

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190092** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.18

(51) Int. Cl. *C12N 15/113* (2010.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.21

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/688,115

(32) 2018.06.21

(33) US

(86) PCT/US2019/038426

(87) WO 2019/246494 2019.12.26

(71) Заявитель:
ЮМАНИТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Арон Ребекка, Пандиа Бхаумик,
Тардифф Дэниел, Пиотровски
Джеф, Лукас Мэттью, Ле Бурдоннек
Бертран, Родес Кеннет, Скэнневин
Роберт (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям и способам лечения неврологических расстройств, таких как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация и болезнь Альцгеймера, среди прочего. Используя композиции и способы, описанные в данном документе, пациенту с неврологическим расстройством, таким как неврологическое расстройство, связанное с агрегацией TAR-DNA-связывающего белка (TDP)-43, может быть введен ингибитор изоформы 51A1 (CYP51A1) цитохрома P450 (CYP450), также называемый в данном документе ланостерин-14-альфа-деметилазой, для лечения основной этиологии расстройств и/или для облегчения одного или более симптомов заболевания. Ингибитор CYP51A1 может представлять собой небольшую молекулу, антитело против CYP51A1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или соединение, такое как молекула интерферирующей РНК, которое ослабляет экспрессию CYP51A1. Пациенты, которых можно лечить с применением описанных в данном документе композиций и способов, включают пациентов, которые экспрессируют мутантную изоформу TDP-43, содержащую мутацию, связанную с агрегацией и токсичностью, стимулируемой TDP-43.

A1

202190092

202190092

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566455EA/061

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Перечень последовательностей

Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде в формате ASCII и включенный в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 19 июня 2019 г., называется 51061-029WO2_Sequence_Listing_6.19.19_ST25 и имеет размер 18,129 байт.

Область техники

Изобретение относится к области терапевтического лечения неврологических расстройств у пациентов, таких как пациенты-люди.

Предпосылки создания изобретения

Боковой амиотрофический склероз (ALS), также известный как болезнь Лу Герига, представляет собой агрессивное, изнурительное неврологическое заболевание, при котором пациенты умирают в течение 2-5 лет после постановки диагноза. ALS обладает гетерогенными клиническими признаками, но имеет общую основную патологию - потерю двигательных нейронов, которая ограничивает способность центральной нервной системы эффективно регулировать произвольную и непроизвольную мышечную активность. Кроме того, без нейрональной трофической поддержки мышцы атрофируются, что еще больше усугубляет моторное ухудшение. Дегенерация клеток и тканей приводит к двигательным нарушениям, таким как фасцикуляции и ослабление в руках, ногах и шее, затрудненное глотание, невнятная речь и, в конечном итоге, к отказу мышц диафрагмы, контролирующей дыхание. По-прежнему существует потребность в парадигме лечения ALS, а также различных других неврологических расстройств.

Краткое изложение изобретения

Настоящее описание относится к композициям и способам лечения неврологических расстройств, таких как боковой амиотрофический склероз, среди прочего, включая нервно-мышечные расстройства и различные другие неврологические состояния. При использовании описанных в данном документе композиций и способов пациенту, страдающему неврологическим заболеванием, таким как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация (также называемая лобно-височной долевым дегенерацией и лобно-височной деменцией), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс ALS Гуама - деменция, паркинсонизм, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с включенными тельцами, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая или наследственная энцефалопатия, болезнь Александра или наследственная миопатия с тельцами-включениями может вводиться ингибитор цитохрома P450 (CYP450), изоформа

51A1 (CYP51A1), также называемая в данном документе ланостерин 14-альфа-деметилаза, для лечения основной этиологии расстройства и/или для облегчения одного или более симптомов заболевания.

Ингибитор CYP51A1 может быть, например, небольшой молекулой, такой как LEK-935, CP-320626, итраконазол, позаконазол, ципроконазол, вориконазол, флуконазол, клотримазол, фентиконазол, эпоксиконазол, кетоконазол, равуконазол, изавуконазол, голотурин А, теасапонин, капсикозин, бетулафолиентриол, прохлораз, пропиконазол, протиоконазол, протиоконазол-дестио, тебуконазол, триадименол, азеланстат или их вариант. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CYP51A1 представляет собой антитело против CYP51A1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или соединение, такое как интерферирующая молекула РНК, которые ослабляют экспрессию CYP51A1.

Пациенты, которых можно лечить с использованием описанных в данном документе композиций и способов, включают пациентов, которые проявляют и/или склонны к развитию агрегации TAR-DNA-связывающего белка (TDP)-43. Примером пациентов, которые могут проявлять или могут быть предрасположены проявлять агрегацию TDP-43, являются пациенты, которые экспрессируют мутантную изоформу TDP-43, содержащую мутацию, которая делает этот белок восприимчивым к агрегации. Например, пациенты, которых можно лечить с использованием описанных в данном документе композиций и способов, включают пациентов, экспрессирующих изоформу TDP-43, имеющую мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D, среди других, которые связаны с агрегацией и токсичностью TDP-43 *in vivo*.

В первом аспекте изобретение относится к способу лечения неврологического расстройства у пациента, такого как пациент-человек, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения неврологического расстройства у пациента, такого как пациент-человек, который, как было определено, может получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1 на основе агрегации TDP-43. В этом аспекте способ может включать (i) определение того, что пациент демонстрирует или склонен к развитию агрегации TDP-43, и (ii) предоставление пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента ранее было определено, что у него проявляется агрегация TDP-43 или имеется предрасположенность к ней, и способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1. Восприимчивость пациента к развитию агрегации TDP-43 может быть определена, например, путем определения того, экспрессирует ли пациент мутантную изоформу TDP-43, содержащую мутацию, которая связана с агрегацией и токсичностью TDP-43, например, мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D. Это может быть выполнено, например, путем определения аминокислотной последовательности изоформы TDP-43, выделенной из образца, полученного от пациента, или путем определения

последовательности нуклеиновой кислоты гена TDP-43, выделенного из образца, полученного от пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает этап получения образца от пациента.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения неврологического расстройства у пациента, такого как пациент-человек, который, как было определено, может получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1 на основе экспрессии TDP-43. В этом аспекте способ включает (i) определение того, что пациент экспрессирует мутантную форму TDP-43, имеющую мутацию, связанную с агрегацией TDP-43 (например, мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D), и (ii) предоставление пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента ранее было определено, что он экспрессирует мутантную форму TDP-43, имеющую мутацию, связанную с агрегацией TDP-43, такую как мутация Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S или N390D, и способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

В другом аспекте изобретение относится к способу определения того, может ли пациент (например, пациент-человек), страдающий неврологическим расстройством, получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1, путем (i) определения, проявляет ли пациент или склонен ли он к развитию агрегации TDP-43 и (ii) идентификации пациента, который, вероятно, получит пользу от лечения ингибитором CYP51A1, если у пациента наблюдается агрегация TDP-43 или склонность к ее развитию. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает стадию (iii) информирования пациента о том, получит ли он или она пользу от лечения ингибитором CYP51A1. Восприимчивость пациента к развитию агрегации TDP-43 может быть определена, например, путем определения того, экспрессирует ли пациент мутантную изоформу TDP-43, содержащую мутацию, которая связана с агрегацией и токсичностью TDP-43, например, мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D. Это может быть выполнено, например, путем определения аминокислотной последовательности изоформы TDP-43, выделенной из образца, полученного от пациента, или путем определения последовательности нуклеиновой кислоты гена TDP-43, выделенного из образца, полученного от пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает этап получения образца от пациента.

В другом аспекте изобретение относится к способу определения того, может ли пациент (например, пациент-человек), страдающий неврологическим расстройством, получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1, путем (i) определения, экспрессирует ли пациент мутант TDP-43, имеющий мутацию, связанную с агрегацией TDP-43 (например, мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D), и (ii) идентификации пациента, который может получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1, если пациент экспрессирует мутант TDP-43. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает стадию (iii) информирования пациента о том,

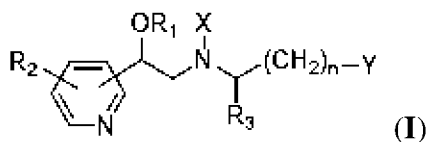
получит ли он или она пользу от лечения ингибитором CYP51A1. Изоформа TDP-43, экспрессируемая пациентом, может быть оценена, например, путем выделения белка TDP-43 из образца, полученного от пациента, и секвенирования белка с использованием методов молекулярной биологии, описанных в данном документе или известных в данной области. В некоторых вариантах реализации изоформа TDP-43, экспрессируемая пациентом, определяется путем анализа генотипа пациента в локусе TDP-43, например, путем секвенирования гена TDP-43 в образце, полученном от пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает этап получения образца от пациента.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов изобретения ингибитор CYP51A1 предоставляется пациенту путем введения пациенту ингибитора CYP51A1. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CYP51A1 предоставляется пациенту путем введения пролекарства, которое *in vivo* превращается в ингибитор CYP51A1.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных аспектов изобретения неврологическое расстройство представляет собой нервно-мышечное расстройство, такое как нервно-мышечное расстройство, выбранное из бокового амиотрофического склероза, врожденного миастенического синдрома, врожденной миопатии, синдрома фасцикуляции спазмов, мышечной дистрофии Дюшенна, болезни накопления гликогена II типа, наследственной спастической параплегии, миозита с включенными тельцами, синдрома Исаака, синдрома Кернса - Сайра, миастрофиопатии Ламберта - Итона, митохондриальная миопатия, мышечная дистрофия, миастения гравис, миотоническая дистрофия, периферическая нейропатия, спинномозговая и бульбарная мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром мышечной скованности, синдром Тройера и синдром Гийена - Барре. В некоторых вариантах реализации изобретения неврологическое расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз.

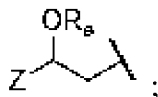
В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов изобретения неврологическое расстройство выбрано из лобно-височной дегенерации (также называемой лобно-височной долевым дегенерацией и лобно-височной деменцией), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича, комплекса Гуам - БАС-деменции-паркинсонизма, болезни Хантингтона, миопатии с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадического миозита с тельцами-включениями, миофибриллярной миопатии, деменции боксеров, хронической травматической энцефалопатии, болезни Александра и миопатии с тельцами-включениями.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов изобретения ингибитор CYP51A1 представляет собой низкомолекулярный антагонист активности CYP51A1. Ингибитор CYP51A1 может быть, например, соединением, представленным формулой (I)

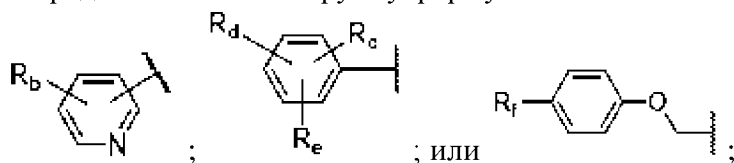


где n равно 1 или 2;

X представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкил или группу X_a формулы:



Z представляет собой группу формулы:



Y представляет собой группу формулы:



R_0 представляет собой низший алкил, COR_4 или $C(R_5)=CHCOR_4$;

R представляет собой R_0 или представляет собой OR'' ;

R'' представляет собой водород, низший алкил, низший алканоил, $(CH_2)_{1-6}-OH$, $(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R_6$ или $(CH_2)_{1-6}-COR_4$;

R_1 и R_a представляют собой водород, низший алканоил, бензоил или $(CH_2)_{1-6}-OH$;

R_2 и R_b представляют собой водород, Cl, Br или CF_3 ;

R_3 и R_5 представляют собой водород или CH_3 ;

R_4 представляет собой гидроксигруппу, низший-алкокси или $N(R_7, R_8)$;

R_6 представляет собой водород, R_g , OH или COR_4 ;

R_7 и R_8 независимо представляют собой водород или низший алкил;

R_c и R_e представляют собой водород, Cl, F, Br или CF_3 ;

R_d представляет собой водород или NH_2 ;

R_f представляет собой водород, CH_3CONH- , NH_2COCH_2- или $R_9CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$;

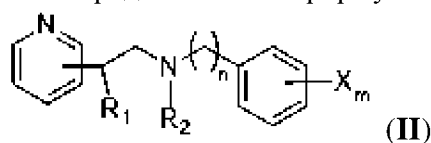
R_g и R_9 представляют собой фенил или фенил, замещенный Cl, F или Br; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), n равно 1, R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой хлор в 6-м положении 2-пиридинильного остатка и Y представляет собой фенил, замещенный в p-положении R.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), X представляет собой X^a ; R^a представляет собой водород; Z представляет собой 6-хлоро-2-пиридил, и Y представляет собой фенил, замещенный в p-позиции 2-этоксиэтокси, 2-фенэтоксиэтокси или метоксикарбонилметилом.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) соединение представляет собой метил α, α' -[[[(R)-p-(2-этоксизтокси)- α -метилфен-этил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлоро-2-пиридинметанол]; (RS)-6-хлоро- α -[[[(R)-p-(2-этоксизтокси)- α -метилфенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол; α, α' -[[[p-(2-этоксизтокси)фенэтил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлоро-2-пиридинметанол]; (R)-6-бromo- α -[[[(RS)-2-(6-бromo-2-пиридил)-2-гидроксиэтил]](R)-p-(2-этоксизтокси)- α -метилфенэтил]-амино]метил]-2-пиримидинметанол; (R)-6-хлоро- α -[[[(S)-2-(6-хлоро-2-пиридил)-2-гидроксиэтил]](R)-.альфа.-метил-p-(2-фенэтоксизтокси)фенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение представленное формулой (II)



где n равно 1, 2, 3, или 4 и m равно 0, 1, 2, 3, 4, или 5;

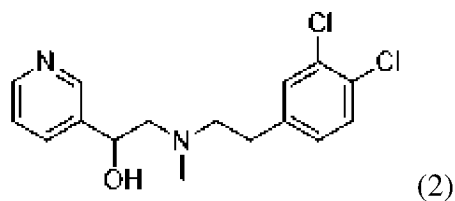
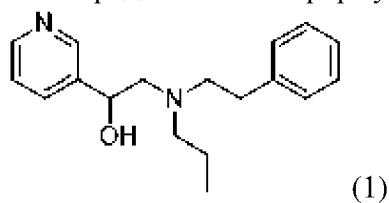
R₁ представляет собой атом водорода, гидроксильную группу или низшую C₁₋₆ алкокси группу;

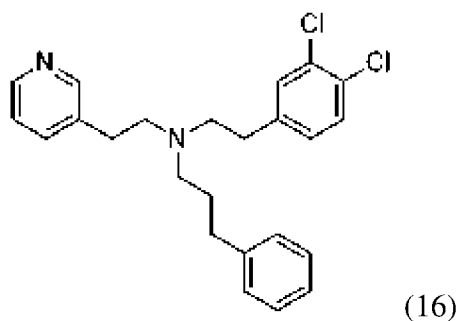
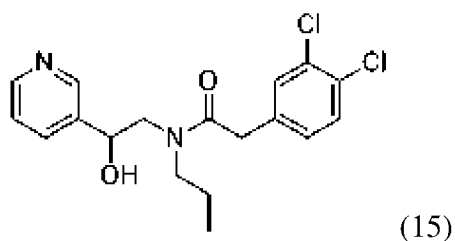
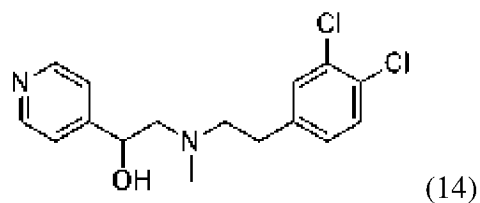
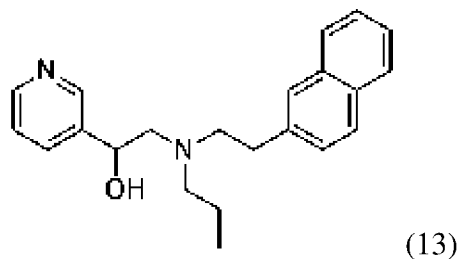
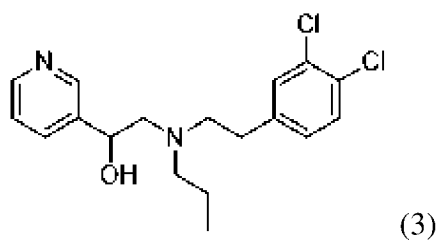
R₂ представляет собой атом водорода или необязательно замещенную прямую или разветвленную низшую C₁₋₆ алкильную группу (например, арильная низшая алкильная группа, такая как фенильная низшая алкильная группа); и

