (NAD^+), и окислительное фосфорилирование, в ходе которого NADH + H^+ окисляется обратно в NAD^+. (Цикл лимонной кислоты также восстанавливает флавинадениндинуклеотид, или FAD, в $FADH_2$; $FADH_2$ также участвует в окислительном фосфорилировании).

Электроны, высвободившиеся при окислении NADH + H^+, обратимо циркулируют через последовательность белковых комплексов (Комплекс I, Комплекс II, Комплекс III и Комплекс IV), известную как дыхательная цепь. Эти комплексы встроены во внутреннюю мембрану митохондрии. Комплекс IV в конце цепи передает электроны к кислороду, который восстанавливается до воды. Энергия, высвободившаяся вследствие перемещения

электронов в комплексах, используется для создания градиента протонов через внутреннюю мембрану митохондрии, что создает электрохимический потенциал через внутреннюю мембрану. Другой белковый комплекс, Комплекс V (который непосредственно не связан с Комплексами I, II, III и IV), использует энергию, сохраненную электрохимическим градиентом, для преобразования АДФ в АТФ.

Циклу лимонной кислоты и окислительного фосфорилирования предшествует гликолиз, в котором молекула глюкозы разрывается на две молекулы пирувата, образуя в результате две молекулы АТФ из одной молекулы глюкозы. Молекулы пирувата затем поступают в митохондрию, где они полностью окисляются в CO_2 и H_2O через окислительное фосфорилирование (процесс в целом известен как аэробное дыхание). Полное окисление двух молекул пирувата в углекислый газ и воду приводит примерно, по меньшей мере, к 28-29 молекулам АТФ, в дополнение к 2 молекулам АТФ, генерируемым при трансформировании глюкозы в две молекулы пирувата. Если кислород не доступен, молекула пирувата не поступает в митохондрию, а скорее превращается в лактат в процессе анаэробного дыхания.

В результате общий выход АТФ из молекулы глюкозы, таким образом, составляет приблизительно, по меньшей мере, 30-31 молекулу. АТФ используется, чтобы привести в действие, прямо или косвенно, все остальные биохимические реакции в клетке. Таким образом, дополнительные приблизительно, по меньшей мере, 28 или 29 молекул АТФ, внесенные при окислительном фосфорилировании во время аэробного дыхания, являются критичными для нормального функционирования клетки. Нехватка кислорода препятствует аэробному дыханию и приведет к окончательной гибели почти всех аэробных организмов; лишь некоторые организмы, такие, как дрожжи, способны выжить с использованием или аэробного, или анаэробного дыхания.

Если клетки в организме временно лишаются кислорода, анаэробное дыхание используется до тех пор, пока кислород снова не станет доступным, или клетка умирает. Пируват, генерируемый во время гликолиза, превращается в лактат во время анаэробного дыхания. Накапливание молочной кислоты, как полагают, ответственно за усталость мышцы во время интенсивных периодов активности, когда кислород не может быть доставлен в мышечные клетки. Если кислород снова становится доступным, лактат преобразовывается назад в пируват для использования в окислительном фосфорилировании.

Генетические дефекты в белках, составляющих дыхательную цепь, приводят к тяжелым болезненным состояниям. Одно такое заболевание представляет собой атаксию Фридрейха (FRDA или FA). Атаксия Фридрейха является аутосомным рецессивным

нейродегенеративным и кардиодегенеративным нарушением, вызванным пониженными уровнями белка фратаксина. Фратаксин важен для блока железосерных кластеров в митохондриальных комплексах дыхательной цепи. Оценка распространенности FRDA в Соединенных Штатах лежит в диапазоне от 1 на 22000 – 29000 человек (см. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm) до 1 на 50000 человек (www.umc-cares.org/health_info/ADAM/Articles/001411.asp). Заболевание вызывает прогрессирующую потерю произвольной моторной координации (атаксию) и сердечные осложнения. Симптомы обычно проявляются в детстве, и заболевание прогрессивно ухудшается по мере того, как пациент становится старше; пациенты, в конечном счете, оказываются прикованными к инвалидному креслу в связи с двигательной беспомощностью.

Другим заболеванием, связанным с митохондриальной дисфункцией, является наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON). Заболевание характеризуется слепотой, которая встречается в среднем в возрасте между 27 и 34 годами (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=535000); слепота может развиться в обоих глазах одновременно или последовательно (слепота развивается в одном глазу с последующей слепотой в другом глазу в среднем в течение двух месяцев). Могут также встречаться другие симптомы, такие как сердечные заболевания и неврологические осложнения.

Другими разрушительным синдромами, вызываемыми митохондриальными дефектами, являются митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз и инсульт (MELAS). Заболевание может проявиться непосредственно у младенцев, детей или у взрослых в молодом возрасте. Инсульты, сопровождаемые рвотой и приступами, являются одним из самых серьезных симптомов; постулируется, что за смерть клетки и неврологические поражения ответственно метаболическое повреждение митохондрии в определенных областях мозга, а не нарушение кровотока, что наблюдается при ишемическом инсульте. Часто встречаются другие тяжелые осложнения, включая неврологические симптомы, а также наблюдаются повышенные уровни молочной кислоты в крови.

Другое митохондриальное заболевание представляет собой синдром Кернса-Сейра (KSS). KSS отличается триадой признаков, включающих: (1) типичное возникновение у лиц моложе 20 лет; (2) хроническая, прогрессивная, внешняя офтальмоплегия; и (3) пигментная дегенерация сетчатки. Кроме того, KSS может включать нарушения сердечной проводимости, мозжечковую атаксию и увеличение содержания белка в цереброспинальной жидкости (CSF) (например, > 100 мг/дл). Дополнительные признаки, связанные с KSS, могут включать миопатию, дистонию, эндокринные расстройства

(например, диабет, замедление роста или низкий рост и гипопаратиреоз), двустороннюю нейросенсорную глухоту, деменцию, катаракту и проксимальный почечный тубулярный ацидоз. Таким образом, KSS может поражать системы многих органов.

Четыре вышеуказанных заболевания, по-видимому, вызваны дефектами в комплексе I дыхательной цепи. Перенос электронов из комплекса I к остатку дыхательной цепи осуществляется посредством соединения кофермент Q (также известный как убихинон). Окисленный кофермент Q (CoQ^{ox} или убихинон) восстанавливается комплексом I в восстановленный кофермент Q (CoQ^{red} или убихинол). Восстановленный кофермент Q затем передает свои электроны комплексу III дыхательной цепи (минуя комплекс II), где он повторно окисляется в CoQ^{ox} (убихинон). CoQ^{ox} может затем участвовать в дальнейших циклах переноса электронов.

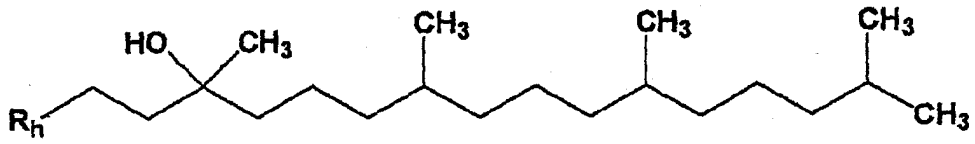
Для пациентов, страдающих данными заболеваниями, доступны очень немного видов лечения. Недавно, для лечения атаксии Фридрейха было предложено соединение идебенон. Несмотря на то, что клинический эффект идебенона является относительно слабым, осложнения митохондриальных заболеваний могут быть настолько тяжелыми, что даже малоэффективное лечение является предпочтительным по сравнению с отсутствием лечения в ходе заболевания. Для лечения митохондриальных нарушений было предложено другое соединение, MitoQ (см. опубликованную заявку на патент США № 2005/0043553); о клинических результатах для MitoQ еще не сообщали. При KSS введение кофермента Q10 (CoQ10) и витаминных добавок показало только кратковременные благоприятные воздействия в отдельных случаях.

Соответственно, существует серьезная и нереализованная потребность в эффективном лечении митохондриальных нарушений, таких как атаксия Фридрейха, наследственная оптическая невропатия Лебера, MELAS, и синдром Кернса-Сейра.

Способность регулировать биологическое производство энергии имеет применение не только для заболеваний, описанных выше. Различные другие нарушения могут привести к недостаточным уровням энергетических биомаркеров (иногда также называемых индикаторами энергетической функции), таким, как уровни АТФ. Необходимо также лечение этих нарушений для того, чтобы модулировать один или более энергетических биомаркеров для улучшения здоровья пациента. В других практических применениях может быть желательно модулировать определенные энергетические биомаркеры далеко за пределы их нормальных значений у индивидуумов, не страдающих от заболевания. Например, если индивидуум испытывает чрезвычайно напряженную нагрузку, может быть желательно поднять уровень АТФ у этого индивидуума.

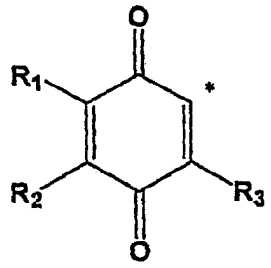
Раскрытие изобретения

В одном варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы I/III:

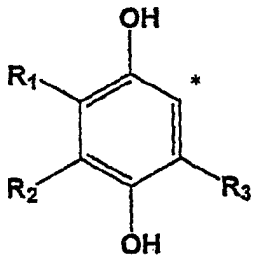


(I/III)

(I/III) где R_h выбран из группы, состоящей из:



и

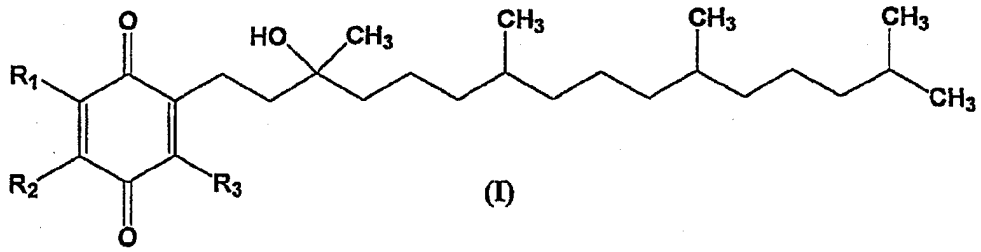


, где * указывает место присоединения R_h к остатку молекулы;

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы I/III, как описано выше.

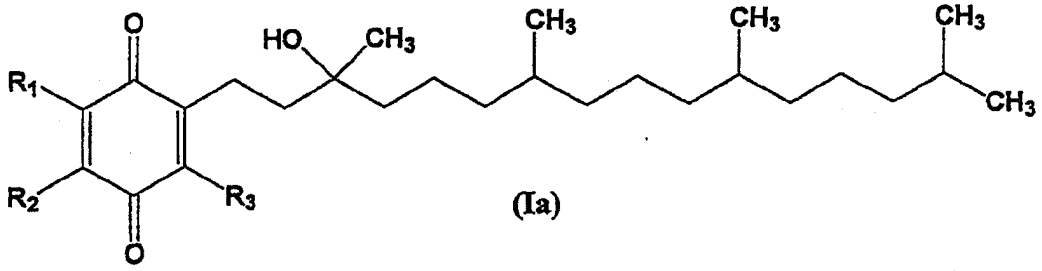
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы I:



(I)

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F,-Cl, -Br и -I с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia:



(Ia)

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из -C_1-C_4 алкила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не являются метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и их гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где R_1 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и н-бутила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

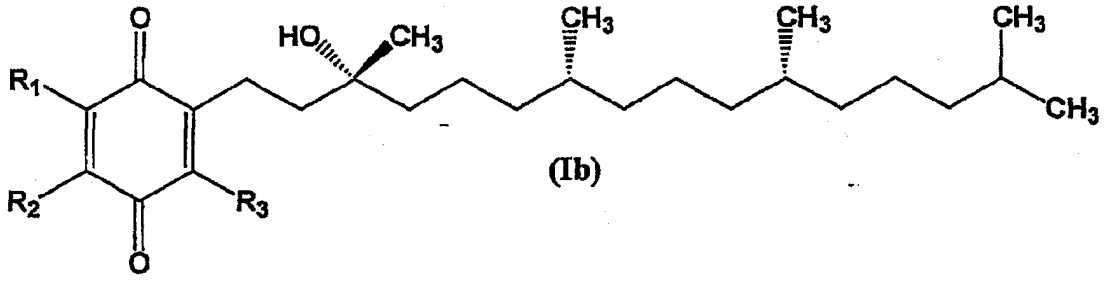
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где R_1 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила,

изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, метилциклопропила, и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где любой из R_1, R_2, и R_3 является метилом, а оставшиеся группы независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группируются к остатку молекулы, могут быть при любой локализацией на алкил фрагменты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ia, где любые два из R_1, R_2, и R_3 являются метилами, а оставшаяся группа независимо выбрана из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильная группа независимо выбрана из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Ib:



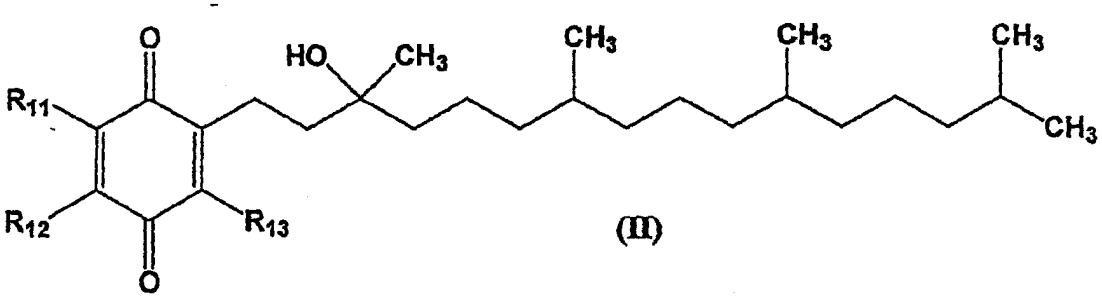
(Ib)

где R_1, R_2 и R_3 являются такими, как определено выше для формулы I, формулы Ia и всех

вариантов реализации формулы Ia.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы I, формулы Ia или формулы Ib, или вариантов реализации формулы I, формулы Ia или формулы Ib, как описано выше.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы II:



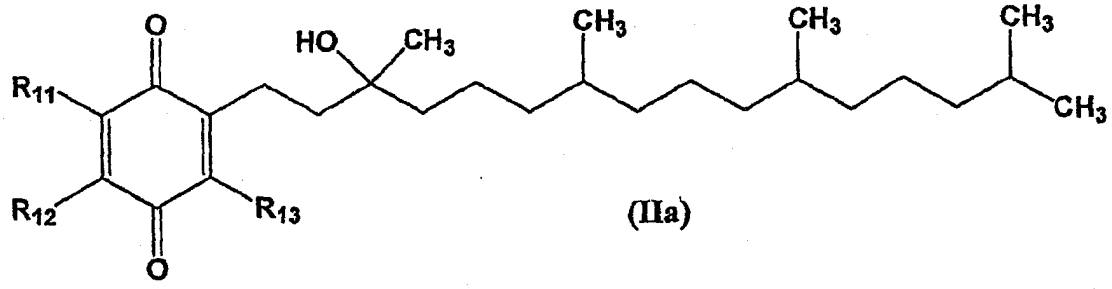
(II)

где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br, и -I с условием, что если любой из R_1, R_2 или R_3 представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилами. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или подавления митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества хинона альфа-токоферола.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или

повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IIa:



(IIa)

где R_{11} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутилен, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{11} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_{12} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{12} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_{13} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{13} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что, если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из двух других заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12}, и R_{13} не является метилом.

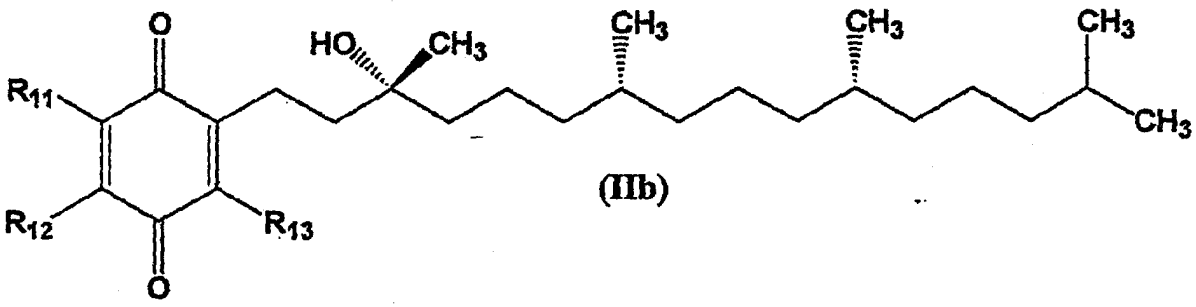
В другом варианте реализации, изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, метила, этила, н-пропила и н-бутила; с условием, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} является H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и

гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

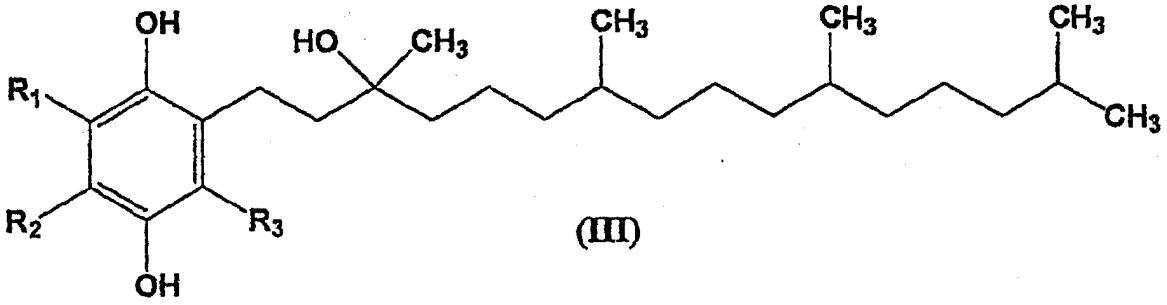
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IIb:



(IIb)

где R_{11}, R_{12} и R_{13} являются такими, как описано выше для формулы II или формулы IIa. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12}, и R_{13} не является метилом.

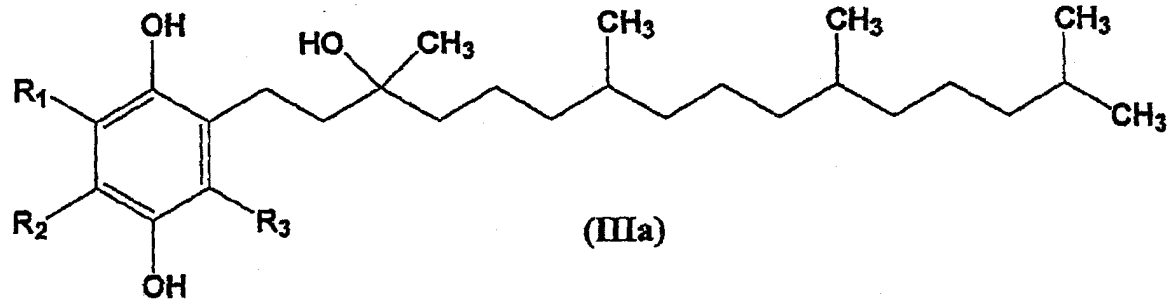
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы III:



(III)

где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2, и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa:



(IIIa)

где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила, с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2, и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где R_1 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и н-бутила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

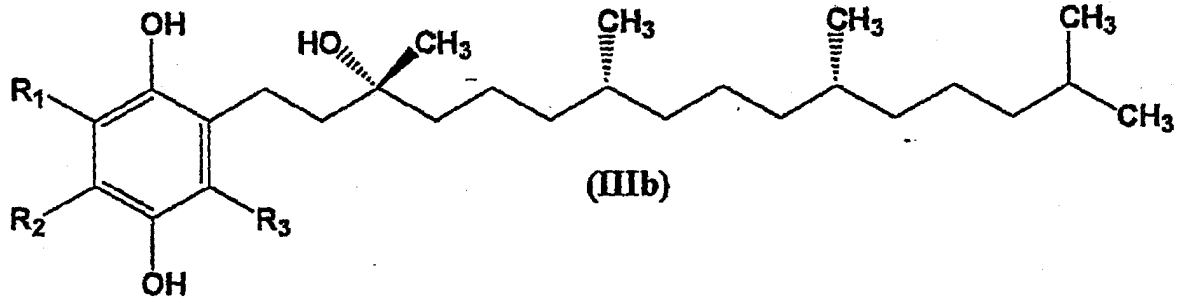
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где R_1 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, метилциклопропила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где любой из R_1, R_2, и R_3 является метилом, а оставшиеся группы независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIa, где любые два из R_1, R_2 и R_3 являются метилом, а оставшаяся группа независимо выбрана из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила,

циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы IIIb:

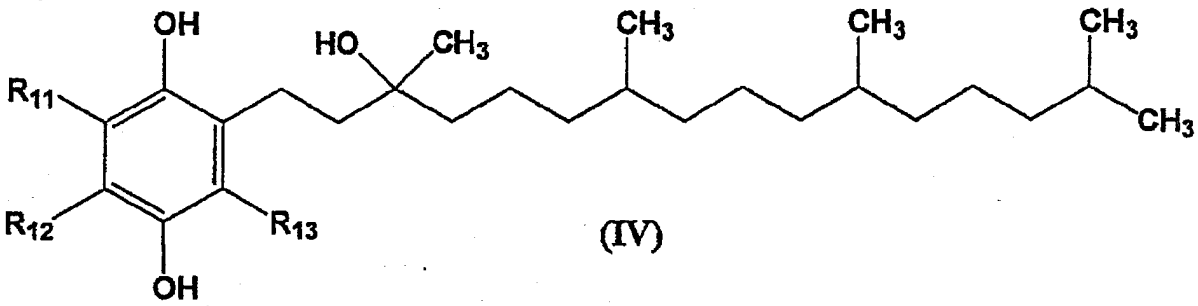


(IIIb)

где R_1, R_2 и R_3 являются такими, как определено выше для формулы III, формулы IIIa и всех вариантов реализации формулы IIIa.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы III, формулы IIIa, или формула IIIb, или вариантов реализации формулы III, формулы IIIa или формулы IIIb, как описано выше.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IV:

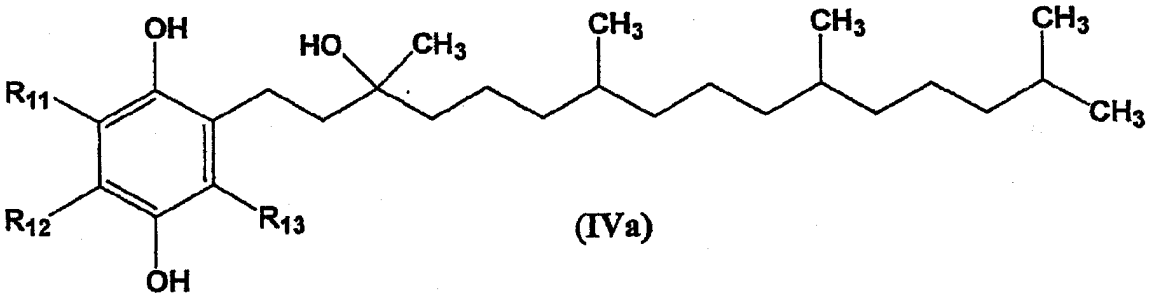


(IV)

где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I с условием, что, если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и

гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, Ri_2 и Ri_3 не является метилом.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IVa:



(IVa)

где R_{11} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{11} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_{12} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{12} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_{13} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{13} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом.

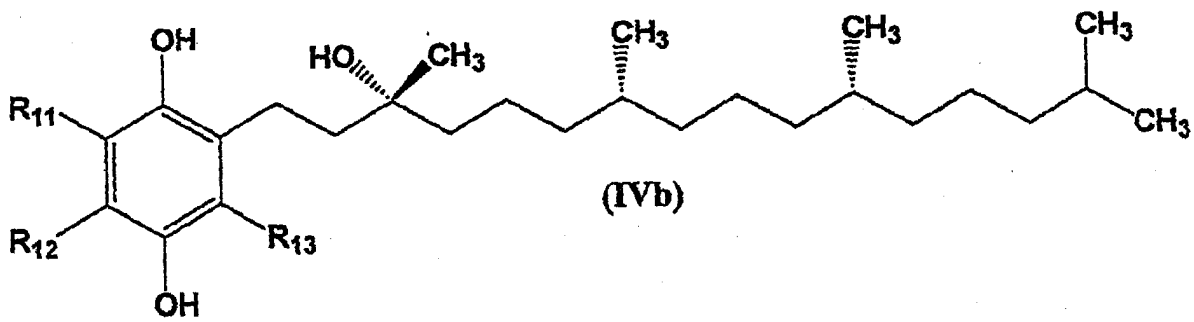
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализация одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более

соединений формулы IVa, где R_{11}, R_{12}, и R_{13} независимо выбраны из H, метила, этила, н-пропила и н-бутила; с условием, что если любой из R_{11}, R_{12}, или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IVa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ переработки или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализация одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IVa, где R_{11}, R_{12}, и R_{33} независимо выбраны из -C_1-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

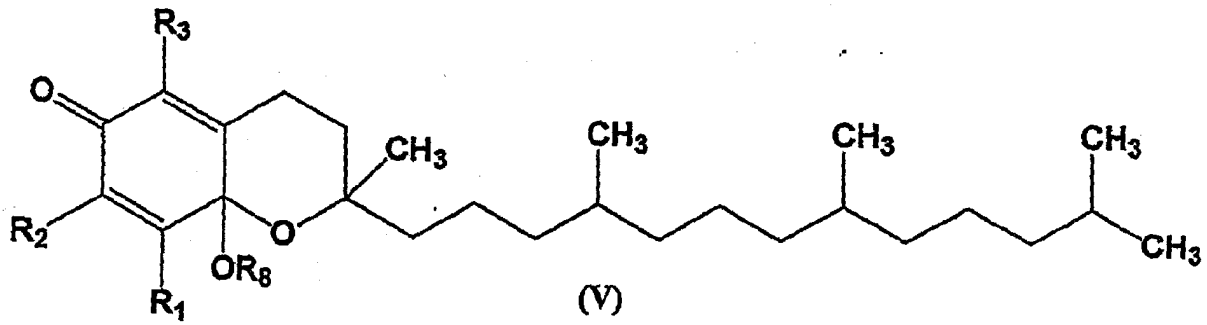
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы IVb:



где R_{11}, R_{12} и R_{13} как описано выше для формулы IV или формулы IVa. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. В другом варианте реализации, по

меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом.

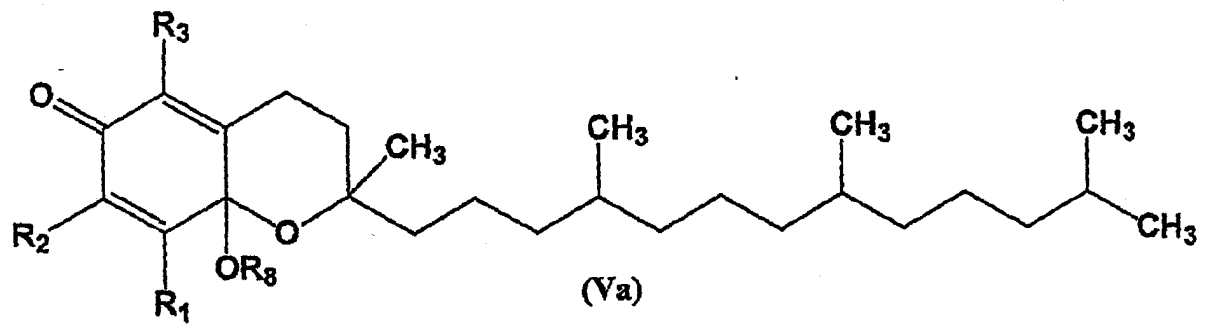
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы V:



(V)

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, - Br и -I с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; R_8 независимо выбран из H и -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного -OR_9 или -$N(R_9)_2$, где каждый R_9 независимо выбран из H и -C_1-C_6 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В другом варианте реализации R_8 независимо выбран из H и -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного -OR_9.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va:



(Va)

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из –C_1-C_4 алкила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; R_8 независимо выбран из H и –C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного -OR_9 или -$N(R_9)_2$, где каждый R_9 независимо выбран из H и –C_1-C_6 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В другом варианте реализации R_8 независимо выбран из H и –C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного -OR_9.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к

остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2, и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и н-бутила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из метила, этила н-пропила и н-бутила с условием, что если все R_1, R_2 и R_3 представляют собой метил, то R_8 является C_5 алкилом или C_6 алкилом необязательно замещенным $-OR_9$ или $-N(R_9)_2$; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В другом варианте реализации R_8 независимо выбран из C_5 алкила или C_6 алкила, необязательно замещенного $-OR_9$.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где R_1 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента;

и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где любой из R_1, R_2 и R_3 является метилом, а оставшиеся группы независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

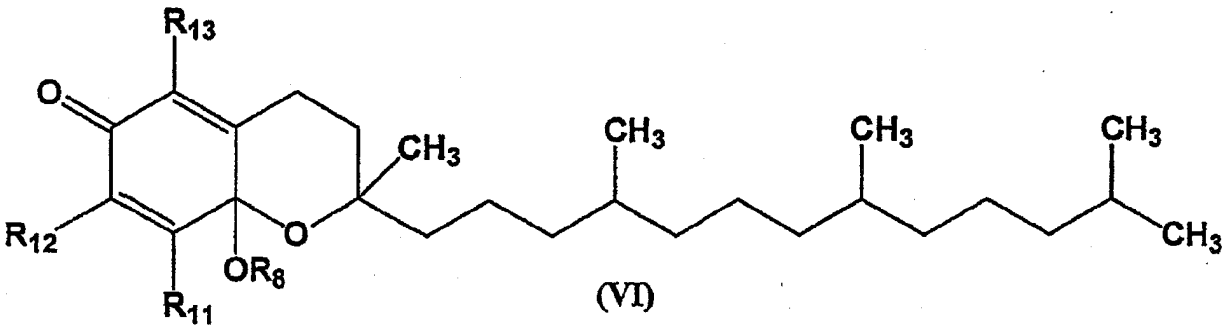
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Va, где любые два из R_1, R_2 и R_3 являются метилом, а оставшаяся группа независимо выбрана из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы Vb:

где R_1, R_2, R_3 и R_8 как определено выше для формулы V, формулы Va и всех вариантов реализации формулы Va.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы V, формулы Va или формулы Vb, или любого из вариантов реализации формулы V, формулы Va или формулы Vb, как описано выше.