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром, гидроксильную группу, трифторметильную группу, 3,4-ди-Cl, 2,4-ди-Cl или низшую C₁₋₆ алкокси-группу, и где фенильное кольцо, содержащее X, необязательно конденсировано (с образованием, например, нафтильного кольца);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение представленное формулой (1), (2), (3), (13), (14), (15), или (16)

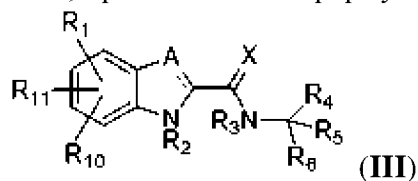




или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, n является целым числом 2, R_1 представляет собой гидроксильную группу, R_2 метильную, этильную, n -пропильную, изопропильную, n -бутильную или изобутильную группу и X представляет собой атом водорода или фенил дизамещенный двумя атомами хлора в положениях 3 и 4 или в положениях 2 и 4.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (III)



где пунктирная линия (---) означает необязательную связь;

X представляет собой O или S;

A представляет собой $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)\text{алкил})=$, $-C(\text{галоген})=$ или $-N=$, где пунктирная линия (---) означает связь, или A представляет собой метилен или $-CH((C_1-C_4)\text{алкил})-$, где пунктирная линия (---) не обозначает связь;

R_1 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, 4-, 6-, или 7-нитро, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, фторметил, дифторметил или трифторметил;

R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R_4 представляет собой H, метил, этил, n-пропил, гидрокси (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкил, фенил (C_1-C_4) алкил, фенилгидрокси (C_1-C_4) алкил, (фенил) $((C_1-C_4)$ алкокси) (C_1-C_4) алкил, тиен-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил или фур-2- или 3-ил (C_1-C_4) алкил где кольца R_4 являются моно-, ди- или три-замещенными независимо на углероде H, галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, трифторметилом, гидрокси, amino, циано или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илом; или

R_4 представляет собой пирид-2-, -3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиррол-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиридазин-3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил (C_1-C_4) алкил, пиразин-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, 1,3,5-триазин-2-ил (C_1-C_4) алкил или индол-2- (C_1-C_4) алкил, где предшествующие R_4 гетероциклы являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, трифторметилом, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, amino, гидрокси или циано, и заместители связаны с углеродом; или

R_4 представляет собой R_{15} -карбонилосиметил, где R_{15} представляет собой фенил, тиазолил, имидазолил, 1H-индолил, фурил, пирролил, оксазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или 1,3,5-триазинил и, где предшествующие кольца R_{15} являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, amino, гидрокси, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси или трифторметилом, и моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R_5 представляет собой H, метил, этил, n-пропил, гидроксиметил или гидроксиэтил;

R_6 представляет собой карбокси, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, $C(O)NR_8R_9$ или $C(O)R_{12}$, где

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_5) алкил, гидрокси или (C_1-C_8) алкокси; и

R_9 представляет собой H, цикло (C_3-C_8) алкил, цикло (C_3-C_8) алкил (C_1-C_5) алкил, цикло (C_4-C_7) алкенил, цикло (C_3-C_7) алкил (C_1-C_5) алкокси, цикло (C_3-C_7) алкилокси, гидрокси, метилен-перфторированный (C_1-C_8) алкил, фенил, или гетероцикл где гетероцикл представляет собой пиридил, фурил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, изоксазолил, изотиазолил, пиранил, пиридилин, пиперидинил, морфолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил,

пиперазинил, 1,3,5-триазинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бнзимидазолил, тиохроманил или тетрагидробензотиазолил, где гетероциклические кольца связаны углерод-азотной связью; или

R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси, где (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси является необязательно монозамещенным цикло (C_4-C_7) алкен-1-илом, фенилом, тиенилом, пиридилом, фурилом, пирролилом, пирролидинином, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиразолинином, пиразолидинином, изоксазолилом, изотиазолилом, пиранилом, пиперидинилом, морфолинином, тиоморфолинил, 1-оксотиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, пиридазинилом, пиримидинином, пиразинилом, пиперазинилом, 1,3,5-триазинилом или индолилом и где (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси являются необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещены галогеном, гидроксигруппой, (C_1-C_5) алкоксигруппой, аминогруппой, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламиногруппой, цианогруппой, карбоксигруппой, или (C_1-C_4) алкоксикарбонилгруппой; и

где кольца R_9 являются необязательно моно- или дизамещенными независимо на углероде галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкоксигруппой, гидроксигруппой, гидроксигруппой (C_1-C_4) алкилом, аминогруппой (C_1-C_4) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламиногруппой (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкоксигруппой (C_1-C_4) алкилом, аминогруппой, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламиногруппой, цианогруппой, карбоксигруппой, (C_1-C_5) алкоксикарбонилгруппой, карбамоилгруппой, формилгруппой или трифторметилгруппой и кольца R_9 могут быть необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом или галогеном;

необязательно при условии, что не включен кватернизованный азот в какой-либо гетероцикл R_9 ;

R_{12} представляет собой морфолино, тиоморфолино, 1-оксотиоморфолино, 1,1-диоксотиоморфолино, тиазолидин-3-ил, 1-оксотиазолидин-3-ил, 1,1-диоксотиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, пиразолидин-1-ил, изоксазолидин-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 1,2-оксазетидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинол-1-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]-тиазин-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хиноксалин-1-ил, 3,4-дигидро-бензо[с][1,2]оксазин-1-ил, 1,4-дигидро-бензо[д][1,2]оксазин-3-ил, 3,4-дигидро-бензо[е][1,2]-оксазин-2-ил, 3Н-бензо[д]изоксазол-2-ил, 3Н-бензо[с]изоксазол-1-ил или азепан-1-ил,

где кольца R_{12} являются необязательно моно-, ди- или три-замещенными независимо галогеном, (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_5) алкоксигруппой, гидроксигруппой, аминогруппой, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламиногруппой, формилгруппой, карбоксигруппой, карбамоилгруппой, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоилгруппой, (C_1-C_6) алкоксигруппой (C_1-C_3) алкоксигруппой, (C_1-C_5) алкоксикарбонилгруппой, бензилоксикарбонилгруппой, (C_1-C_5) алкоксикарбонилгруппой (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкоксикарбониламиногруппой, карбоксигруппой (C_1-C_5) алкилом, карбамоилгруппой (C_1-C_5) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоилгруппой (C_1-C_5) алкилом, гидроксигруппой (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкоксигруппой (C_1-C_4) алкилом, аминогруппой (C_1-C_4) алкилом, моно-N- или ди-N, N- $(C_1-$

C_4)алкиламино(C_1 - C_4)алкилом, оксо, гидроксимино или (C_1 - C_6)алкоксимино и где не более двух заместителей выбраны из оксо, гидроксимино или (C_1 - C_6) алкоксимино, и оксо, гидроксилмино или (C_1 - C_6) алкоксимино находятся на неароматическом углероде; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C_1 - C_5) алкилом или галогеном;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), R_8 и R_9 вместе с азотом, с которым они связаны, образуют необязательно конденсированное, необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, такое как необязательно замещенное пиперазиновое кольцо (например, 4 -гидроксипиперазиновое кольцо).

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_6 представляет собой (C_1 - C_5)алкоксикарбонил или бензилоксикарбонил, тогда R_1 представляет собой 5-галоген, 5-(C_1 - C_4)алкил или 5-циано и R_4 представляет собой (фенил)(гидрокси)(C_1 - C_4)алкил, (фенил)((C_1 - C_4)алкокси)(C_1 - C_4)алкил, гидроксиметил или $Ar(C_1$ - C_2)алкил, где Ar представляет собой тиен-2- или -3-ил, фур-2- или -3-ил или фенил, где Ar необязательно является моно- или дизамещенным независимо галогеном; при условии, что когда R_4 представляет собой бензил, и R_5 представляет собой метил, R_{12} не является 4-гидроксипиперидин-1-илом или когда R_4 представляет собой бензил, и R_5 представляет собой метил, R_6 не является $C(O)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_1 , R_{10} , и R_{11} представляют собой H, R_4 не является имидазол-4-илметилом, 2-фенилэтилом или 2-гидрокси-2-фенилэтилом.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда оба R_8 и R_9 представляют собой n-пентил, ни один из R_1 не представляет собой 5-хлоро, 5-бромо, 5-циано, 5(C_1 - C_5)алкил, 5(C_1 - C_5)алкокси или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_{12} представляет собой 3,4-дигидроизохинол-2-ил, 3,4-дигидроизохинол-2-ил не замещен карбокси((C_1 - C_4)алкилом).

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_8 представляет собой H и R_9 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, R_9 не замещен карбокси или (C_1 - C_4)алкоксикарбонил на углероде, который присоединен к атому азота $N-NHR_9$.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_6 представляет собой карбокси и R_1 , R_{10} , R_{11} и R_5 все представляют собой H, тогда R_4 не является бензилом, H, (фенил)(гидрокси)метилом, метилом, этилом или n-пропилом.

Примеры соединений формулы (III) представляют собой соединения, принадлежащие к первой группе соединений, в которых:

R_1 представляет собой 5H, 5-галоген, 5-метил, 5-циано или 5-трифторметил;

R_{10} и R_{11} каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой $-C(H)=$;

R_2 и R_3 представляют собой H;

R_4 представляет собой H, метил, фенил(C_1C_2)алкил, где фенильные группы являются моно- или дизамещенные независимо H, галогеном, (C_1C_4)алкилом, (C_1C_4)алкокси, трифторметилом, гидроксид, амино или циано и где группы R_4 группы необязательно дополнительно монозамещены галогеном; или

R_4 представляет собой тиен-2- или -3-ил(C_1C_2)алкил, пирид-2-, -3- или -4-ил(C_1C_2)алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, фур-2- или -3-ил(C_1C_2)алкил, пиррол-2- или -3-ил(C_1C_2)алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил(C_1C_2)алкил, пиридазин-3- или -4-ил(C_1C_2)алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил(C_1C_2)алкил, пиразин-2-или -3-ил(C_1C_2)алкил или 1,3,5-триазин-2-ил(C_1C_2)алкил где предшествующие гетероциклы R_4 являются необязательно моно- или дизамещены независимо галогеном, трифторметилом, (C_1C_4)алкилом, (C_1C_4)алкокси, амино или гидроксид, и моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R_5 представляет собой H; и

R_6 представляет собой $C(O)NR_8R_9$ или $C(O)R_{12}$.

Например, соединения формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой H, фенил(C_1C_2)алкил, тиен-2- или -3-ил(C_1C_2)алкил, фур-2-или -3-ил(C_1C_2)алкил где кольца R_4 являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R_6 представляет собой $C(O)R_{12}$; и

R_{12} представляет собой морфолино, тиоморфолино, 1-оксотиморфолино, 1,1-диоксотиморфолино, тиазолидин-3-ил, 1-оксотиазолидин-3-ил, 1,1-диоксотиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, изоксазолидин-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 1,2-оксазетидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, или азепан-1-ил,

кольца R_{12} являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, (C_1C_5)алкилом, (C_1C_5)алкокси, гидроксид, амино, моно-N- или ди-N, N-(C_1C_5)алкиламино, формил, карбоксид, карбамоил, моно-N- или ди-N, N-(C_1C_5)алкилкарбамоил, (C_1C_5)алкоксикарбонил, гидроксид(C_1C_5)алкилом, амино(C_1C_4)алкилом, моно-N- или ди-N, N-(C_1C_4)алкиламино(C_1C_4)алкилом, оксо, гидроксидимино или (C_1C_6)алкоксидимино при условии, что только гетероциклы R_{12} тиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, изоксазолидин-2-ил, или оксазолидин-3-ил являются необязательно моно-или дизамещенными оксо, гидроксидимино, или (C_1C_6)алкоксидимино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно могут быть моно- или дизамещены независимо (C_1C_5)алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают: 5-

хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидроксилмино-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-(цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-((3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-(1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота (2-оксо-2-тиазолидин-3-ил-этил)-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-(4-фтор-бензил)-2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-((3R)-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-оксо-2-((1R)-оксо-1-тиазолидин-3-ил)-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-(2-фтор-бензил)-2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-((3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидроксиимино-азетидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, и 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(4-гидроксиимино-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой H; и

R_{12} представляет собой тиазолидин-3-ил, 1-оксо-тиазолидин-3-ил, 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил или оксазолидин-3-ил или заместители R_{12} необязательно моно- или дизамещенные независимо карбокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонил, гидрокси (C_1-C_3) алкилом, амино (C_1-C_3) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкилом или

R_{12} представляет собой моно- или дизамещенный пирролидин-1-ил где заместители независимо представляют собой карбокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонил, (C_1-C_5) алкокси, гидрокси, гидрокси (C_1-C_3) алкил, амино, амино (C_1-C_3) алкил, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкил или моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно, независимо, дизамещены (C_1-C_5) алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил;

(b) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой (3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил;

(с) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил;

(d) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой тиазолидин-3-ил; и

(е) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой 1-оксо-тиазолидин-3-ил.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой фенилметил, тиен-2- или -3-илметил, где кольца R_4 являются необязательно моно- или дизамещены фтором; и

R_{12} представляет собой тиазолидин-3-ил, 1-оксо-тиазолидин-3-ил, 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил или оксазолидин-3-ил или заместители R_{12} , необязательно, моно- или дизамещены независимо карбокси или (C_1-C_5) алкоксикарбонил, гидроксид (C_1-C_3) алкилом, амино (C_1-C_3) алкилом или моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкилом

или

R_{12} представляет собой моно- или дизамещенный азетидин-1-ил или моно- или дизамещенный пирролидин-1-ил или моно- или дизамещенный пиперидин-1-ил, где заместители независимо представляют собой карбокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонил, гидроксид (C_1-C_3) алкил, амино (C_1-C_3) алкил, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкил, гидроксид, (C_1-C_5) алкокси, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламино, оксо, гидроксилмино или (C_1-C_5) алкоксиимино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно могут быть моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой 4-фторбензил;

R_{12} представляют собой 4-гидроксипиперидин-1-ил; и стереохимия углерода (a) равна (S);

(b) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_{12} представляют собой 3-гидроксипиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (c) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна S;
 (d) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H; R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой 3-гидроксиимино-пирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (e) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой 2-фторбензил;
 R_{12} представляют собой 4-гидроксипиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (f) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой (3S, 4S) -дигидрокси-пирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (g) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой 3-гидрокси-азетидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (h) R_1 представляет собой 5-хлор;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой 3-гидроксиимино-азетидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S); и
 (i) R_1 представляет собой 5хлоро;
 R_{10} и R_{11} представляют собой H;
 R_4 представляет собой бензил;
 R_{12} представляет собой 4-гидроксиимино-пиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S).

Кроме того, типичными соединениями формулы (III) являются соединения, принадлежащие ко второй группе соединений, в которой:

R_4 представляет собой H, фенил(C_1 - C_2)алкил, тиен-2- или -3-ил(C_1 - C_2)алкил, фур-2- или -3-ил(C_1 - C_2)алкил где кольца R_4 являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R_6 представляет собой $C(O)NR_8R_9$; и

R_8 представляет собой H, (C_1 - C_5)алкил, гидрокси или (C_1 - C_4)алкокси; и

R_9 представляет собой H, цикло(C_4 - C_6)алкил, цикло(C_3 - C_6)алкил(C_1 - C_5)алкил, метилен-перфторированный(C_1 - C_3)алкил, пиридил, пирролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиперидинил, бензотиазолил или тioxроманил; или

R_9 представляет собой (C_1 - C_5)алкил где (C_1 - C_5)алкил необязательно замещенный цикло(C_4 - C_6)алкенилом, фенилом, тиенилом, пиридилом, пирролидинином, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, 1-оксоотиоморфолинилом, или 1,1-диоксоотиоморфолинилом и где (C_1 - C_5)алкил или (C_1 - C_4)алкокси являются необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещены галогеном, гидрокси, (C_1 - C_5)алкокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C_1 - C_5)алкиламино, циано, карбокси, или (C_1 - C_4)алкоксикарбонил; где кольца R_9 являются необязательно моно- или дизамещены независимо на углероде галогеном, (C_1 - C_4)алкилом, (C_1 - C_4)алкокси, гидрокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C_1 - C_4)алкиламино, карбамоилом, (C_1 - C_5)алкоксикарбонил или карбамоилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой 3-(диметиламино)пропил;

(b) стереохимия углерода (a) равна (S);

R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой 3-пиридил;

(c) стереохимия углерода (a) равна (S);

R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой 2-гидроксиэтил; и

(d) стереохимия углерода (a) равна (S);

R_1 представляет собой 5-фтор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой 4-фторфенилметил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой 2-морфолиноэтил.

Кроме того, типичными соединениями формулы (III) являются соединения, принадлежащие к третьей группе соединений, в которых:

R_4 представляет собой H, фенил(C_1 - C_2)алкил, тиен-2- или -3-ил(C_1 - C_2)алкил, фур-2- или -3-ил(C_1 - C_2)алкил где кольца R_4 являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R_6 представляет собой $C(O)NR_8R_9$; и

R_8 представляет собой H, (C_1 - C_5)алкил, гидрокси или (C_1 - C_4)алкокси; и

R_9 представляет собой (C_1 - C_4)алкокси где (C_1 - C_4)алкокси является необязательно замещенный цикло(C_4 - C_6)алкенилом, фенилом, тиенилом, пиридилом, пирролидинилом, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, 1-оксотиоморфолинилом, или 1,1-диоксотиоморфолинилом и где (C_1 - C_5)алкил или (C_1 - C_4)алкокси необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещенный галогеном, гидрокси, (C_1 - C_5)алкокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C_1 - C_5)алкиламином, циано, карбокси, или (C_1 - C_4)алкоксикарбонил; где кольца R_9 являются необязательно моно- или дизамещены необязательно на углероде галогеном, (C_1 - C_4)алкилом, (C_1 - C_4)алкокси, гидрокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C_1 - C_4)алкиламином, карбамоилом, (C_1 - C_5)алкоксикарбонил или карбамоилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой 2-гидроксиэтокси;

(b) стереохимия углерода (a) равна (S);

R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой 4-фторфенилметил;

R_8 представляет собой метил; и

R_9 представляет собой метокси;

(c) стереохимия углерода (a) равна (S);

R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой бензил;

R_8 представляет собой метил; и

R₉ представляет собой метокси.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R₁ представляет собой 5-галоген, 5-метил, 5-циано или трифторметил;

R₁₀ и R₁₁ каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой -C(H)=;

R₂ и R₃ представляют собой H;

R₄ представляет собой H, фенил(C₁-C₂)алкил, тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или 3-ил(C₁-C₂)алкил где кольца являются моно- или дизамещенные независимо H или фтором;

R₅ представляет собой H; и

R₆ представляет собой (C₁-C₅)алкоксикарбонил.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R₁ представляет собой 5-галоген, 5-метил, 5-циано или трифторметил;

R₁₀ и R₁₁ каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой -C(H)=;

R₂ и R₃ представляют собой H;

R₄ представляет собой H, метил или фенил(C₁-C₂)алкил, где фенильные группы являются моно- или дизамещенными независимо H, галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, трифторметилом, гидроксид, амино или циано и где фенильные группы дополнительно являются моно- или дизамещенными независимо H или галогеном; или

R₄ представляет собой тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, пирид-2-, -3- или -4-ил(C₁-C₂)алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, пиррол-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, пиридазин-3- или -4-ил(C₁-C₂)алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил(C₁-C₂)алкил, пиразин-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил или 1,3,5-триазин-2-ил(C₁-C₂)алкил где предшествующие гетероциклы R₄ необязательно моно- или дизамещены независимо галогеном, трифторметилом, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, амино или гидроксид, а моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R₅ представляет собой H; и

R₆ представляет собой карбокси.

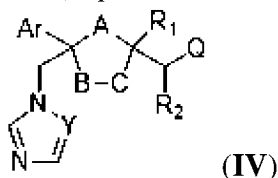
Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H; и

R₄ представляет собой H.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых R_1 представляет собой 5-хлор.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (IV)

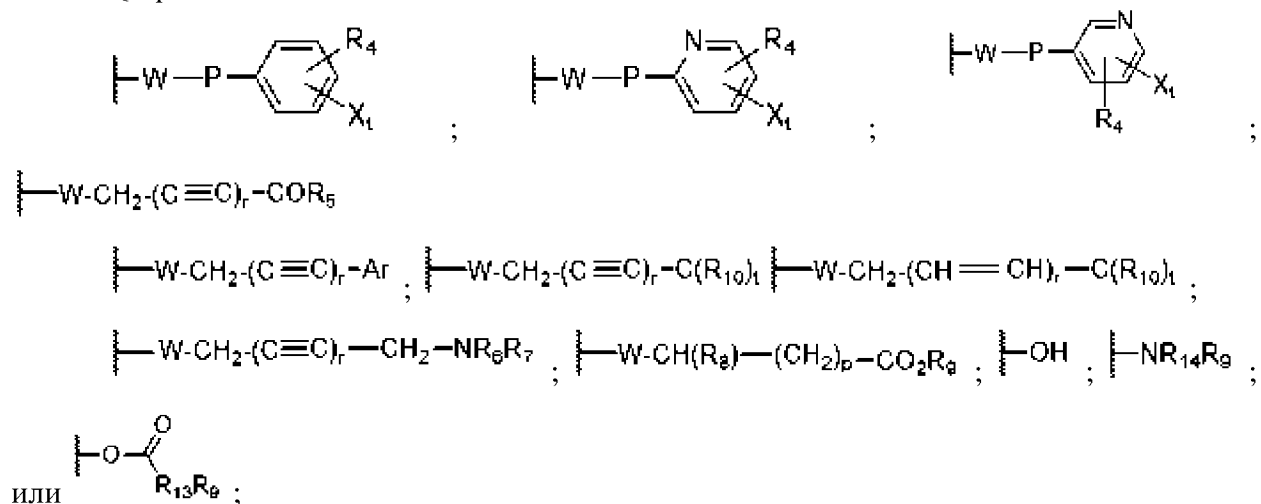


где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

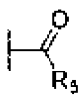
Y представляет собой CH или N;

любой один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой CH_2 ; или A представляет собой кислород, B представляет собой CH_2 , а C представляет собой прямую связь;

Q представляет собой:



W представляют собой $-NR_5-$, $-O-$ или $-S(O)_n-$;

X представляют собой $-NO_2$, $-P-NR_6R_7$, R_7R_8N , , Ar, OR_3 или галоген;

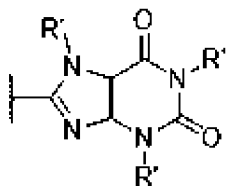
R представляют собой прямую связь, $-CHR_{11}-$ или $-CHR_{11}CHR_{12}-$;

R_1 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_2 , R_4 , R_{11} , R_{12} и R_{14} представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_3 и R_{13} независимо представляют собой водород, низший алкил, (C_2-C_8) пергалогеналканоил или (C_2-C_8) алканоил;

R_6 и R_7 независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, (C_2 - C_8)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R_6 и R_7 вместе с атомом азота в NR_6 R_7 формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой (C_1 - C_8)алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламиникарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенным одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, (C_2 - C_8)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R₅ представляют собой низший алкил, низший алкокси, amino, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, (C₂ -C₈)алканоила;

р равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

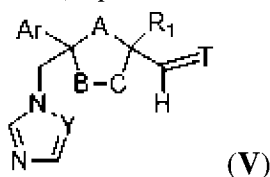
r равно 1 или 2; и

t равно 0, 1, 2 или 3;

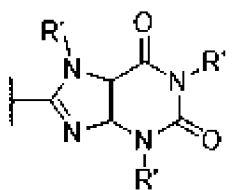
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (IV), когда R₂, R₁₁, или R₁₂ присоединены к атому углерода, соседнему с -NR₅, -S(O)_n или -O-, R₂, R₁₁, или R₁₂ не являются гидроксигруппами.

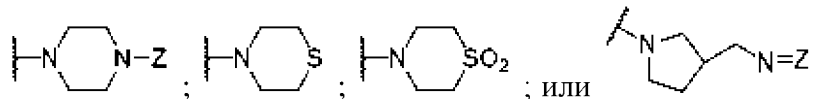
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (V)



где Y и Ag имеют значения, указанные в данном документе для формулы (IV);

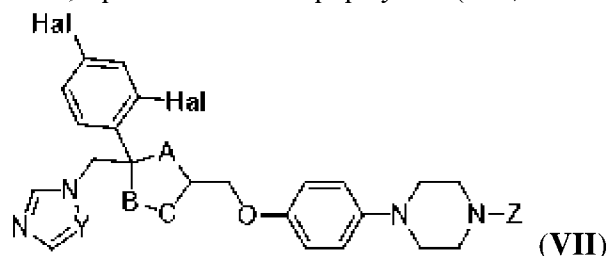


В некоторых вариантах реализации формулы (VI) NR_6R_7 представляет собой:



где Z представляет собой водород, $(C_1 - C_8)$ алканоил, низший алкил, $(C_1 - C_8)$ пергалогеналканоил или фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (VII)



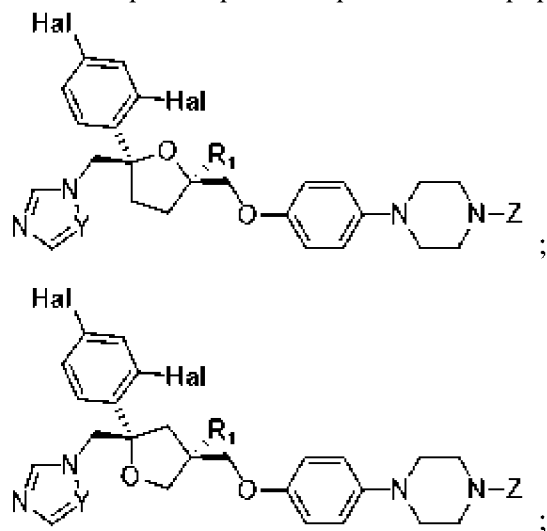
где один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой $-CH_2-$ или два из A, B и C представляют собой $-CH_2-$;

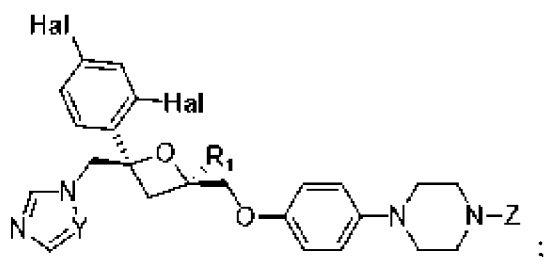
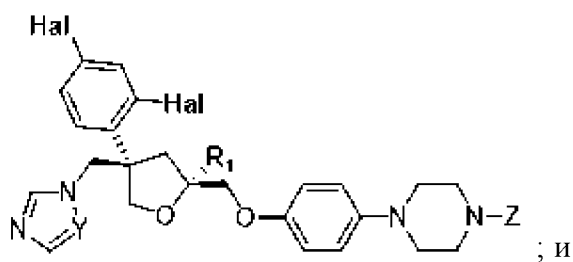
каждый Hal независимо представляет собой галоген, такой как Cl или F; и

Z представляет собой низший алкил, $(C_2 - C_8)$ алканоил, или необязательно замещенный фенил, такой как фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

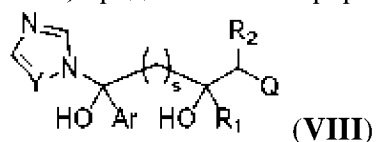
В некоторых вариантах реализации формулы (VII) соединение выбрано из:





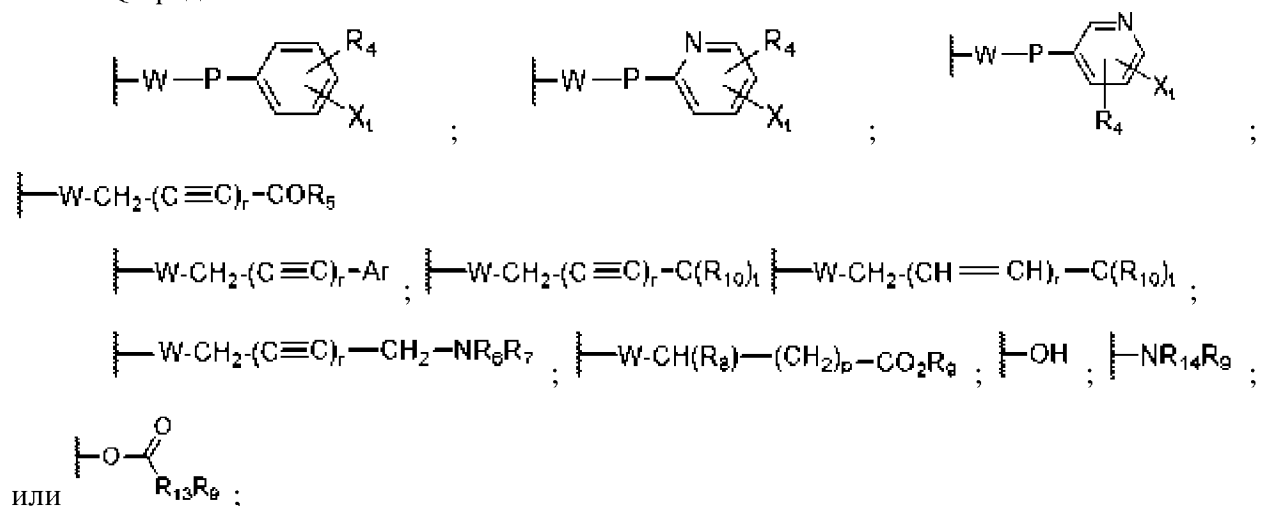
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)



где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

Q представляет собой:



W представляют собой -NR₅-, -O- или -S(O)_n-;

X представляют собой -NO₂, -P-NR₆R₇, , , Ar, OR₃ или галоген;

P представляют собой прямую связь, -CHR₁₁- или -CHR₁₁CHR₁₂-;

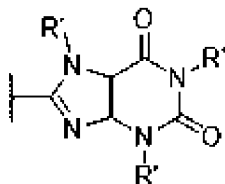
R₈, R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, низший алкил или низший

алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_4 , R_{11} , R_{12} и R_{14} представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_3 и R_{13} независимо представляют собой водород, низший алкил, $(C_2 - C_8)$ пергалогеналканоил или $(C_2 - C_8)$ алканоил;

R_6 и R_7 независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, $(C_2 - C_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R_6 и R_7 вместе с атомом азота в NR_6 R_7 формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой $(C_1 - C_8)$ алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламиникарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, $(C_2 - C_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R_5 представляют собой низший алкил, низший алкокси, амино, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, $(C_2 - C_8)$ алканоила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

r равно 1 или 2; и

t равно 0, 1, 2 или 3;

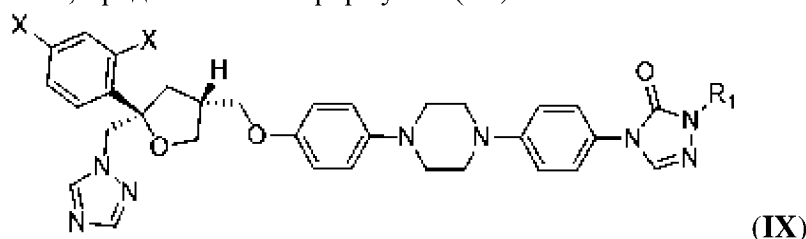
R_1 представляет собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами; и