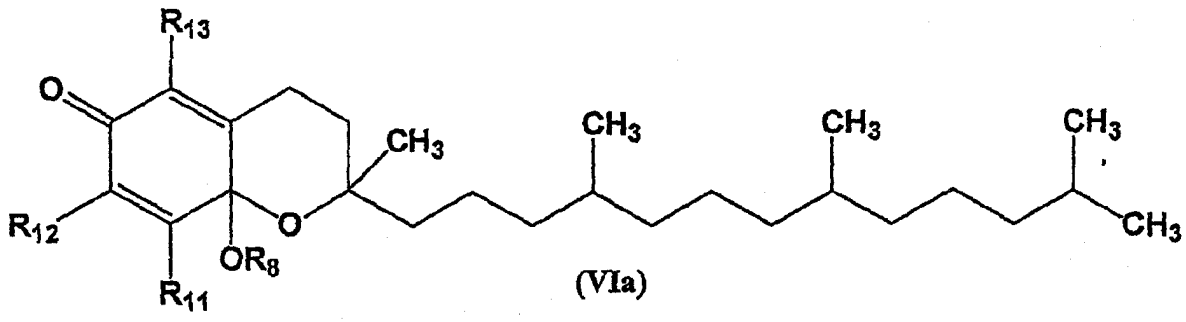
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы VI:



(VI)

где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I; R_9 независимо выбран из H и -C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного -OR_9 или -$N(R_9)_2$, где каждый R_9 независимо выбран из H и -C_1-C_6 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом. В другом варианте реализации R_8 независимо выбран из H и –C_1-C_6 алкила необязательно замещенного -OR_9. В другом варианте реализации добавляется условие, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы Via:



(VIa)

где R_{11} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{11} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_{12} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила,

циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{12} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_{13} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{13} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; R_8 независимо выбран из H и $-C_1$-C_6 алкила, необязательно замещенного $-OR_9$ или $-N(R_9)_2$, где каждый R_9 независимо выбран из H и $-C_1$-C_6 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом. В другом варианте реализации R_8 независимо выбран из H и $-C_1$-C_6 алкила, необязательно замещенного $-OR_9$. В другом варианте реализации добавляется условие, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом.

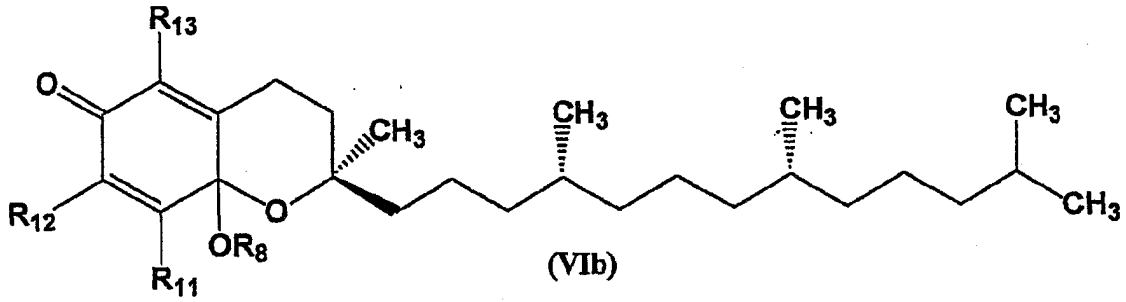
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы VIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, метила, этила, н-пропила и н-бутила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров, путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы VIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более

соединений формулы VIa, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

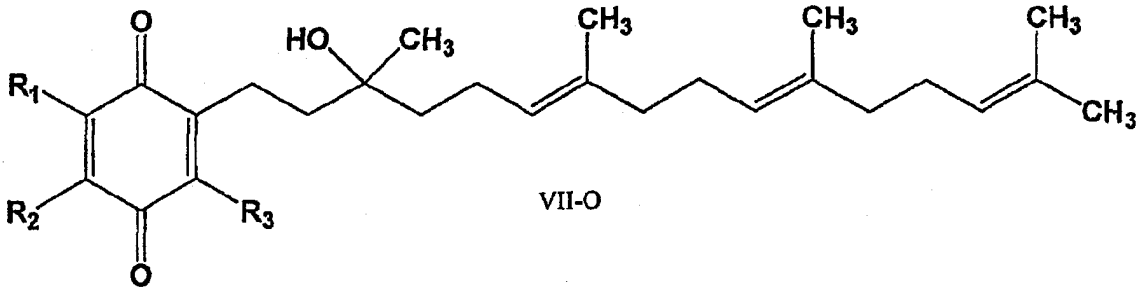
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы VIb:



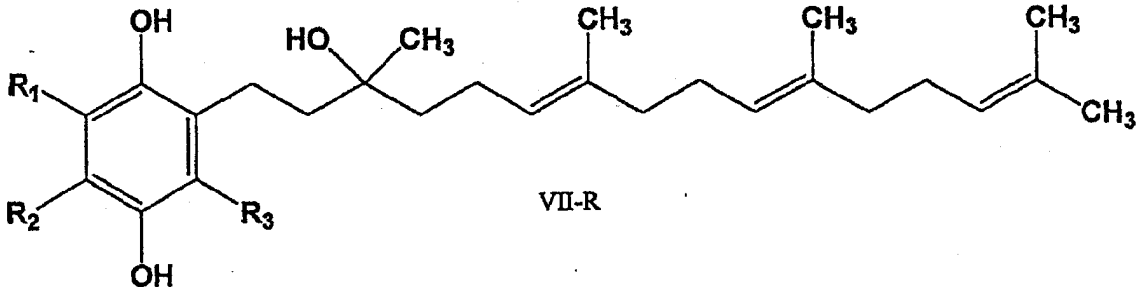
(VIb)

где R_{11}, R_{12} и R_{13} как описано выше для формулы VI или формулы VIa. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом.

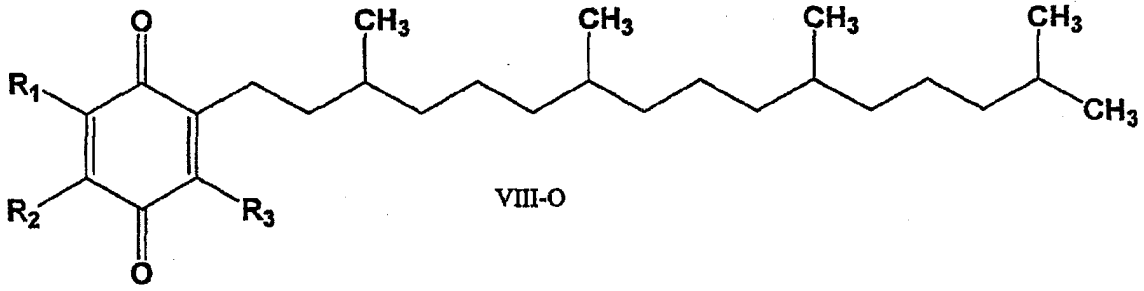
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R:



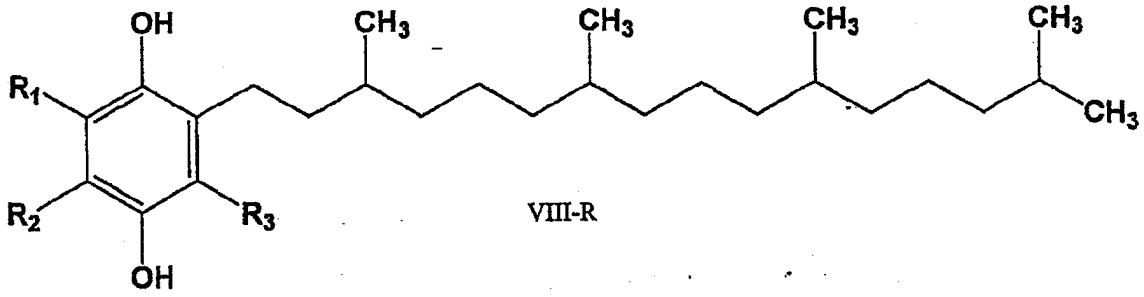
VII-O



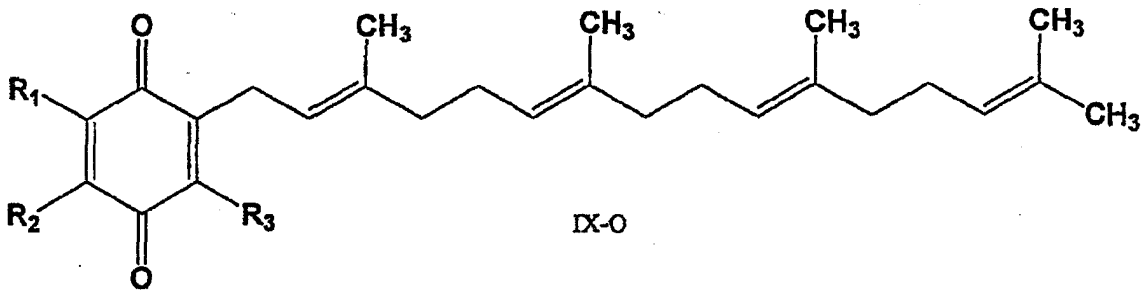
VII-R



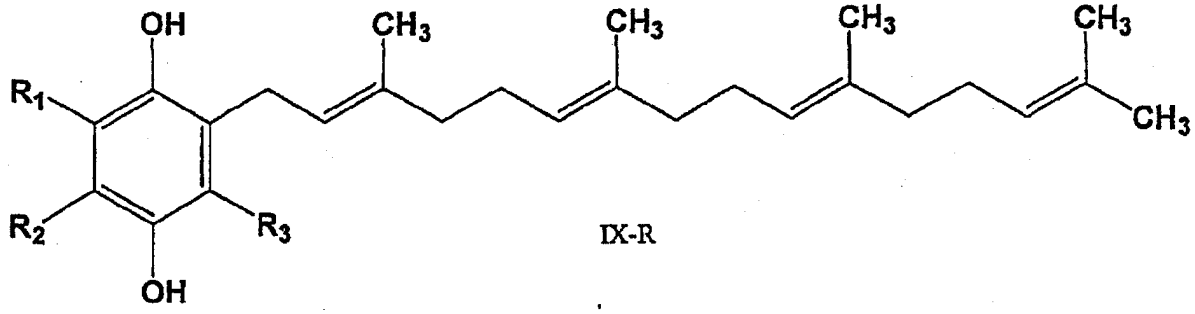
VIII-O



VIII-R



IX-O



IX-R

где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где R_1 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и н-бутила, с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где R_1, R_2, и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-

O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из C_2-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

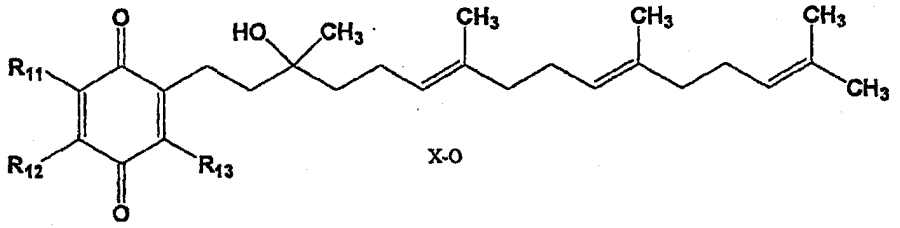
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где R_1 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_1 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_2 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_2 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбран из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_3 к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где любой из R_1, R_2 и R_3 является метилом, а оставшиеся группы независимо выбраны из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы могут быть в любом месте алкильного фрагмента.

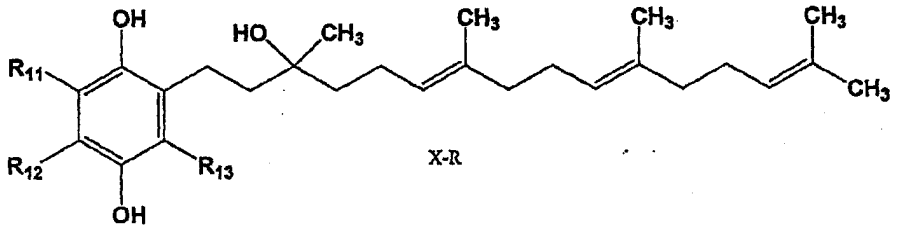
В другом варианте реализации изобретение охватывает соединения формулы VII-O, формулы VII-R, формулы VIII-O, формулы VIII-R, формулы IX-O или формулы IX-R, где любые два из R_1, R_2 и R_3 являются метилом, а оставшаяся группа независимо выбрана из C_2-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. C_2-C_4 Алкильные группы независимо выбраны из этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения C_2-C_4 алкильной группы к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических

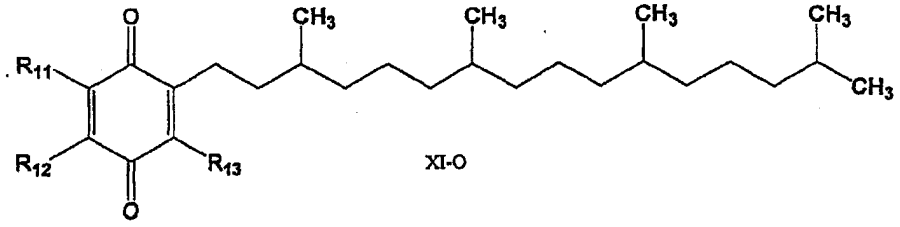
биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формулы X-R, формулы XI-O, формулы XI-R, формулы XII-O или формулы XII-R:



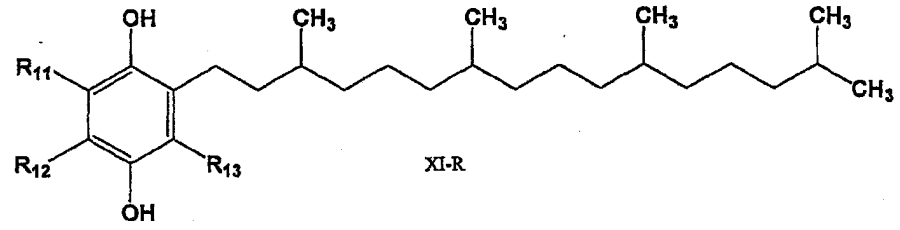
X-O



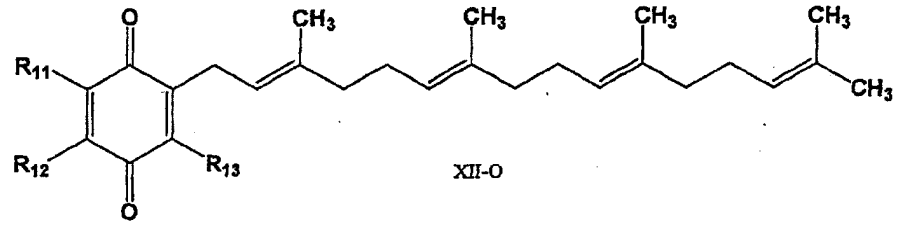
X-R



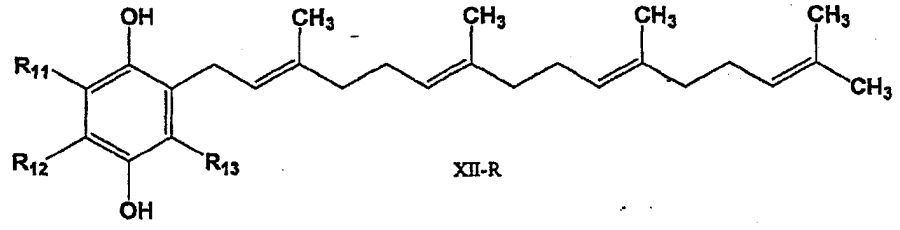
XI-O



XI-R



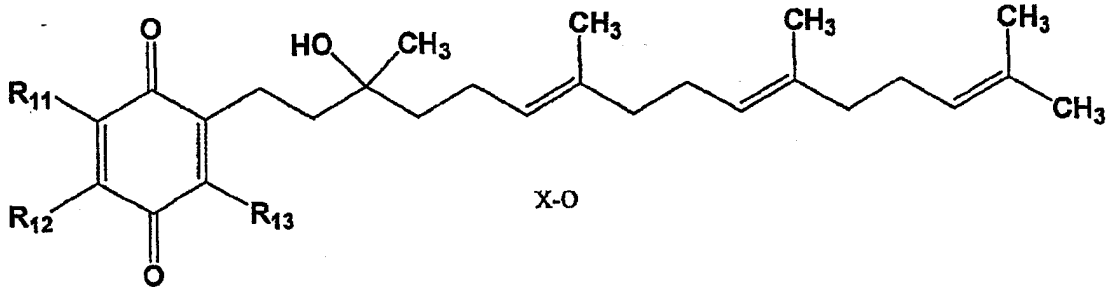
XII-O



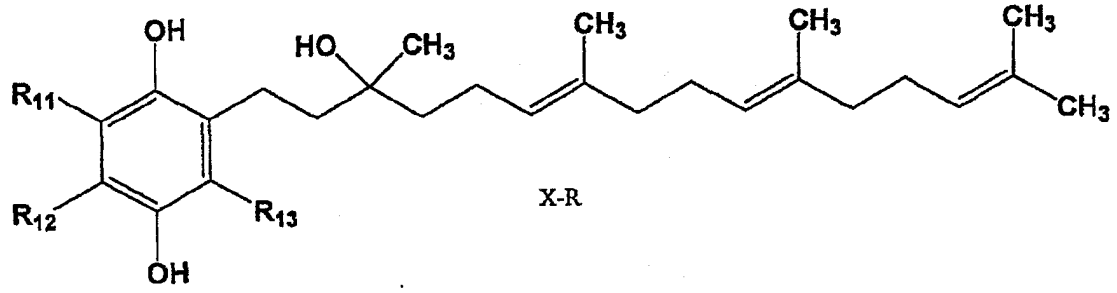
XII-R

где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, - Br и -I с условием, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12} и R_{13} не является метилом.

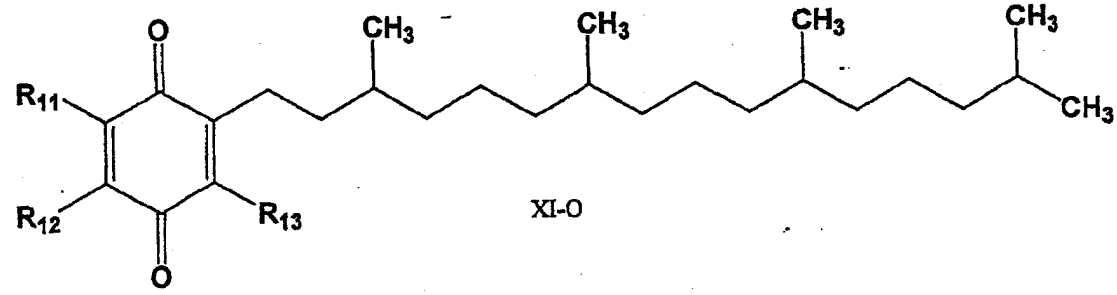
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формулы X-R, формулы XI-O, формулы XI-R, формулы XII-O или формулы XII-R:



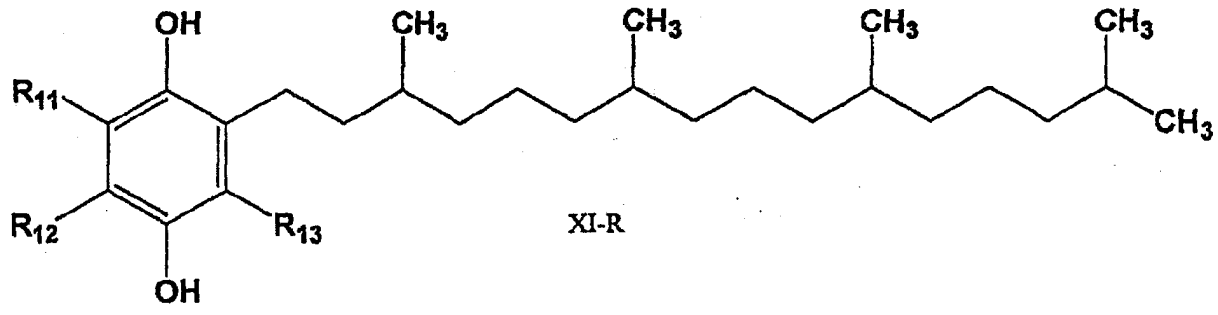
X-O



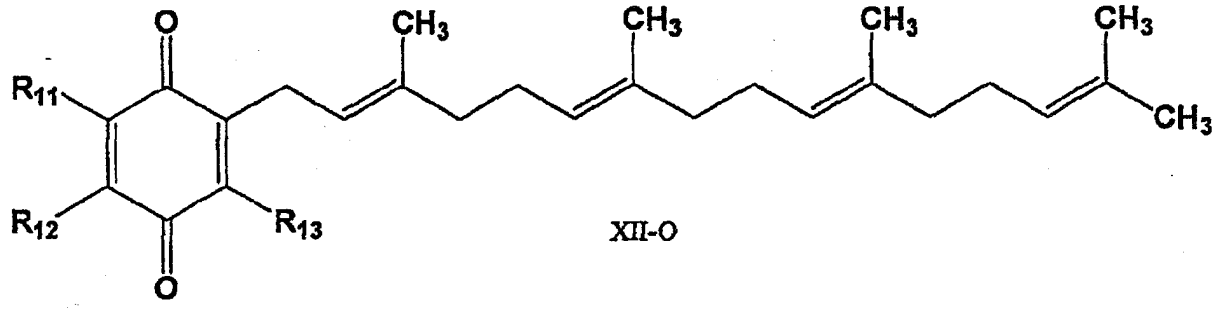
X-R



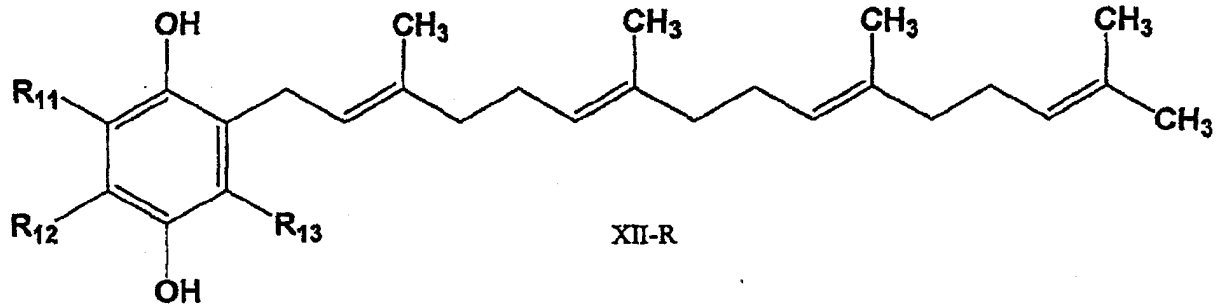
XI-O



XI-R



XII-O



XII-R

где R_{11} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{11} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; где R_{12} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{12} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; и где R_{13} независимо выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где место присоединения R_{13} к остатку молекулы может быть в любом месте алкильного фрагмента; с условием, что если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то, по меньшей мере, один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. В одном варианте реализации все R_{11}, R_{12}, и R_{13}

представляют собой метил. В другом варианте реализации, по меньшей мере, один из R_{11}, R_{12}, и R_{13} не является метилом.

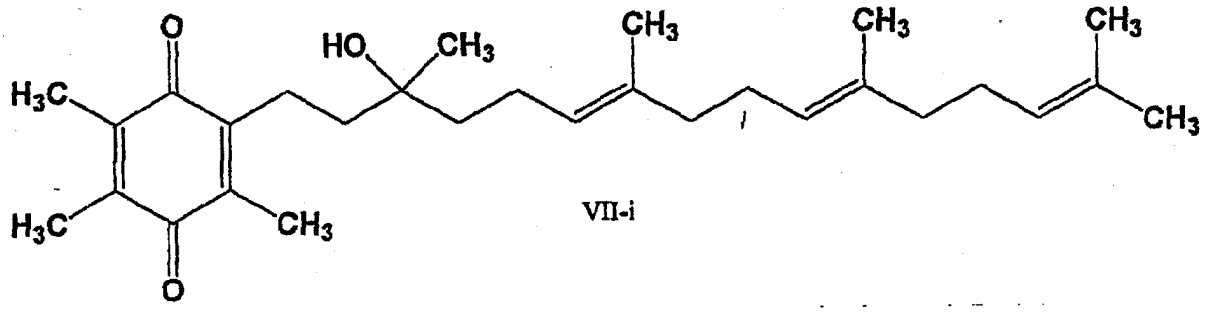
В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формула X-R, формулы XI-O, формулы XII-R, формулы XII-O или формулы XII-R, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из метила, этила, н-пропила и н-бутила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формулы X-R, формулы XI-O, формулы XI-R, формулы XII-O или формулы XII-R, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $–C_1$-C_4 алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышения одного или более энергетических биомаркеров путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формула X-R, формулы XI-O, формулы XII-R, формулы XII-O или формулы XII-R, где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из $-C_1$-C_4 н-алкила; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты.

В другом варианте реализации изобретение охватывает способ лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализация одного или более энергетических биомаркеров, или повышения одного или более энергетических биомаркеров, путем введения терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формул VII-i, VIII-i, или IX-i, и все их соли, стереоизомеры, смеси

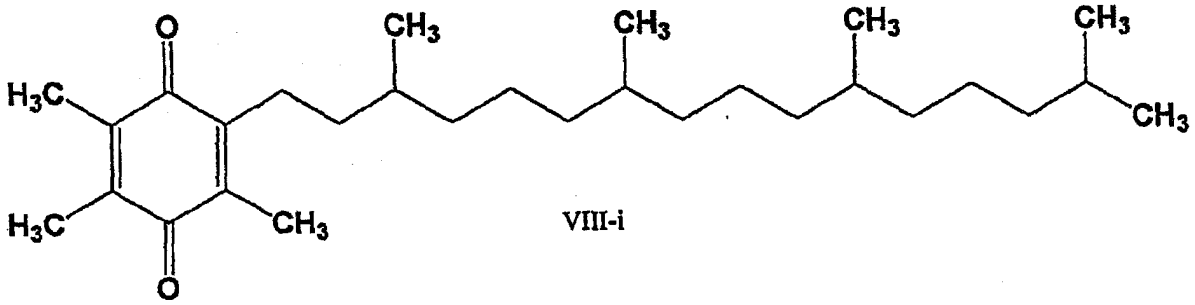
стереоизомеров, пролекарства, метаболиты, сольваты и гидраты. Соединение VII-i представляет собой:



VII-i

,

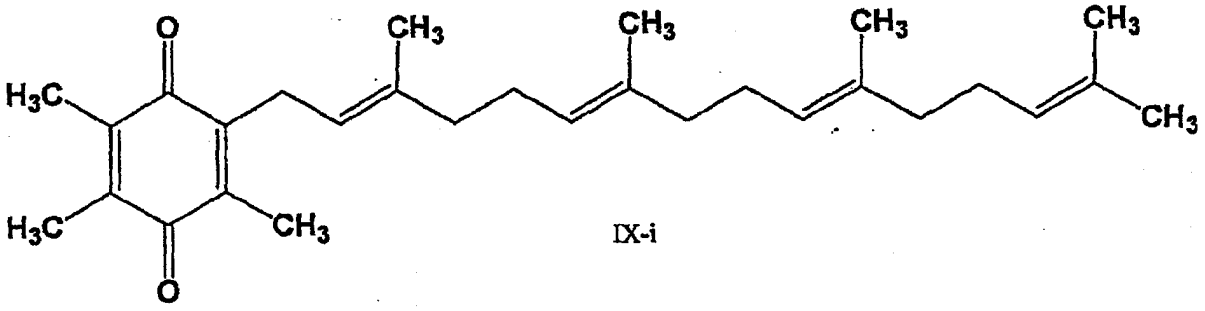
которое является α-токотриенолхиноном (альтернативное наименование 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-6,10,14-гексадекатриенил)-3,5,6-триметил-2,5-циклогексадиен-1,4-дион или 2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-6,10,14-гексадекатриенил)-3,5,6-триметил-пара-бензохинон, регистрационный номер CAS 14101-66-7). Соединение VIII-i представляет собой:



VIII-i

,

которое является 2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметилгексадецил)-2,5-циклогексадиен-1,4-дионом (альтернативное наименование 6-(3,7,11,15-тетраметилцетил)-пара-псевдокумохинон, регистрационный номер CAS 75917-94-1). Соединение IX-i представляет собой:



IX-i

,

которое является 2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-2,6,10,14-гексадекатриенил)-2,5-циклогексадиен-1,4-дионом (альтернативное наименование триметил(3,7,11,15-тетраметил-2,6,10,14-гексадекатриенил)-пара-бензохинон, регистрационный номер CAS 65647-38-3).

В других вариантах реализации, включающем любой из предшествующих

вариантов реализации, митохондриальное нарушение выбирается из группы, состоящей из наследственных митохондриальных заболеваний; миоклонической эпилепсии с разрывом красных мышечных волокон (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, молочнокислого ацидоза, инсульта (MELAS); наследственной оптической невропатии Лебера (LHON); заболевания Ли; синдрома Кернса-Сейра (KSS); атаксии Фридрейха (FA); других миопатий; кардиомиопатии; энцефаломиопатии; почечного тубулярного ацидоза; нейродегенеративных заболеваний; болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; бокового амиотрофического склероза (ALS); мотонейронных заболеваний; других неврологических заболеваний; эпилепсии; генетических заболеваний; заболевания Гентингтона; расстройств настроения; шизофрении; биполярных расстройств; заболеваний, связанных с возрастом; дистрофии желтого пятна; диабета и рака.

В другом варианте реализации, включающем любой из предшествующих вариантов реализации, митохондриальное нарушение выбрано из группы, состоящей из наследственных митохондриальных заболеваний; миоклонической эпилепсии с разрывом красных мышечных волокон (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, молочнокислого ацидоза, инсульта (MELAS); наследственной оптической невропатии Лебера (LHON); заболевания Ли; синдрома Кернса-Сейра (KSS) и атаксии Фридрейха (FA).