R_2 представляет собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой

соединение, представленное формулой (IX)

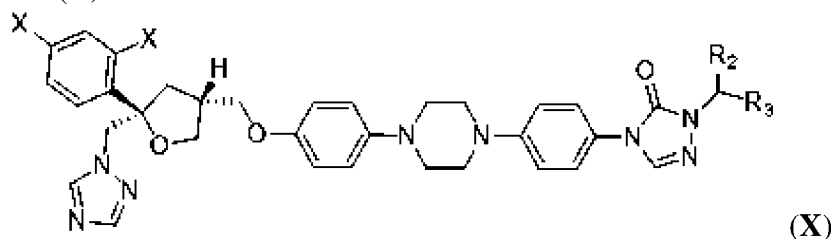


где каждый X независимо представляет собой галоген, такой как F или Cl; и

R₁ представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью (от C₃ до C₈), необязательно замещенную одним или двумя гидроксильными фрагментами или одной или двумя группами, конвертируемыми *in vivo* в гидроксильные фрагменты;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (IX) соединение представлено формулой (X)

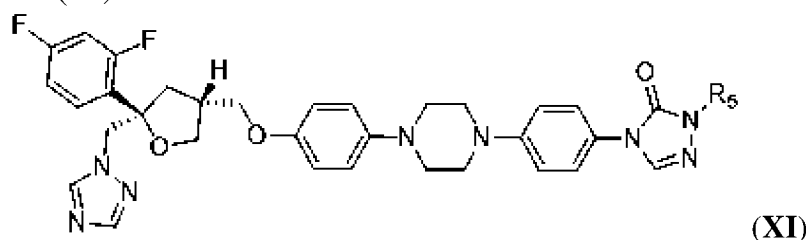


где каждый X независимо представляет собой галоген, такой как F или Cl; и

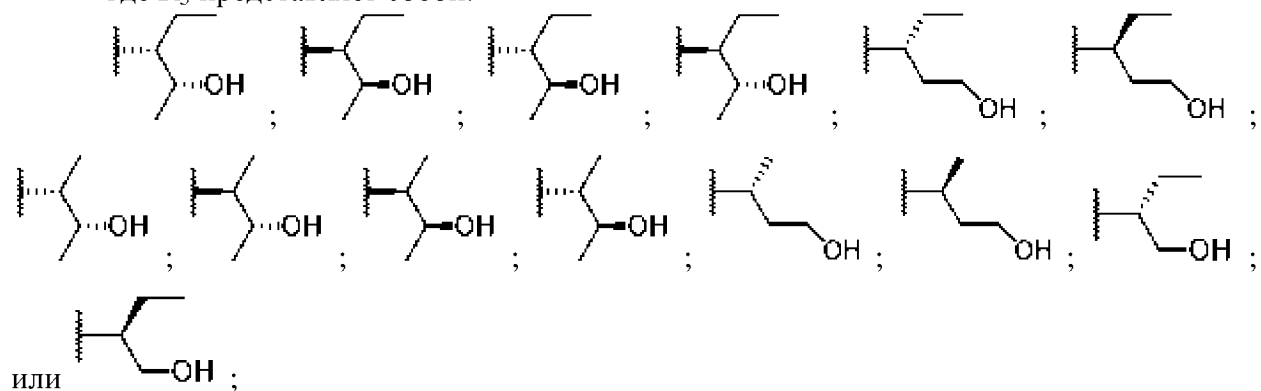
R₂ представляет собой H или (C₁ -C₃)алкил, и R₃ представляет собой (C₁ -C₃)алкил, необязательно замещенный одним гидроксильным фрагментом или группой, превращаемой *in vivo* в гидроксигруппу;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (X) соединение представлено формулой (XI)

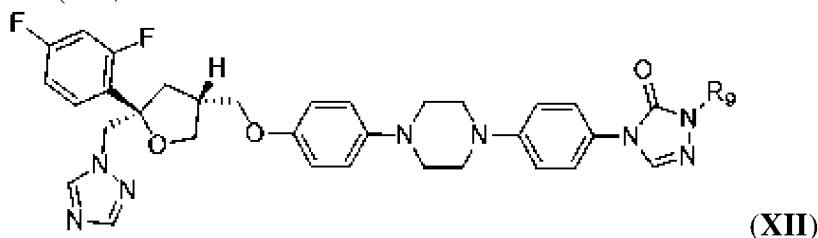


где R₅ представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XI) соединение представлено формулой (XII)

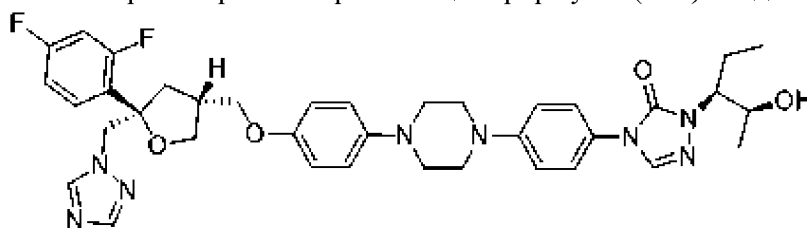


где R₉ представляет собой -H(C₂H₅)CH(R₆)CH₃ или -H(CH₃)CH(R₆)CH₃;

R₆ представляет собой OH или группу, конвертируемую *in vivo* в OH;

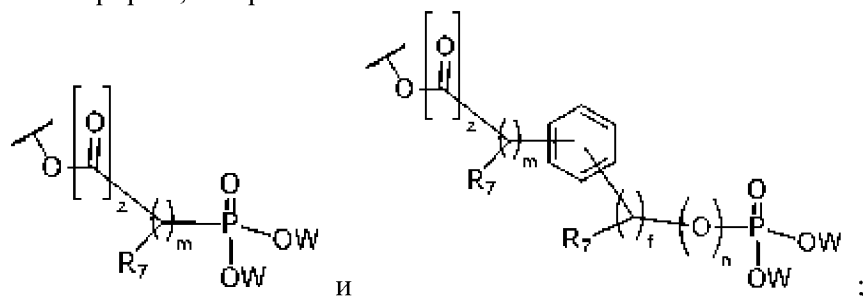
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XII) соединение представляет собой:



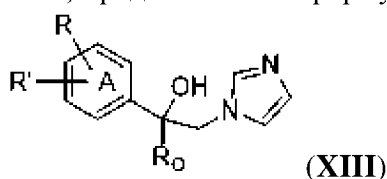
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формул (IX) - (XII) соединение представляет собой сложный эфир соответствующей структурной формулы, такой как сложный эфир фосфорной кислоты. Сложный фосфатный эфир может быть, например, сложным фосфатным эфиром, выбранным из



где z равно 0 или 1, R₇ представляет собой (C₁ -C₆) алкильную группу с прямой или разветвленной цепью или H, f и n независимо представляют собой целое число от 0 до 6, m равно нулю или 1, и W представляет собой H, CH₂ или Ar и Ar представляет собой фенил, фенил, замещенный галогеном, нитро, циано или тригалогенметилом.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XIII)

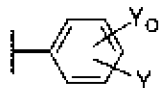


где R₀ представляет собой алкил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами

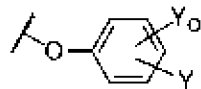
углерода, циклоалкил-алкил, в котором циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода и алкильную часть с 1-3 атомами углерода, циклоалкил и циклоалкил-алкил являются необязательно замещенными в кольце одной или двумя алкильными группами, содержащими от 1 до 3 атомов углерода;

R представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода или нитро;

R' представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, -CF₃ в положении 3 кольца A, нитро, -CN, -COOR'', необязательно замещенную фенильную группу формулы:



или необязательно замещенную феноксигруппу в 4-м положении кольца A, имеющую формулу:



R'' представляет собой водород, алкил с 1-4 атомами углерода или катион, предпочтительно сельскохозяйственно приемлемый катион, или R и R' вместе представляют собой алкилендиокси с 1 или 2 атомами углерода, замещенными на соседние атомы углерода фенильного кольца A; и

Y_O и Y независимо представляют собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси с 1-4 атомами углерода;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XIII), когда R_O представляет собой н-бутил: (a) по меньшей мере, один из R и R' не является водородом, и (b) R и R' оба не являются галогеном.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой α-[арил(алкилен)_m]-α-[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]1H-1,2,4-триазол-1-этанол (формула (XIV-A)) или α-[арил(алкилен)_m]-α-[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]1H-имидазол-1-этанол (формула (XIV-B)), или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или простой эфир, где:

R₁ представляет собой C₁₋₅ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, C₁₋₅ - алкокси, фенил-C₁₋₃ алкокси, фенокси, C₁₋₅ алкилтио, фенил-C₁₋₃ алкилтио или фенилтио, при этом необязательные фенильные группы могут быть замещены C₁₋₅ алкилом, галогеном, галогензамещенным C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ алкокси или галогензамещенным C₁₋₅ алкокси; или

представляет собой C₂₋₅ алкенил или C₂₋₅ алкинил, незамещенный или замещенный галогеном; или

представляет собой циклоалкил, незамещенный или замещенный C₁₋₅ алкилом; или

представляет собой фенил, незамещенный или замещенный заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁₋₅ алкила;

R_2 и R_3 , независимо, представляют собой H или имеют значение R_1 , в результате чего R_1 и R_2 могут быть связаны вместе с образованием C_{3-7} циклоалкильной группы;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

R_4 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный C_{1-5} алкилом.

Арильная часть в фрагменте α -[арил(алкилен) $_m$] формулы (XIV-A) или (XIV-B) (вместе «формула (XIV)») может представлять собой ароматический углеводород (например, нафтил, предпочтительно фенил) незамещенный или замещенный, или гетероароматическое кольцо, связанное одним из его кольцевых атомов углерода (например, 5- или 6-членное кольцо с 1 или 2 гетероатомами из групп O, N и S, предпочтительно фурил, тиенил или пиридил), и может быть незамещенный или замещенный.

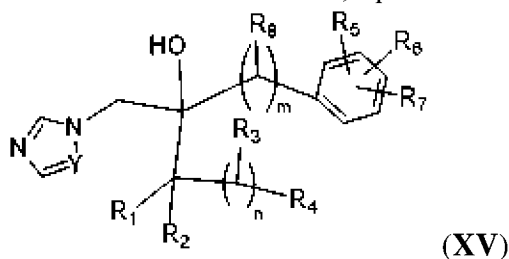
Примеры подходящих α -[арил(алкилен) $_m$] групп которые могут присутствовать в формуле (XIV) представляют собой фенил, бензил и α - C_{1-5} алкилбензил (например, незамещенный, моно- или множественно-замещенный фенильным фрагменте NO_2 , галогеном, C_{1-5} алкилом, C_{2-5} алкенилом, C_{2-5} алкинилом, или C_{1-5} алкокси (незамещенный или галогенированный), фенилом, или фенокси, незамещенный или замещенный). Другими примерами подходящих α -арильных групп являются гетероароматическая 3-пиридилная группа и 2-тиенил и 2-фурил, которые могут быть, например, незамещенными или однократно замещенными галогеном или низшим алкилом (например, 5-Cl-2-тиенилом и 5-трет.бутил-2-фурилом).

Например, группа α -[арил(алкилен) $_m$] может быть фенилом, бензилом или α - C_{1-5} алкилбензилом, замещенным в фенильном фрагменте R_5 , R_6 и/или R_7 , где:

R_5 и R_6 , независимо, представляют собой H; галоген, C_{1-5} алкил, C_{2-5} алкенил, C_{2-5} алкинил или C_{1-5} алкокси (например, незамещенный или галогенированный), фенил или фенокси (например, незамещенный или замещенный) или NO_2 ; и

R_7 представляет собой H, C_{1-5} алкил или галоген.

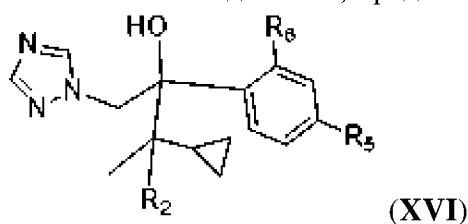
В некоторых вариантах реализации соединение, представленное формулой (XIV), представляет собой соединение, представленное формулой (XV).



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , m и n являются такими как определено для формулы (XIV) в данном документе, R_8 представляет собой H или C_{1-5} алкил, и Y представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленное формулой (XV), представляет собой соединение, представленное формулой (XVI).



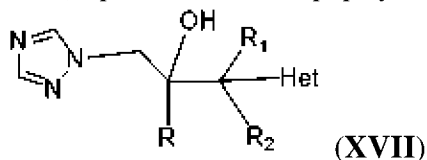
где R_2 представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или тому подобное); и

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой водород или атом галогена, такой как хлор;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ол, 2-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ол, 2-(2,4-дихлорфенил)-3-циклопропил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) бутан-2-ол, или 2-(2,4-дихлорфенил)-3-циклопропил-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVII)



где R представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и CF_3 ;

R^1 представляет собой C_1 - C_4 алкил;

R_2 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и

«Het», который присоединен к соседнему атому углерода кольцевым атомом углерода, выбран из пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила. «Het» может быть необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ алканойлом})$ или $-NHCO_2$ (C_1 - C_4 алкилом);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

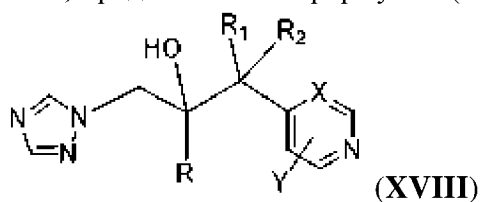
В некоторых вариантах реализации формулы (XVII), «Het» выбран из 2- и 4-пиридинила, пиридазинила, 2- и 4-пиримидинила, пиразинила и триазинила, и может быть необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси, галогеном, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ алканойлом})$ или $-NHCO_2$ (C_1 - C_4 алкилом). В некоторых вариантах реализации, «Het» представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил, и может быть необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкокси,

галогеном, CF_3 , NO_2 , NH_2 или $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алканоилом})$.

В некоторых вариантах реализации формулы (XVII), R представляет собой замещенный фенильный фрагмент, такой как 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-йодфенил, 2-трифторметилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлоро-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2,5-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, или 4-бromo-2,5-дифторфенил. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой фенильную группу, замещенную от 1 до 3 галогеновыми (предпочтительно F или Cl) заместителями. В некоторых вариантах R представляет собой фенильную группу, замещенную 1 или 2 галогеновыми (предпочтительно F или Cl) заместителями. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-фторфенил или 2-хлорфенил.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVIII)



где R представляет собой необязательно замещенный фенил (например, замещенный от 1 до 3 заместителями, каждый независимо выбран из галогена, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$);

R^1 представляет собой необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, C_1-C_4 алкил);

R_2 представляет собой H или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, C_1-C_4 алкил);

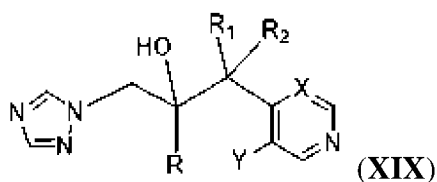
X представляет собой CH или N; и

Y представляет собой галоген, такой как F или Cl;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

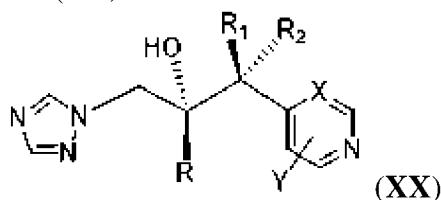
Примеры R в формуле (XVIII) представляют собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-йодфенил, 2-трифторметилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлоро-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2,5-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-бromo-2,5-дифторфенил, и 2-трифторметоксифенил.

В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XIX)



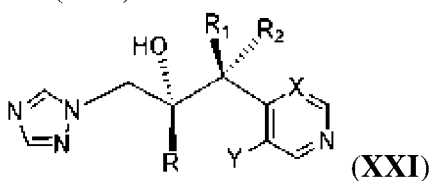
где R, R₁, R₂, X, и Y являются такими как определено для формулы (XVIII);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XX)



где R, R₁, R₂, X, и Y являются такими как определено для формулы (XVIII);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

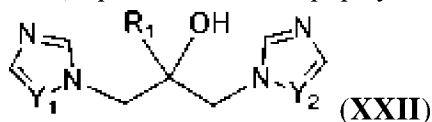
В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XXI)



где R, R₁, R₂, X, и Y являются такими как определено для формулы (XVIII);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или простой эфир. В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой (2R,3S)-2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXII)



где R₁ представляет собой необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную (например, циклопентил или циклогексил), арильную (например, фенил) или арилалкильную (например, бензил) группу; и

Y₁ и Y₂ каждый независимо представляет собой =CH- или =N-;

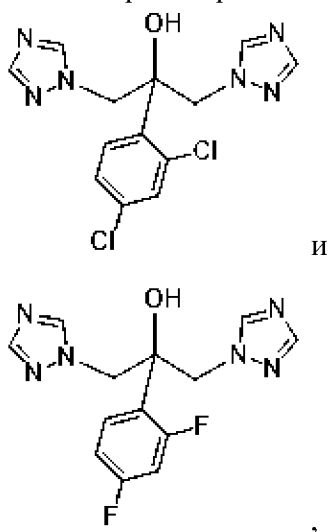
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXII), R₁ представляет собой алкил,

циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил; и Y^1 и Y^2 оба представляют собой $=CH-$ или оба $=N-$.

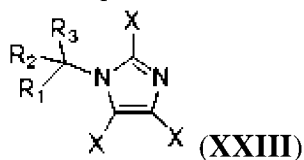
В некоторых вариантах реализации формулы (XXII), R_1 представляет собой фенил или бензил, необязательно замещенный одним или более из галогенов, алкилов или галогеналкилов, каждый из которых содержит от 1 до 5 атомов углерода, алкокси или галогеналкокси, каждый из которых содержит от 1 до 4 атомов углерода, нитро, циано, гидроксиль, алкилтио, содержащие от 1 до 40 атомов углерода, винил, фенил или феноксиль. В некоторых вариантах реализации алкильный фрагмент бензила незамещен или замещен алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, фенилом или хлорфенилом.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 выбран из:

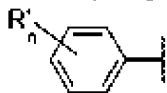


или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIII)



где каждый из R_1, R_2 , и R_3 независимо представляет собой арильную группу, представленную формулой:



n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5 (например, 0, 1 или 2), и каждый R' независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и

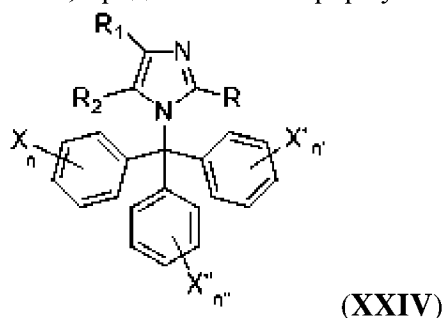
каждый X независимо выбран из водорода, необязательно замещенного алкила (например, необязательно замещенного низшего алкила) или необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенного фенила);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир. В

некоторых вариантах реализации общее количество атомов углерода во всех заместителях X равно целому числу от 0 до 15.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, выбранное из 1-(трис(м-трет-бутилфенил) метил) имидазола, 1-(трис(р-трет-бутилфенил метил) имидазола, 1-(цис (2,4-дифторфенил)метил)-2,4,5-триметилимидазола, 1-(трис (р-хлорфенил)метил)-2-метил-4,5-дифенилимидазола, 1-(трис (м-толил)метил)-2-н-пропилимидазола, и 1-тритил-2-метилимидазола.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIV)

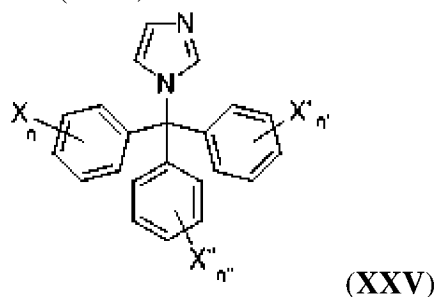


где каждый из R, R₁, и R₂ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил) или необязательно замещенный и необязательно конденсированный арил (например, необязательно замещенный фенил);

каждый из X, X', и X''' независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкилом (например, необязательно замещенный низший алкил), или необязательно замещенный и необязательно конденсированный арил (например, необязательно замещенный фенил); и

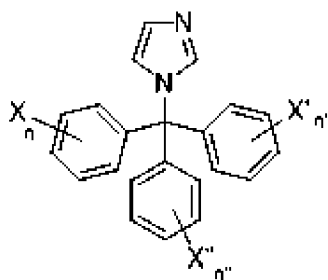
каждый из n, n', и n'' независимо равно 1, 2, 3, 4, или 5 (например, 1, 2, или 3);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXIV) соединение представлено формулой (XXV)



где X, X', X''', n, n', и n'' являются такими как определено для формулы (XXIV);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXIV) соединение представлено формулой (XXVI)

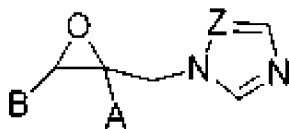


(XXVI)

где X, X', X'', n, n', и n'' являются такими как определено для формулы (XXIV); или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой 1-(3,4-Диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,4-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,6-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(3,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,5-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(3,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его соль 1,5-нафталиндисульфоната или его гидрохлоридная соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVII)



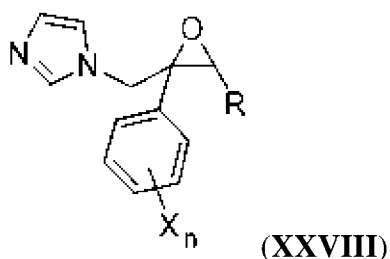
(XXVII)

где A и B независимо выбраны из необязательно замещенного алкила (например, необязательно замещенного низшего алкила, такого как алкил с 1-4 атомами углерода), необязательно замещенного нафтила, необязательно замещенного бифенила и необязательно замещенного фенила, и Z представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXVII) A и/или B представляют собой необязательно замещенную фенильную группу, такую как фенильная группа, замещенная одним или более из галогена, нитро, алкила (например, от 1 до 4 атомов углерода), алкокси (например, от 1 до 4 атомов углерода), галогеналкила (например, от 1 до 4 атомов углерода), фенокси или фенилсульфонила.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVIII)



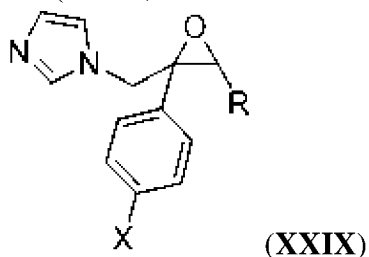
где R представляет собой необязательно замещенный арил, такой как фенил, пиридил, тетрагидропиранил, норборнил, C₃-C₁₂ циклоалкил или C₅-C₈ циклоалкенил, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным от монозамещенного до тризамещенного галогеном, нитро, фенокси, алкилом, амино, алкокси (например, от 1 до 4 атомов углерода), галогеналкокси (например, от 1 до 4 атомов углерода) или галогеналкилом (например, от 1 до 4 атомов углерода);

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и

каждый n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5 (например, 1, 2 или 3);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

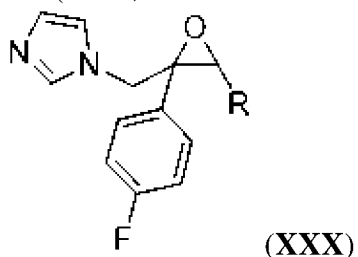
В некоторых вариантах реализации формулы (XXVIII) соединение представлено формулой (XXIX)



где R и X соответствуют определениям для формулы (XXVIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

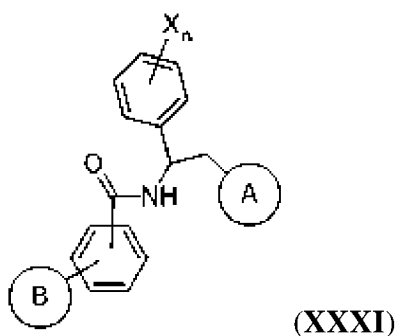
В некоторых вариантах реализации формулы (XXVIII) соединение представлено формулой (XXX)



где R такой, как определено для формулы (XXVIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXI)



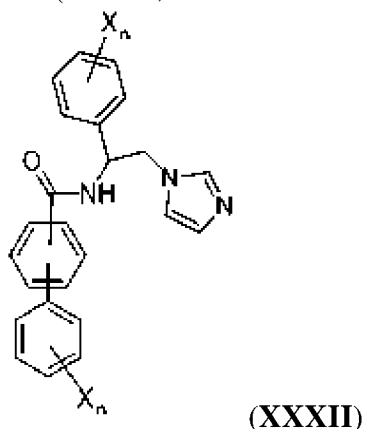
где каждое из колец A и B независимо необязательно замещено и необязательно конденсировано арилом, гетероарилом, циклоалкилом или гетероциклоалкилом;

каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и

n равно 1, 2, 3, 4, или 5 (например, 1, 2, или 3);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXXI) соединение представлено формулой (XXXII)

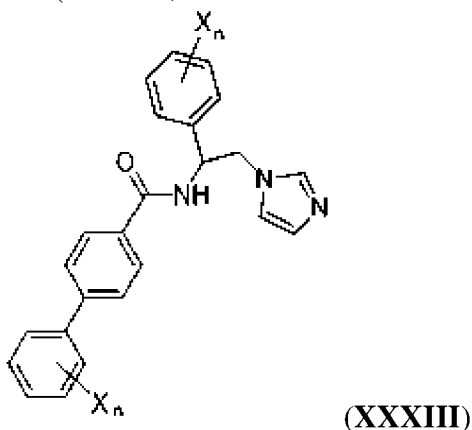


где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и

каждый n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5 (например, 1, 2 или 3);

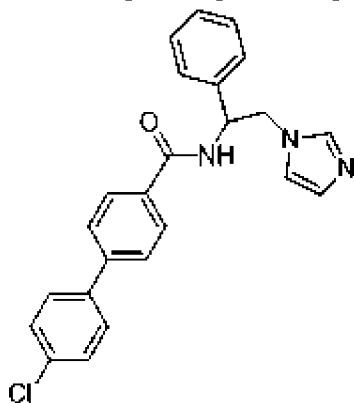
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXXII) соединение представлено формулой (XXXIII)

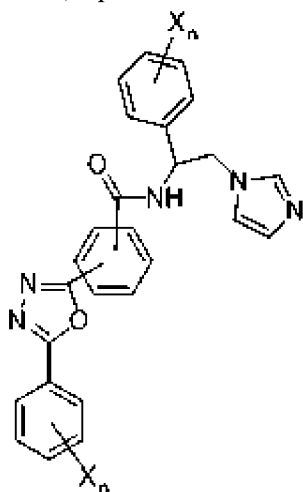


где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXII);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой:



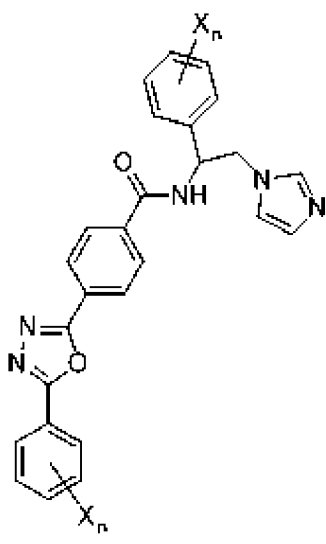
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIV)



(XXXIV)

где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и
каждый n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5 (например, 1, 2 или 3);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

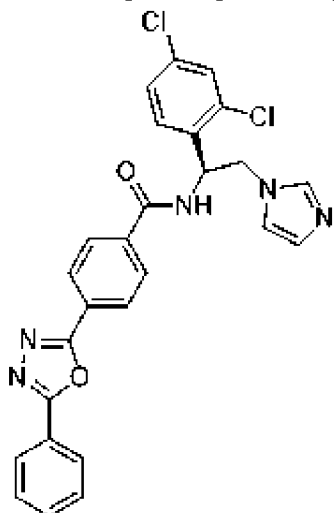
В некоторых вариантах реализации формулы (XXXIV) соединение представлено формулой (XXXV)



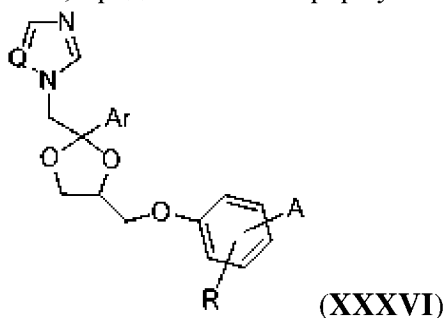
(XXXV)

где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXIV);
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой:



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXVI)



где Q выбран из группы, состоящей из CH и N;

Ag представляет собой необязательно замещенную, необязательно конденсированную арильную группу, такую как необязательно конденсированная, необязательно замещенная фенильная группа, например, фенильная группа, имеющая от 1 до 3 заместителей, например от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы,

состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси;

A выбран из группы, состоящей из:

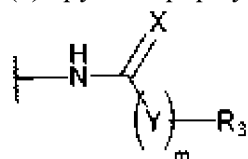
(a) изотиоцианатной группы $-N=C=S$;

(b) аминогруппы формулы



где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

(c) группы формулы

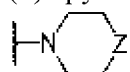


где X выбран из группы, состоящей из O и S, Y выбран из группы, состоящей из O и NH, m является целым числом 0 или 1, и R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, моно- и дигалоген-(низшего алкила), фенила и замещенного фенила, причем указанный замещенный фенил имеет от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси, необязательно при условии, что:

i) когда упомянутый X представляет собой S, тогда упомянутый Y представляет собой NH, а упомянутый m представляет собой 1; и

ii) когда указанный Y представляет собой O, а указанный m равен 1, тогда указанный R_3 не является водородом; и

(d) группы формулы

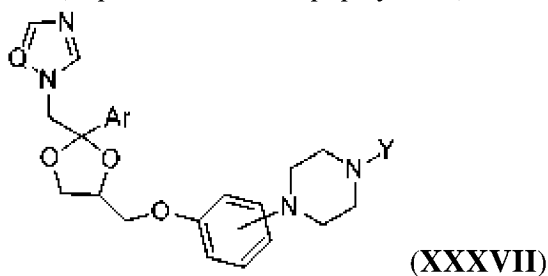


где Z выбран из группы, состоящей из прямой связи, CH_2 , O и N-R_4 , где R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, гидроксi-(низшего алкила), (низшего алкилокси)-низшего алкила, низшего алканоида, низшего алкилсульфонила, фенилметилсульфонила, низшего алкилоксикарбонила, низшего алкилоксикарбонилметила, феноксикарбонила, аминокарбонила, моно- и ди(низшего алкил)аминокарбонила, аминокарбонилметила, (низшего алкил)аминокарбонилметила, (низшего алкил)аминотиоксометила, (низшего алкилтио)тиоксометила, фенила, фенилметила, бензоида и замещенного бензоида, указанный замещенный бензоил представляет собой бензоил, имеющий от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси; и R выбран из группы, состоящей из водорода и нитро, необязательно при условии, что когда указанный R представляет собой нитро, тогда указанный A представляет собой амино;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой

соединение, представленное формулой (XXXVII)



где Q выбран из группы, состоящей из N и CH;

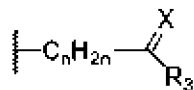
Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, галогентиенила и замещенного фенила, причем замещенный фенил имеет от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси и трифторметила; и

группа Y выбрана из группы, состоящей из:

группы формулы $-\text{SO}_2\text{R}_1$, где R_1 выбран из группы, состоящей из трифторметила и арила;

группы формулы $-\text{алк}-\text{R}_2$, в которой алк выбран из группы, состоящей из низшего алкилена и низшего алкенилена и R_2 выбран из группы, состоящей из циано, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила, 1-пиперидинила, арилокси и арила, при условии, что алк является отличным от метилена, когда R_2 представляет собой фенил;