В другом варианте реализации изобретения, включающем любой из предшествующих вариантов реализации, митохондриальное нарушение представляет собой атаксию Фридрейха (FRDA). В другом варианте реализации изобретения митохондриальное нарушение представляет собой наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON). В другом варианте реализации изобретения митохондриальное нарушение представляет собой митохондриальную миопатию, энцефалопатию, молочнокислый ацидоз, инсульт (MELAS). В другом варианте реализации изобретения митохондриальное нарушение представляет собой синдром Кернса-Сейра (KSS). В другом варианте реализации изобретения митохондриальное нарушение представляет собой миоклоническую эпилепсию с разрывом красных мышечных волокон (MERRF). В другом варианте реализации изобретения митохондриальное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона.

В другом варианте реализации изобретения, включающем любой из предшествующих вариантов реализации, соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациентам, страдающим от митохондриального нарушения, для модуляции одного или более различных энергетических биомаркеров, включая, но, не ограничиваясь, уровни молочной кислоты (лактата) или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости,

или в церебровентрикулярной жидкости; уровни пировиноградной кислоты (пирувата) или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, или в церебровентрикулярной жидкости; отношения лактат/пируват или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, или в церебровентрикулярной жидкости; уровни фосфокреатина, уровни NADH (NADH + H^+) или NADPH (NADPH + H^+); NAD или уровни NADP; уровни АТФ; уровни восстановленного кофермента Q (CoQ^{red}); уровни окисленного кофермента Q (CoQ^{ox}); уровни общего кофермента Q (CoQ^{tot}); уровни окисленного цитохрома С; уровни восстановленного цитохрома С; отношение окисленный цитохром С/восстановленный цитохром С; уровни ацетоацетата; уровни бета-гидроксибутирата; отношение ацетоацетат/бета-гидроксибутират; уровни 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG); уровни соединений активного кислорода; потребление кислорода (VO2), образование углекислого газа (VCO2), дыхательный коэффициент (VCO2/VO2), и модуляции отсутствия выносливости при физической нагрузке (или наоборот, модуляции выносливости при физической нагрузке), и модуляции анаэробного порога. Энергетические биомаркеры могут измеряться в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, церебровентрикулярной жидкости, артериальной крови, венозной крови или любой другой жидкости организма, газе тела, или другом биологическом образце, применимом для такого измерения. В одном варианте реализации уровни модулируются до значения в пределах примерно 2 стандартных отклонения от значения для здорового пациента. В другом варианте реализации уровни модулируются в пределах примерно 1 стандартное отклонение от значения для здорового пациента. В другом варианте реализации уровни у пациента изменяются, по меньшей мере, примерно на 10% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 20% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 30% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 40% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 50% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 75% выше или ниже уровня у пациента до модуляции. В другом варианте реализации уровни изменяются, по меньшей мере, примерно на 100% выше или, по меньшей мере, примерно на 90% ниже уровня у пациента до модуляции.

В другом варианте реализации, включающем любой из предшествующих вариантов реализации, испытуемый или испытуемые, на которых применяется способ

лечения или супрессии митохондриального нарушения, модуляции одного или более энергетических биомаркеров, нормализации одного или более энергетических биомаркеров или повышение одного или более энергетических биомаркеров, выбираются из группы, состоящей из испытуемых, подвергающихся интенсивной или длительной физической нагрузке; испытуемых с хроническими энергетическими проблемами; испытуемых с хроническими дыхательными проблемами; беременных самок; беременных самок в родах; новорожденных; недоношенных новорожденных; испытуемых, подвергнутых воздействию экстремального окружения; испытуемых, подвергнутых воздействию горячего окружения; испытуемых, подвергнутых воздействию холодного окружения; испытуемых, подвергнутых воздействию среды с содержанием кислорода ниже среднего; испытуемых, подвергнутых воздействию среды с более высоким, чем среднее значение содержанием углекислого газа; испытуемых, подвергнутых воздействию среды с более высокими, чем среднее значение, уровнями загрязнения воздуха; путешествующих на авиалинии; стюардесс; испытуемых на повышенных высотах; испытуемых, живущих в городах с качеством воздуха ниже среднего; испытуемых, работающих в замкнутой среде, где качество воздуха снижено; испытуемых с заболеваниями легких; испытуемых со средней емкостью легких ниже средней; больных туберкулезом; больных раком легкого; больных эмфиземой; больных муковисцидозом; испытуемых, выздоравливающих после операции; выздоравливающих испытуемых; пожилых испытуемых; пожилых испытуемых, испытывающих снижение энергии; испытуемых, страдающих от хронической усталости; испытуемых, страдающих от синдрома хронической усталости; испытуемых, получивших острую травму; испытуемых в состоянии шока; испытуемых, требующих срочного введения кислорода; испытуемых, требующих хронического введения кислорода; или других испытуемых с острыми, хроническими или продолжающимися энергетическими потребностями, которым может быть полезно повышение энергетических биомаркеров.

В другом варианте реализации изобретение охватывает одно или более соединений формулы I, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R в комбинации с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, носителем или средством доставки.

В другом варианте реализации изобретение охватывает применение одного или более соединений формулы I, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R в терапии. В другом варианте реализации изобретение охватывает применение одного или

более соединений формулы I, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R в терапии митохондриальной болезни. В другом варианте реализации изобретение охватывает применение одного или более соединений формулы I, Ia, Ib, IIa, lIb, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R в производстве лекарственного препарата для применения в терапии митохондриальной болезни.

Для всех соединений и способов, описанных выше, форма хинона может также использоваться в ее восстановленной форме (гидрохинон), если желательно. Аналогично, форма гидрохинона может также использоваться в ее окисленной форме (хинон), если желательно.

Осуществление изобретения

Изобретение охватывает соединения, применимые в лечении или супрессии митохондриальных нарушений, и способы использования таких соединений для модуляции энергетических биомаркеров. Окислительно-восстановительно активная терапия для лечения или супрессии митохондриальных болезней и связанных аспектов изобретения описывается более подробно в настоящем документе.

Под "испытуемым", "индивидуумом" или "пациентом" понимают индивидуальный организм, предпочтительно позвоночный, более предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человек.

"Лечение" заболевания соединениями и способами, обсуждаемыми в настоящем документе, определяется как применение одного или более соединений, обсуждаемых в настоящем документе, с или без дополнительных терапевтических средств для уменьшения или прекращения или заболевания, или одного или более симптомов заболевания, или для замедления прогрессирования заболевания или одного или более симптомов заболевания, или уменьшения серьезности заболевания или одного или более симптомов заболевания. "Супрессия" заболевания соединениями и способами, обсуждаемыми в настоящем документе, определяется как применение одного или более соединений, обсуждаемых в настоящем документе, с или без дополнительных терапевтических средств для супрессии клинического проявления заболевания или супрессии проявления неблагоприятных симптомов заболевания. Различие между лечением и супрессией заключается в том, что лечение проводится после того, как у пациента проявляются неблагоприятные симптомы заболевания, в то время как супрессия проводится до того, как у пациента проявляются неблагоприятные симптомы заболевания.

Супрессия может быть частичной, практически полной или полной. Поскольку многие из митохондриальных нарушений являются наследственными, для идентификации пациентов с опасностью заболевания может использоваться генетический скрининг. Затем соединения и способы изобретения могут вводиться бессимптомным пациентам из-за опасности развития клинических симптомов заболевания для подавления проявления любых неблагоприятных симптомов. "Терапевтическое применение" соединений, обсуждаемых в настоящем документе, определяется как использование одно или более соединений, обсуждаемых в настоящем документе, для лечения или супрессии заболеваний, как определено выше. "Эффективное количество" соединения является количеством соединения, достаточного для модуляции, нормализации или повышения одного или более энергетических биомаркеров (термины модуляция, нормализация и усиление определены ниже). "Терапевтически эффективное количество" соединения является количеством соединения, которого при введении пациенту достаточно для уменьшения или устранения или заболевания, или одного или более симптомов заболевания, или замедления прогрессирования заболевания или одного или более симптомов заболевания, или уменьшения серьезности заболевания или одного или более симптомов заболевания, или подавления клинического проявления заболевания, или подавления проявления неблагоприятных симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество может вводиться однократно или за несколько приемов. "Эффективное количество" соединения включает как терапевтически эффективное количество, так и количество, достаточное для модуляции, нормализации или повышения одного или более энергетических биомаркеров у пациента.

"Модуляция", или "модулировать" энергетический биомаркер означает изменение уровня энергетического биомаркера до желательного значения, или изменение уровня энергетического биомаркера в желательном направлении (например, увеличение или уменьшение). Модуляция может включать, но не ограничивается, нормализацию и увеличение, как определено ниже.

"Нормализация", или "нормализовать" энергетический биомаркер определяется как изменение уровня энергетического биомаркера от патологического значения до нормального значения, где нормальное значение энергетического биомаркера может быть 1) уровнем энергетического биомаркера у здорового человека или пациента, или 2) уровнем энергетического биомаркера, облегчающим один или более нежелательных симптомов у человека или пациента. Таким образом, подвергать нормализации энергетический биомаркер, который понижен в состоянии заболевания, означает увеличить уровень энергетического биомаркера до нормального (здорового) значения или

до значения, которое облегчает нежелательный симптом; нормализовать энергетический биомаркер, который повышен в состоянии заболевания, означает уменьшить уровень энергетического биомаркера до нормального (здорового) значения или до значения, которое облегчает нежелательный симптом.

"Повышение", или "повышать" энергетические биомаркеры означает преднамеренное изменение уровня одного или более энергетических биомаркеров от или нормального значения, или значения перед повышением для достижения полезного или желательного эффекта. Например, в ситуации, где пациент испытывает значительные энергетические потребности, может быть желательно повысить уровень АТФ у этого пациента до уровня выше нормального уровня АТФ для этого пациента. Повышение может также иметь благоприятное воздействие для пациента, страдающего от заболевания или патологии, такой как митохондриальное заболевание, при котором нормализация энергетического биомаркера не позволяет достигнуть оптимального результата для пациента; в таких случаях повышение одного или более энергетических биомаркеров может быть полезным, например, для такого пациента могут быть полезными уровень АТФ выше нормального, или уровень молочной кислоты (лактата) ниже нормального.

Под модуляцией, нормализацией или повышением энергетического биомаркера Кофермента Q подразумевается корректировка, нормализация или повышение варианта или вариантов Кофермента Q, который является преобладающим у интересующей особи. Например, вариантом Кофермента Q, который преобладает у человека, является Кофермент Q10. Если у особи или пациента есть более одного варианта Кофермента Q, присутствующих в значительном количестве (то есть, присутствующих в количестве, которое при модуляции, нормализации или увеличении может иметь благоприятное воздействие для особи или пациента), корректировка, нормализация или повышение Кофермента Q может относиться к модуляции, нормализации или повышению любых вариантов Кофермента Q, присутствующих у особи или пациента.

Несмотря на то, что соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться и использоваться в виде нейтральных соединений (не солей), данное описание предназначено для того, чтобы охватить все соли соединений, описанных в настоящем документе, а также способы использования таких солей соединений. В одном варианте реализации соли соединений включают фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, которые можно вводить в качестве лекарственных средств или фармацевтических препаратов людям и/или животным и которые при введении сохраняют, по меньшей мере, часть биологической активности свободного соединения (нейтрального соединения, или соединения, не

являющегося солью). Желательная соль основного соединения может быть приготовлена способами, известными специалистам в данной технологии, путем обработки соединения кислотой. Примеры неорганических кислот включают, но не ограничиваются, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, сульфокислоты и салициловую кислоту. Соли основных соединений с аминокислотами, такими как соли аспартата и соли глутамата, также могут быть приготовлены. Желательная соль кислого соединения может быть приготовлена способами, известными специалистам, путем обработки соединения основанием. Примеры неорганических солей кислотных соединений включают, но не ограничиваются, соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как соли натрия, соли калия, соли магния и соли кальция; соли аммония и соли алюминия. Примеры органических солей кислотных соединений включают, но не ограничиваются, новокаин, дибензиламин, N-этилпиперидин, N,N'-дибензилэтилендиамин и соли триэтиламина. Соли кислых соединений с аминокислотами, как например, соли лизина, также могут быть приготовлены.

Изобретение также включает все стереоизомеры соединений, включая диастереомеры и энантиомеры. Изобретение также включает смеси стереоизомеров в любом соотношении, включая, но не ограничиваясь, рацемические смеси. Если в структуре стереохимия явно не обозначена, структура предназначена для того, чтобы охватить все возможные стереоизомеры изображенного соединения. Если стереохимия явно указана для одной части или частей молекулы, но не для другой части или частей молекулы, структура предназначена для того, чтобы охватить все возможные стереоизомеры для части или частей, для которых стереохимия явно не обозначена.

Соединения могут вводиться в форме пролекарства. Пролекарства - производные соединений, которые самостоятельно относительно неактивны, но которые превращаются в активное соединение при введении пациенту, для которого они используются, химическим или биологическим процессом in vivo, таким как ферментативное превращение. Пригодные составы пролекарства включают, но не ограничиваются, пептидные конъюгаты соединений изобретения и сложные эфиры соединений изобретения. Дальнейшее обсуждение пригодных пролекарств представлено в H. Bundgaard, Design of Prodrugs, New York: Elsevier, 1985; в R. Silverman, The Organic

Chemistry of Drug Design и Drug Action, Boston: Elsevier, 2004; в R.L. Juliano (ed.), Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507), New York: New York Academy of Sciences, 1987; и в E.B. Roche (ed.), Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs (Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, November 1976 national meeting, Orlando, Florida), Washington : The Academy, 1977.

Различные соединения изобретения, особенно соединения V, Va, Vb, VI, VIa и VIb, а также различные варианты их реализации, могут вводиться или как терапевтические средства сами по себе, или как пролекарства, которые преобразуются в другие терапевтически эффективные или эффективные вещества в организме.

Метаболиты соединений также охватываются в соответствии с изобретением. Однако, метаболиты веществ, которые у испытуемых образуются естественным путем, такие, как метаболиты хинона альфа-токоферола, исключаются из заявленных соединений изобретения.

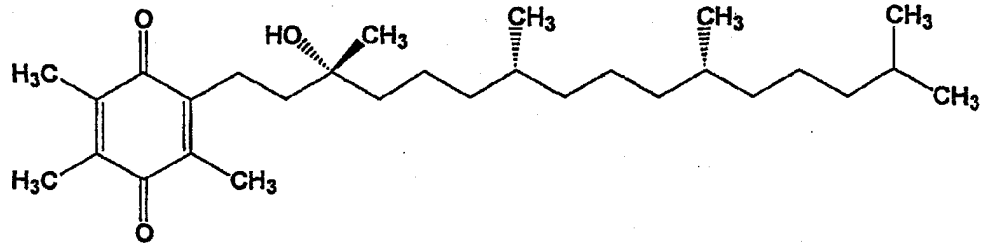
"C_1-C_4 алкил", как предполагается, охватывает метил (Me), этил (Et), пропил (Pr), н-пропил (nPr), изопропил (iPr), бутил (Bu), н-бутил (nBu), изобутил (iBu), втор-бутил (sBu), трет-бутил (tBu), циклопропил (cyclPr), циклобутил (cyclBu), метилциклопропил (cyclPr-Me) и метилциклопропан (Me-cyclPr), где C_1-C_4алкильная группа может присоединяться через любую валентность C_1-C_4 алкильной группы.

Заместители "галогенный" или "гало" обозначают фтор (-F), хлор (-Cl), бром (-бром) и йод (-I).

"C_1-C_4Галоалкил", как предполагается, охватывает любой C_1-C_4алкильный заместитель, имеющий, по меньшей мере, один галогенный заместитель; галоген может присоединяться через любую валентность C_1-C_4алкильной группы. Одна подгруппа C_1-C_4 галоалкила представляет собой $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$ и $-CI_3$. Другая подгруппа C_1-C_4 галоалкила представляет собой подгруппу точно с одним галогенным заместителем. Другая подгруппа C_1-C_4галоалкила представляет собой подгруппу C_1-C_4 пергалоалкила; то есть, C_1-C_4 алкил, в котором все доступные валентности замещены галогенами. Другая подгруппа C_1-C_4 галоалкила представляет собой подгруппу C_1-C_4 перфтороалкила; то есть, C_1-C_4 алкил, в котором все доступные валентности замещены фтором. Другая подгруппа галоалкила C_1-C_4 представляет собой подгруппу C_1-C_4 перхлороалкила; то есть, C_1-C_4 алкил, в котором все доступные валентности в замещены хлором.

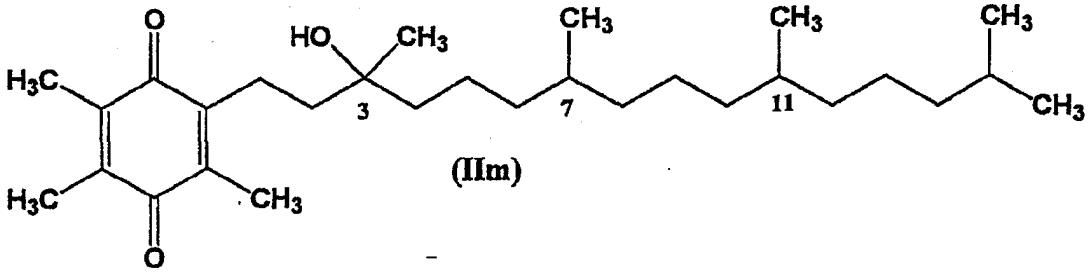
Одним важным соединением, которое можно использовать в любом из способов изобретения, является хинон α-токоферола. Структура хинона альфа-токоферола (D-α-токоферолхинон; альфа-токоферилхинон; 2-[(3R,7R,11R)-3-гидрокси-3,7,11,15-

тетраметилгексадецил]-3,5,6-триметил-2,5-циклогексадиен-1,4-дион, регистрационный номер CAS 7559-04-8) представляет собой:



Другим названием хинона альфа-токоферола является альфа-токоферилхинон. Данное соединение соответствует соединению формулы IIb, где все R_{11}, R_{12}, и R_{13} являются метилом. В моделях FRDA на клеточной культуре человека хинон альфа-токоферола показывает EC_{50} в 10^5 раз ниже (т.е. в 100 000 раз более сильное) чем идебенон, используемое в настоящее время терапевтическое средство для пациентов с FRDA; см. Пример 2. В той же самой модели клеточной культуры хинон альфа-токоферола имеет EC_{5O} в 10^4 раз ниже (т.е. в 10 000 раз более сильное) чем альфа-D-токоферол, (2R)-3,4-дигидро-2,5,7,8-тетраметил-2-[(4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил]-2H-1-бензопиран-6-ол, обычная форма витамина E.

Другая группа важных соединений представляется формулой IIm:



(IIm)

где отсутствие обозначений стереохимии указывает на то, что данная структура предназначена для представления всех восьми возможных стереоизомеров, поскольку существуют 2 различные возможные ориентации в положениях 3, 7 и 11, как показано на графическом изображении формулы IIm. Формула IIm соответствует формуле II, в которой все R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. Восемь стереоизомеров, охваченных данным изображением структуры, включают: [(3R,7R,11R)-3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметилгексадецил]-3,5,6-триметил-2,5-циклогексадиен-1,4-дион); 3R,7R,11S-соединение; 3R,7S,11R-соединение; 3S,7R,11R-соединение; 3R,7S,11R-соединение; 3S,7R,11S-соединение; 3S,7S,11R-соединение и 3S,7S,11S-соединение.

Синтез соединений формулы I и формулы II

Соединения формулы I и формулы II могут легко синтезироваться множеством способов. Синтез хинона альфа-токоферола подробно описан в нескольких ссылках,

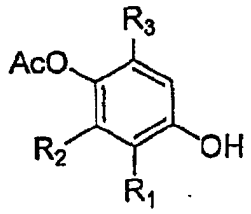
например, США № 3 406 188 (GB 1 059 155) и США № 4 310 465. Синтез соединений типа бензохинона раскрывается в патентах США № 5 229 385 и США № 4 393 075.

В нескольких из нижеупомянутых способов используется окислитель. Окислители, пригодные для использования в способах синтеза, включают, но не ограничиваются, церий-аммоний-нитрат (CAN), $FeCl_3$, 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) или атмосферный кислород (то есть, окисление воздухом).

Для получения соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb могут применяться несколько способов. Один такой способ использует оксисульфониевую перегруппировку следующим образом:

Исходный материал 4-гидрокси-2,3,6-триметилфенилацетат, **51**, получают, как описано в Weichet et al, Coll. Czech. Chem. Comm., 31, с. 4598 (1966). Соединение **52** получают и подвергают взаимодействию с соединением **51** и сульфурилхлоридом как в Inoue et al., J. Org. Chem. Soc., 52, с. 5495 (1987) с образованием соединения **53**. Удаление изопропил-сульфидной функциональной группы на никеле Ренея, сопровождаемое удалением ацетильных групп с литий-алюминийгидридом, приводит к соединению гидрохинона **54**, соответствующему формуле IVb, где R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом. Окисление соединения гидрохинона **54** хлоридом железа (III) (Shiraishi et al., J. Med. Chem., 32, с. 2214-2221 (1989)) приводит к соединению хинона **55**, соответствующему формуле IIb, где R_{11}, R_{12} и R_{13} являются метилом.

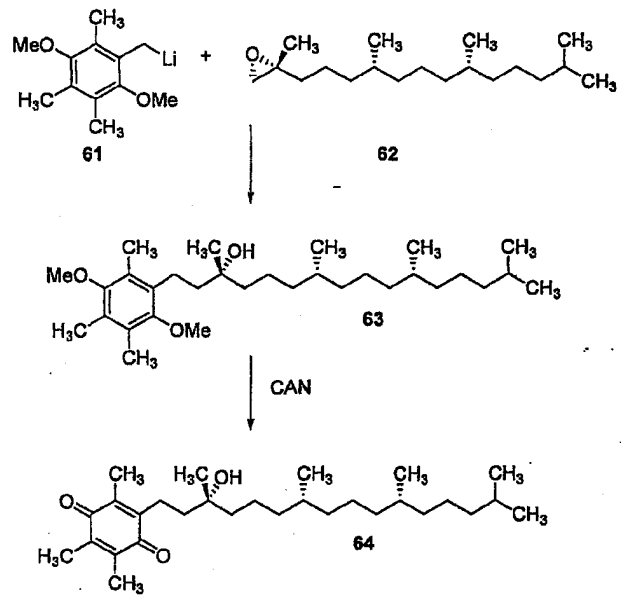
При использовании исходного материала в форме:



вместо **51**, может быть синтезирован полный ряд соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIa, IIIb, IV, IVa и IVb. (Для соединений формул III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb синтез может быть завершен после обработки никелем Ренея и литийалюминийгидридом, перед окислением $FeCl_3$.) Исходный материал дигидрохинона может быть приготовлен множеством способов, например, описанными в патентах США № 3 909 376, № 5 132 468, и № 6 303 801 и в патенте Германии № DE 3818696; затем может быть приготовлен ацетилированный предшественник дигидрохинона для вышеупомянутого синтеза, как в Weichet et al, Coll. Czech. Chem. Comm., 31, с. 4598 (1966).

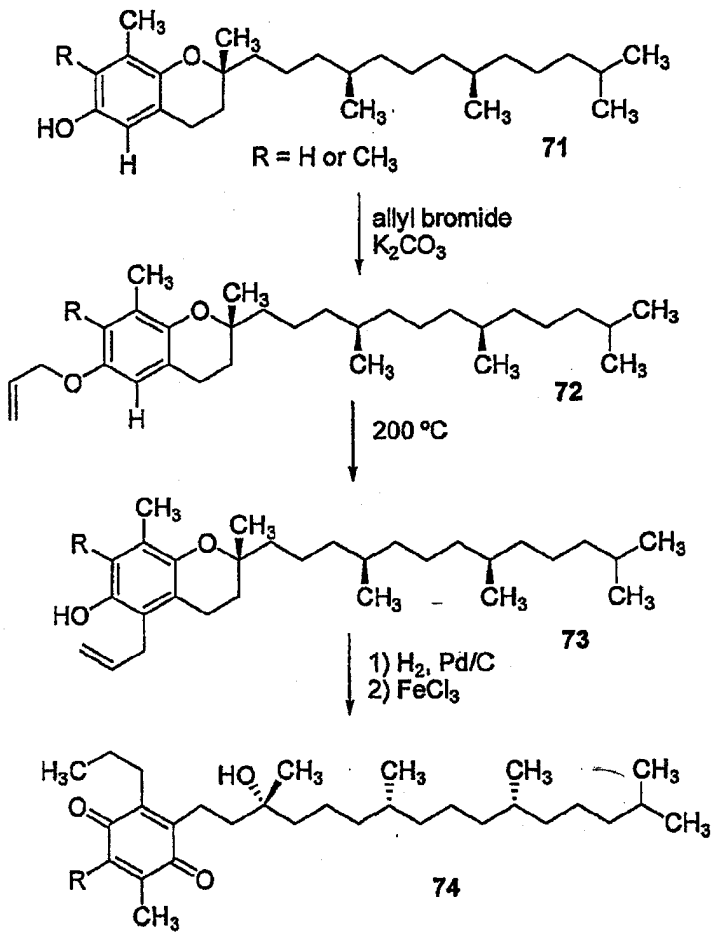
Альтернативный способ синтеза соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa и IIb использует раскрытие эпоксида, как описано в Hübscher et al., Helvetica Chimica Acta, 73, с. 1068-1083

(1990).



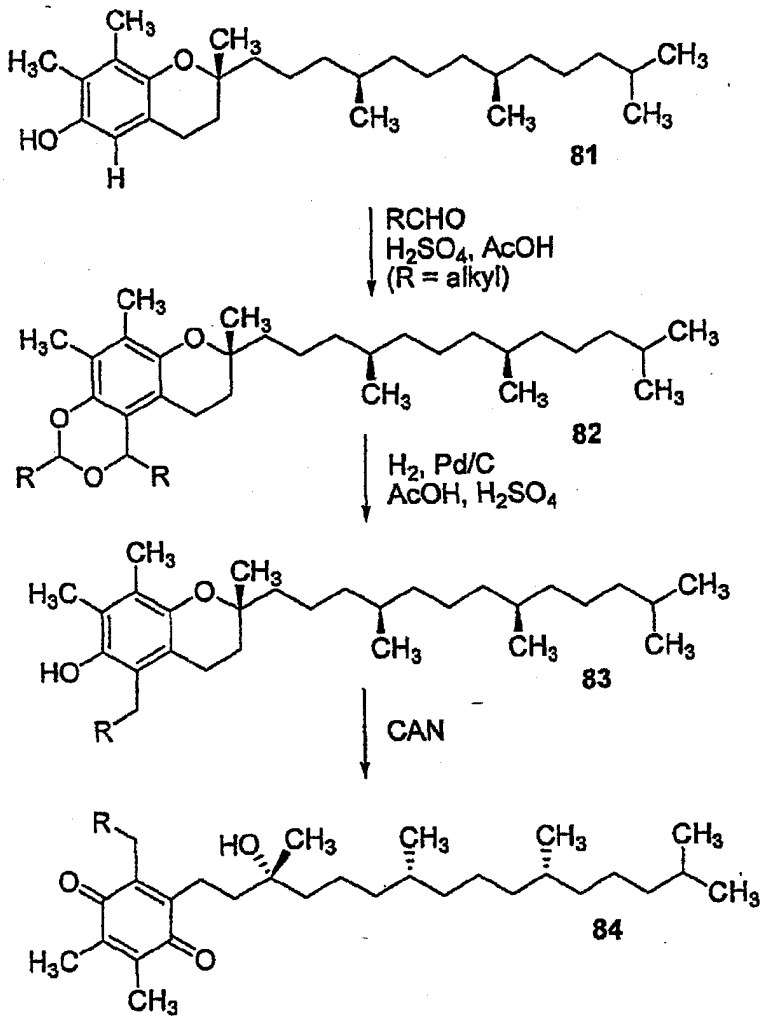
2,5-Диметокси-3,4,6-триметил бензиллитий **61** реагирует с эпоксидным соединением **62** с образованием производного 1,4-диметоксибензола **63**. Последующее окисление церий-аммоний-нитратом (CAN) приводит к соединению **64,** соответствующему формуле IIb, где R_{11}, R_{12} и R_{13} представляют собой метил.

Дополнительный способ синтеза соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa и IIb предполагает использование перегруппировки Кляйзена следующим образом, по методике, адаптированной из Green et al., J. Chem. Soc. (C) с. 1422 (1966) и Zheng et al., J. Org. Chem. 64, с. 156 (1999).



В **71** вводят аллильную группу для получения **72** и затем подвергают воздействию условий, вызывающих перегруппировку в **73** (напр., таким образом, как описано на Схеме 3, Zheng et al., J. Org. Chem. 64, с. 156 (1999)). Затем гидрирование **73** (напр., с помощью палладия на активированном угле) приводит к пропил-замещенному гидрохинону (не показан) (напр., для соединений формул III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb); последующее окисление $FeCl_3$ приводит к пропил-замещенному хинону **74** (напр., для соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa и IIb).

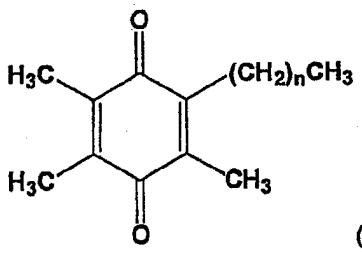
Другой способ синтеза соединений I, Ia, Ib, II, IIa и IIb, а также синтеза соединений формул V, Va, Vb, VI, VIa и VIb использует альдегидную конденсацию (Adelwöhrer et al., Tetrahedron 61, с. 9070 (2005)) следующим образом.