группы формулы

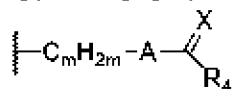


где n является целым числом от 0 до 6 включительно, X представляет собой O или S и R_3 выбран из группы, включающей водород, моно-, ди- и тригалоген низший алкил, amino, моно- и ди(низший алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизший алкил)амино, amino низший алкил, моно- и ди(низший алкил)амино низший алкил, (1-пирролидинил)низший алкил, (1-морфолинил)низший алкил, (1-пиперидинил)низший алкил, арил, арилнизший алкил, арилнизший алкенил и низший алкилоксикарбонил низший алкилокси, необязательно при условии, что:

(i) указанный n отличается от 0 или 1, когда указанный R_3 представляет собой amino или низший алкиламино; и

(ii) указанный n отличается от 0, когда указанный R_3 представляет собой ди(низший алкил)амино или арил; и

группы формулы



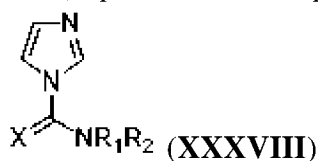
где m является целым числом от 1 до 6 включительно, A представляет собой O или NH, X представляет собой O или S и R_4 выбран из группы состоящей из водорода,

низшего алкила, низшего алкилокси, арила, арилокси, арилнизшего алкила, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила и 1-пиперидинила;

где указанный арил, используемый в предыдущих определениях, выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного фенила, тиенила, галогенила, низшего алкилтиенила и пиридинила, указанный замещенный фенил необязательно представляет собой фенильное кольцо, имеющее от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилокси, галогена, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, низшего алкилкарбониламино, нитро и трифторметила;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXVIII)

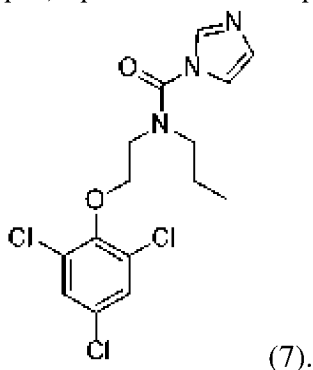


где X представляет собой кислород или серу, R₁ представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, и R₂ представляет собой необязательно замещенный фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, при условии, что когда R₁ представляет собой метил или фенил, R₂ представляет собой замещенный фенил или необязательно замещенный фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил;

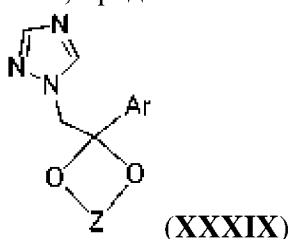
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXXVIII) X выбран из группы, состоящей из кислорода и серы, R₁ выбран из группы, состоящей из алкила с 1-10 атомами углерода, алкенила с 3 или 4 атомами углерода, алкинила с от 3 до 5 атомами углерода, циклоалкила с 3-10 атомами углерода, необязательно замещенного фенила, фенилалкила формулы Ph(CH₂)_n, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы PhO(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, и фенилтиоалкила формулы PhS(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила, и R₂ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенилалкила формулы Ph(CH₂)_n, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы PhO(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, и фенилтиоалкила формулы PhS(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой прохлораз, представленный формулой (7).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIX)

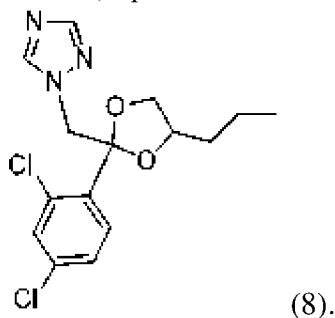


где Z представляет собой алкилен, выбранный из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{алкил})-$, где алкил имеет от 1 до около 10 атомов углерода; и

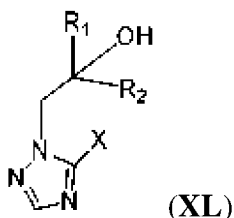
Ar представляет собой необязательно конденсированную, необязательно замещенную арильную группу, такую как необязательно конденсированный, необязательно замещенный фенил, тиенил, нафтил или флуоренил, например, фенил, тиенил, галогенил, нафтил и флуоренил, каждая из которых необязательно содержит один или более (например, от 1 до 3) заместителей, таких как заместители, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси, циано и нитро;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой пропиконазол, представленный формулой (8).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XL)

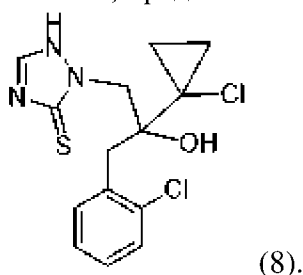


где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного ароксисалкила, необязательно замещенного арила, и необязательно замещенного гетероарила; и

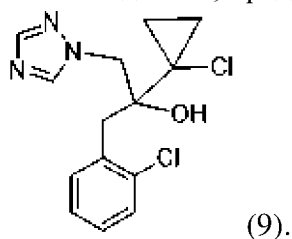
X представляет собой $-SH$, $-SR_3$, $-SO-R_3$, $-SO_2-R_3$, или $-SO_3H$, где R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен одним или несколькими группами галогена (например, фтором и/или хлором), алкенилом, который необязательно замещен одним или несколькими группами галогена (например, фтором и/или хлором), необязательно замещенный аралкилом или необязательно замещенный арилом;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

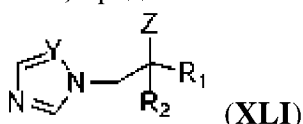
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой протиоконазол, представленный формулой (8).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой протиоконазол-дестро, представленный формулой (9).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLI)



где R_1 представляет собой $-CH=CH-X$, $-C\equiv C-X$ или $-CH_2-CH_2-X$, где X представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил или необязательно замещенный арил, аралкил, арилокси алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой алкил, циклоалкил (например, циклопропил, циклопентил

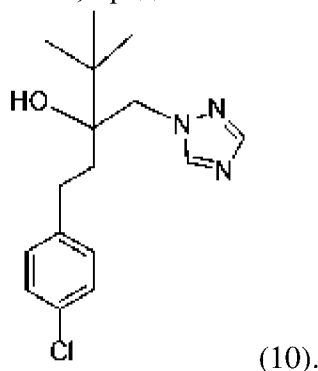
или циклогексил) или необязательно замещенный арил;

Z представляет собой Cl, CN или OR₃, где R₃ представляет собой водород, ацетил, алкил, алкенил или аралкил; и

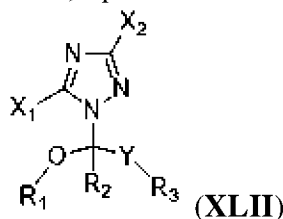
Y представляет собой =N- или =CH-,

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой тебуконазол, представленный формулой (10).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLII)



где X₁ представляет собой водород или алкильную группу,

X₂ представляет собой водород или алкильную группу,

R₁ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

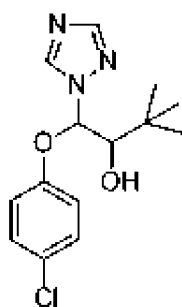
R₂ представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

R₃ представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенный арил или аралкильную группу, и

Y представляет собой кето-группу или функциональное кето-производное.

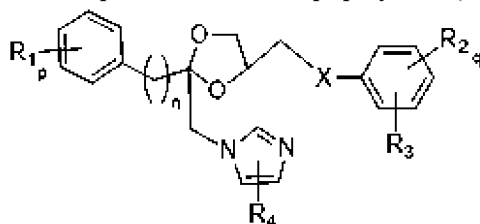
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой триадименол, представленный формулой (11).



(11).

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLIII)



(XLIII)

где n равно 2 или 3;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

X представляет собой кислород или $S(O)_t$ где t равно 0, 1, или 2;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси или трифторметил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген или низший алкил;

R_3 представляет собой нитро или $-N(R_5)R_6$, где

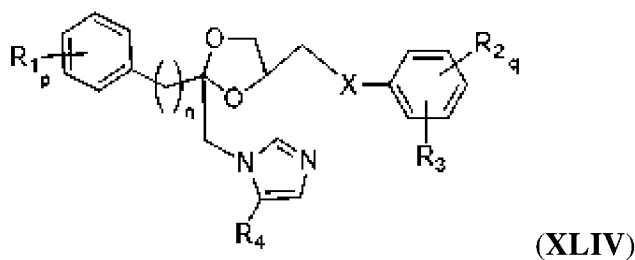
R_5 представляет собой водород или низший алкил;

R_6 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил или $-C(Y)R_7$, где Y представляет собой кислород или серу и R_7 представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или $-N(R_8)R_9$, где R_8 представляет собой водород или низший алкил и R_9 представляет собой водород, низший алкил или низший алкоксикарбонил; или

R_5 и R_6 вместе с N представляют собой пирролидино, пиперидино, морфолино, тиоморфолино или пиперазино, где пиперазино необязательно замещен в положении 4 на $-C(O)R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или amino; и

R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

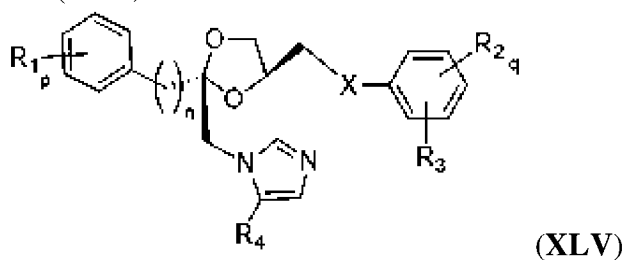
В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLIV)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p , и q определены для формулы (XLIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

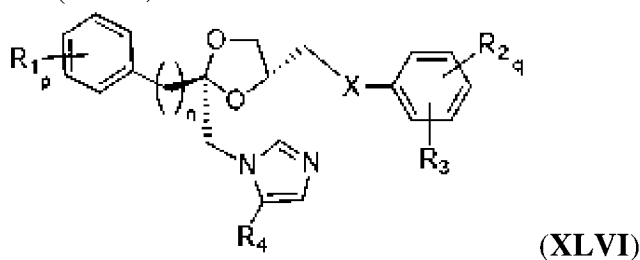
В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLV)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p , и q определены для формулы (XLIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

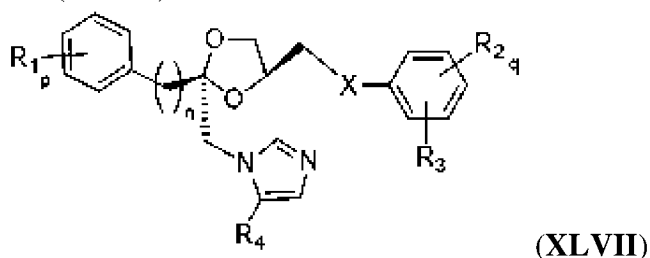
В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVI)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p , и q определены для формулы (XLIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

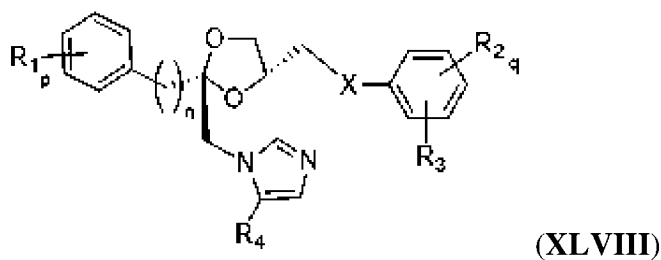
В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVII)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p , и q определены для формулы (XLIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

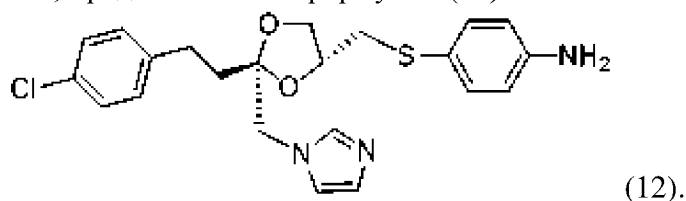
В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVIII)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p , и q определены для формулы (XLVIII);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой азаланстат, представленный формулой (12).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой LEK-935, CP-320626, итраконазол, позаконазол, ципроконазол, вориконазол, флуконазол, клотримазол, фентиконазол, эпоксиконазол, кетоконазол, равуконазол, изавуконазол, голотурин А, теасапонин, капсикозин, бетулафолиентриол, прохлораз, пропиконазол, протиоконазол, протиоконазол-дестио, тебуконазол, триадименол, азаланстат или их вариант.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как тот, который специфически связывается с CYP51A1 и/или ингибирует каталитическую активность CYP51A1. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, двухвариабельный домен иммуноглобулина, одноцепочечную молекулу Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, фрагмент Fv, фрагмент Fab, молекулу $F(ab')_2$ и тандемный di-scFv. В некоторых вариантах реализации антитело имеет изотип, выбранный из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой молекулу интерферирующей РНК, такую как короткая интерферирующая РНК (миРНК), микро РНК (микроРНК) или короткая шпилечная РНК (кшРНК). Интерферирующая РНК может подавлять экспрессию атранскрипта мРНК CYP51A1, например, посредством (i) отжига с мРНК CYP51A1 или пре-мРНК транскрипта, тем самым образуя дуплекс нуклеиновой кислоты; и (ii) стимулирования опосредованной нуклеазой деградации мРНК CYP51A1 или пре-мРНК транскрипта и/или (iii) замедления, ингибирования или предотвращения трансляции транскрипта мРНК CP51A1, например, стерически

препятствуя образованию функционального комплекса рибосома-транскрипт РНК или иным образом ослабляя образование функционального белкового продукта из транскрипта РНК-мишени.

В некоторых вариантах реализации молекула интерферирующей РНК, такая как миРНК, микроРНК или кшРНК, содержит антисмысловую часть, которая отжигается с сегментом транскрипта РНК CYP51A1 (например, транскриптом мРНК или пре-мРНК), например, частью, которая отжигает к сегменту транскрипта РНК CYP51A1, имеющему последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2 (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2).

В некоторых вариантах реализации молекула интерферирующей РНК, такая как миРНК, микроРНК или кшРНК, содержит смысловую часть, имеющую по меньшей мере 85% идентичность последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты сегмента SEQ ID NO: 2 (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты сегмента SEQ ID NO: 2).

В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой боковой амиотрофический склероз, и после введения пациенту ингибитора CYP51A1 у пациента проявляется один или несколько или все из следующих ответов:

(i) улучшение состояния, оцененное с использованием функциональной шкалы оценки бокового амиотрофического склероза (ALSFRS) или пересмотренной ALSFRS (ALSFRS-R), например улучшение показателей ALSFRS или ALSFRS-R пациента в течение одного или нескольких дней, недель или через несколько месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R пациента в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до около 20 недель или от около 12 недель до около 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(ii) увеличение медленной жизненной емкости легких, например, увеличение медленной жизненной емкости пациента в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, увеличение медленной

жизненной емкости пациента в пределах примерно от 1 дня до 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитор CYP51A1 пациенту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(iii) снижение декрементных ответов, проявляемых пациентом при повторяющейся стимуляции нервов, например, снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение, которое наблюдается в пределах от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(iv) улучшение мышечной силы, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета медицинских исследований (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания), такое как улучшение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение, которое наблюдается в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель,

15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(v) улучшение качества жизни, оцениваемое, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для бокового амиотрофического склероза (ALS-специфического QOL), такое как улучшение качества жизни пациента, которое наблюдается в пределах одного или больше дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до примерно 20 недель, или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог, например уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1); и/или

(vii) снижение агрегации TDP-43, такое как уменьшение агрегации TDP-43 в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора

CYP51A1 (например, уменьшение агрегации TDP-43 в пределах от примерно 1 от дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1.

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему ингибитор CYP51A1. Набор может дополнительно содержать вкладыш в упаковку, такой как тот, который инструктирует пользователя набора, как выполнить способ любого из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления изобретения. Ингибитор CYP51A1 в наборе может быть небольшой молекулой, антителом, его антигенсвязывающим фрагментом или интерферирующей молекулой РНК, такой как малая молекула, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, или интерферирующая молекула РНК, описанная выше и в настоящем документе.

Определения

Используемый в данном документе термин «примерно» относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описываемого значения. Например, значение «около 5 мг» относится к количеству от 4,5 до 5,5 мг.