81 82 83 84

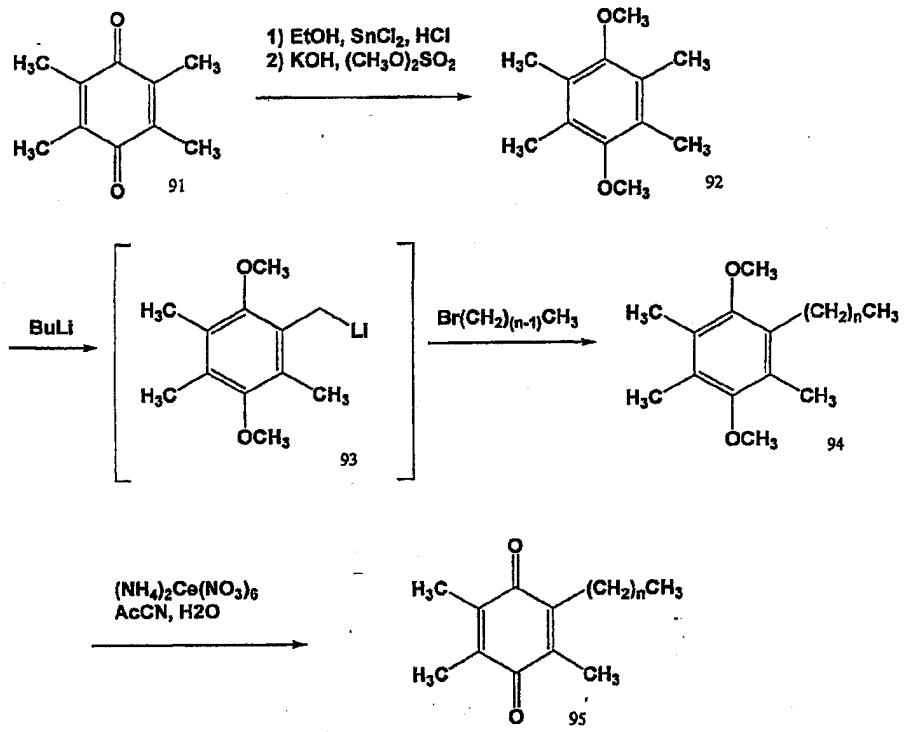
Начиная с соединения γ-токоферола **81**, образуется конденсированное соединение хроман-диоксана **82**. Гидрирование с помощью палладия на активированном угле приводит к соединению хромана **83** (напр., соединения формул V, Va, Vb, VI, VIa и VIb), в то время как окисление церий-аммоний-нитратом (CAN) приводит затем к соединениям хинона (напр., соединения формул I, Ia, Ib, II, IIa и IIb).

Способ синтеза соединений формулы:

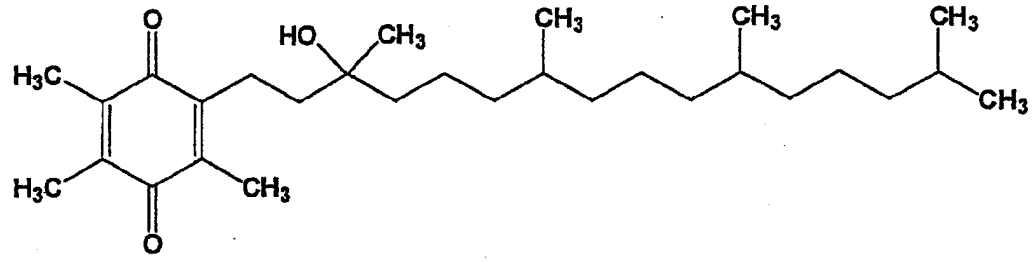


(95)

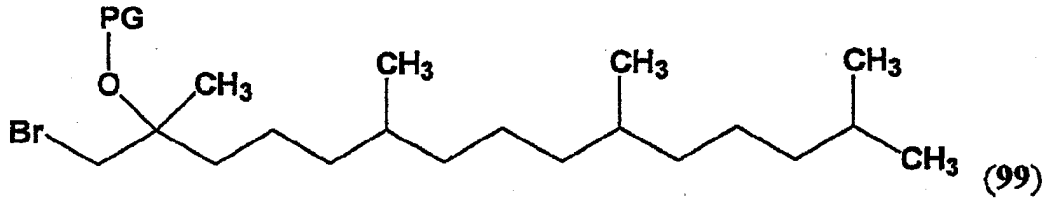
представляет собой следующее:



где химия превращения дурохинона **91** в 3,6-диметокси-1,2,4,5-тетраметил-1,4-циклогексадиен **92** описана в Thomas et al., Journal of Organic Chemistry 51(22), с. 4160 (1986); химия превращения 3,6-диметокси-1,2,4,5-тетраметил-1,4-циклогексадиена **92** в интермедиат 3,6-диметокси-1-метилен литий-2,4,5-триметил-1,4-циклогексадиен **93** описан в Hübscher et al., Helvetica Chimica Acta 73(4), с. 1068 (1990); а химия превращения 3,6-диметокси-1-алкил-2,4,5-триметил-1,4-циклогексадиена **94** в 2-алкил-3,5,6-триметил-1,4-бензохинон **95** описана в Shiraishi et al., Journal of Medicinal Chemistry 32(9), с. 2214 (1989). Данный синтез может быть легко изменен для получения соединений формулы IIm:



при использовании следующего интермедиата:

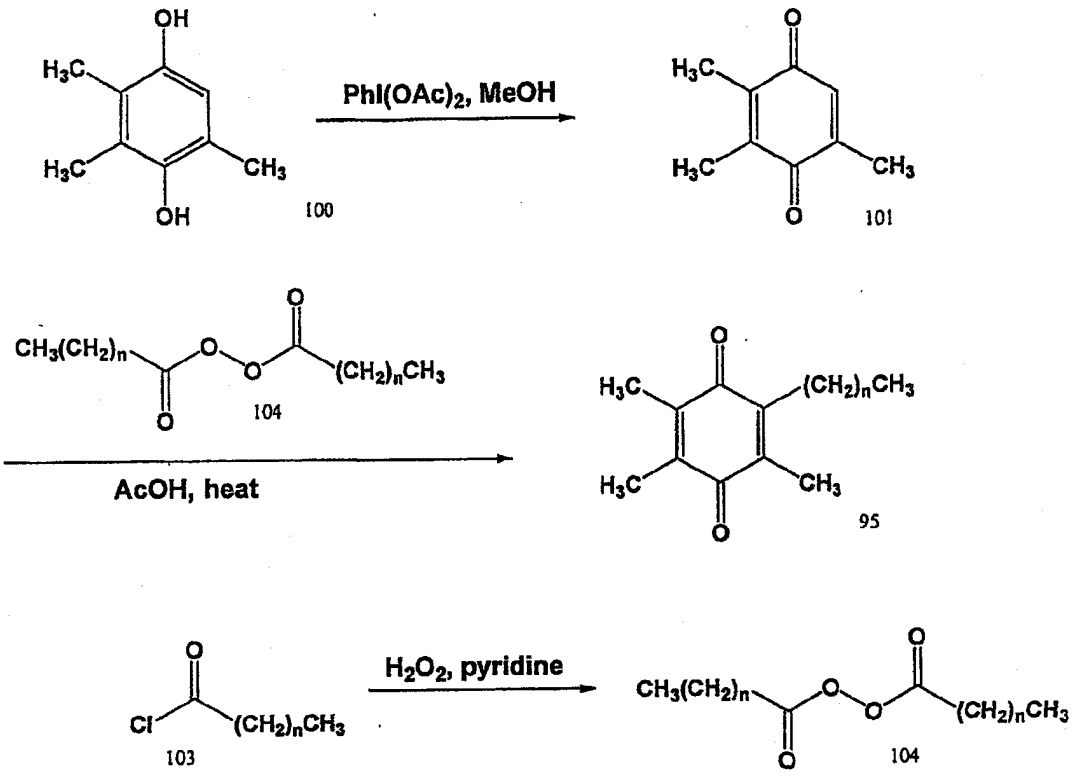


(99)

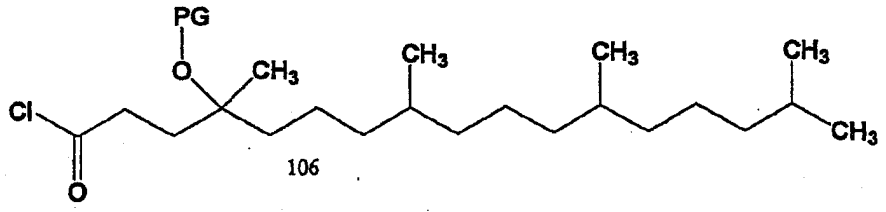
где PG обозначает защитную группу, такую как метилметоксиметильную (MOM)

или метокси-этоксиметильную (MEM) группу. Другие защитные группы, пригодные для данной и других реакций, описанных в настоящем документе, подробно описаны в книге: Theodora W. Greene и Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 1999.

Другим способом создания соединений формулы **95** является следующий:



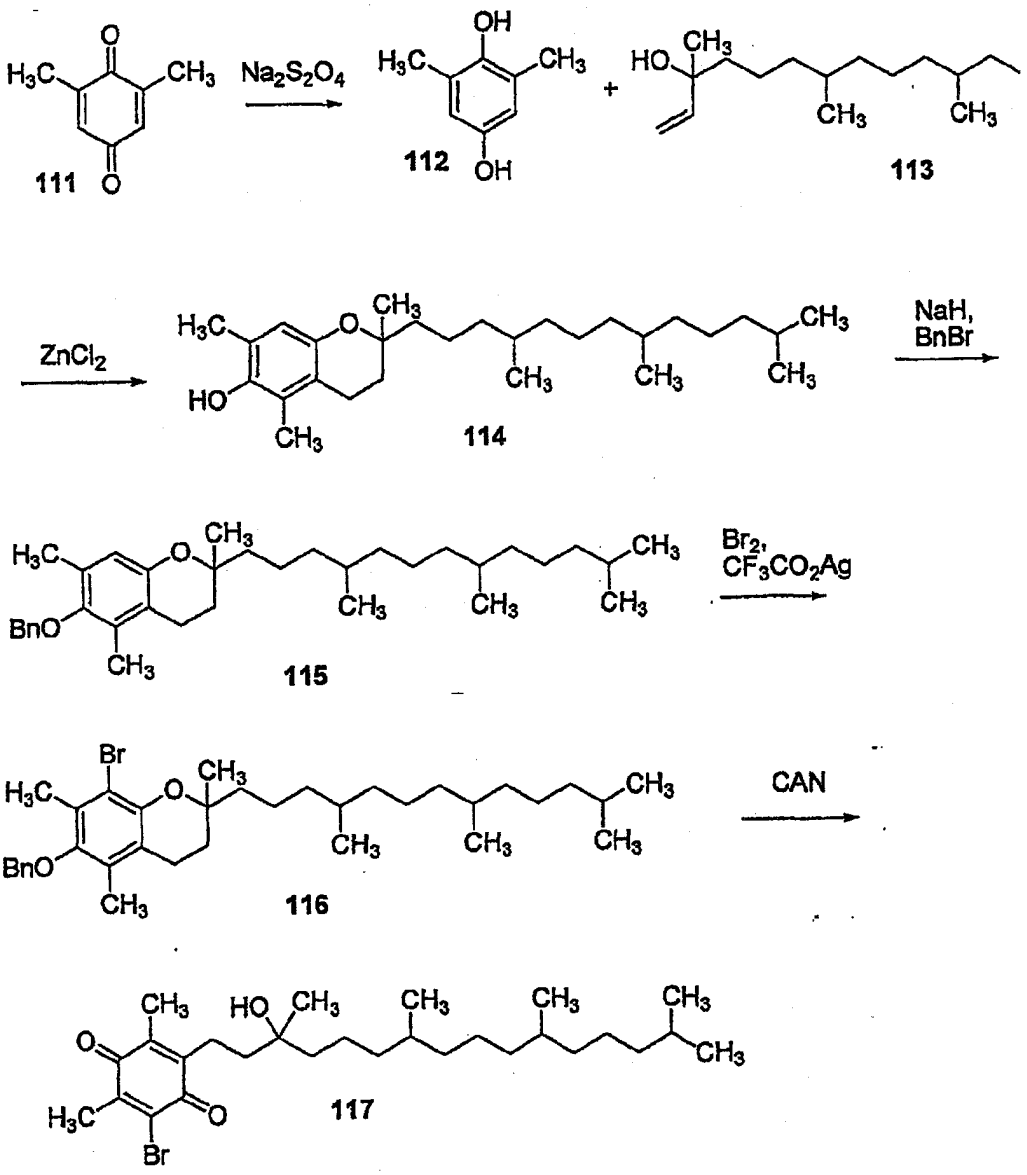
где химия превращения 1,4-гидрокси-2,3,5-триметилбензола **100** в 2,3,5-триметил-1,4-бензохинон **101** описана в Pelter et al., J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, (16), с. 1891 (1993), химия превращения соединения бензохинона **102** в 2-алкил-3,5,6-триметил-1,4-бензохинон **95** описана в Fieser et al., Journal of the American Chemical Society 64(9), с. 2060 (1942), а химия превращения алканоилхлорида **103** в диалканоилпероксид **104** описана в Silbert et al., Journal of the American Chemical Society 81(10), с. 2364 (1959). Алканоилхлорид **106**



может использоваться для получения соединений формулы IIm по данному маршруту. Соединения формулы I и формулы II могут быть получены по данному маршруту начиная с подходящего 1,4-дигидрокси-2,3,5-замещенного-1,4-бензохинона и с

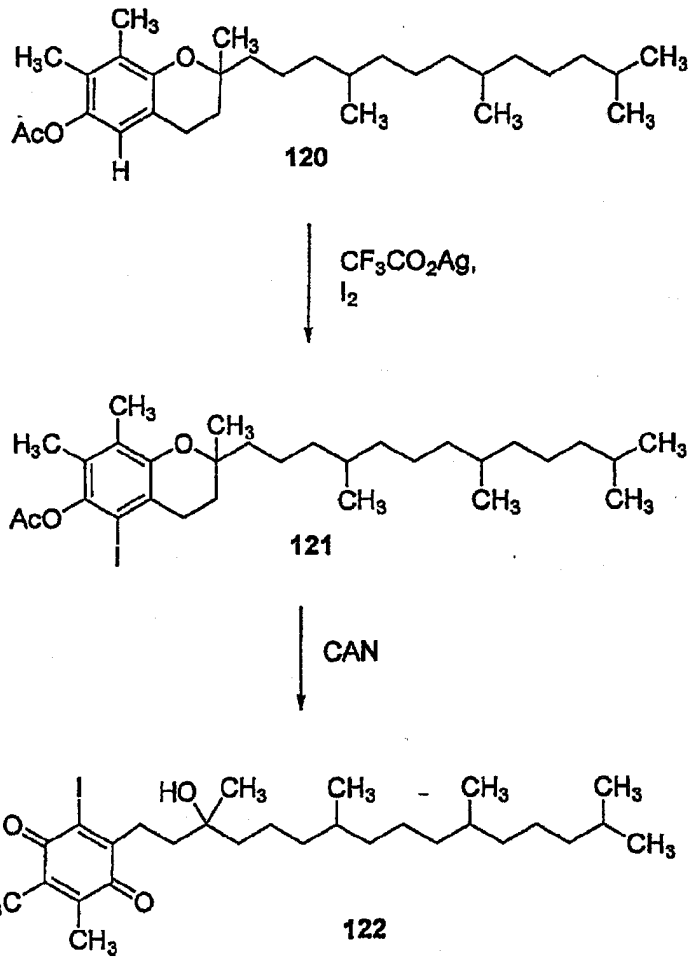
использованием интермедиата **106**.

Способы, пригодные для получения соединений изобретений с галоген-заместителями в кольце хинона, описываются следующим образом. (См. Fujishima et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329, с. 27-34 (1996) для дополнительной информации.)



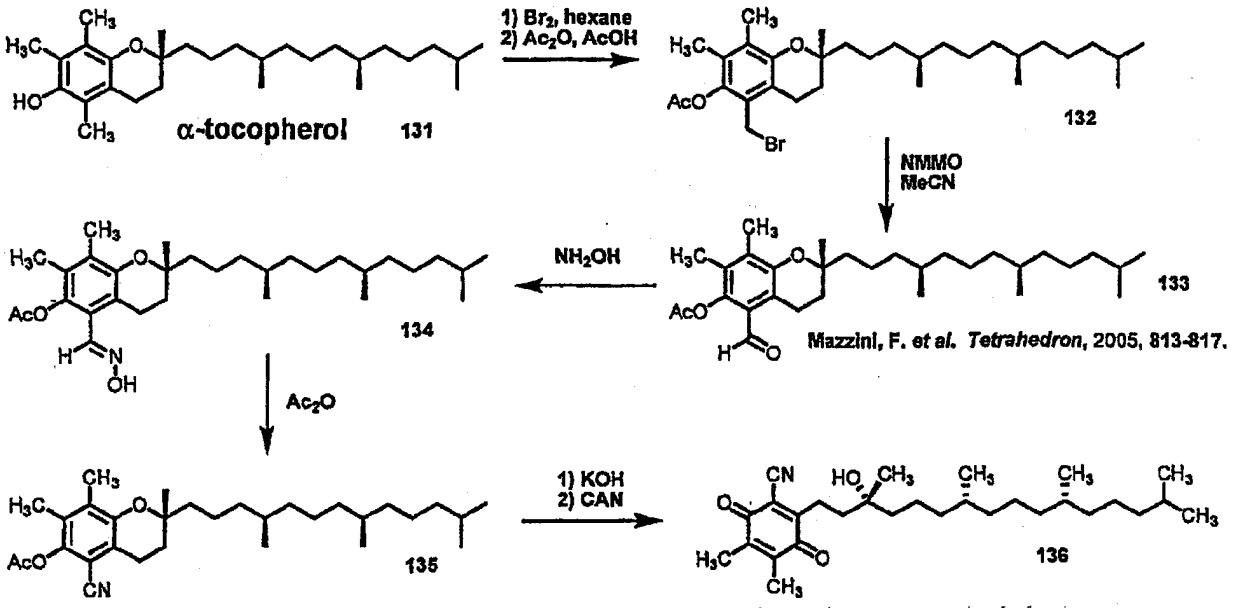
2,6-Диметилхинон **111** восстанавливают дитионитом натрия в гидрохинон **112**, который затем реагирует с 3,7,11,15-тетраметил-3-гидрокси-1-гексадеценом **113** и $ZnCl_2$ с образованием 6-хроманола **114**. За превращением в защищенный интермедиат **115** следует бромирование с Br_2 и трифторацетатом серебра с образованием бромида **116**. Наконец, с **116** может быть снята защита и он может окисляться церий-аммоний-нитратом (CAN) с получением **117**.

Йод может вводиться в кольцо хинона с использованием методики, изложенной на следующей схеме (см. Kumadaki, I. et al. Synthetic Communications 19, с. 173-177 (1989) для дополнительной информации).



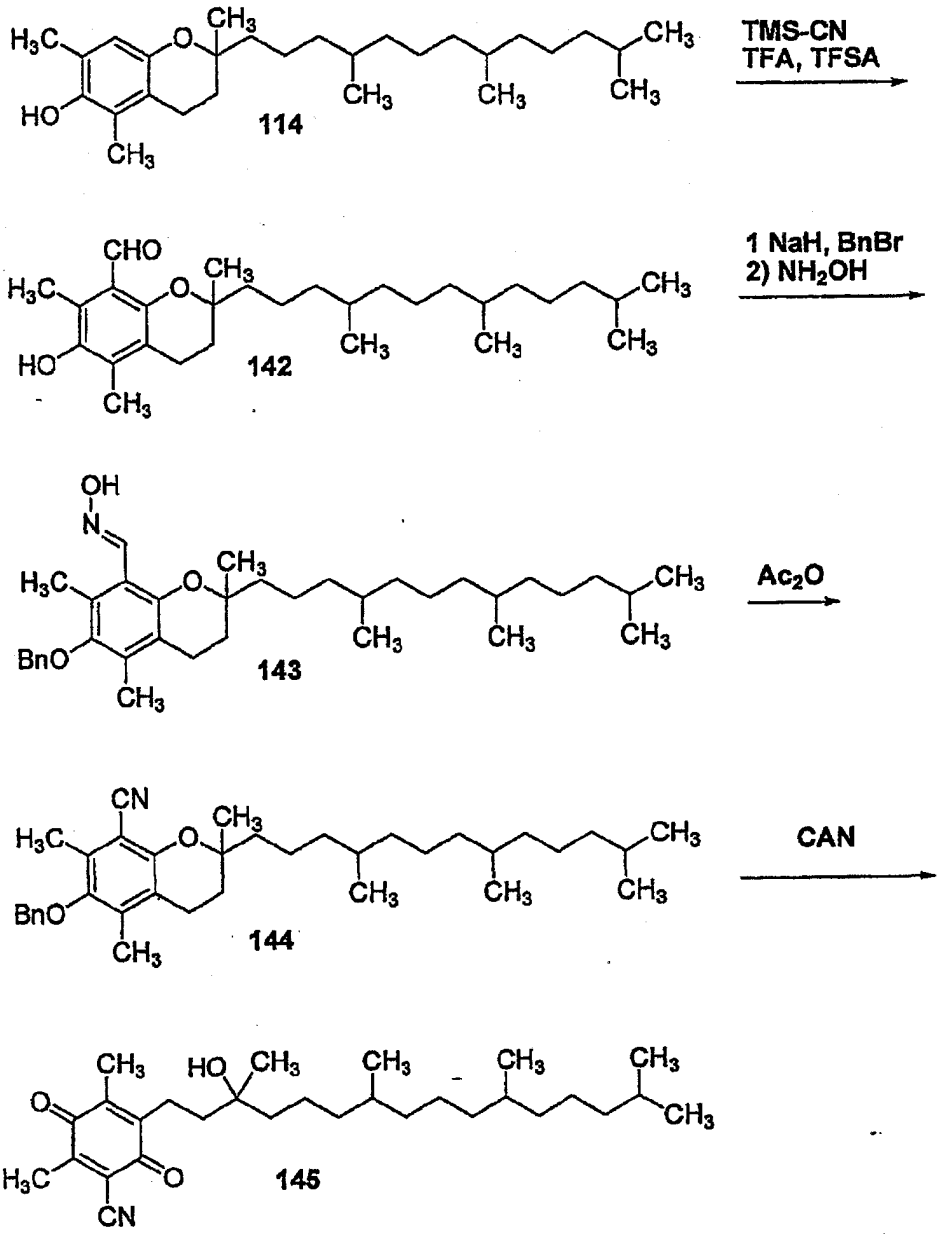
Защищенный хроманол **120** обрабатывают I_2 и трифторацетатом серебра с образованием йодированного производного **121**, с последующим снятием защиты/окислением церий-аммоний-нитратом с получением **122**.

Способ, пригодный для синтеза нитрил-содержащего соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI или формулы XII (включая все изменения в формулах) изображен на следующей схеме. Схема поясняет синтез, начинающийся с α-токоферола и заканчивающийся циано-замещенным хиноном, но может быть легко обобщена для других соединений изобретения при использовании подходящих групп вместо 2-метильной и 3-метильной групп и подходящей концевой группы.



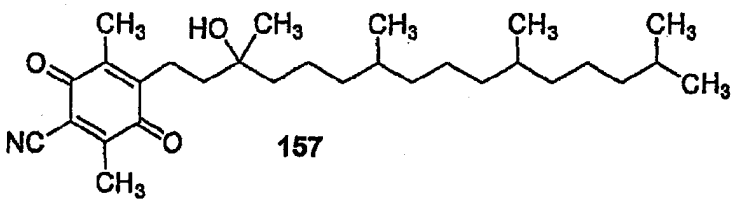
Синтез, начиная с превращения α-токоферола **131** в 5-бромометильное производное с защищенной ацетатом 6-гидроксильной группой **132**, с последующим окислением в альдегидный интермедиат **133** безводным N-метилморфолин-N-оксидом (NMMO), описан в Mazzini et al., Tetrahedron с. 813-817 (2005). Затем используют гидроксиламин для получения оксима **134** с последующей дегидратацией оксима уксусным ангидридом (см., например, методику, описанную в Organic Syntheses, Coll. Vol. 3, с. 690 (1955); Vol. 20, с. 74 (1940)) с получением **135**. Удаление ацетатных защитных групп и окисление церий-аммоний-нитратом (CAN) дает **136**.

Другой способ, пригодный для синтеза нитрил-содержащих соединений формулы I, формулы II, формулы, III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI или формулы XII (включая все изменения в формулах) изображен на следующей схеме, начиная с интермедиата **114** одного из представленных выше синтезов для получения соединений изобретений с галоген-заместителями в кольце хинона.



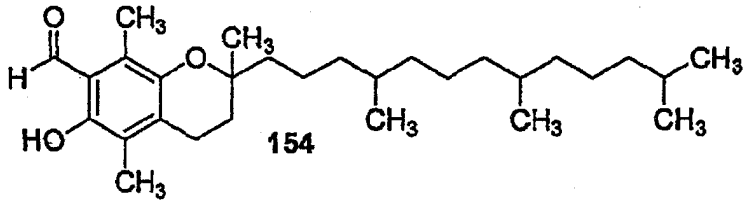
Соединение **114** обрабатывают триметилсилил цианидом и трифторметан сульфокислотой в трифторуксусной кислоте для введения формильной группы, получая в результате соединение **142**. Фенольную группу защищают и используют гидроксиламин для превращения альдегидного соединения **142** в оксимное соединение **143**. Дегидратация оксима для получения нитрила **144** может сопровождаться удалением защиты и окислением с образованием **145**; в качестве альтернативы, у **144** может быть удалена защита с образованием соединений типа 6-хроманола. (Для дополнительной информации см. Fujishima et al. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329, с. 27-34 (1996))

Региоизомер **157**



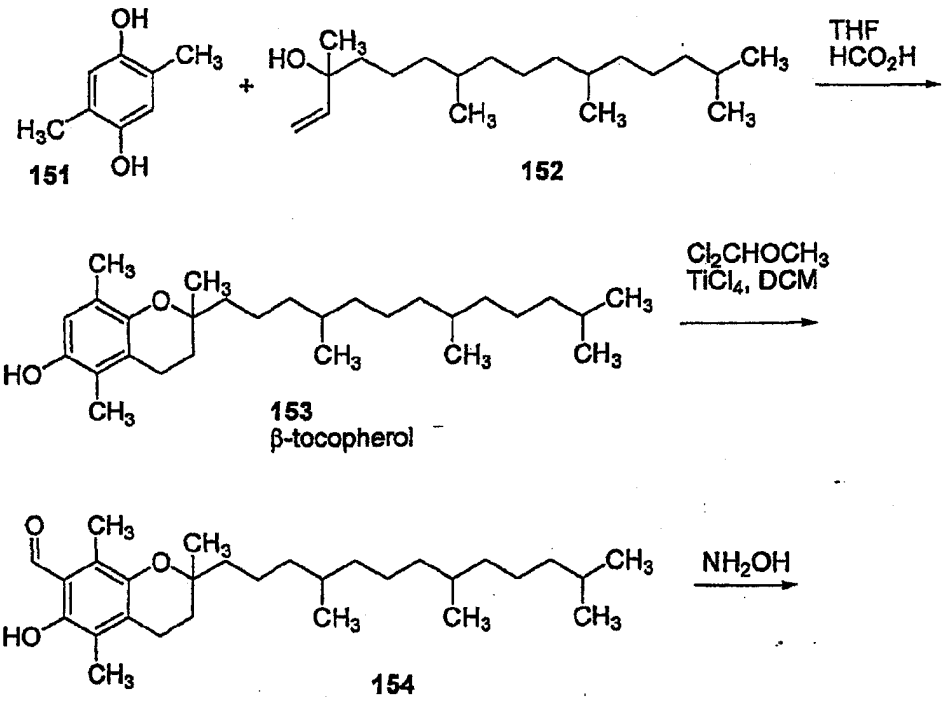
157

может быть получен посредством синтеза региоизомера **154**

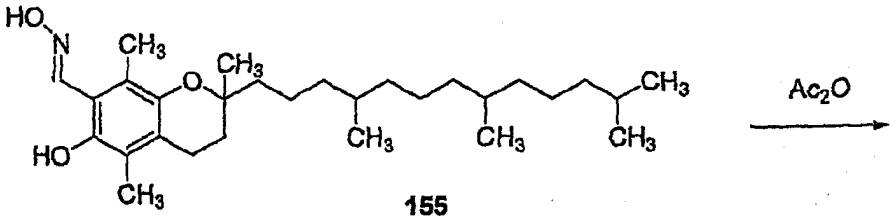


154

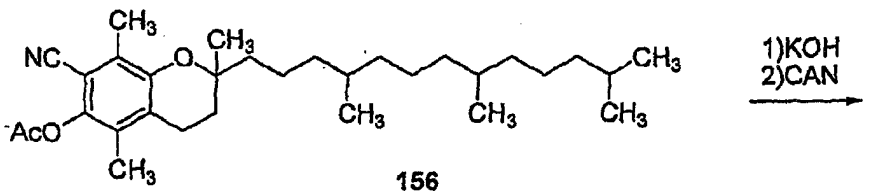
способом, аналогичным синтезу соединения 9, описанному в: Dean et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, (5) c. 1437-42 (1981), как описано на следующей схеме.



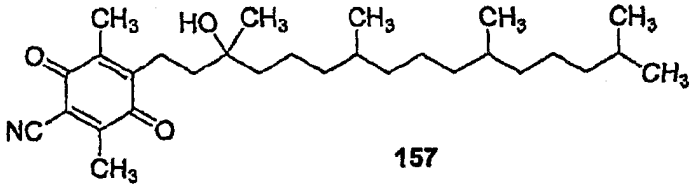
151 **152** **153** β-tocopherol **154**



155



156



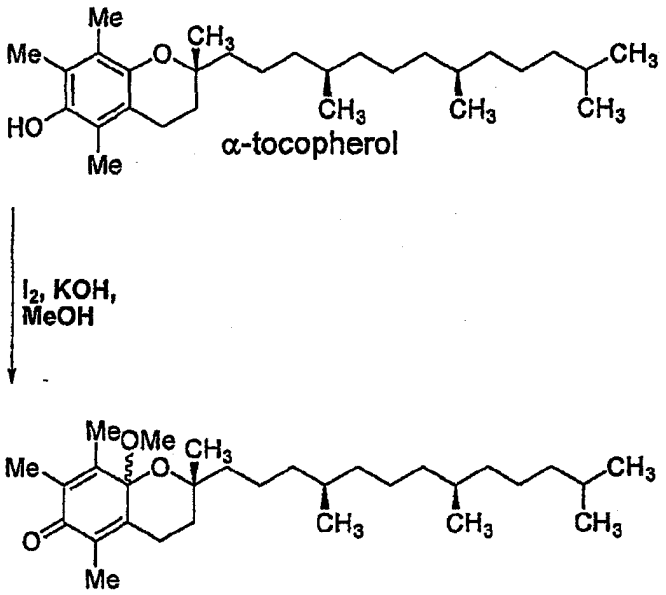
157

Синтез соединений формулы III и формулы IV

Соединения формулы III и формулы IV аналогичны соединениям формулы I и формулы II, за исключением того, что "головная группа" является бензил-1,4-диольной функциональной группой вместо 1,4 бензохинона. Таким образом, головная группа формул III и IV является восстановленной формой головной группы формул I и II. Таким образом, соединения формул III и IV могут быть легко получены простым восстановлением соединений формул I и II. Данное восстановление может быть осуществлено химически (например, с $Na_2S_2O_4$) или электрохимически, что хорошо известно в данной области технологии.

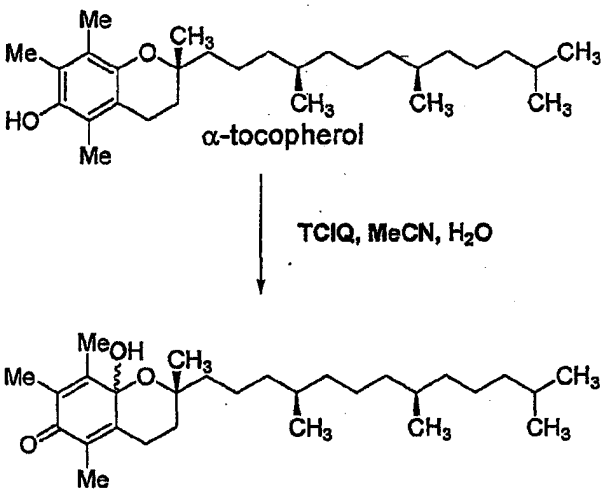
Синтез соединений формулы V и формулы VI

Соединения формулы V и формулы VI могут синтезироваться по следующий методике, которая обсуждается в: Omura, J. Org. Chem. 54, с. 1987 (1989).

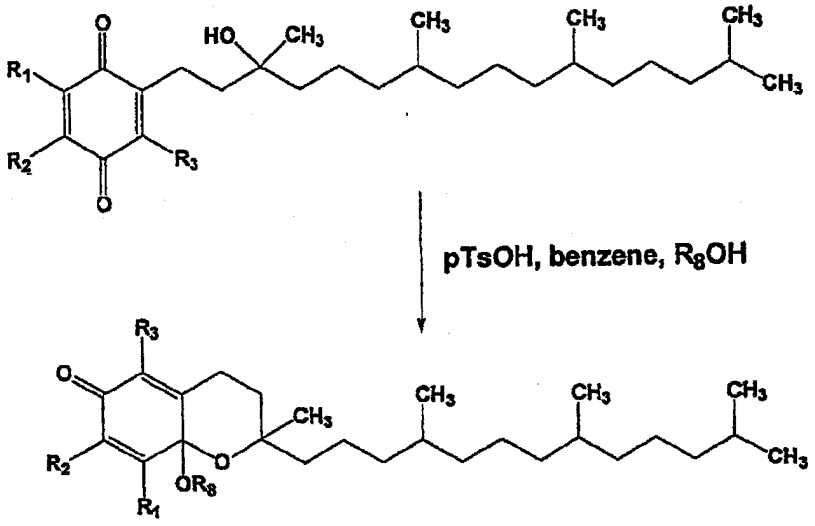


Путем использования спиртов формулы R_8OH могут вводиться другие алкокси группы способом, аналогичным введению метоксильной группы, как изображено. Альтернативный синтез описывается в: Goodhue et al., Biochemistry, 4, с. 854 (1965).

Соответствующее гидрокси соединение (R_8 = H для соединений общей формулы V и общей формулы VI) может синтезироваться в соответствии с методикой, описанной в: Dürckheimer et al., J. Am. Chem. Soc. 86, с. 4388 (1964), включающей окисление альфа-токоферола тетрахлоро-*о*-хиноном в смеси ацетонитрил/вода:



Соединения формулы V и формулы VI могут также синтезироваться путем обработки соединений формулы I или формулы II п-толуолсульфоновой кислотой в бензоле в присутствии R_8OH (R_8OH может представлять собой, например, метанол), следующим образом (адаптировано из Cohen et al., J. Org. Chem. 46:2445 (1981)).



Соединения формулы VII-i, формула VIII-i и формула IX-i

Информация, имеющая отношение к соединению формулы VII-i, может быть найдена в следующих изданиях: US 2004/0116715; Storozhok et al., Biomeditsinskaya Khimiya (2003), 49(1), с. 96-104; Bertalan et al., Olaj, Szappan, Kozmetika (2000), 49(Kulonszam), 40-45; Dompert et al., Fette, Seifen, Anstrichmittel (1976), 78(3), с. 108-11; Berndorfer-Kraszner et al., Elelmezesi Ipar (1971), 25(11), с. 339-45; и Whittle et al., Biochemical Journal (1967), 103(3), с. 21C-22C.

Информация, имеющая отношение к соединению формулы VIII-i, может быть найдена в следующих изданиях: JP 58-193689; Mahmood et al., Phytochemistry (Elsevier) (1984), 23(8), с. 1725-7; Hughes et al., Journal of Biological Chemistry (1980), 255(24), с. 11802-6; Deuel et al., Journal of Biological Chemistry (1941), 139, с. 479-80; и Tishler et al., Journal of Biological Chemistry (1941), 139, с. 241-5. См. Пример 1 (Пример 1A) ниже для синтетического подхода к смеси стереоизомеров данного соединения.

Информация, имеющая отношение к соединению формулы IX-i, может быть найдена в следующих изданиях: JP 2003-137716 и JP 52-111576. См. Пример 1 (Пример IB) ниже для синтетического подхода к смеси стереоизомеров данного соединения.

Способность к взаимному превращению форм хинон-гидрохинон

Формы хинона и дигидрохинона соединений, раскрытых в настоящем документе, легко превращаются друг в друга в присутствии подходящих реагентов. Например, форма хинона соединения может быть восстановлена в форму дигидрохинона восстановителями, такими как дитионит натрия. Форма гидрохинона может окисляться в форму хинона окислителями, такими как церий-аммоний-нитрат или хлорид железа(III). Формы хинона и гидрохинона также легко превращаются друг в друга электрохимически, что известно в данной области технологии. См., напр., главу 33.4 в: Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, New York: Macmillan, 1976.

В тех случаях, когда соединения изобретения изображены в виде формы хинона или гидрохинона, подразумевается конкретная форма. Однако, в тех случаях, когда изображена форма хинона с последующей фразой "ее восстановленный аналог", или "восстановленная форма" или подобное, структура и последующая фраза предназначены для того, чтобы охватить как хинон, так и гидрохинон. Точно также, в тех случаях, когда изображена форма гидрохинона с последующей фразой "ее окисленный аналог", или "ее окисленная форма" или подобное, структура и последующая фраза предназначены для того, чтобы охватить как гидрохинон, так и хинон.

Заболевания, подлежащие лечению или супрессии соединениями и способами изобретения.

Полагают, что множество заболеваний вызвано или осложнено митохондриальными нарушениями и нарушенной переработкой энергии и может быть вылечено или супрессировано с использованием соединений и способов изобретения. Такие заболевания включают, но не ограничиваются, наследственные митохондриальные заболевания, такие как миоклоническая эпилепсия с разрывом красных мышечных волокон (MERRF), митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсульт (MELAS), наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON, также называемая болезнью Лебера, оптической атрофией Лебера (LOA), или оптической невропатией Лебера (LON)), болезнь Ли или синдром Ли, синдром Кернса-Сейра (KSS), атаксия Фридрейха (FA), другие миопатии (включая кардиомиопатию и энцефаломиопатию), и почечный тубулярный ацидоз; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (ALS, также известный как заболевание Луи Герига), мотонейронные заболевания; другие неврологические заболевания, такие как эпилепсия; генетические заболевания, такие как ацидоз; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (ALS, также известный как заболевание Луи Герига), мотонейронные заболевания; другие неврологические заболевания, такие как эпилепсия; генетические заболевания, такие как болезнь Гентингтона (которое является также неврологическим заболеванием); расстройства настроения, такие как шизофрения и биполярные расстройства; и некоторые заболевания, связанные с возрастом, особенно заболевания, для лечения которых был предложен CoQ10, такие как дистрофия желтого пятна, диабет и рак.

Клиническое исследование митохондриальной дисфункции и эффективность терапии

Для оценки метаболического состояния пациентов с митохондриальными

нарушениями используются несколько легко измеримых клинических маркеров. Данные маркеры могут также использоваться как индикаторы эффективности данной терапии, поскольку уровень маркера смещается от патологического значения к здоровому значению. Данные клинические маркеры включают, но не ограничиваются, один или более ранее обсуждавшихся энергетических биомаркеров, таких как уровни молочной кислоты (лактата) или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости или в церебровентрикулярной жидкости; уровни пировиноградной кислоты (пирувата) или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, или в церебровентрикулярной жидкости; отношения лактат/пируват или в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, или в церебровентрикулярной жидкости; уровни фосфокреатина, NADH (NADH + H^+) или NADPH (NADPH + H^+) уровни; NAD или уровни NADP; уровни АТФ; анаэробный порог; уровни восстановленного кофермента Q (CoQ^{red}); уровни окисленного кофермента Q (CoQ^{ox}); уровни общего кофермента Q (CoQ^{tot}); уровни окисленного цитохрома С; уровни восстановленного цитохрома С; отношение окисленный цитохром С/восстановленный цитохром С; уровни ацетоацетата, уровни β-гидроксибутирата, отношение ацетоацетат/β-гидроксибутират, уровни 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG); уровни соединений активного кислорода и уровни потребления кислорода (VO2), уровни выделения углекислого газа (VCO2), и дыхательный коэффициент (VCO2/VO2). Некоторые из этих клинических маркеров обычно измеряются в лабораториях физиологии физических упражнений и предоставляют удобную оценку метаболического состояния пациента. В одном варианте реализации изобретения уровень одного или более энергетических биомаркеров у пациентов, страдающих от митохондриальных заболеваний, таких как атаксия Фридрейха, наследственная оптическая невропатия Лебера, MELAS, или KSS, улучшается до двух стандартных отклонений от среднего уровня для здорового пациента. В другом варианте реализации изобретения уровень одного или более этих энергетических биомаркеров у пациентов, страдающих от митохондриальных заболеваний, таких как атаксия Фридрейха, наследственная оптическая невропатия Лебера, MELAS, или KSS, улучшается до одного стандартного отклонения от среднего уровня для здорового пациента. Отсутствие выносливости при физической нагрузке может также использоваться как индикатор эффективности данной терапии, где улучшение физической выносливости (то есть, уменьшение отсутствия выносливости при физической нагрузке) показывает эффективность данной терапии.

Для оценки эффективности CoQ10 уже использовались несколько метаболических биомаркеров, и эти метаболические биомаркеры могут быть рассматриваться как энергетические биомаркеры для применения в способах текущего изобретения. Пируват,

продукт анаэробного метаболизма глюкозы, удаляется путем восстановления до молочной кислоты в анаэробном окружении или окислительным метаболизмом, который зависит от функционирования митохондриальной дыхательной цепи. Дисфункция дыхательной цепи может привести к недостаточному удалению лактата и пирувата из системы кровообращения, и при митохондриальных цитопатиях наблюдаются увеличение отношения лактат/пируват (см. Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; и Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)). Поэтому отношение лактат/пируват в крови (Chariot et al., Arch. Pathol. Lab. Med. 118(7):695-7 (1994)) широко используется как неинвазивное исследование на обнаружение митохондриальных цитопатий (см. опять Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; и Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)) и токсических митохондриальных миопатий (Chariot et al., Arthritis Rheum. 37(4):583-6 (1994)). Изменения в окислительно-восстановительном состоянии митохондрий печени могут исследоваться путем измерения артериального отношения кетоновых тел (ацетоацетат/3-гидроксибутират:AKBR) (Ueda et al., J. Cardiol. 29(2), с. 95-102 (1997)). Выделение 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) с мочой часто используется как биомаркер для оценки степени восстановления ROS-индуцированного повреждения ДНК как в клиническом, так и в профессиональном окружении (Erhola et al., FEBS Lett. 409(2), с. 287-91 (1997); Honda et al., Leuk. Res. 24(6), с. 461-8 (2000); Pilger et al., Free Radic. Res. 35(3), с. 273-80 (2001); Kim et al. Environ Health Perspect 112(6), с. 666-71 (2004)).

Спектроскопия магнитного резонанса (MRS) была полезной для диагностики митохондриальных цитопатий путем демонстрации повышения лактата в цереброспинальной жидкости (CSF) и белом веществе коры мозга с использованием протонной MRS (1H-MRS) (Kaufmann et al., Neurology 62(8), с. 1297-302 (2004)). MRS на фосфоре (31P-MRS) использовалась для демонстрации низкого уровня коркового фосфокреатина (PCr) (Matthews et al., Ann. Neurol. 29(4):435-8 (1991)) и задержки в кинетике восстановления PCr в скелетной мышце после нагрузки (Matthews et al., Ann. Neurol. 29(4):435-8 (1991); Barbiroli et al., J. Neurol. 242(7):472- 7 (1995); Fabrizi et al., J. Neurol. Sci. 137(l):20-7 (1996)). Низкий PCr в скелетной мышце также подтверждался у больных с митохондриальной цитопатией прямыми биохимическими измерениями.

Исследование под нагрузкой особенно полезно как инструмент для оценки и скрининга при хромосомных миопатиях. Одним из отличительных признаков митохондриальных миопатий является снижение максимального общего потреблении

кислорода организмом (VO2max) (Taivassalo et al.,. Brain 126(Pt 2):413-23 (2003)). Учитывая, что VO2max определяется разностью сердечного выброса (Qc) и периферической кислородной экстракции (общее артериально-венозное содержание кислорода), отдельные митохондриальные цитопатии нарушают сердечную функцию в случае, если доставка может изменяться; однако, большинство митохондриальных миопатий демонстрируют выраженный дефицит периферической кислородной экстракции (разность A-V O2) и увеличенную доставку кислорода (гиперкинетическое кровообращение) (Taivassalo et al., Brain 126(Pt 2), с. 413-23 (2003)). Данное явление может быть доказано недостатком дезоксигенации венозной крови, вызванной нагрузкой, с прямыми измерениями баланса AV (Taivassalo et al., Ann. Neurol. 51(l):38-44 (2002)) и, неинвазивно, ближней инфракрасной спектроскопией (Lynch et al., Muscle Nerve 25(5), с. 664-73 (2002); van Beekvelt et al., Ann. Neurol. 46(4), с. 667-70 (1999)).

Несколько из этих энергетических биомаркеров обсуждаются далее более подробно. Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что в настоящем документе обсуждаются и перечисляются определенные энергетические биомаркеры, изобретение не ограничивается модуляцией, нормализацией или повышением только этих перечисленных энергетических биомаркеров.

У*ровни молочной кислоты (лактата)*: Митохондриальная дисфункция обычно приводит к патологическим уровням молочной кислоты, поскольку увеличивается уровень пирувата, и пируват превращается в лактат для поддержания способности к гликолизу. Митохондриальная дисфункция может также приводить к патологическим уровням NADH + H^+, NADPH + H^+, NAD, или NADP, поскольку восстановленные аденин никотинамид динуклеотиды неэффективно перерабатываются дыхательной цепью. Уровни лактата могут измеряться при взятии образцов подходящих физических жидкостей, таких как цельная кровь, плазма, или цереброспинальная жидкость. Используя магнитный резонанс, можно измерить уровни лактата в фактически любом желаемом участке тела, таком, как мозг.

Измерение церебрального молочнокислого ацидоза с использованием магнитного резонанса у пациентов с MELAS описывается в Kaufmann et al., Neurology 62(8), с. 1297 (2004). Значения уровней молочной кислоты в боковых желудочках мозга представлены для двух мутаций, приводящих к MELAS, A3243G и A8344G. Уровни лактата в цельной крови, плазме и цереброспинальной жидкости могут измеряться коммерчески доступным оборудованием, таким, как YSI 2300 STAT Plus анализатор глюкозы и лактата (YSI Life Sciences, Ohio).

Уровни NAD, NADP, NADH и NADPH: Измерение NAD, NADP, NADH (NADH +

H^+) или NADPH (NADPH + H^+) может осуществляться множеством флуоресцентных, ферментативных или электрохимических методик, например, электрохимическим количественным анализом, описанным в US 2005/0067303.

Потребление кислорода (vO_2 или VO2), выделение углекислого газа (vCO_2 или VCO2) и дыхательный коэффициент (VCO2/VO2): vO_2 обычно измеряется также в покое (vO_2 в покое) или при максимальной интенсивности физической нагрузки (vO_2 макс.). Оптимально, если будут измерены оба значения. Однако для тяжело больных пациентов измерение vO_2 макс. может быть неосуществимо. Измерение обоих видов vO_2 легко осуществляется с использованием стандартного оборудования от многих производителей, например, Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). VCO2 также может быть легко измерен, и отношение VCO2 к VO2 в тех же самых условиях (VCO2/VO2, или в покое или при нагрузке максимальной интенсивности) предоставляет собой дыхательный коэффициент (RQ).

Окисленный Цитохром С, восстановленный Цитохром С, и отношение окисленного Цитохрома С к восстановленному Цитохрому С: Показатели цитохрома С, такие как уровни окисленного цитохрома С (Cyt C_{ox}), уровни восстановленного цитохрома С (Cyt C_{red}) и отношение окисленный цитохром С/восстановленный цитохром С (Cyt C_{ox}) / (Cyt C_{red}), может быть измерено in vivo ближней инфракрасной спектроскопией. См., например, Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy," Annu. Rev. Biomed. Eng. 2, с. 715-54 (2000) и Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" Biol. Psychiatry 52, с. 679-93 (2002).

Выносливость при физической нагрузке / Отсутствие выносливости при физической нагрузке: Отсутствие выносливости при физической нагрузке определяется как "пониженная способность выполнять действия, которые вовлекают динамическое перемещение больших скелетных мышц из-за симптомов одышки или усталости" (Piña et al., Circulation 107, с. 1210 (2003)). Отсутствие выносливости при физической нагрузке часто сопровождается миоглобинурией вследствие распада ткани мышцы и последующего выделения мышечного миоглобина с мочой. Могут использоваться различные способы измерения отсутствия выносливости при физической нагрузке, такие как время, затраченное на ходьбу или бег на «бегущей дорожке» до утомления, время, затраченное на упражнения на велосипеде (велотренажер) до утомления, и т.п.. Лечение соединениями или способами изобретения может привести к примерно 10% или большему улучшению выносливости к физической нагрузке (например, примерно 10% или большее увеличение времени до утомления, например, от 10 до 11 минут), примерно 20% или большее улучшение выносливости при физической нагрузке, примерно 30% или большее

улучшение выносливости к физической нагрузке, примерно 40% или большее улучшение выносливости при физической нагрузке, примерно 50% или большее улучшение выносливости при физической нагрузке, примерно 75% или большее улучшение выносливости при физической нагрузке, или примерно 100% или большее улучшение выносливости при физической нагрузке. Несмотря на то, что выносливость при физической нагрузке не является, строго говоря, энергетическим биомаркером, для целей изобретения модуляция, нормализация или повышение энергетических биомаркеров включает модуляцию, нормализацию или повышение выносливости к физической нагрузке.

Точно так же испытания на нормальные и патологические значения уровней пировиноградной кислоты (пируват), отношения лактат/пируват, уровней АТФ, анаэробного порога, уровней восстановленного кофермента Q (CoQ^{red}), уровней окисленного кофермента Q (CoQ^{ox}), уровней общего кофермента Q (CoQ^{tot}), уровней окисленного цитохрома С, уровней восстановленного цитохрома С, отношения окисленный цитохром С/восстановленный цитохром С, уровней ацетоацетата, уровней β - гидроксибутирата, отношения ацетоацетат / β-гидроксибутират, уровней 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) и уровней соединений активного кислорода, известны в технологии и могут использоваться для оценки эффективности соединений и способов изобретения. (Для целей изобретения модуляция, нормализация или повышение энергетических биомаркеров включают модуляцию, нормализацию, или повышение анаэробного порога).

Таблица 1 ниже показывает влияние, которое различные дисфункции могут оказывать на биохимию и энергетические биомаркеры. Она также показывает физическое влияние (такое как симптомы заболевания или другие эффекты дисфункции) обычно связанные с данной дисфункцией. Следует отметить, что любой из энергетических биомаркеров, перечисленных в таблице, в дополнение к энергетическим биомаркерам, перечисленным в другом месте, может также быть модулирован, увеличен или нормализован соединениями и способами изобретения. RQ = дыхательный коэффициент; BMR = безальный метаболический уровень; HR (CO) = частота сердечных сокращений (сердечный выброс); T = температура тела (предпочтительно измеренная как внутренняя температура); AT = анаэробный порог; pH = pH крови (венозной и/или артериальной).

Таблица 1

Локализация дисфункции	Биохимический процесс	Измеряемый энергетический биомаркер	Физический эффект
Дыхательная цепь	↑ NADH	Δ лактата, Δ отношения лактат:пируват и Δ отношения ацетоацетат:β-гидроксибутират	Метаболическая дискразия и усталость
Дыхательная цепь	↓ градиент H^+	Δ ATP	Дисфункция зависимого органа
Дыхательная цепь	↓ поток электронов	Δ VO_2, RQ, BMR, ΔT, AT, pH	Метаболическая дискразия и усталость
Митохондрии и цитозоль	↓ ATP, ↓ VO2	Δ работы, ΔHR (CO)	Отсутствие выносливости при физических нагрузках
Митохондрии и цитозоль	↓ ATP	Δ PCr	Отсутствие выносливости при физических нагрузках
Дыхательная цепь	↓ Cyt $C_{Ox/Red}$	Δ λ ~ 700 – 900 нм (ближняя инфракрасная спектроскопия)	Отсутствие выносливости при физических нагрузках
Промежуточный обмен	↓ катаболизм	Δ Меченых C^{14} субстратов	Метаболическая дискразия и усталость
Дыхательная цепь	↓ поток электронов	Δ Смешанного венозного VO_2	Метаболическая дискразия и усталость
Митохондрии и цитозоль	↑ Окислительный стресс	Δ Токоферолo и токотриенолов, CoQ10, докосахексанойной кислоты	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	↑ Окислительный стресс	Δ $Глутатиона_{Red}$	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	Окисление нуклеиновых кислот	Δ 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	Окисление липидов	Δ Изопростана	Неопределенный
Клеточные мембраны	Окисление липидов	Δ Этана (дыхание)	Неопределенный
Клеточные мембраны	Окисление липидов	Δ Малондиальдегида	Неопределенный

Лечение пациента, пораженного митохондриальным заболеванием, в соответствии со способами изобретения, может привести к уменьшению или облегчению симптомов у

пациента, например, остановить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Частичная или полная супрессия митохондриального заболевания может привести к уменьшению серьезности одного или более симптомов, которые в противоположном случае испытывал бы пациент. Например, частичная супрессия MELAS может привести к снижению числа инсультоподобных или эпилептических приступов.

Любой отдельно взятый или любая комбинация описанных здесь энергетических биомаркеров предусматривает удобно измеримые показатели для оценки эффективности лечения или супрессорной терапии. Дополнительно, другие энергетические биомаркеры, известные специалистам, могут контролироваться для оценки эффективности лечения или супрессорной терапии.

Применение соединений для модуляции энергетических биомаркеров

В дополнение к контролю энергетических биомаркеров для оценки статуса лечения или супрессии митохондриальных заболеваний, соединения изобретения могут использоваться на испытуемом или пациентах для модуляции одного или более энергетических биомаркеров. Модуляция энергетических биомаркеров может осуществляться для нормализации энергетических биомаркеров у пациента или для повышения энергетических биомаркеров у пациента.

Нормализация одного или более энергетических биомаркеров определяется как или снижение уровня одного или более таких энергетических биомаркеров до нормального или почти нормального у пациента, у которого уровни одного или более энергетических биомаркеров показывают патологическое отличие от нормальных уровней (то есть, уровней для здорового пациента), или изменение уровней одного или более энергетических биомаркеров для облегчения патологических симптомов у пациента. В зависимости от природы энергетического биомаркера данные измеренные уровни могут показывать значения или выше, или ниже нормального значения. Например, патологический уровень лактата обычно выше, чем уровень лактата в нормальном (то есть, в здоровом) состоянии у человека, и может быть желательным снижение уровня. Патологический уровень АТФ обычно ниже, чем уровень АТФ в нормальном (то есть, в здоровом) состоянии у человека, и может быть желательным увеличение уровня АТФ. Соответственно, нормализация энергетических биомаркеров может включать восстановление уровня энергетических биомаркеров до примерно, по меньшей мере, в пределах двух стандартных отклонений от нормы у пациента, более предпочтительно до примерно, по меньшей мере, в пределах одного стандартного отклонения от нормы у пациента, до примерно, по меньшей мере, половины стандартного отклонения от нормы, или до примерно, по меньшей мере, одной четверти стандартного отклонения от нормы.

Если желательно увеличение уровня энергетического биомаркера для нормализации одного или более такого энергетического биомаркера, уровень энергетического биомаркера может быть увеличен до примерно, по меньшей мере, двух стандартных отклонений от нормы у пациента, более предпочтительно увеличен до примерно, по меньшей мере, одного стандартного отклонения от нормы у пациента, увеличен до примерно, по меньшей мере, половины стандартного отклонения от нормы, или увеличен до примерно, по меньшей мере, одной четверти стандартного отклонения от нормы, введением одного или более соединений согласно изобретению. Альтернативно, уровень одного или более энергетических биомаркеров может быть увеличен примерно, по меньшей мере, на 10% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 20% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 30% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 40% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 50% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 75% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением, или примерно по меньшей мере, на 100% выше уровня соответствующего одного или более энергетических биомаркеров у пациента перед введением.

Если желательно уменьшение уровня одного или более энергетических биомаркеров для нормализации одного или более энергетических биомаркеров, уровень одного или более энергетических биомаркеров может быть уменьшен до уровня в пределах примерно, по меньшей мере, два стандартных отклонения от нормы у пациента, более предпочтительно уменьшен в пределах примерно, по меньшей мере, до одного стандартного отклонения от нормы у пациента, уменьшен в пределах примерно, по меньшей мере, до половины стандартного отклонения от нормы, или уменьшен примерно, по меньшей мере, до одной четверти стандартного отклонения от нормы введением одного или более соединений согласно изобретению. Альтернативно, уровень одного или более энергетического биомаркера может быть уменьшен примерно, по меньшей мере, на 10% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 20% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед

введением, примерно, по меньшей мере, на 30% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 40% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 50% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением, примерно, по меньшей мере, на 75% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением, или примерно по меньшей мере, на 90% ниже уровня соответствующего одного или более энергетического биомаркера у пациента перед введением.

Повышение уровня одного или более энергетических биомаркеров определяется как изменение существующих уровней одного или более энергетических биомаркеров у пациента до уровня, который оказывает полезное или желательное влияние на пациента. Например, человек, совершающий напряженное усилие или продолжительное интенсивное физическое действие, такое как горное восхождение, может получить пользу от увеличения уровня АТФ или уменьшения уровня лактата. Как описано выше, нормализация энергетических биомаркеров не может достигнуть оптимального состояния для пациента с митохондриальным заболеванием, и такой испытуемый может также получить пользу от повышения энергетических биомаркеров. Примеры пациентов, которые могут получить пользу от увеличения уровня одних или более энергетических биомаркеров, включают, но не ограничиваются, пациентов, совершающих напряженное или продолжительное физическое действие, пациентов с хроническими энергетическими проблемами или пациентов с хроническими респираторными проблемами. Такие пациенты включают, но не ограничиваются, беременных женщин, особенно беременных женщин в родах; новорождённых, особенно преждевременно рожденных; пациентов, подвергнутых воздействию экстремального окружения, такого как горячее окружение (температуры, обычно превышающие примерно 85-86 градусов Фаренгейта или примерно 30 градусов Цельсия в течение примерно 4 часов ежедневно или больше), холодное окружение (температуры обычно ниже примерно 32 градусов Фаренгейта или примерно 0 градусов Цельсия в течение примерно 4 часов ежедневно или больше) или окружение с содержанием кислорода ниже среднего, более высоким, чем среднее значение, содержанием углекислого газа или более высокими, чем среднее значение, уровнями загрязнения воздуха (путешествующих на авиалиниях, стюардесс, пациентов на большой высоте, пациентов, живущих в городах с воздухом качества "ниже среднего", пациентов, работающие в закрытом окружении, в котором качество воздуха понижено); пациентов с заболеваниями легких или емкостью легких ниже среднего, таких как больные

туберкулезом, больные раком легкого, больные эмфиземой и больные муковисцидозом; пациентов, выздоравливающих после операции или болезни; пожилых пациентов, включая пожилых пациентов, страдающих от уменьшения энергии; пациентов, страдающих от хронической усталости, включая синдром хронической усталости; пациентов, перенесших острую травму; пациентов, находящихся в шоке; пациентов, требующих срочного введения кислорода; пациентов, требующих хронического введения кислорода; или других пациентов с острыми, хроническими или продолжающимися энергетическими потребностями, которые могут получить пользу от повышения энергетических биомаркеров.

Соответственно, если увеличение уровня одного или более энергетических биомаркеров полезно для пациента, повышение одного или более энергетических биомаркеров может включать увеличение уровня соответствующего энергетического биомаркера или энергетических биомаркеров до примерно, по меньшей мере, одной четверти стандартного отклонения выше нормы, примерно, по меньшей мере, половины стандартного отклонения выше нормы, примерно, по меньшей мере, одного стандартного отклонения выше нормы, или примерно по меньшей мере двух стандартных отклонений выше нормы. Альтернативно, уровень одного или более энергетических биомаркеров может быть увеличен примерно, по меньшей мере, на 10% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 20% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 30% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 40% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 50% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 75% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, или примерно по меньшей мере, на 100% выше уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно.

Если уменьшение уровня одного или более энергетических биомаркеров желательно для повышения одного или более энергетических биомаркеров, уровень одного или более энергетических биомаркеров может быть уменьшен примерно, по меньшей мере, на одну четверть стандартного отклонения от нормы у пациента, уменьшен примерно, по меньшей мере, на половину стандартного отклонения от нормы у пациента, уменьшен примерно, по меньшей мере, на одно стандартное отклонение от нормы у

пациента, или уменьшен примерно, по меньшей мере, до двух стандартных отклонений от нормы у пациента. Альтернативно, уровень одного или более энергетических биомаркеров может быть уменьшен примерно, по меньшей мере, на 10% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 20% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 30% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 40% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 50% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, примерно, по меньшей мере, на 75% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно, или примерно по меньшей мере, на 90% ниже уровня у пациента перед повышением одного или более энергетических биомаркеров соответственно.