Используемый в данном документе термин «аффинность» относится к силе связывающего взаимодействия между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. Термин « K_i », как используется в данном документе, предназначен для обозначения константы ингибирования антагониста для конкретной представляющей интерес молекулы и выражается в виде молярной концентрации (M). Значения K_i для взаимодействий антагонист-мишень могут быть определены, например, с использованием методов, установленных в данной области техники. Термин « K_d », который применяется в этом документе, предназначен для обозначения константы диссоциации, которая может быть получена, например, из отношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации двух молекул (k_a) и выражается как молярная концентрация (M). Значения K_d для взаимодействий рецептор-лиганд можно определить, например, с использованием методов, установленных в данной области техники. Способы, которые можно использовать для определения K_d взаимодействия рецептор-лиганд, включают поверхностный плазмонный резонанс, например, с помощью биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

В данном контексте термины «польза» и «реакция» взаимозаменяемы в контексте

субъекта, такого как субъект-человек, проходящий терапию для лечения неврологического расстройства, например, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной дегенерации (также называемой как лобно-височная лобарная дегенерация и лобно-височная деменция), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс БАС Гуама - деменция, паркинсонизм, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с тельцами-включениями, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра и наследственная миопатия с тельцами-включениями. Термины «польза» и «реакция» относятся к любому клиническому улучшению состояния субъекта. Примерные преимущества в контексте субъекта, проходящего лечение от неврологического расстройства с использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе (например, в контексте субъекта-человека, проходящего лечение от описанного в данном документе неврологического расстройства, такого как боковой амиотрофический склероз, с ингибитором изоформы 51A1 (CYP51A1) цитохрома P450, описанным в данном документе, таким как ингибирующая небольшая молекула, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или интерферирующая РНК), включает замедление и остановку прогрессирования заболевания, а также подавление одного или более симптомов, связанных с болезнью. В частности, в контексте пациента (например, пациента-человека), проходящего курс лечения бокового амиотрофического склероза ингибитором CYP51A1, описанным в данном документе, примерами клинических «преимуществ» и «ответов» являются (i) улучшение состояния субъекта по оценке с использованием функциональной шкалы оценки бокового амиотрофического склероза (ALSFRS) или пересмотренной шкалы ALSFRS (ALSFRS-R) после введения ингибитора CYP51A1, такое как улучшение у субъекта по шкале ALSFRS или ALSFRS-R в пределах одного или более дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R у субъекта в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель, или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (ii) увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта после введения

ингибитора CYP51A1, такое как увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или примерно от 12 недель примерно до 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (iii) снижение декрементных ответов, проявляемых субъектом при повторяющейся стимуляции нервов, такое как снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение, которое наблюдается в пределах от около 1 дня до около 48 недель (например, в пределах от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель или от около 12 недель до около 16 недель), или более того, после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (iv) улучшение мышечной силы субъекта, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета по медицинским исследованиям (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания), такое как улучшение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение, которое наблюдается в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6

недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (v) улучшение качества жизни субъекта, оцениваемое, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для бокового амиотрофического склероза (КЖ, специфичного для ALS), такое как улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в один или несколько дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в течение примерно от 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, или более после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); и (vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог, проявляемых субъектом, такое как уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1).

Используемые в данном документе термины «консервативная мутация», «консервативная замена» или «консервативная аминокислотная замена» относятся к замене одной или нескольких аминокислот на одну или несколько разных аминокислот,

которые проявляют аналогичные физико-химические свойства, такие как полярность, электростатический заряд и стерический объем. Эти свойства суммированы для каждой из двадцати встречающихся в природе аминокислот в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Типичные физико-химические свойства встречающихся в природе аминокислот

Аминокислота	3 буквенны й код	1 буквенны й код	Полярность боковой цепи	Электростатически й характер при физиологическом рН (7,4)	Стерически й объем [†]
Аланин	Ala	A	неполярны й	нейтральный	маленький
Аргинин	Arg	R	полярный	катионный	большой
Аспарагин	Asn	N	полярный	нейтральный	средний
Аспарагинова я кислота	Asp	D	полярный	анионный	средний
Цистеин	Cys	C	неполярны й	нейтральный	средний
Глутаминовая кислота	Glu	E	полярный	анионный	средний
Глутамин	Gln	Q	полярный	нейтральный	средний
Глицин	Gly	G	неполярны й	нейтральный	маленький
Гистидин	His	H	полярный	Обе нейтральные и катионные формы находятся в равновесии при рН 7,4.	большой
Изолейцин	Ile	I	неполярны й	нейтральный	большой
Лейцин	Leu	L	неполярны й	нейтральный	большой
Лизин	Lys	K	полярный	катионный	большой
Метионин	Met	M	неполярны й	нейтральный	большой
Фенилаланин	Phe	F	неполярны	нейтральный	большой

			й		
Пролин	Pro	P	неполярны й	нейтральный	средний
Серин	Ser	S	полярный	нейтральный	маленький
Треонин	Thr	T	полярный	нейтральный	средний
Триптофан	Trp	W	неполярны й	нейтральный	громоздкий
Тирозин	Tyr	Y	полярный	нейтральный	большой
Валин	Val	V	неполярны й	нейтральный	средний

[†] на основе объема в Å³: 50-100 - мелкий, 100-150 - средний, 150-200 - большой, а >200 - громоздкий

Из этой таблицы следует, что семейства консервативных аминокислот включают, например, (i) G, A, V, L, I, P и M; (ii) D и E; (iii) C, S и T; (iv) H, K и R; (v) N и Q; и (vi) F, Y и W. Консервативная мутация или замена, таким образом, представляет собой такую мутацию, при которой одна аминокислота заменяется членом того же семейства аминокислот (например, замена Ser на Thr или Lys на Arg).

В контексте настоящего описания термины «изоформа 51A1 цитохрома P450», «CYP51A1» и «ланостерин 14-альфа-деметилаза» используются взаимозаменяемо и относятся к ферменту, который катализирует превращение ланостерина в 4,4-диметилхолеста-8 (9),14,24-триен-3β-ол, например, у людей. Термины «изоформа 51A1 цитохрома P450», «CYP51A1» и «ланостерин 14-альфа-деметилаза» относятся не только к формам CYP51A1 дикого типа, но также к вариантам белков CYP51A1 дикого типа и кодирующим их нуклеиновым кислотам. Аминокислотная последовательность и соответствующая последовательность мРНК формы CYP51A1 человека дикого типа представлены в настоящем документе как SEQ ID NO: 1 и 2, которые соответствуют инвентарному номеру GenBank AAC50951.1 и эталонной последовательности NCBI NO. NM_000786.3 соответственно. Эти последовательности показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2. Последовательности аминокислот и мРНК нуклеиновых кислот CYP5A1 человека дикого типа

SEQ ID NO.	Последовательность
1	MLLLGLLQAGGSVLGQAMEKVTGGNLLSMLLIACAFTLSLVYLIRLAAGHL VQLPAGVKSPPIYIFSPIPFLGHAIAFGKSPIEFLENAYEKYGPVFSFTMVGKTF TYLLGSDAAALLFNSKNEDLNAEDVYSRLTTPVFGKGVAYDVPNPVFLEQK KMLKSGLNIAHFKQHVSIIEKETKEYFESWGESGEKNVFEALSELILTASHC LHGKEIRSQLNEKVAQLYADLDGGFSHAAWLLPGWLPLPSFRRRDRAHREI

SEQ ID NO.	Последовательность
	KDIFYKAIQKRRQSQEKIDDILQTLLDATYKDGRPLTDDEVAGMLIGLLLAG QHTSSTTSAWMGFFLARDKTLQKKCYLEQKTVCGENLPPLTYDQLKDLNLL DRCIKETLRLRPPIMIMMRMARTPQTVAGYTIPPGHQVCVSPTVNQRLKDS WVERLDFNPDRYLQDNPASGEKFAYVPGAGRHRICIGENFAYVQIKTIWST MLRLYEFDLIDGYFPTVNYTTMIHTPENPVIRYKRRSK
2	GUGACGCACGGGGUGGCGCGUGGGACCCGAGGGGUGGGGCUGGGU UUAGUAGGAGACCUGGGGCAAGGCCCCUGUGGACGACCAUCUGCCAG CUUCUCUCGUUCCGUCGAUUGGGAGGAGCGGUGGCGACCUCGGCCUUC AGUGUUUCCGACGGAGUGAAUGGCGGGCGGCGGCUGGGAUGCUGCUGC UGGGCUUGCUGCAGGCGGGUGGGUCGGUGCUGGGCCAGGCGAUGGAG AAGGUGACAGGCGGCAACCUCUUGUCCAUGCUGCUGAUCGCCUGCGCC UUCACCCUCAGCCUGGUCUACCUGAUCCGUCUGGCCGCCGGCCACCUG GUCCAGCUGCCCGCAGGGGUGAAAAGUCCUCCAUAUAUUUCUCCCCA AUUCCAUAUCCUUGGGCAUGCCAUAAGCAUUUGGGAAAAGUCCAAUUGA AUUUCUAGAAAAUGCAUAUGAGAAGUAUGGACCUGUAUUUAGUUUUA CCAUGGUAGGCAAGACAUAUUACUUAACCUUCUGGGGAGUGAUGCUGCU GCACUGCUUUUUAUAUGUAAAAAUGAAGACCUGAAUGCAGAAGAUGU CUACAGUCGCCUGACAACACCUGUGUUUGGGAAGGGAGUUGCAUACG AUGUGCCUAAUCCAGUUUUCUUGGAGCAGAAGAAAAUGUUAAAAAGU GGCCUUAACAUAGCCCACUUUAAACAGCAUGUUUCUAUAAUUGAAAA AGAAACAAAGGAAUACUUUGAGAGUUGGGGAGAAAGUGGAGAAAAAA AUGUGUUUGAAGCUCUUUCUGAGCUCAUAAUUUUAACAGCUAGCCAU UGUUUGCAUGGAAAGGAAAUCAGAAGUCAACUCAUGAAAAGGUAGC ACAGCUGUAUGCAGAUUUGGAUGGAGGUUUCAGCCAUGCAGCCUGGC UCUUACCAGGUUGGCUGCCUUUGCCUAGUUUCAGACGCAGGGACAGAG CUCAUCGGGAAAUCAAGGAUAUUUUCUAUAAGGCAAUCCAGAAACGC AGACAGUCUCAAGAAAAAAUUGAUGACAUAUCUCCAAACUUUACUAGA UGCUACAUAACAAGGAUGGGCGUCCUUUGACUGAUGAUGAAGUAGCAG GGAUGCUUAUUGGAUUACUCUUGGCAGGGCAGCAUACAUCCUCAACU ACUAGUGCUUGGAUGGGCUUCUUUUUGGCCAGAGACAAAACACUUCA AAAAAAUGUUAUUUAGAACAGAAAACAGUCUGUGGAGAGAAUCUGC CUCCUUUAACUUAUGACCAGCUCAAGGAUCUAAAUUUACUUGAUCGCU GUAUAAAAGAAACAUAUAAAGACUUAAGACCUCCUAUAAUGAUGAUG

[illegible]

SEQ ID NO.	Последовательность
	CUUUUUUCUUUUUAAAAUGUGAGAUCAGUGAACUCUGGUUUUAAGAU AAUCUGAAACAAGGUCCUUGGGAGUAAUAAAAUUGGUCACAUUCUGU AAAGCACAUUCUGUUUAGGAAUCAACUUAUCUCAAAUUGUAAACUCGG GGCCUAAACUAUAUGAGAUGGCUGAAAAAAUACCACAUCGUCUGUUUU CACUAGGUGAUGCCAAAAUAUUUUGCUUUAUGUAUAUUACAGUUCUU UUUAAAACACUGGAAGACUCAUGUUAACUCUAAUUGUGAAGGCAGA AUCUCUGCUAAUUUUUCAGAUUAAAAUUCUCUUUGAAAAAAUACA

Термины «изоформа 51A1 цитохрома P450», «CYP51A1» и «ланостерол 14-альфа-деметилаза», используемые в данном документе, включают, к примеру, формы белка CYP51A1 человека, аминокислотная последовательность которых по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 (к примеру, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1) и/или формы белка CYP51A1 человека, которые содержат одну или несколько замен, вставок и/или делеций (к примеру, одну или несколько консервативных и/или неконсервативных аминокислотных замен, к примеру, до 5, 10, 15, 20, 25 , или более консервативных или неконсервативных аминокислотных замен) относительно белка CYP51A1 дикого типа. Аналогичным образом, термины «изоформа 51A1 цитохрома P450», «CYP51A1» и «ланостерол 14-альфа-деметилаза», используемые в данном документе, включают, к примеру, формы гена CYP51A1 человека, которые кодируют транскрипт мРНК, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты как минимум на 85% идентичную последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2 (к примеру, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2).

Используемые в данном документе термины «ингибитор изоформы 51A1 цитохрома P450», «ингибитор CYP51A1» и «ингибитор ланостерин 14-альфа-деметилазы» используются взаимозаменяемо и относятся к таким веществам, как небольшие молекулы, пептиды и биологические агенты (к примеру, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты), которые подавляют активность фермента CYP51A1. Ингибиторы этого типа могут, к примеру, конкурентно ингибировать активность CYP51A1, специфически связывая фермент CYP51A1 (к примеру, в силу сродства ингибитора к активному сайту CYP51A1), тем самым предотвращая, препятствуя или останавливая проникновение одного или нескольких эндогенных субстратов CYP51A1 в активный центр фермента. Дополнительные примеры ингибиторов CYP51A1, которые подавляют активность фермента CYP51A1, включают вещества, такие как небольшие молекулы, пептиды и биологические агенты (к примеру, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты), которые могут связывать CYP51A1 на участке, удаленном от активного центра и ослабить

связывание эндогенных субстратов с активным сайтом CYP51A1 посредством изменения пространственной конформации фермента при связывании ингибитора. Помимо веществ, которые модулируют активность CYP51A1, термины «ингибитор изоформы 51A1 цитохрома P450», «ингибитор CYP51A1» и «ингибитор ланостерин 14-альфа-деметилазы» относятся к веществам, которые снижают концентрацию и/или стабильность транскриптов мРНК CYP51A1 *in vivo*, а также те, которые подавляют трансляцию функционального фермента CYP51A1. Примерами ингибиторов этого типа являются молекулы интерферирующей РНК, такие как короткая интерферирующая РНК (миРНК), микро РНК (микроРНК) и короткая шпилечная РНК (кшРНК). Дополнительными примерами «ингибиторов изоформы 51A1 цитохрома P450», «ингибиторов CYP51A1» и «ингибиторов ланостерин 14-альфа-деметилазы» являются вещества, такие как небольшие молекулы, пептиды и биологические агенты (к примеру, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты), которые ослабляют транскрипцию эндогенного гена, кодирующего CYP51A1.

Используемый в данном документе термин «доза» относится к количеству терапевтического агента, такого как ингибитор CYP51A1, описанного в данном документе (к примеру, ингибирующая небольшая молекула, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или молекула интерферирующей РНК, описанные в данном документе), которые вводят субъекту для лечения нарушения или состояния, к примеру, для лечения или профилактики неврологического нарушения у субъекта (к примеру, человека). Терапевтический агент, описанный в данном документе, можно вводить в одной дозе или в нескольких дозах для лечения конкретного показания. В каждом случае терапевтический агент можно вводить с использованием одной или нескольких стандартных дозированных форм терапевтического агента. К примеру, разовая доза терапевтического агента в 1 мг может быть введена с использованием, к примеру, двух стандартных лекарственных форм терапевтического агента по 0,5 мг, четырех стандартных лекарственных форм по 0,25 мг терапевтического агента, одной разовой стандартной лекарственной формы 1 мг терапевтического агента, и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «эндогенный» описывает молекулу (к примеру, метаболит, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (к примеру, у человека) или в конкретном месте в организме (к примеру, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека).