Применение соединений в исследовательских практических применениях, экспериментальных системах и количественных анализах

Соединения изобретения могут также использоваться в исследовательских практических применениях. Например, хинон альфа-токоферола может использоваться в экспериментах in vitro, in vivo или ex vivo для модуляции одного или более энергетических биомаркеров в экспериментальной системе. Такие экспериментальные системы могут быть образцами клетки, образцами ткани, компонентами клетки или смесями компонентов клетки, частей органов, целых органов или организмов. Любое одно или более соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R может использоваться в экспериментальных системах или исследовательских практических применениях. Такие исследовательские практические применения могут включать, но не ограничиваются, применение в качестве реагентов для количественного анализа, выявления биохимических проводящих путей или оценки влияния других средств на метаболическое состояние экспериментальной системы при наличии/отсутствии одного или более соединений изобретения.

Дополнительно, соединения изобретения могут использоваться в биохимических испытаниях или количественных анализах. Такие испытания могут включать инкубацию одного или более соединений изобретения с образцом ткани или клетки пациента для оценки потенциального отклика пациента (или отклика отдельной субпопуляции

пациента) на прием одного или более упомянутых соединений или для определения того, какое соединение изобретения оказывает оптимальное влияние на отдельных испытуемых или подгруппу испытуемых. Одно такое испытание или количественный анализ может включать 1) получение образца клетки или образца ткани от пациента, по которому может быть оценена модуляция одного или более энергетических биомаркеров; 2) введение одного или более соединений изобретения в образец клетки или образец ткани; и 3) определение величины модуляции одного или более энергетических биомаркеров после приема одного или более соединений по сравнению со статусом энергетического биомаркера до приема одного или более соединений. Другое такое испытание или количественный анализ может включать 1) получение от пациента образца клетки или образца ткани, по которому можно оценить модуляцию одного или более энергетических биомаркеров; 2) введение по меньшей мере двух соединений изобретения в образец клетки или образец ткани; 3) определение величины модуляции одного или более энергетических биомаркеров после введения по меньшей мере двух соединений по сравнению со статусом энергетического биомаркера до введения по меньшей мере соединений, и 4) выбор соединения для применения при лечении, супрессии, или модуляции, основанной на величине модуляции, определенной на стадии 3).

Фармацевтические рецептуры

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть сформулированы как фармацевтические композиции путем составления рецептур с добавками, такими как фармацевтически приемлемые инертные наполнители, фармацевтически приемлемые носители и фармацевтически приемлемые средства доставки. Пригодные фармацевтически приемлемые инертные наполнители, носители и средства доставки включают средства для обработки и модификаторы и ускорители доставки лекарства, такие как, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, глюкоза, гидроксипропил-β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски, ионнообменые смолы и т.п., а также комбинацию любых двух или более из них. Другие пригодные фармацевтически приемлемые инертные наполнители описываются в "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991) и "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20 выпуск (2003) и 21 выпуск (2005), включенных в настоящем документе ссылкой.

Фармацевтическая композиция может включать состав со стандартной дозой, где стандартная доза представляет собой дозу, достаточную для получения терапевтического или супрессивного эффекта или количество, эффективное для модулирования,

нормализации или повышения энергетического биомаркера. Стандартная доза может быть достаточной в качестве однократной дозы, имеющей терапевтический или супрессивный эффект или количество, эффективное для модулирования, нормализации или повышения энергетического биомаркера. Альтернативно, стандартная доза может быть дозой, которую вводят периодически в курсе лечения или супрессии нарушения, или для модулирования, нормализации или энергетического биомаркера.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения, могут находиться в любой форме, пригодной для намеченного способа введения, включая, например, раствор, суспензию или эмульсию. При приготовлении растворов, суспензий и эмульсий обычно используются жидкие носители. Жидкие носители, предполагаемые для применения в практике настоящего изобретения, включают, например, воду, соль, фармацевтически приемлемый органический растворитель(и), фармацевтически приемлемые масла или жиры, и т.п., а также смеси двух или более из них. Жидкий носитель может содержать другие пригодные фармацевтически приемлемые добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, питательные вещества, буферы, консерванты, суспендирующие агенты, загустители, регуляторы вязкости, стабилизаторы и т.п.. Пригодные органические растворители включают, например, одноатомные спирты, такие, как этанол, и многоатомные спирты, такие как гликоли. Пригодные масла включают, например, соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло и т.п.. Для парентерального введения носитель может также являться сложным эфиром масла, таким как этилолеат, изопропилмиристинат и т.п.. Композиции настоящего изобретения могут также быть в форме микрочастиц, микрокапсул, липосомальных инкапсулятов и т.п., а так же комбинацией любых двух или более из них.

Могут использоваться системы с замедленным или контролируемым высвобождением, такие как контролируемые диффузией матричные системы или эродируемые системы, как описано, например, в: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", с. 155-198 и Ron and Langer, "Erodible Systems", с. 199-224, в "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. Матрица может быть, например, биоразлагаемым материалом, который может разлагаться спонтанно in situ и in vivo, например, путем гидролиза или ферментативного разложения, например, протеазами. Система доставки может быть, например, встречающимся в природе или синтетическим полимером или сополимером, например в форме гидрогеля. Примеры полимеров с легко разрывающимися связями включают полиэфиры, полиортоэфиры, полиангидриды, полисахариды, полифосфоэфиры, полиамиды, полиуретаны, полиимидокарбонаты и полифосфазены.

Соединения изобретения могут вводиться энтерально, перорально, парентерально, сублингвально, ингаляционно (например как аэрозоли или спреи), ректально или местно в составах со стандартной дозой, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и средства доставки, если необходимо. Например, пригодные способы введения включают пероральный, подкожный, трансдермальный, трансмукозальный, ионофорез, внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный, интраперитонеальный, назальный (например, через слизистую оболочку носа), субдуральный, ректальный, желудочно-кишечный, и т.п., а также непосредственно в конкретный или поврежденный орган или ткань. Для доставки к центральной нервной системе может использоваться введение в позвоночник и эпидурально, или введение в желудочки мозга. Местное введение может также включать использование трансдермального введения, такого как трансдермальные повязки или устройства для ионофореза. Термин парентеральный, который используется в настоящем документе, включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, надчревную инъекцию, или инфузионные методы. Соединения смешивают с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами и средствами доставки, подходящими для требуемого пути введения. Пероральное введение является предпочтительным путем введения, и составы, пригодные для перорального введения, являются предпочтительными составами. Соединения, описанные для применения в настоящем документе, можно вводить в твердой форме, в жидкой форме, в форме аэрозоля или в форме таблеток, пилюль, порошковых смесей, капсул, гранул, впрыскиваний, кремов, растворов, свеч, клизм, ирригаций ободочной и толстой кишки, эмульсий, дисперсий, пищевых премиксов и в других пригодных формах. Соединения можно также вводить в липосомные рецептуры. Соединения можно также вводить как пролекарства, где пролекарство подвергается превращению в лечащемся пациенте в терапевтически эффективную форму. Дополнительные способы введения известны в данной области.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известной технологией с использованием диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций могут также быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствором в пропиленгликоле. Среди приемлемых средств доставки и растворителей, которые могут использоваться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлористого натрия. Кроме того, в качестве растворителя

или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. С этой целью может использоваться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при производстве препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие, как олеиновая кислота.

Свечи для ректального введения лекарственного средства могут быть изготовлены путем смешивания лекарственного средства с пригодным нераздражающим инертным наполнителем, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при комнатной температуре и жидкостью при ректальной температуре, и поэтому будут плавиться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство.

Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать дополнительные вещества, помимо инертных разбавителей, например, лубриканты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также включать буферные средства. Таблетки и пилюли могут дополнительно быть изготовлены с кишечнорастворимой оболочкой.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода. Такие композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие агенты, циклодекстрины, подсластители и вкусо-ароматические добавки.

Соединения настоящего изобретения могут также вводиться в форме липосом. Как известно в технологии, липосомы в общем случае получают из фосфолипидов или других липидных субстанций. Липосомы образуются моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, которые диспергируют в водной среде. Может использоваться любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный к образованию липосом. Настоящие композиции в липосомной форме могут содержать, в дополнение к соединению настоящего изобретения, стабилизаторы, консерванты, инертные наполнители и т.п. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и холины фосфатидила (лецитины), как природные, так и синтетические. Способы получения липосом известны в технологии. См., например, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., с. 33 et seq (1976).

Изобретение также предоставляет промышленные изделия и наборы, содержащие

материалы, применимые для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний. Промышленное изделие включает сосуд с этикеткой. Пригодный сосуд включает, например, бутыли, флаконы и пробирки. Сосуд может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластмасса. Сосуд содержит композицию, включающую активное средство, эффективное для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний. Активное средство в композиции является одним или более из соединений формул I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R. Этикетка на емкости указывает, что композиция используется для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний, и может также указать направления использования или для in vivo, или для in vitro, таких как описанные выше.

Изобретение также предоставляет наборы, включающие одно или более соединений формул I, Ia, Ib, II, Ha, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII-O, VII-R, VIII-O, VIII-R, IX-O, IX-R, X-O, X-R, XI-O, XI-R, XII-O и/или XII-R. В некоторых вариантах реализации набор изобретения включает сосуд, описанный выше. В других вариантах реализации набор изобретения включает сосуд, описанный выше и второй сосуд, содержащий буфер. Он может также включать другие материалы, желательные с промышленной точки зрения и точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями для реализации любых способов, описанных в настоящем документе.

В других аспектах наборы могут использоваться для любого из способов, описанных в настоящем документе, включая, например, лечение индивидуума с митохондриальным нарушением, или супрессию митохондриального нарушения у индивидуума.

Количество активного ингредиента, который может комбинироваться с материалами носителя для производства разовой лекарственной формы, меняется в зависимости от организма, которому вводится активный ингредиент, и особенности способа введения. Будет подразумеваться, однако, что индивидуальный уровень дозы для любого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая действие каждого используемого соединения, возраст, вес тела, площадь тела, индекс массы тела (BMI), общее здоровье, пол, диета, время введения, путь введения, скорость выделения, комбинацию лекарственного средства, а также тип, прогрессирование и серьезность конкретного заболевания, подвергающегося лечению. Выбранную фармацевтическую стандартную дозу обычно изготавливают и вводят для обеспечения определенной конечной концентрации лекарственного средства в крови, тканях, органах или другой

заданной области тела. Терапевтически эффективное количество или эффективное количество для данной ситуации может быть легко определено обычным экспериментом и находится в рамках знаний и суждений обычного клинического врача.

Примерами дозировок, которые могут использоваться, являются эффективные количества в интервале дозировок от примерно 0,1 мкг/кг до примерно 300 мг/кг, или в интервале от примерно 1,0 мкг/кг до примерно 40 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 1,0 мкг/кг до примерно 20 мг/кг массы тела, или от примерно 1,0 мкг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 10,0 мкг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 100 мкг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 1,0 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 10 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 50 мг/кг до примерно 150 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 100 мг/кг до примерно 200 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 150 мг/кг до примерно 250 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 200 мг/кг до примерно 300 мг/кг массы тела, или в интервале от примерно 250 мг/кг до примерно 300 мг/кг массы тела. Другие дозировки, которые могут использоваться, представляют собой примерно 0,01 мг/кг массы тела, примерно 0,1 мг/кг массы тела, примерно 1 мг/кг массы тела, примерно 10 мг/кг массы тела, примерно 20 мг/кг массы тела, примерно 30 мг/кг массы тела, примерно 40 мг/кг массы тела, примерно 50 мг/кг массы тела, примерно 75 мг/кг массы тела, примерно 100 мг/кг массы тела, примерно 125 мг/кг массы тела, примерно 150 мг/кг массы тела, примерно 175 мг/кг массы тела, примерно 200 мг/кг массы тела, примерно 225 мг/кг массы тела, примерно 250 мг/кг массы тела, примерно 275 мг/кг массы тела, или примерно 300 мг/кг массы тела. Соединения настоящего изобретения можно вводить в однократной суточной дозе, или общую суточную дозу можно вводить раздельными дозами два, три или четыре раза в день.

α-Хинон токоферола представляет собой встречающееся в природе вещество, которое обычно находится в сыворотке (Pollok et al., J. Chromatogr. A. 1056, с. 257 (2004)) и в митохондриальных мембранах (Gregor et al., Biochem Pharmacol. 71, с. 1589 (2006)). Соответственно, если α-хинон токоферола вводят для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний или модулирования энергетических биомаркеров, его можно вводить в количестве, достаточном для увеличения уровней α-хинона токоферола в сыворотке, внутри клеток, или в митохондриальной мембране по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 100%, по меньшей мере примерно на 150%, или по меньшей мере примерно на 200% по сравнению с уровнем α-

хинона токоферола до приема α-хинона токоферола. Восстановленный α-хинон токоферола также встречается в природе. Соответственно, если α-хинон токоферола вводят для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний или модулирования энергетических биомаркеров, он может быть введен в количестве, достаточном для увеличения уровней в сыворотке, уровней внутри клеток или уровней в митохондриальной мембране его восстановленного аналога, восстановленного α-хинона токоферола, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 100%, по меньшей мере примерно на 150%, или по меньшей мере примерно на 200% по сравнению с уровнем восстановленного α-хинона токоферола до введения α-хинона токоферола. Альтернативно, восстановленный α-хинон токоферола можно вводить вместо α-хинона токоферола для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний или модулирования энергетических биомаркеров, и он может быть введен в количестве, достаточном для увеличения уровней восстановленного α-хинона токоферола в сыворотке, уровней внутри клеток или уровней в митохондриальной мембране по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 100%, по меньшей мере примерно на 150% или по меньшей мере примерно на 200% по сравнению с уровнем восстановленного α-хинона токоферола до введения восстановленного α-хинона токоферола.

Хотя соединения изобретения можно вводить в виде единственного активного фармацевтического средства, они могут также использоваться в комбинации с одним или более других средств, используемых для лечения или супрессии нарушений. Отдельные препараты, применимые в комбинации с соединениями изобретения для лечения или супрессии митохондриальных заболеваний, включают, но не ограничиваются, Кофермент Q, витамин E, идебенон, MitoQ, витамины и антиоксиданты.

Если в комбинации с соединениями настоящего изобретения используются дополнительные активные вещества, дополнительные активные вещества могут в общем случае применяться в терапевтическом количестве, как указано в Physicians' Desk Reference (PDR) 53rd Edition (1999), который включен в настоящее описание путем отсылки, или в таких терапевтически применимых количествах, какие были бы известны специалисту с обычными знаниями в данной области техники.

Соединения изобретения и другие терапевтически активные вещества можно вводить при рекомендуемой максимальной клинической дозировке или в более низких дозах. Уровни дозировки активных соединений в композициях изобретения могут

изменяться так, чтобы получить желательный терапевтический отклик в зависимости от пути введения, серьезности заболевания и реакции пациента. При введении в комбинации с другими терапевтическими веществами терапевтические вещества могут быть получены как отдельные композиции, которые даются в то же самое время или различное время, или терапевтические вещества могут вводиться как единая композиция.

Изобретение будет далее разъяснено на следующих неограничивающих примерах.

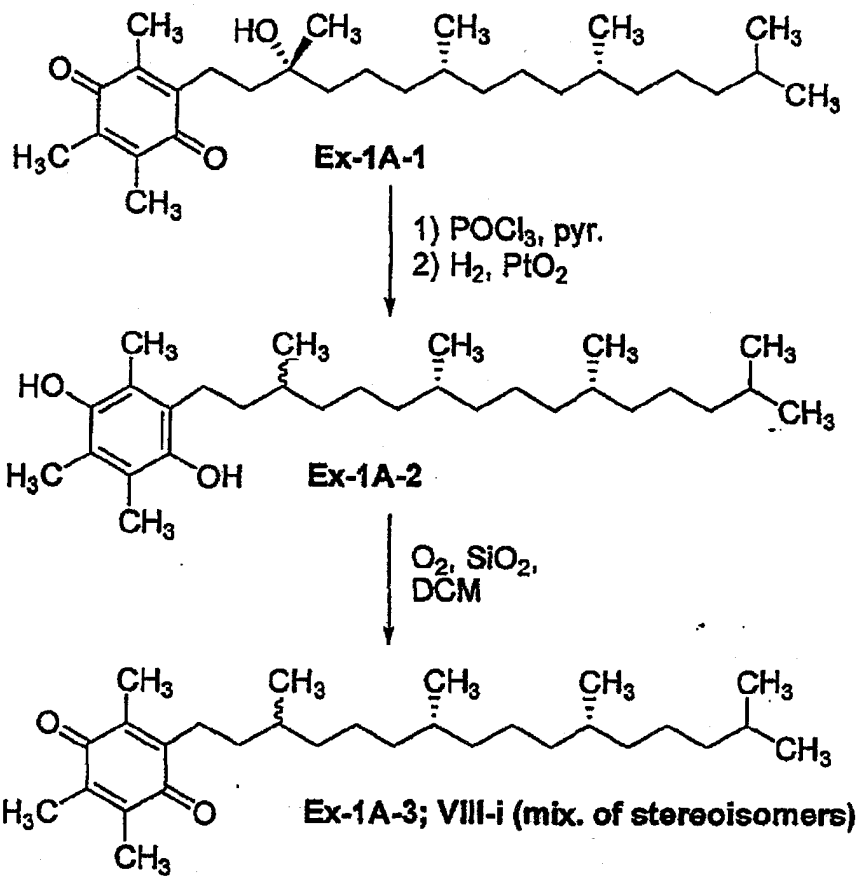
ПРИМЕРЫ

Пример 1

Синтез соединений

Пример 1А

Синтез смеси стереоизомеров соединения ***VIII-i*** *(R/S,R,R)-2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметилгексадецил)-[1,4]бензохинона*



Стадия 1: В 50 мл RBF (круглодонную колбу) помещали (R,R,R)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-3,5,6-триметил-[1,4]бензохинон (**Пр-1А-1**) (2,0 г, 4,40 ммоль) и пиридин (10 мл), и охлаждали реакционную смесь до 0°С. Добавляли чистый $POCl_3$ (520 мл, 5,60 ммоль). Реакционной смеси позволили нагреться до RT (комнатной температуры) и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали методом ТСХ (3:1

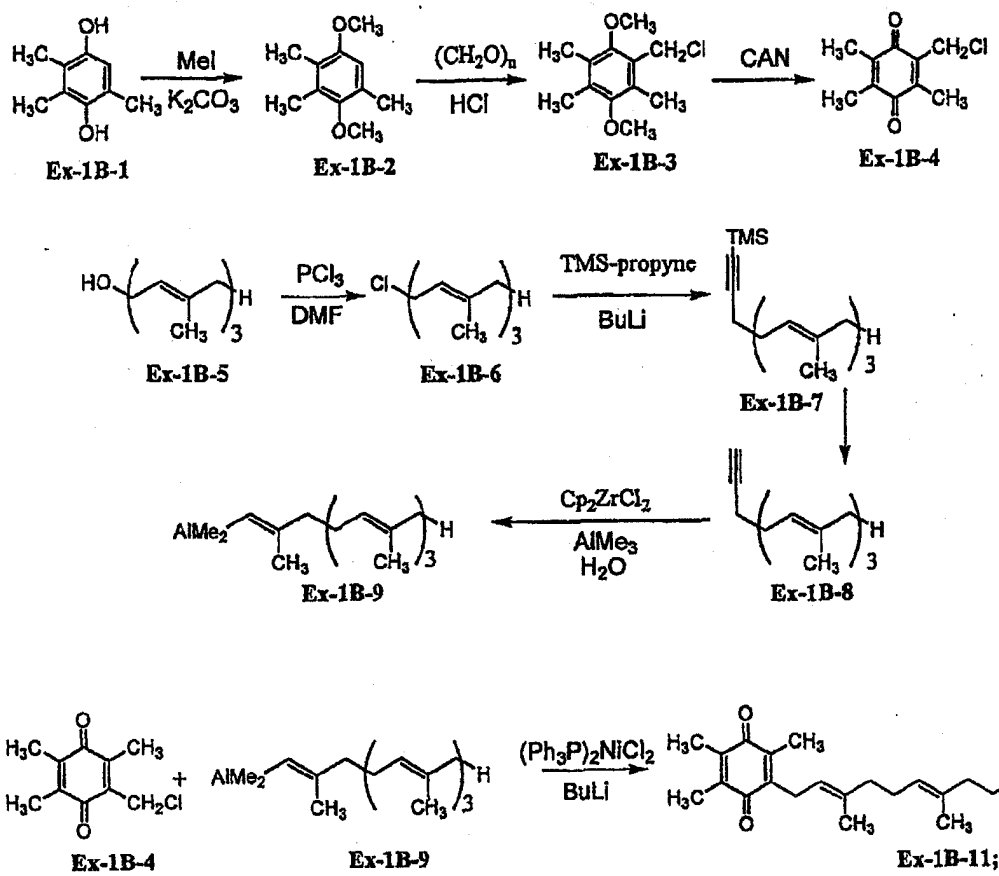
гептан:ETOAc). Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH_4Cl (10 мл) и метил-трет-бутиловым эфиром (MTBE) (10 мл), а затем экстрагировали MTBE (3 x 10 мл). Объединенные слои MTBE пропускали через короткую колонку силикагеля и затем промывали 0,1 HCl (3 x 10 мл). Затем слой MTBE концентрировали на роторном испарителе до образования желтого масла (1,95 г, 100%). Неочищенный материал, представлявший собой смесь региоизомеров и геометрических изомеров алкена, использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

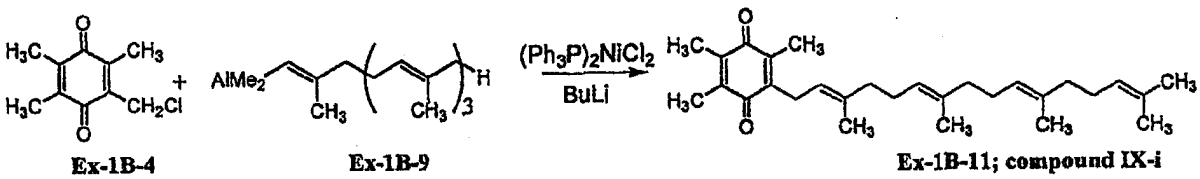
Стадия 2: сырую смесь региоизомеров и геометрических изомеров алкена (13,3 г, 31,0 ммоль, приготовленную как описано в стадии 1), растворяли в EtOAc (100 мл) и гидрировали с использованием PtO_2 (250 мг) при давлении H_2 50 фунт/дюйм^2. Спустя 6 ч оставалось ~30% ненасыщенного материала (^{1}H ЯМР). Добавили дополнительный PtO_2 (250 мг) и продолжали гидрирование в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, который затем промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали на роторном испарителе до получения (R/S,R,R)-2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-бензол-1,4-диола (**Пр-1А-2**) в виде белого воскообразного твердого вещества (12,7 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 4,36 (широкий с., 1 H), 4,33 (широкий с., 1 H), 2,70-2,54 (м., 2 H), 2,20 (с., 3 H), 2,18 (с., 6 H), 1,57-1,04 (м., 24 H), 1,00 (д., J= 6,4 Гц, 3 H), 0,89-0,86 (м., 12 H).

Стадия 3: раствор (R/S,R,R)-2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-бензол-1,4-диола (**Пр-1А-2**) (10,2 г, 0,24 г) в дихлорметане (DCM) (100 мл) оставили перемешиваться с SiO_2 (500 мг) на воздухе в течение 4 дней. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения оранжевого масла (10,0 г, 98%). Часть неочищенного продукта (5,0 г) очищали с использованием автоматического прибора для хроматографии Biotage (градиентное элюирование DCM:гептан) до получения чистого (R/S,R,R)-2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-[1,4]бензохинона (**Пр-1А-3**, смесь стереоизомеров соединения **VIII-i**) (1,98 г, 40%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 2,54-2,40 (м., 2 H), 2,03 (с., 3 H), 2,03 (с., 6 H), 1,56-1,02 (м., 24 H), 0,96 (д., J= 6,5 Гц, 3H), 0,89-0,85 (м., 12 H).

Пример 1В

*Синтез соединения **X-i**, 2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-гексадека-2,6,10,14-тетраенил)-[1,4]бензохинона*





Стадия 1: В трехгорлую колбу объемом 2 л поместили 2,3,5-триметил-бензол-1,4-диол (**Пр-lB-1**) (50 г, 0,33 моль) и метилэтилкетон (MEK) (750 мл) до получения раствора янтарного цвета. К раствору добавили карбонат калия (210 г, 1,64 моль). Спустя 30 мин при RT к суспензии янтарного цвета добавили MeI (81.2 мл, 1.31 моль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 72 ч. После охлаждения до RT реакционную смесь концентрировали насухо на роторном испарителе до получения белой пасты. Пасту промыли EtOAc (3 x 300 мл). Экстракты EtOAc объединяли и концентрировали на роторном испарителе. Полученное желто-коричневое масло хроматографировали (80:20 / гептан:EtOAc) до получения 1,4-диметокси-2,3,5-триметил-бензола (**Пр-1B-2**) (47.2 г, 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 6.55 (с., 1 H), 3,80 (с., 3 H), 3,68 (с., 3 H), 2,30 (с., 3 H), 2,22 (с., 3 H), 2,14 (с., 3 H).

Стадия 2: в колбу поместили 1,4-диметокси-2,3,5-триметил-бензол (Пр-1B-2) (47,2 г, 0,26 моль), ледяную уксусную кислоту (250 мл) и параформальдегид (39,3 г, 1,31 моль) до получения желтой суспензии. Затем через реакционную смесь медленно барботировали безводный газообразный HCl в течение 1,5 ч, получая прозрачный коричневый раствор. Затем реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали MTBE (3 x 300 мл). Объединенные слои MTBE сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Очистка сырого продукта колоночной хроматографией (95:5 /

гептаны: EtOAc) дала 48,7 г 1-хлорметил-2,5-диметокси-3,4,6-триметил-бензола (**Пр-1В-3**) (81%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 4,76 (с., 2 H)$_5$ 3,81 (с., 3 H), 3,68 (с., 3 H), 2,36 (с., 3 H), 2,23 (с., 3 H), 2,21 (с., 3 H).

Стадия 3: в колбу загружали 1-хлорметил-2,5-диметокси-3,4,6-триметил-бензол (**Пр-1В-3**) (6,37 г, 27,9 ммоль) и ACN (10 мл), затем охлаждали до 0°C. В колбу добавили раствор CAN (31,3 г, 57,1 ммоль) в воде (10 мл). Спустя 1 час реакционную смесь экстрагировали MTBE (3 x 50 мл). Затем объединенные MTBE слои промыли водой (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Растирание сырого продукта в порошок с MeOH дало 4,49 г 2-хлорметил-3,5,6-триметил-[1,4]бензохинон (**Пр-1В-4**) (81%) в виде ярко-желто-оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 4,77 (с., 2 H), 2,17 (с., 3 H), 2,07 (с., 3 H), 2,06 (с., 3 H).

Стадия 4: В трехгорлую 100 мл колбу поместили PCl_3 (2,8 мл, 31,6 ммоль) и сухой DMF (32 мл), затем перемешивали при RT в течение 1 часа. В отдельную 50 мл колбу поместили фарнезол (**Пр-1В-5**) (10,0 г, 45,2 ммоль) и DMF (10 мл). Затем раствор PCl_3/DMF перенесли в раствор фарнезола и перемешивали полученный темно-оранжевый раствор в течение часа. Реакцию останавливали добавлением твердого $NaHCO_3$ (2,5 г, 63,2 ммоль). Растворитель удаляли в высоком вакууме на роторном испарителе до получения маслянистого оранжевого остатка. К остатку добавили MTBE (40 мл) и воду (40 мл). Водную фазу промыли MTBE (3 x 20 мл). Слои MTBE объединяли, промывали раствором соли (2 x 20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и наконец концентрировали на роторном испарителе до получения 1-хлор-3,7,11-триметил-додека-2,6,10-триена (**Пр-1В-6**) в виде желтого масла (9,89 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 5,47 (широкий т., J= 8,3 Гц, 1 H), 5,15-5,07 (м., 2 H), 4,12 (д., J= 8,1 Гц, 2 H), 2,18-1,95 (м., 8 H), 1,75 (с., 3 H), 1,70 (с., 3 H), 1,62 (с., 6 H).

Стадия 5: В 3-горлую 250 мл колбу, заполненную инертным газом, поместили TMS-пропин (6,90 мл, 46,2 ммоль) и THF (90 мл). Реакционную смесь охладили до -40°C, после чего добавили BuLi (18,5 мл, 46,2 ммоль). Спустя 45 мин реакционную смесь охладили дополнительно (-70°C) и добавили в течение 10 мин предварительно охлажденный (-70°C) раствор 1-хлор-3,7,11-триметил-додека-2,6,10-триена (**Пр-1В-6**) (8,9 г, 37,0 ммоль) в THF (50 мл). Спустя 1 час реакцию нагрели до RT и остановили добавлением насыщенного NH_4Cl (20 мл) и MTBE (25 мл). Водный слой отделили и промыли MTBE (25 мл). Затем объединенные органические слои промыли раствором соли и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до получения желтой жидкости (10,3 г). Неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (99:1 / гептаны:MTBE) с получением триметил-(6,10,14-триметил-пентадека-5,9,13-триен-1-

инил)-силана (**Пр-1В-7**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 5,22-5,16 (м., 1 H), 5,16-5,08 (м., 2 H), 2,27-2,22 (м., 4 H), 2,15-1,94 (м., 8 H), 1,70 (с., 3 H), 1,65 (с., 3 H), 1,62 (с., 6 H), 0,17 (с., 9 H).

Стадия 6: В трехгорлую 250 мл колбу помещали триметил-(6,10,14-триметил-пентадека-5,9,13-триен-1-инил)-силана (**Пр-1В-7**) (19,38 г, 64,1 ммоль) и NaOEt (42 мл 21 масс.% раствора, 112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до RT реакционную смесь разбавляли MTBE (100 мл) и водой (100 мл) и затем фильтровали для удаления осадка, присутствующего на границе раздела фаз. Водный слой экстрагировали MTBE (3 x 100 мл). Объединенные слои MTBE промывали раствором соли (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с образованием 12,43 г 6,10,14-триметил-пентадека-5,9,13-триен-1-ина (**Пр-1В-8**) в виде темно-оранжевого масла (96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 5,23-5,17 (м., 1 H), 5,17-5,07 (м., 2 H), 2,29 -1,95 (м., 13 H), 1,70 (с., 3 H), 1,65 (с., 3 H), 1,62 (с., 6 H).

Стадия 7: Трехгорлую 250 мл колбу, снабженную термометром, магнитной мешалкой и вакуумным переходным устройством с краном, вакуумировали, сушили в пламени и продували N_2 (3x) через линию Шленка с одной гребенкой. В колбу помещали бис(циклопентадиенил)циркония дихлорид (Cp_2ZrCl_2) (2,16 г, 7,4 ммоль) и сухой DCE (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до -20°C. По каплям в течение 5 мин добавили $AlMe_3$ (36,8 мл, 73,6 ммоль) до получения желтой суспензии. Через 15 мин при -20°C по каплям в течение 5 мин добавили воду (220 мкл, 12,3 ммоль) до получения зелено-желтого раствора. После перемешивания в течение 30 мин при -20°C раствор 6,10,14-триметил-пентадека-5,9,13-триен-1-ина (**Пр-1В-8**) (6,0 г, 24,6 ммоль) в сухом DCE (20 мл) добавили по каплям в течение 5 мин. Реакционная смесь стала темно-коричневого, а затем коричневого цвета. Реакционную смесь оставили нагреваться до RT в течение 2 ч. ^{1}H ЯМР-анализ аликвоты, погашенной DCl, показал 95% включение дейтерия. Растворитель удаляли под вакуумом при RT. Полученный остаток промывали гептанами (2 x 40 мл) через спеченную стеклянную фритту в заполненную инертом 250 мл трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и вакуумным адаптером с краном. Реакцию оставили перемешиваться на ночь.

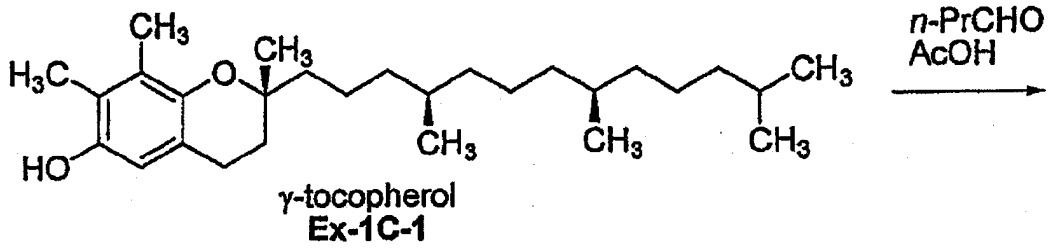
Растворитель удаляли под вакуумом и замещали путем добавления сухого дегазированного THF (40 мл). Погашенная аликвота реакционной смеси показала включение >92% дейтерия согласно ^{1}H ЯМР-спектроскопии. Раствор 2-хлорметил-3,5,6-триметил-[1,4]бензохинона (**Пр-1В-4**) (3,0 г, 15,0 ммоль) в сухом дегазированном THF (20 мл) добавляли в колбу, которую затем охлаждали до 0°C. В отдельную заполненную

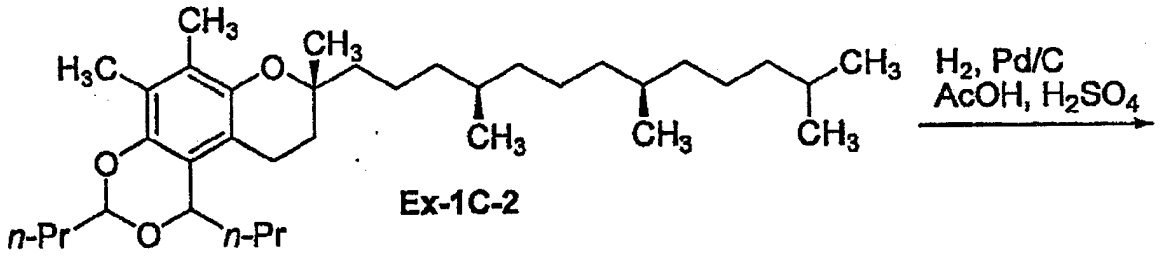
инертом 50 мл колбу помещали $(PPh_3)_2NiCl_2$ (750 мг, 1,3 ммоль) и сухой дегазированный THF (20 мл). К коричневой суспензии Ni(II) добавляли BuLi (1,4 мл, 2,6 ммоль), чтобы получить кроваво-красный раствор. Раствор перемешивали в течение 5 мин, а затем добавили к раствору винилалан/хинона (**Пр-1В-9/Пр-1В-4**). Коричневый раствор стал серо-голубого цвета. Спустя 5 мин реакция закончилась согласно ^1H ЯМР-анализу погашенной аликвоты.

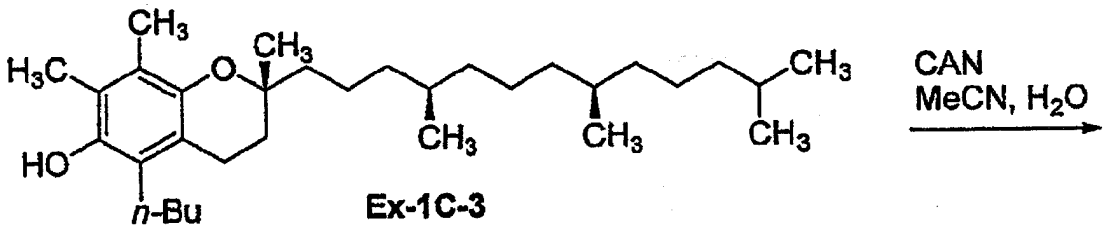
Реакцию останавливали путем очень медленного добавления 1 М HCl (в данной процедуре следует соблюдать большую осторожность, поскольку она является чрезвычайно экзотермической) так, чтобы температура не превышала 15°С. Реакционную смесь разбавляли MTBE (20 мл). Полученную суспензию фильтровали. Водный слой фильтрата промывали MTBE (3 х 25 мл). Объединенные слои MTBE сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения коричневого масла (12 г). Очистка неочищенного масла колоночной хроматографией (гептан до 1:2 /гептан:DCM) дала чистый 2,3,5-триметил-6-(3,7,11,15-тетраметил-гексадека-2,6,10,14-тетраенил)-[1,4]бензохинон (**Пр-1В-11**, или соединение **IX-i**) (5,25 г, 83%, >96% согласно ВЭЖХ). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 5,11-5,05 (м., 3 Н), 4,98-4,95 (м., 1 Н), 3,21 (д., J= 6,9 Гц, 2 Н), 2,10- 1,94 (м., 21 Н), 1,76 (с., 3 Н), 1,69 (с., 3 Н), 1,61 (с., 3 Н), 1,60 (с., 3 Н), 1,59 (с., 3 Н).

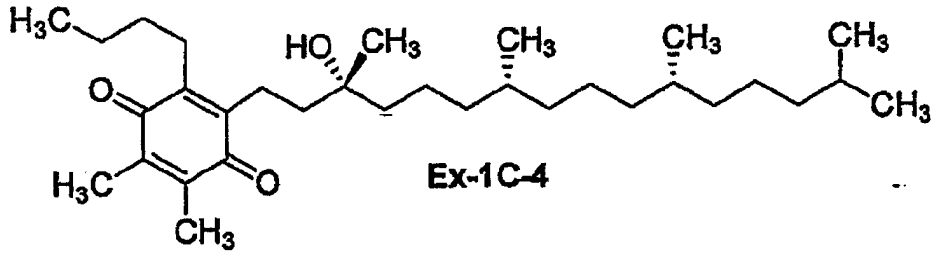
Пример 1С

(R,R,R)-2-бутил-3-(3-гидрокси-3, 7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-диметил-[1,4]бензохинон









Стадия 1: В 25 мл RBF поместили бутиральдегид (155 мг, 2,16 ммоль), AcOH (2 мл) и H_2SO_4 (1 капля). В колбу добавили раствор (+)-γ-токоферола (**Пр-1С-1**) (300 мг, 0,72 ммоль) в AcOH (3 мл) по каплям в течение 2 час с помощью шприцевого насоса. Затем реакцию перемешивали в течение 16 ч и контролировали ТСХ (9:1 гепт.:EtOAc). Затем реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали DCM (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 х 15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения 7,9,10-триметил-2,4-дипропил-7-(4,8,12-триметил-тридецил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3,8-триокса-фенантрена (**Пр-1С-2**) в виде светло-бурого масла (425 мг, >100%), которое использовали без дальнейшей очистки.

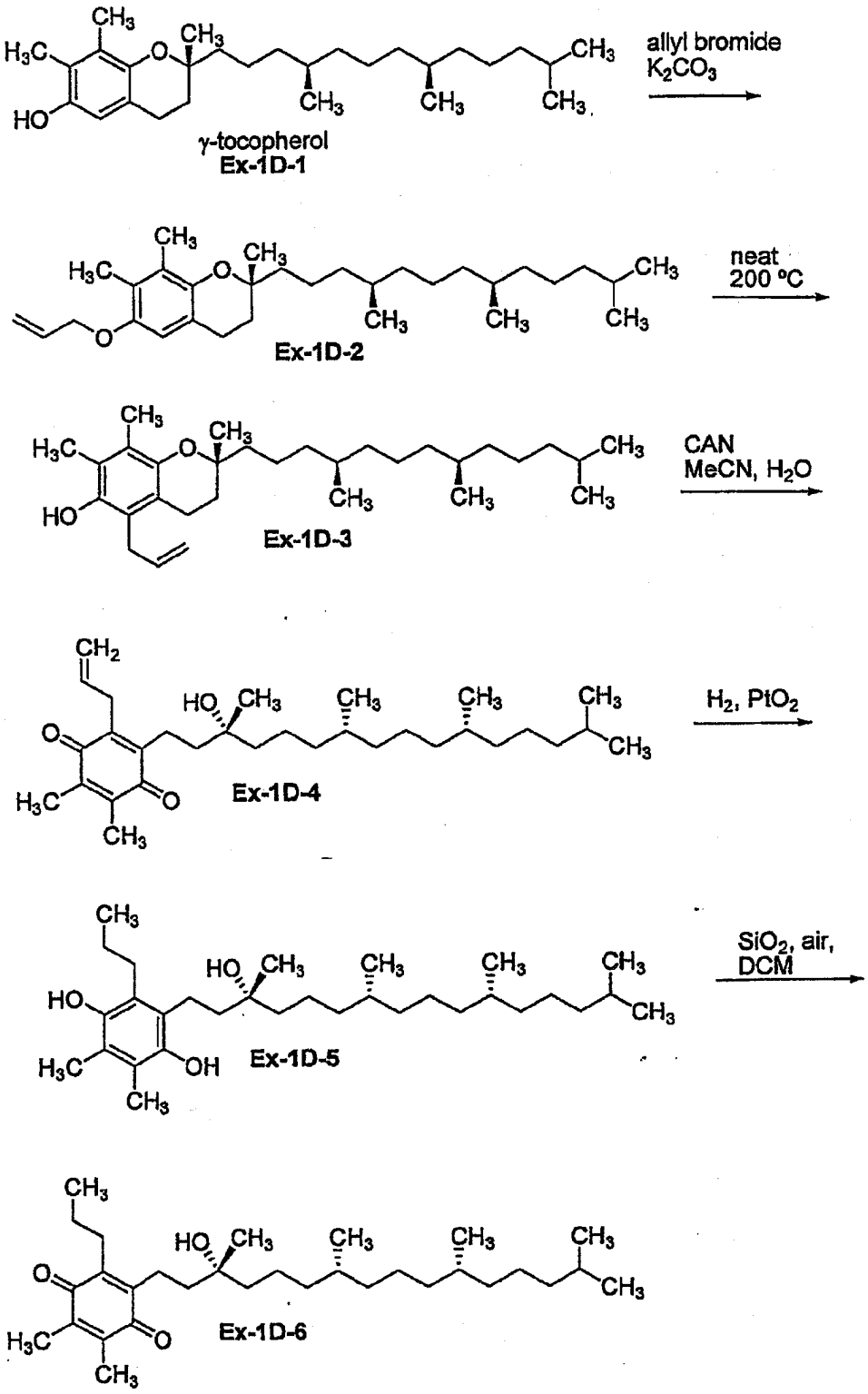
Стадия 2: Раствор 7,9,10-триметил-2,4-дипропил-7-(4,8,12-триметил-тридецил)-

4,5,6,7-тетрагидро-1,3,8-триокса-фенантрен (**Пр-1С-2**) (180 мг вышеупомянутой формы сырого материала) в AcOH (10 мл) и конц. H_2SO_4 (10 капель) гидрировали (H_2, 50 фунт/дюйм^2, RT) на 5% Pd/C (20 мг влажного 50 масс.%) при RT в течение 16 h. Реакционную смесь фильтровали через целит. Целит промывали DCM (2 x 2 мл). Слои DCM концентрировали на роторном испарителе до получения светло-коричневого масла. Масло растворяли в DCM (15 мл) и пропускали через короткую колонку силикагеля. DCM концентрировали на роторном испарителе до получения (*R,R,R*)-5-бутил-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ола (**Пр-1С-3**) в виде мутного желтого масла (165 мг, >100%), которое использовали немедленно без дополнительной очистки.

Стадия 3: В 50 мл RBF помещали (*R,R,R*)-5-бутил-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ол (**Пр-1С-3**) (120 мг, 0,25 ммоль) и ACN (25 мл), затем охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли по каплям в течение 1 мин раствор CAN (268 мг, 0,49 ммоль) в воде (1 мл), получая в результате ярко-оранжевый раствор. Через 10 мин реакцию считали завершившейся (ТСХ - 9:1 гептан:EtOAc). Реакцию разбавляли DCM (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой промывали DCM (10 мл). Слои DCM промывали раствором соли (5 мл), пропускали через короткую колонку силикагеля и концентрировали на роторном испарителе до получения (*R,R,R*)-2-бутил-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-диметил-[1,4]бензохинона (**Пр-1С-4**) в виде оранжевого масла (105 мг, 85%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 2,56-2,52 (м., 2 H), 2,47 (широкий т., J= 6,9 Гц, 2 H), 2,02 (с., 6 H), 1,55-1,02 (м., 28 H), 0,95 (широкий т., J= 5,6 Гц, 3 H), 0,89-0,85 (м., 15 H).

Пример 1D

(R,R,R)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-этан-3-пропил-[1,4]бензохинон



Стадия 1: В 50 мл RBF помещали (+)-γ-токоферол (**Пр-1D-1**) (300 мг, 0,72 ммоль), K_2CO_3 (199 мг, 1,44 ммоль), аллилбромид (182 мкл, 1,44 ммоль) и ацетон (8 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 20 ч, после данного времени реакцию считали завершившейся согласно ТСХ (1:5 EtOAc:Hept). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Водный слой отделяли и промывали DCM (3 x 10 мл). Объединенные слои DCM сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до

получения бледно-желтого масла. Масло пропускали через короткую колонку силикагеля (1:1: DCM:гептан). После концентрирования элюента получили (*R*,*R*,*R*)-6-аллилокси-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман (**Пр-1D-2**) в виде прозрачного бесцветного масла (334 мг, >100%), которое использовали без дополнительной очистки.

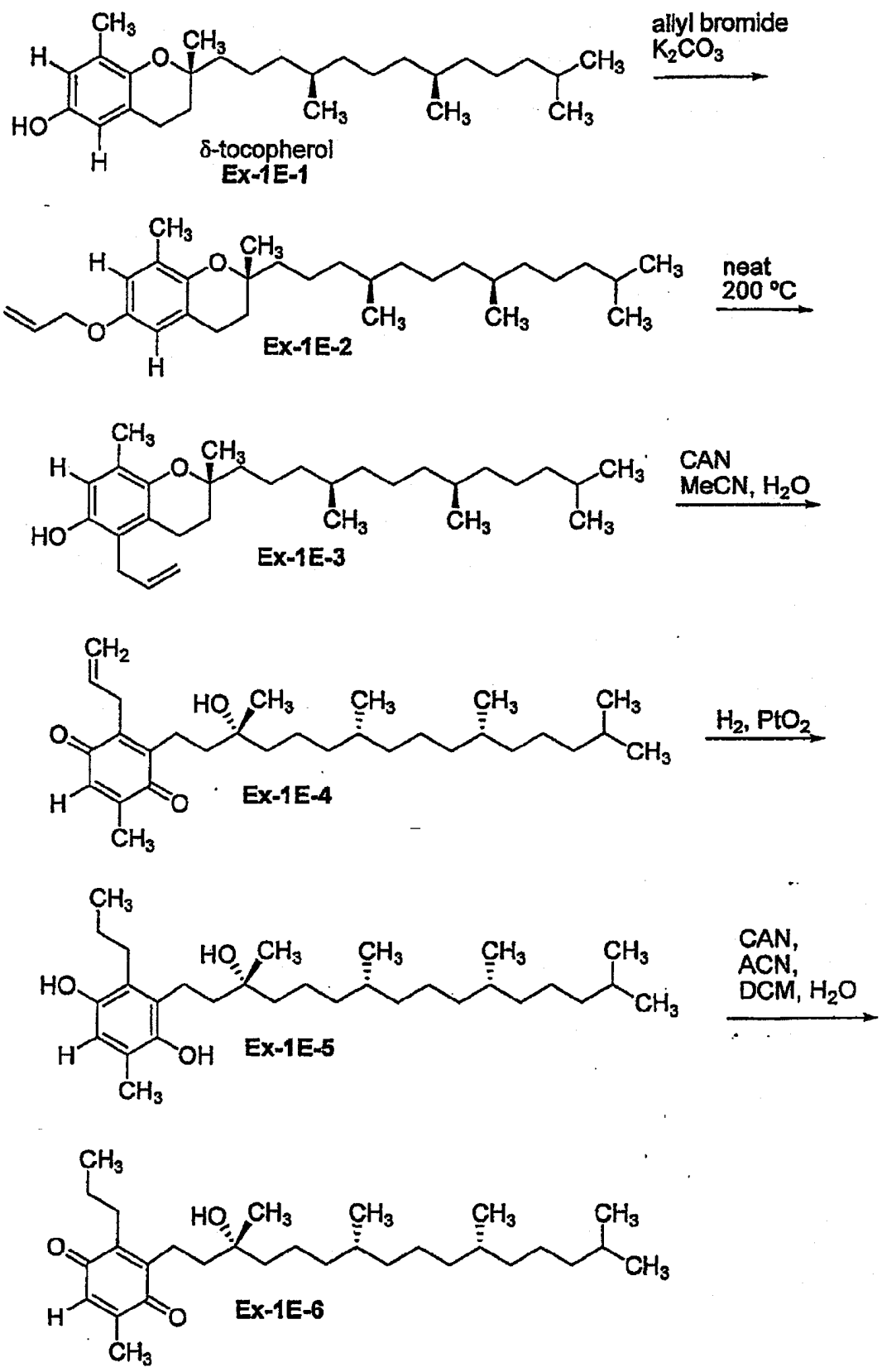
Стадия 2: (*R*,*R*,*R*)-6-аллилокси-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман (**Пр-1D-2**) (0,33 г, 0,72 ммоль) нагревали до 200°C в течение 1 часа, после данного времени реакцию считали завершенной (ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до RT и очищали флэш-хроматографией (1:1 DCM:гептан) до получения продукта перегруппировки (*R*,*R*,*R*)-5-аллил-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ол (**Пр-1D-3**) (112 мг, 34%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: В 50 мл RBF помещали (*R*,*R*,*R*)-5-аллил-2,7,8-триметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ол (**Пр-1D-3**) (120 мг, 0,26 ммоль) и ACN (20 мл), затем охлаждали до 0°C. Раствор CAN (285 мг, 0,52 ммоль) в воде (1 мл) добавляли по каплям в течение 1 мин к реакционной смеси, получая в результате ярко-оранжевый раствор. Спустя 15 мин реакцию считали завершенной (ТСХ - 9:1 гепт.:EtOAc). Реакционную смесь разбавляли MTBE (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой промывали MTBE (3 x 10 мл). Объединенные слои MTBE промывали раствором соли (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения оранжевого масла. Масло растворяли в DCM (10 мл) и пропускали через короткую колонку силикагеля. Элюент DCM концентрировали на роторном испарителе до получения (*R*,*R*,*R*)-2-аллил-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-этан-[1,4]бензохинона (**Пр-1D-4**) в виде оранжевого масла (100 мг, 80%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 5,83 (д.д.т., 1 H), 5,10-5,05 (м., 2 H), 3,29 (д., J= 6,2 Гц, 2 H), 2,59-2,45 (м., 2 H), 2,04 (с., 6 H), 1,56-1,00 (м., 24 H), 1,25 (с., 3 H), 0,89-0,85 (м., 12 H).

Стадия 4: (*R*,*R*,*R*)-аллил-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-диметил-[1,4]бензохинон (**Пр-1D-4**) (50 мг, 0,1 ммоль) гидрировали на PtO_2 (5 мг) при 50 фунт/дюйм^2 в течение 2 ч в растворе EtOAc (5 мл). Суспензию фильтровали через целит, который промывали DCM (2 x 2 мл). Бледно-желтый раствор концентрировали на роторном испарителе до получения бледно-желтого масла (**Пр-1D-5**). Масло растворяли в DCM (5 мл) и перемешивали с силикагелем (~20 мг) в течение 5 дней. Ярко-желтую суспензию фильтровали через ватный тампон и концентрировали на роторном испарителе до получения (*R*,*R*,*R*)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-этан-3-пропил-[1,4]бензохинона (**Пр-1D-6**) в виде ярко-желтого масла (38 мг, 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 2,57-2,52 (м., 2 H), 2,48-2,44 (м., 2 H), 2,02 (с., 6 H), 1,57-1,04 (м., 26 H), 0,99 (т., J= 7,4 Гц, 3 H), 0,89-0,85 (м., 15 H).

Пример 1E

(R,R,R)-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-2-пропил-[1,4]бензохинон



Стадия 1: В 50 мл RBF помещали (+)-δ-токоферол (**Пр-1E-1**) (1,04 г, 2,58 ммоль),

K_2CO_3 (715 мг, 5,17 ммоль), аллилбромид (450 мкл, 5,17 ммоль) и ацетон (10 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 16 ч, после данного времени реакцию считали законченной по данным ТСХ (1:5 EtOAc:гепт.). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и DCM (10 мл). Водный слой отделяли и промывали DCM (3 х 10 мл). Объединенные слои DCM сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения бледно-желтой жидкости (1,09 г). Жидкость от промывания прогоняли через короткую колонку силикагеля (1:1: DCM:гепт.). После концентрирования элюента получали (*R*,*R*,*R*)-6-аллилокси-2,8-диметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман (**Пр-1Е-2**) в виде прозрачного бесцветного масла (0,97 г, 85%).

Стадия 2: (*R*,*R*,*R*)-6-аллилокси-2,8-диметил-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман (**Пр-1Е-2**) (0,97 г, 2,19 ммоль) нагревали до 200°С в течение 3 ч, после чего реакцию считали завершенной (^{1}Н ЯМР - 4: 1 смесь изомеров). Затем реакцию охлаждали до RT с образованием (*R*,*R*,*R*)-5-аллил-2,8-этан-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ола (**Пр-1Е-3**) в виде коричневого масла (0,97 г, 100%), с которым продолжили работу в следующей стадии без дополнительной очистки.

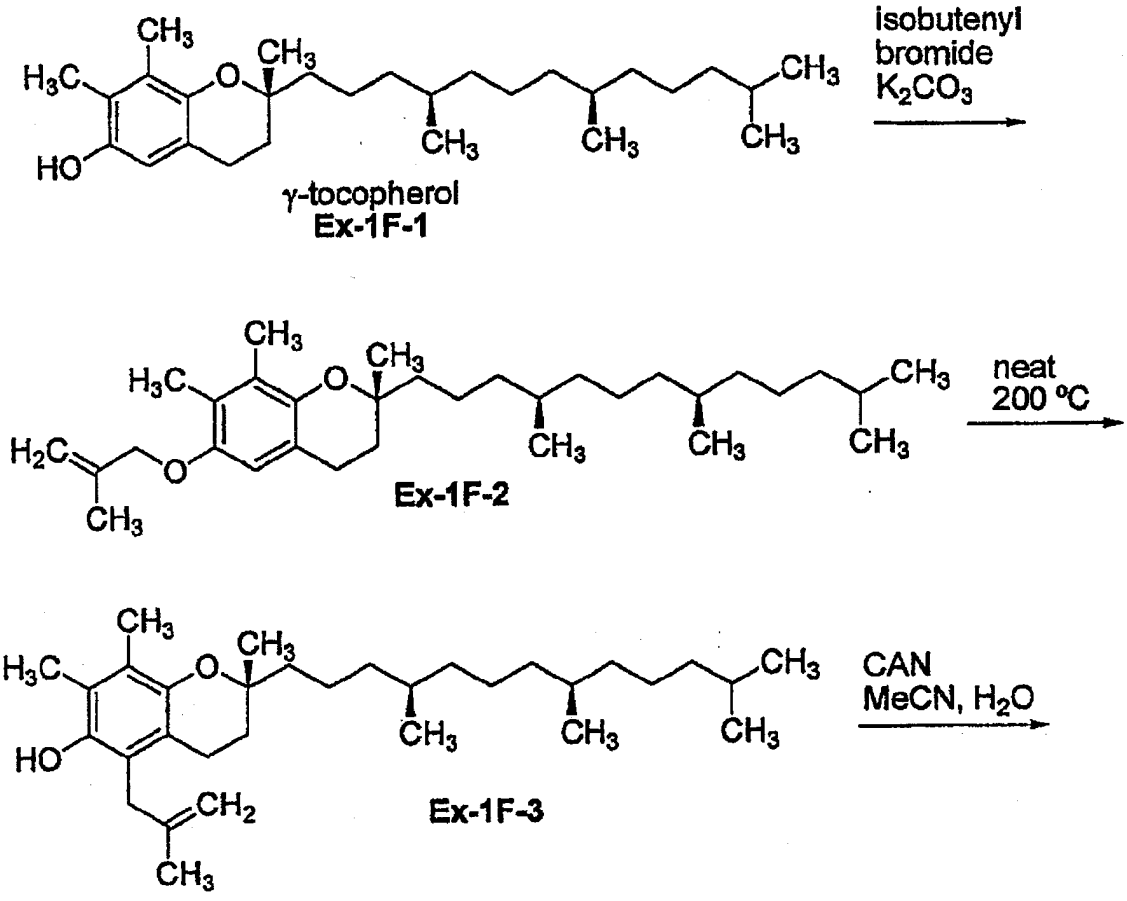
Стадия 3: В 50 мл RBF помещали (*R*,*R*,*R*)-5-аллил-2,8-этан-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ол (**Пр-1Е-3**) (280 мг, 0,63 ммоль) и ACN (14 мл), затем охлаждали до 0°С. К реакционной смеси добавляли по каплям в течение 1 мин раствор CAN (710 мг, 1,30 ммоль) в воде (2 мл), что приводило к образованию ярко-оранжевого раствора. Спустя 15 мин реакцию считали завершенной (ТСХ - 5:1 гепт.:EtOAc). Реакционную смесь экстрагировали MTBE (3 х 15 мл). Объединенные слои MTBE сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения (*R*,*R*,*R*)-2-аллил-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-[1,4]бензохинона (**Пр-1Е-4**) в виде оранжевого масла (270 мг, 96%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 6,59 (д., J=I,4 Гц, 1 Н), 5,82 (д.д.т., 1 Н), 5,10-5,06 (м., 2 Н), 3,27 (д., J= 6,2 Гц, 2 Н), 2,60-2,56 (м., 2 Н), 2,06 (с., 6 Н), 1,59-1,04 (м., 21 Н), 0,89-0,85 (м., 15 Н).

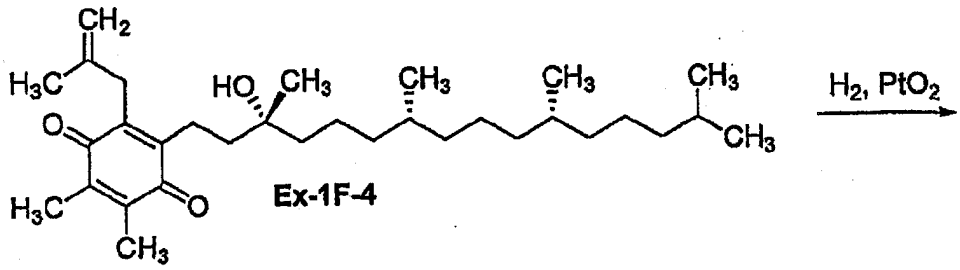
Стадия 4: (*R*,*R*,*R*)-2-аллил-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-[1,4]бензохинон (**Пр-1Е-4**) (115 мг, 0,25 ммоль) гидрировали с использованием PtO_2 (6 мг) при 50 фунт/дюйм^2 в течение 3 ч в растворе EtOAc (7 мл). Суспензию фильтровали через силикагель, который промывали EtOAc (40 мл). Раствор концентрировали на роторном испарителе до получения (*R*,*R*,*R*)-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-2-пропил-бензол-1,4-диола (**Пр-1Е-5**) в виде прозрачного бесцветного масла (110 мг, 96%), с которым продолжили работу на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: В 50 мл RBF помещали (*R*,*R*,*R*)-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-2-пропил-бензол-1,4-диол (**Пр-1Е-5**) (110 мг, 0,24 ммоль), ACN (15 мл) и DCM (2 мл), затем охлаждали до 0°С. Раствор CAN (269 мг, 0,49 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к реакционной смеси по каплям в течение 1 мин, что приводило к образованию ярко-оранжевого раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем разбавляли водой (5 мл). Водный слой промывали DCM (3 х 30 мл). Объединенные слои DCM сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения оранжевого масла. Масло очищали колоночной хроматографией (градиент от гепт. до 20:1 гептан:EtOAc) с получением (*R*,*R*,*R*)-3-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5-метил-2-пропил-[1,4]бензохинона (**Пр-1Е-6**) в виде оранжевого масла (50 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 6,56 (с., 1 Н), 2,58-2,54 (м., 2 Н), 2,45 (т., J= 7,9 Гц, 2 Н), 2,04 (с., 3 Н), 1,55-1,04 (м., 26 Н), 1,00 (т., J= 7,4 Гц, 3Н), 0,89-0,85 (м., 15 Н).

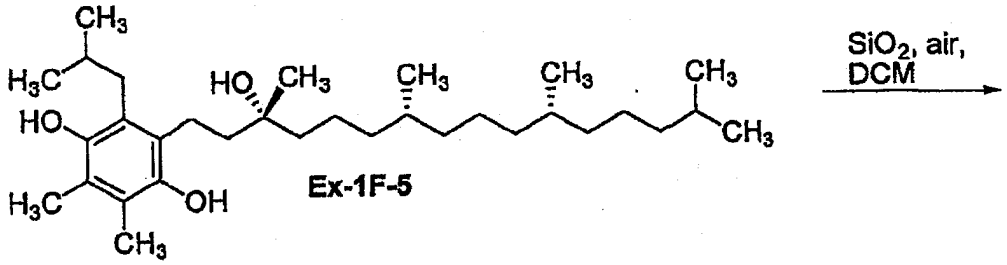
Пример 1F

(R,R,R)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-3-изобутил-5,6-диметил-[1,4]бензохинон

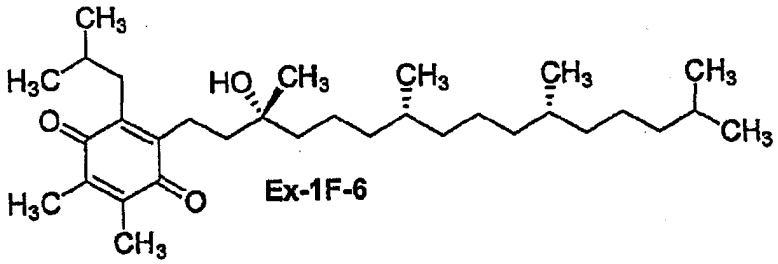




Ex-1F-4



Ex-1F-5



Ex-1F-6

Стадия 1: В 50 мл RBF помещали (+)-γ-токоферол (**Пр-1F-1**) (300 мг, 0,72 ммоль), K_2CO_3 (199 мг, 1,44 ммоль), 3-хлоро-2-метил пропен (450 мкл, 5,17 ммоль), NaI (~10 мг) и ацетон (8 мл). Реакцию нагревали до кипения в течение 20 ч, после данного времени ее считали завершенной согласно ТСХ (1:9 EtOAc:гепт.). Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и DCM (10 мл). Водный слой отделяли и промывали DCM (3 х 10 мл). Объединенные слои DCM сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения (*R*,*R*,*R*)-2,7,8-триметил-6-(2-метил-аллилокси)-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хромана в виде бледно-желтой жидкости (**Пр-1F-2**) (324 мг, 95%). Выделенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: (*R*,*R*,*R*)-2,7,8-триметил-6-(2-метил-аллилокси)-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман (**Пр-1F-2**) (325 мг, 0,691 ммоль) нагревали до 200°С в течение 4,5 ч, спустя данное время реакцию считали завершенной (ТСХ - 10:1 гептан:EtOAc). Затем реакционную смесь охлаждали до RT с образованием (*R*,*R*,*R*)-2,7,8-триметил-5-(2-метил-аллил)-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ола (**Пр-1F-3**) (302 мг, 93%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: В 50 мл RBF помещали неочищенный (*R*,*R*,*R*)-2,7,8-триметил-5-(2-метил-аллил)-2-(4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-ол (**Пр-1F-3**) (150 мг, 0,32 ммоль) и ACN (20 мл), затем охлаждали до 0°С. Раствор CAN (362 мг, 0,66 ммоль) в воде (1 мл)

добавляли к реакции по каплям в течение 1 мин, что приводило к образованию ярко-оранжевого раствора. Через 15 мин реакцию считали завершенной (ТСХ - 9:1 гепт.:EtOAc). Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и водой (5 мл). Водный слой промывали DCM (10 мл). Слои DCM промывали раствором соли (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе до получения оранжевого масла. Масло растворяли в DCM (10 мл) и пропускали через короткую колонку силикагеля. Элюент DCM концентрировали на роторном испарителе до получения (R,R,R,)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-этан-3-(2-метил-аллил)-[1,4]бензохинона (**Пр-1F-4**) в виде оранжевого масла (100 мг, 61%). ^{1}H ЯМР δ (м.д.): 4,78 (с., 1 H), 4,54 (с., 1 H), 3,22 (с., 2 H), 2,55-2,51 (м., 2 H), 2,04 (с., 6 H), 1,55-1,04 (м., 30 H), 0,89-0,85 (м., 12 H).

Стадия 4: (*R,R,R*)-2-(3-Гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-5,6-диметил-3-(2-метил-аллил)-[1,4]бензохинон (**Пр-1F-4**) (50 мг, 0,10 ммоль) гидрировали с использованием PtO_2 (5 мг) при 50 фунт/дюйм^2 в течение 3 ч в растворе (5 мл). Суспензию фильтровали через целит, который промывали EtOAc (5 мл). Раствор концентрировали на роторном испарителе до получения прозрачного, бесцветного масла (**Пр-1F-5**) (40 мг). Масло растворяли в $CDCl_3$ (1 мл) и перемешивали с силикагелем (~20 мг) в течение 5 дней. Ярко-желтую суспензию фильтровали через ватный тампон и концентрировали на роторном испарителе до получения (*R,R,R*)-2-(3-гидрокси-3,7,11,15-тетраметил-гексадецил)-3-изобутил-5,6-диметил-[1,4]бензохинона (**Пр-1F-6**) в виде ярко-желтого масла (38 мг, 76%). ^{1}H ЯМР δ (м.д.): 2,58-2,53 (м., 2 H), 2,40 (д., J= 7,2 Гц, 2 H), 2,02 (с., 6 H), 1,84 (септ., J= 6,9 Гц, 1 H) 1,56-1,03 (м., 27 H), 0,93 (д., J= 6,6 Гц, 6 H), 0,90-0,84 (м., 12 H).

Пример 2

Начальный скрининг эффективных окислительно-восстановительных соединений

Начальный скрининг выполняли с целью идентификации соединений, эффективных для уменьшения интенсивности окислительно-восстановительных нарушений. Образцы для испытаний, 4 эталонных соединения (идебенон, децилубихинон, Тролокс и α- токоферолацетат) и контрольные образцы растворителей проверяли на их способность защищать фибробласты FRDA, подвергнутые воздействию L-бутионин-(S,R)–сульфоCSFина (BSO), как описано в Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24), с. 3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17, с. 1972-4 (2003), патентной заявке, поданной в международное патентное ведомство WO 2004/003565. Было показано, что фибробласты кожи человека у пациентов с атаксией Фридрейха являются сверхчувствительными к торможению синтеза de novo глютатиона (GSH) L-бутионин-(S,R)-сульфоксимином

(BSO), специфичным ингибитором GSH синтетазы (Jauslin et al., Hum. MoI. Genet. 11(24), с. 3055 (2002)). Данную специфичную гибель клеток, вызванную BSO, можно предотвратить введением антиоксидантов или молекул, участвующих в пути антиоксиданта, таких как α-токоферол, хиноны с короткой цепью, селен или малые молекулы миметиков пероксидазы глютатиона. Однако, антиоксиданты отличаются по своей силе, то есть концентрации, при которой они могут защитить BSO-обработанные фибробласты FRDA. С помощью количественного анализа для исследуемых соединений определяли концентрации EC_{50} и сравнивали с известными эталонными антиоксидантами.

MEM (среду, обогащенную аминокислотами и витаминами, № по каталогу 1-31F24- I) и среду 199 (M199, № по каталогу 1-21F22-I) со сбалансированными солями Эрла, без фенолового красного приобретали в Bioconcept. Эмбриональную сыворотку теленка была получена из PAA Laboratories. Основной фактор роста фибробласта и эпидермальный фактор роста были приобретены в PeproTech. Смесь пенициллин-стептомицин-глютамин, L-бутионин-(S,R)-сульфоксимин, (+)-α-токоферолацетат, децилубихинон и инсулин из бычьей поджелудочной железы были приобретены в Sigma. Тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновую кислоту) получали из Fluka. Идебенон получали из Chemo Iberica. Calcein AM приобретали в Molecular Probes. Питательную клеточную среду получали смешиванием 125 мл M199 EBS, 50 мл эмбриональной сыворотки теленка, 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мкг/мл стептомицина, 2 мМ глютамина, 10 мкг/мл инсулина, 10 нг/мл EGF и 10 нг/мл bFGF; MEM EBS добавляли до получения объема 500 мл. Раствор 10 мМ BSO готовили путем растворения 444 мг BSO в 200 мл среды с последующей фильтр-стерилизацией. В течение экспериментов данный раствор хранили при +4°C. Клетки получали от Coriell Cell Repositories (Camden, NJ; номер хранилища GM04078) и выращивали в 10 см чашке с тканевой культурой. Каждый третий день их разделяли в отношении 1:3.

Образцы для испытаний помещали в 1,5 мл стеклянные пробирки. Соединения разбавляли диметилсульфоксидом, этанолом или PBS до получения 5 мМ основного раствора. После растворения они хранились при -20°C. Эталонные антиоксиданты (идебенон, децилубихинон, α-токоферола ацетат и тролокс) растворяли в диметилсульфоксиде.

Исследуемые образцы подвергали скринингу согласно следующему протоколу: выращивание культуры с фибробластами FRDA начинали в 1 мл пробирке приблизительно из 500 000 клеток, хранившихся в жидком азоте. Клетки высеивались в 10 см чашки с клеточной культурой и каждый третий день разделялись в отношении 1:3, пока не были получены девять чашек. После достижения конфлюэнтности фибробласты

собирали. Для 54 микротитровальных планшетов (96-луночные MTP) в общей сложности 14,3 миллиона клеток (восьмой пассаж) повторно суспендировались в 480 мл среды, что соответствует 100 мкл среды с 3 000 клеток/лунка. Остающиеся клетки распределяли в 10 см чашки для культивирования клеток (500 000 клеток/чашку) для размножения. Чашки инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере с 95% влажностью и 5% CO_2, чтобы дать возможность клеткам закрепиться на культуральной чашке.

Среду MTP (243 мкл) добавляли в лунки микротитровального планшета. Исследуемые соединения размораживали и 7,5 мкл 5 мМ исходного раствора растворяли в лунке, содержащей 243 мкл среды, образуя 150 мкМ основного раствора. Осуществляли серийные разведения основного раствора. Период между отдельными стадиями разбавления выдерживали настолько коротким, насколько это возможно (в общем случае меньше 1 секунды).

Чашки выдерживали в течение ночи в термостате для клеточной культуры. На следующий день в лунки добавляли 10 мкл 10 мМ раствора BSO до получения конечной концентрации BSO 1 мМ. Сорок восемь часов спустя, три планшета исследовали под фазово-контрастным микроскопом для проверки того, что клетки в 0% контроле (лунки E1-H1) однозначно погибли. Среду удаляли из всех чашек, а остающуюся жидкость удаляли аккуратным промоканием чашки, перевернутой на бумажное полотенце.

Затем в каждую лунку добавили 100 мкл PBS, содержащего 1,2 мкМ Calcein AM. Планшеты выдерживали в течение 50-70 минут при комнатной температуре. После данного времени PBS удаляли, аккуратно промокали бумажным полотенцем и фиксировали флюоресценцию (длина волны возбуждения/выброса 485 нм и 525 нм, соответственно) на считывателе флюоресценции Gemini. Результаты были введены в Microsoft Excel (Excel является зарегистрированной торговой маркой Microsoft Corporation для работы с таблицами) и использовались для расчета концентрации EC_{50} для каждого соединения.

Соединения были испытаны три раза, то есть, эксперимент был выполнен три раза, номер переноса клеток увеличивался на единицу при каждом повторении.

Растворители (диметилсульфоксид, этанол, PBS) не оказывали негативного влияния на жизнеспособность клеток, не обработанных BSO, и не оказывали положительного влияния на фибробласты, обработанные BSO даже при самых высоких исследованных концентрациях (1%). Ни одно из соединений не показывало аутофлюоресценцию. Жизнеспособность фибробластов, не обработанных BSO, была принята равной 100%, и жизнеспособность клеток, обработанных BSO и соединениями, рассчитывали относительно данной величины.

В следующей таблице суммированы EC50 для хинона альфа-токоферола и четырех контрольных соединений.

Соединение	**EC_{50}[мкМ]**				
	Величина 1	Величина 1	Величина 1	Среднее	Ст. откл.
α-Токоферола хинон	0,000001	0,000003	1,40E-06	**1,44E-06**	1,44E-06
Децилубихинон	0,05	0,035	0,03	**0,038**	0,010
α-Токоферола ацетат	0,4	0,15	0,35	**0,30**	0,13
Идебенон	1,5	1	1	**1,2**	0,3
Тролокс	9	9	8	**8,7**	0,6

Пример 3

Скрининг соединений изобретения

Соединения изобретения проверяли с использованием скрининга, как описано в Примере 2 на их способность защищать фибробласты кожи человека у пациентов с FRDA при окислительном воздействии. Полученные данные используются для оценки их потенциала для лечения заболевания.

Пример 4

Введение соединений изобретения

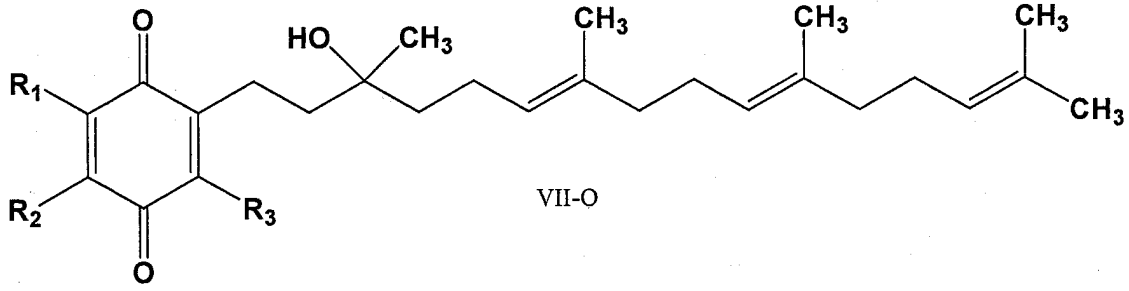
Соединение изобретения, такое, как хинон альфа-токоферола, представлено в виде капсулы, содержащей 300 мг соединения в фармацевтически приемлемом носителе. Капсулу принимают перорально один раз в день, предпочтительно во время завтрака или обеда. В случае очень маленьких детей капсулу разрушают, а ее содержимое смешивают с пищей.

Раскрытия всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упомянутых в настоящем документе идентифицирующей цитатой, тем самым включаются в настоящее описание путем отсылки во всей их полноте.

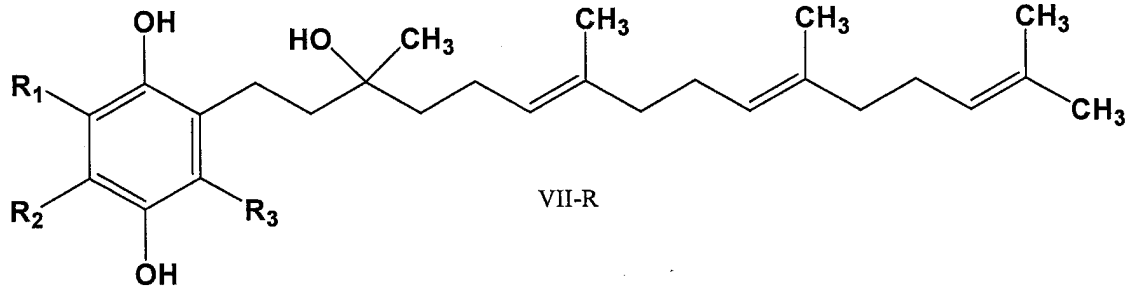
Хотя предшествующее изобретение описано достаточно подробно посредством иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, для специалистов является очевидным, что будут осуществляться определенные незначительные изменения и вариации. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие рамки изобретения.

Формула изобретения

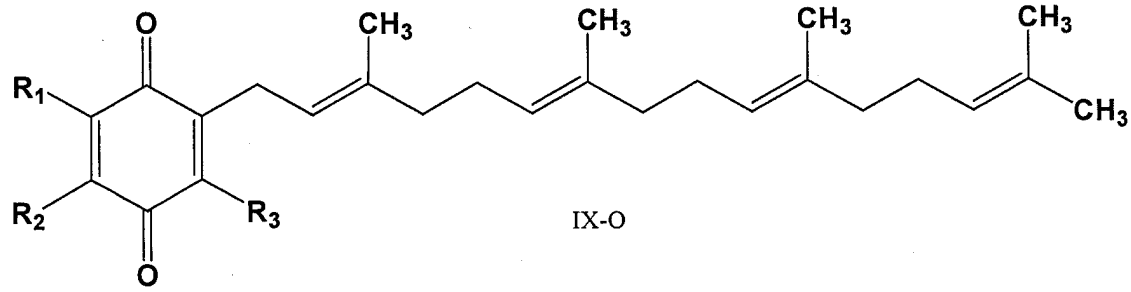
1. Соединение, выбранное из группы соединений с формулами:



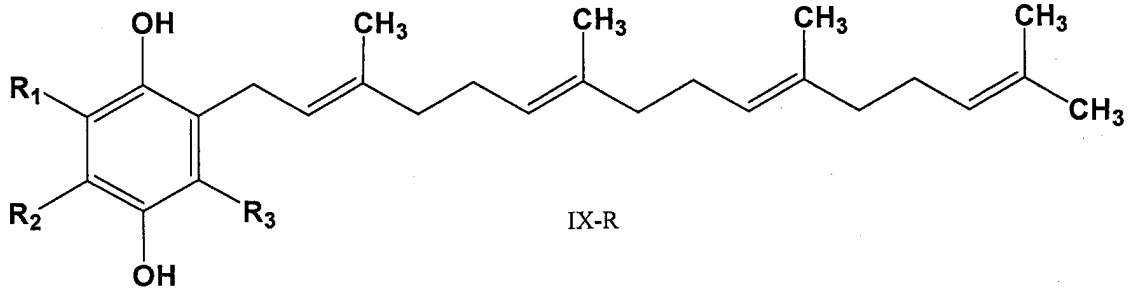
VII-O



VII-R



IX-O

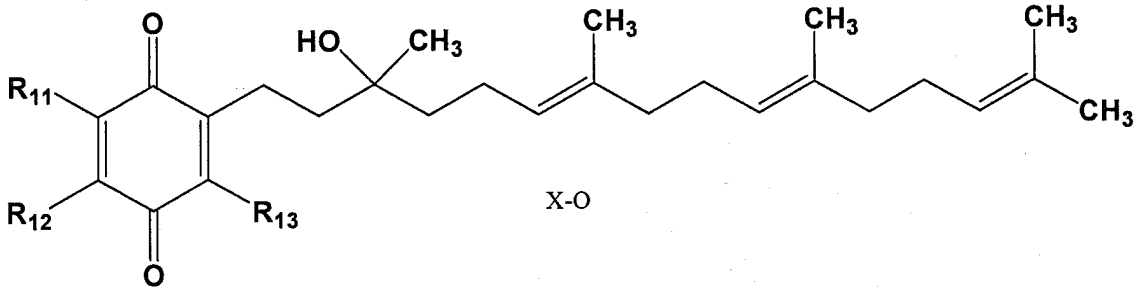


IX-R

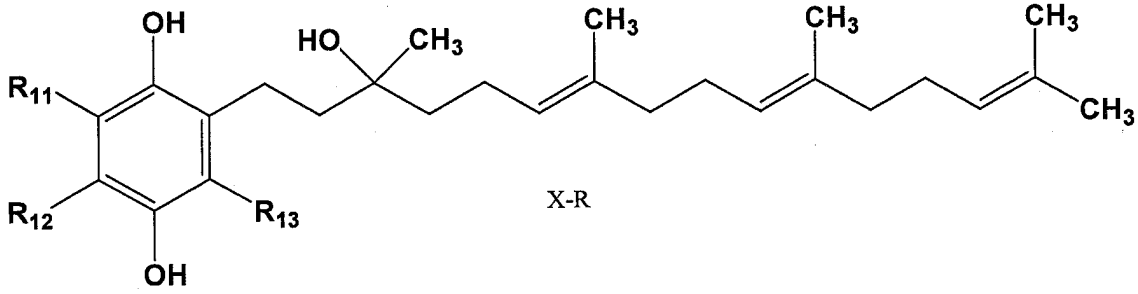
где R_1, R_2 и R_3 независимо выбраны из $-C_1$-C_4 алкила с условием, что, по меньшей мере, один из R_1, R_2 и R_3 не является метилом; и все их соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, сольваты и гидраты.

2. Способ лечения митохондриального нарушения путем введения пациенту терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений по п. 1.

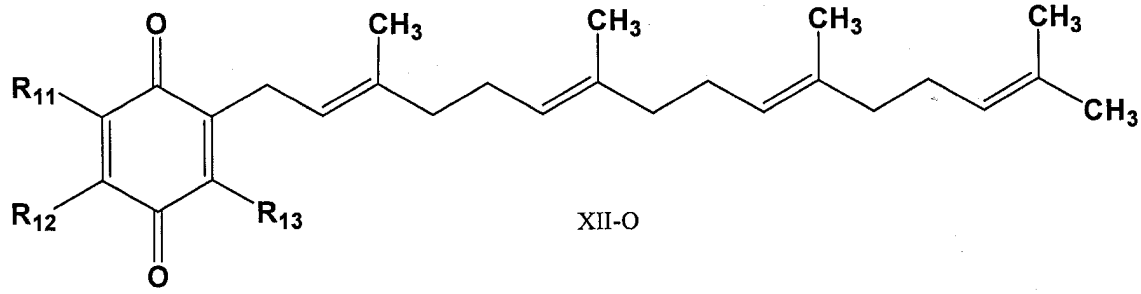
3. Способ лечения митохондриального нарушения, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества или эффективного количества одного или более соединений формулы X-O, формулы X-R, формулы XI-O, формулы XI-R, формулы XII-O или формулы XII-R:



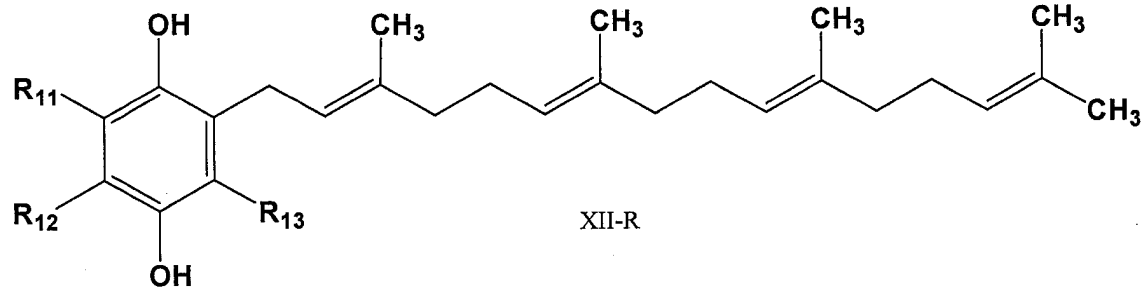
X-O



X-R



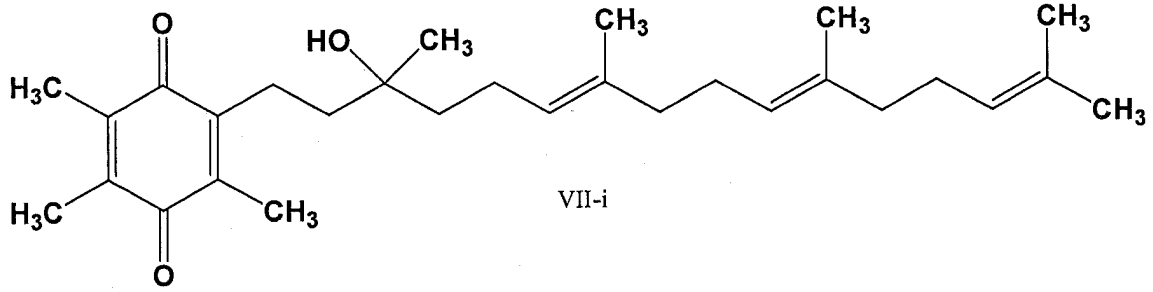
XII-O



XII-R

где R_{11}, R_{12} и R_{13} независимо выбраны из H, -C_1-C_4 алкила, -C_1-C_4 галоалкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I, с условием что, если любой из R_{11}, R_{12} или R_{13} представляет собой H, то по меньшей мере один из других двух заместителей не является ни H, ни метилом; и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов.

4. Способ по п. 3, где соединение представляет собой:

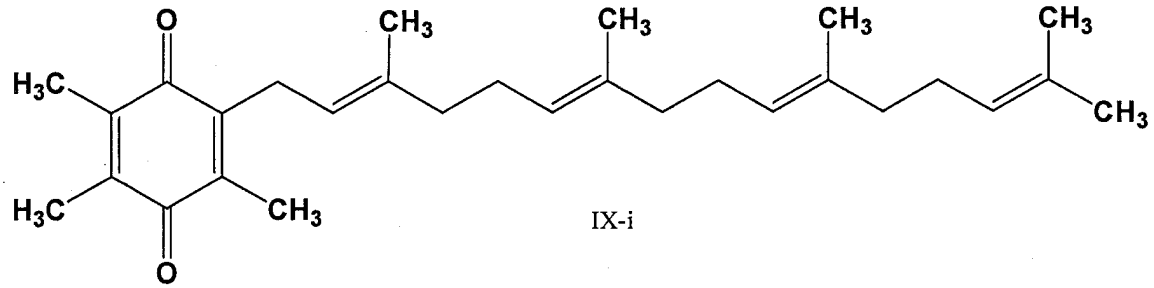


VII-i

”

или его соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват и гидрат.

5. Способ по п. 3, где соединение представляет собой:



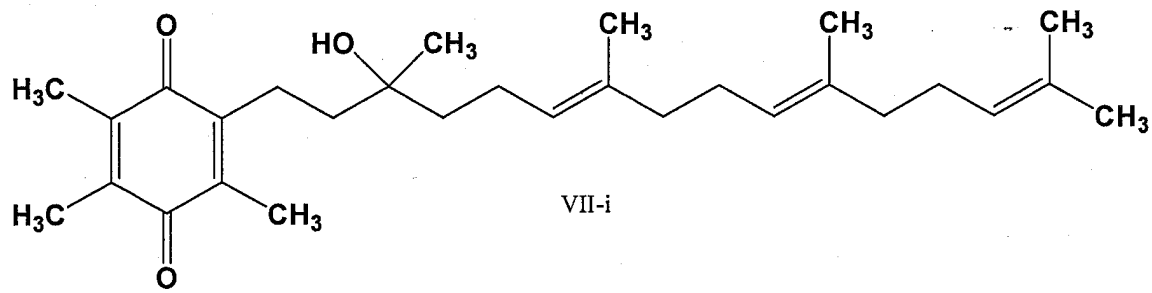
IX-i

или его соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват и гидрат.

6. Способ по п.п. 2-5, где митохондриальное нарушение выбирается из группы, состоящей из наследственных митохондриальных заболеваний; миоклонической эпилепсии с разрывом красных мышечных волокон (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, молочнокислого ацидоза, инсульта (MELAS); наследственной оптической невропатии Лебера (LHON); болезни Ли; синдрома Кернса-Сейра (KSS); атаксии Фридрейха (FA); других миопатий; кардиомиопатии; энцефаломиопатии; почечного тубулярного ацидоза; нейродегенеративных заболеваний; болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; амиотрофического бокового склероза (ALS); мотонейроных заболеваний; других неврологических заболеваний; эпилепсии; генетических заболеваний; болезни Гентингтона; расстройств настроения; шизофрении; биполярных расстройств; заболеваний, связанных с возрастом; дистрофии желтого пятна; диабета и рака.

7. Способ по п. 6, где митохондриальное нарушение выбирается из группы, состоящей из наследственных митохондриальных заболеваний; миоклонической эпилепсии с разрывом красных мышечных волокон (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, молочнокислого ацидоза, инсульта (MELAS); наследственной оптической невропатии Лебера (LHON); болезни Ли; синдрома Кернса-Сейра (KSS); атаксии Фридрейха (FA).

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение сормулы



VII-i

или его соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват и гидрат в терапевтически эффективном количестве для лечения митохондриальных нарушений и фармацевтически приемлемый наполнитель.

17.07.2008

ЕАПВ/ОП-2

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки: 200702622

Дата подачи: 01 июня 2006 (01.06.2006) | Дата испрашиваемого приоритета: 01 июня 2005 (01.06.2005)

Название изобретения: Редокс-активные терапевтические средства для лечения митохондриальных заболеваний и других состояний и модуляции энергетических биомаркеров

Заявитель: ЭДИСОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.

☒ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)**

☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

A61K 31/122 *(2006.01)*
A61K 31/355 *(2006.01)*
A61K 31/352 *(2006.01)*
A61K 31/047 *(2006.01)*
A61P 43/00 *(2006.01)*

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

51K 31/355, 31/122, 31/352, 31/047, A61P 25/28, 43/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	US 2005/0065099 A1 (GALL WALKINSHAW et al.) 24.03.2005, реферат, с. 3, абз. 0037-6048, формула 2	12 1-4, 6, 8, 10-11, 13-14, 16-31
X Y	INFANTE J.P. A function for the vitamin E metabolite α-tocopherol quinone as an essential enzyme cofactor for the mitochondrial fatty acid desaturases//FEBS Letters, 1999-V.446.№1, с. 1, левая колонка, 1 абзац, с. 3, фиг. 1, реферат	5, 7, 9, 15 1-4, 6, 8, 10, 11, 16-31
Y	ТИМОЧКО М.Ф. и др. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах, Львов, 1998, он-лайн [найдено в Интернет на http://posrednik.ru/tren/tim_sv.htm) 05.06.2008], с. 7, 5 абз.	1-4, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 16-21, 23-31

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники

"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"T" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 04 июня 2008 (04.06.2008)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
РФ, 123995,Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., д. 30-1.Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо :

Т. Владимирова

Телефон № (499) 240-25-91