Используемый в данном документе термин «экзогенный» описывает молекулу (к примеру, небольшую молекулу, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не обнаруживается в природе в конкретном организме (к примеру, у человека) или в конкретном месте внутри организма (к примеру, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека). Экзогенные материалы включают те, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

Используемый в данном документе термин «интерферирующая РНК» относится к РНК, такой как короткая интерферирующая РНК (миРНК), микро РНК (микроРНК) или короткая шпилечная РНК (кшРНК), которая подавляет экспрессию транскрипта РНК-мишени, к примеру посредством (i) отжига с транскриптом РНК-мишени с образованием дуплекса нуклеиновой кислоты; и (ii) стимулирования опосредованной нуклеазой деградации РНК-транскрипта и/или (iii) замедление, ингибирование или предотвращение трансляции РНК-транскрипта, к примеру, путем стерического предотвращения образования функционального комплекса рибосома-РНК-транскрипта или иным образом ослабление образования функционального белкового продукта из транскрипта целевой РНК. Интерферирующие РНК, как описано в данном документе, могут быть предоставлены пациенту, такому как пациент-человек, страдающий неврологическим расстройством, описанным в данном документе, в форме, к примеру, одно- или двухцепочечного олигонуклеотида, или в форме вектора (к примеру, вирусный вектор), содержащего трансген, кодирующий интерферирующую РНК. Примеры платформ интерферирующих РНК описаны, к примеру, в Lam et al., *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 4: e252 (2015); Rao et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 61:746-769 (2009); and Borel et al., *Molecular Therapy* 22:692-701 (2014), описания каждого из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

«Процент (%) комплементарности последовательности» по отношению к эталонной полинуклеотидной последовательности определяется как процент нуклеиновых кислот в последовательности-кандидата, которые комплементарны нуклеиновым кислотам в эталонной полинуклеотидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если необходимо, чтобы достичь максимальной процентной комплементарности последовательностей. Данный нуклеотид считается «комплементарным» эталонному нуклеотиду, как описано в данном документе, если два нуклеотида образуют канонические пары оснований Уотсона-Крика. Во избежание сомнений, пары оснований Уотсона-Крика в контексте настоящего описания включают пары оснований аденин-тимин, аденин-урацил и цитозин-гуанин. Правильная пара оснований Уотсона-Крика в этом контексте называется «совпадением», в то время как каждый неспаренный нуклеотид и каждый неправильно спаренный нуклеотид упоминается как «несовпадение». Выравнивание с целью определения процента комплементарности последовательностей нуклеиновых кислот может быть достигнуто различными способами, которые находятся в пределах возможностей специалиста в данной области, к примеру, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2 или программное обеспечение Megalign. Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимальной комплементарности по всей длине сравниваемых последовательностей. В качестве иллюстрации процент комплементарности последовательности данной последовательности нуклеиновой кислоты, А, данной

последовательности нуклеиновой кислоты, В, (которая альтернативно может быть сформулирована как данная последовательность нуклеиновой кислоты, А, которая имеет определенный процент комплементарности к данной нуклеиновой кислоте, кислотная последовательность, В) рассчитывается следующим образом:

100 умножить на (дробь X/Y)

где X - количество комплементарных пар оснований в выравнивании (к примеру, выполняемым компьютерным программным обеспечением, таким как BLAST) в выравнивании этой программой А и В, и где Y - общее количество нуклеиновых кислот в В. Понятно, что, когда длина последовательности нуклеиновой кислоты А не равна длине последовательности нуклеиновой кислоты В, процент комплементарности последовательности А к В не будет равен проценту комплементарности последовательности В к А. В данном контексте запрашиваемая последовательность нуклеиновой кислоты считается «полностью комплементарной» эталонной последовательности нуклеиновой кислоты, если запрашиваемая последовательность нуклеиновой кислоты имеет 100% комплементарность последовательности эталонной последовательности нуклеиновой кислоты.

«Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности определяется как процент нуклеиновых кислот или аминокислот в последовательности-кандидате, которые идентичны нуклеиновым кислотам или аминокислотам в эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые находятся в пределах возможностей специалиста в данной области, к примеру, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2 или программного обеспечения Megalign. Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. К примеру, значения процентной идентичности последовательностей могут быть получены с использованием компьютерной программы сравнения последовательностей BLAST. В качестве иллюстрации процент идентичности последовательности данной нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности, А, относительно, с или против данной последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислоты, В (которая альтернативно может быть сформулирована как данная нуклеиновая кислота или кислотная последовательность, А, которая имеет определенный процент идентичности последовательности с данной нуклеиновой кислотой или аминокислотной

последовательностью, с или против данной нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности, В) рассчитывается следующим образом:

100 умножить на (дробь X/Y)

где X - количество нуклеотидов или аминокислот, оцененных как идентичные совпадения программой выравнивания последовательностей (например, BLAST) при выравнивании этой программой A и B, и где Y - общее количество нуклеиновых кислот в B. Если длина нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности A не равна длине нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности B, процент идентичности последовательностей A и B не будет равен проценту идентичности последовательностей B и A.

Используемый в данном документе в контексте введения терапевтического агента, термин «периодически» относится к введению агента два или более раз в течение периода лечения (к примеру, два или более раз в день, еженедельно, ежемесячно или ежегодно).

Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает смесь, содержащую терапевтическое соединение, которое вводится пациенту, такому как млекопитающее, к примеру, человеку, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или состояния, поражающего млекопитающее, к примеру, описанное в данном документе неврологическое расстройство.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые для контакта с тканями пациента, такого как млекопитающее (к примеру, человека), без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблемных осложнений соразмерно разумному соотношению польза/риск.

Используемые в данном документе в контексте терапевтического лечения термины «предоставлять» и «обеспечивать» относятся к доставке терапевтического агента субъекту (к примеру, субъекту-млекопитающему, к примеру человеку), нуждающемуся в лечении, такому как субъект, страдающий или имеющий риск развития неврологического расстройства, описанного в данном документе. Терапевтический агент может быть предоставлен субъекту, который в этом нуждается, к примеру, путем прямого введения терапевтического агента субъекту или путем введения пролекарства, которое *in vivo* превращается в терапевтическое средство при введении пролекарства субъекту. Примеры пролекарств включают, без ограничения, сложные эфиры, фосфаты и другие химические функциональные группы, подверженные гидролизу при введении субъекту. Пролекарства включают такие, которые известны в данной области, такие как описанные, к примеру, в Vig et al., Adv. Drug Deliv. Rev. 65:1370-1385 (2013), and Huttunen et al., Pharmacol. Rev. 63:750-771 (2011), описания каждого из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый в данном документе термин «нервно-мышечное расстройство» относится к заболеванию, нарушающему способность одного или нескольких нейронов контролировать активность ассоциированной мышцы. Примерами нервно-мышечных

расстройств являются боковой амиотрофический склероз, врожденный миастенический синдром, врожденная миопатия, синдром фасцикуляции спазмов, мышечная дистрофия Дюшенна, болезнь накопления гликогена II типа, наследственная спастическая параплегия, миозит с включенными тельцами, синдром Исаака, синдром Кернса - Сейра, миастенический синдром Ламберта - Итона, митохондриальная миопатия, мышечная дистрофия, миастения гравис, миотоническая дистрофия, периферическая нейропатия, спинномозговая и бульбарная мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром мышечной скованности, синдром Тройера и синдром Гийена - Барре и другие.

Используемый в данном документе термин «образец» относится к образцу (к примеру, крови, компоненту крови (к примеру, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (к примеру, плацентарной или миометриальной), жидкости поджелудочной железы, образцу ворсин хориона и клетки), выделенному из пациента.

В контексте настоящего описания фразы «специфически связывает» и «связывает» относятся к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия определенного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, к примеру, лигандом с особенностью. Лиганд (к примеру, белок, протеогликан или гликозаминогликан), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, к примеру, с K_D менее 100 нМ. К примеру, лиганд, который специфически связывается с белком, может связываться с белком с K_D до 100 нМ (к примеру, между 1 пМ и 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, будет демонстрировать K_D более 100 нМ (к примеру, более 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ или 1 мМ) для этого конкретного белка или его домена. Для определения сродства лиганда к конкретному белку можно использовать различные форматы анализа. К примеру, твердофазный ELISA анализ обычно используется для идентификации лигандов, которые специфически связываются с целевым белком. См., к примеру, Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов анализов и условий, которые можно использовать для определения специфического связывания белков.

В данном контексте термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к организму, такому как млекопитающий (к примеру, человек), который получает терапию для лечения или профилактики неврологического заболевания, описанного в данном документе, к примеру, при боковом амиотрофическом склерозе. Пациенты, которые могут получать терапию или которые считаются нуждающимися в терапии, для лечения или профилактики неврологического заболевания, описанного в данном документе, включают субъектов (к примеру, людей), у которых было диагностировано неврологическое заболевание и/или которые проявляют один или несколько симптомов заболевания, а также симптомы, подверженные риску развития

заболевания. В контексте описанного в данном документе неврологического расстройства, такого как боковой амиотрофический склероз, примерами пациентов, которых можно лечить с использованием композиций и способов настоящего описания, являются пациенты с риском развития заболевания, а также пациенты, которые классифицируются как имеющие клинически определенный, клинически вероятный, клинически вероятный (подтвержденный лабораторией) или клинически возможный боковой амиотрофический склероз в соответствии с диагностическими критериями Эль-Эскориала для этого заболевания. У пациента может быть диагностировано неврологическое расстройство, к примеру, с помощью (i) электродиагностических тестов, включая электромиографию (EMG) и скорость нервной проводимости (NCV); (ii) исследования крови и мочи, включая электрофорез белков сыворотки с высоким разрешением, уровнями тироидных и паратироидных гормонов, а также суточный сбор мочи на содержание тяжелых металлов; (iii) спинномозговая пункция; рентгеновские лучи, включая магнитно-резонансную томографию; (iv) миелограмма шейного отдела позвоночника; (v) биопсия мышц и/или нервов; и/или (vi) тщательное неврологическое обследование.

Для идентификации пациента как «группы риска» развития определенного неврологического заболевания можно использовать множество клинических показателей. Примеры пациентов (к примеру, людей), которые «подвержены риску» развития неврологического заболевания, такого как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, ALS комплекс паркинсонизма и деменции на Гуаме, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с включенными тельцами, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра и наследственная миопатия с тельцами-включениями, включая (i) субъекты, демонстрирующие или склонные к проявлению агрегации TAR-DNA-связывающего белка (TDP)-43, и (ii) субъекты, экспрессирующие мутантную форму TDP-43, содержащую мутацию, связанную с агрегацией и токсичностью TDP-43, такую как мутация, выбранная из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D. Субъекты, которые находятся в «группе риска» развития бокового амиотрофического склероза, могут проявлять одну или обе этих характеристик, к примеру, до первого введения ингибитора CYP51A1 в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе.

В данном контексте термины «TAR-DNA-связывающий белок-43» и «TDP-43» используются взаимозаменяемо и относятся к белку-репрессору транскрипции, участвующему в модуляции транскрипции HIV-1 и альтернативном сплайсинге транскрипта рге-мРНК регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR), к примеру, у людей. Термины «TAR-DNA-связывающий белок-43» и «TDP-43» относятся не только к формам TDP-43 дикого типа, но также к вариантам белков TDP-43 и нуклеиновых кислот дикого типа, кодирующих их. Аминокислотная последовательность и

соответствующая последовательность мРНК формы TDP-43 человека дикого типа представлены в настоящем документе как SEQ ID NO: 3 и 4, которые соответствуют номерам NCBI Reference Sequence NO. NM_007375.3 и NP_031401.1 соответственно. Эти последовательности показаны в Таблице 3 ниже.

Таблица 3. Последовательности аминокислот и нуклеиновых кислот человеческого TDP-43 дикого типа

SEQ ID NO.	Последовательность
3	MSEYIRVTEDENDIEIPSEDDGTVLLSTVTAQFPGACGLRYRNPVSQCMR GVRLVEGILHAPDAGWGNLVYVVNYPKDNKRKMDETDASSAVKVKRAVQ KTSDLIVLGLPWKTTEQDLKEYFSTFGEVLMVQVKKDLKTGHSKGFGFVRF TEYETQVKVMSQRHMDGRWCDCKLPNSKQSQDEPLRSRKVFVGRCTEDM TEDELREFFSQYGDVMDVFIPKPFRAFAFVTFADDQIAQSLCGEDLIKGISV HISNAEPKHNSNRQLERSGRFGGNPGGFGNQGGFGNSRGGGAGLGNNQGS NMGGGMNFGAFSINPAMMAAAQAALQSSWGMMGLASQQNQSGPSGNN QNQGNMQREPNQAFSGNNSYSGSNSGAAIGWGSASNAGSGSGFNNGGFGS SMDSKSSGWGM
4	GGUGGGCGGGGGGAGGAGGCGGCCCUAGCGCCAUUUUGUGGGGAGCGA AGCGGUGGCUGGGCUGCGCUUGGGUCCGUCGCUUCGGUGUCCCUG UCGGGCUUCCCAGCAGCGGCCUAGCGGGAAAAGUAAAAGAUGUCUGA AUAAUUCGGGUAACCGAAGAUGAGAACGAUGAGCCCAUUGAAAUAC CAUCGGAAGACGAUGGGACGGUGCUGCUCUCCACGGUACAGCCCAGU UUCAGGGGCGUGUGGGCUUCGCUACAGGAAUCCAGUGUCUCAGUGU AUGAGAGGUGUCCGGCUGGUAGAAGGAAUUCUGCAUGCCCCAGAUGC UGGCUGGGGAAAUCUGGUGUAUGUUGUCAACUAUCCAAAAGAUACA AAAGAAAAAUGGAUGAGACAGAUGCUUCAUCAGCAGUGAAAGUGAAA AGAGCAGUCCAGAAAACAUCCGAUUUAAUAGUGUUGGGUCUCCCAUG GAAAACAACCGAACAGGACCUGAAAGAGUAUUUUAGUACCUUUGGAG AAGUUCUUAUGGUGCAGGUCAAGAAAGAUUCUUAAGACUGGUCAUUCA AAGGGGUUUGGCUUUGUUCGUUUUACGGAAUAUGAAACACAAGUGAA AGUAAUGUCACAGCGACAUAUGAUAGAUGGACGAUGGUGUGACUGCA AACUCCUAAUUCUAAGCAAAGCCAAGAUGAGCCUUUGAGAAGCAGA AAAGUGUUUGUGGGGCGCUGUACAGAGGACAUGACUGAGGAUGAGCU GCGGGAGUUCUUCUCUCAGUACGGGGAUGUGAUGGAUGUCUUCAUCC CCAAGCCAUUCAGGGCCUUUGCCUUUGUUACAUAUUGCAGAUGAUCAGA

SEQ ID NO.	Последовательность
	UUGCGCAGUCUCUUUGUGGAGAGGACUUGAUCAUUAAAGGAAUCAGC GUUCAUAUAUCCAAUGCCGAACCUAAGCACAAUAGCAAUAGACAGUU AGAAAGAAGUGGAAGAUUUGGUGGUAUCCAGGUGGCUUUGGGAAUC AGGGUGGAUUUGGUAUAGCAGAGGGGGUGGAGCUGGUUUGGGAAAC AAUCAAGGUAGUAAUAUGGGUGGUGGGAUGAACUUUGGUGCGUUCAG CAUUAUCCAGCCAUGAUGGCUGCCGCCAGGCAGCACUACAGAGCAG UUGGGGUAUGAUGGGCAUGUUAGCCAGCCAGCAGAACCAGUCAGGCCC AUCGGGUAAUAACCAAAACCAAGGCAACAUGCAGAGGGAGCCAAACCA GGCCUUCGGUUCUGGAAAUAACUCUUAUAGUGGCUCUAAUUCUGGUG CAGCAAUUGGUUGGGGAUCAGCAUCCA AUGCAGGGUCGGGCAGUGGU UUUAAUGGAGGCUUUGGCUCAAGCAUGGAUUCUAAGUCUUCUGGCUG GGGAAUGUAGACAGUGGGGUUGUGGUUGGUUGGUUAUAGAAUGGUGGG AAUUCAAAUUUUUCUAAACUCAUGGUAAGUAUAUUGUAAAAUACAUA UGUACUAAGAAUUUUCAAAAUUGGUUUGUUCAGUGUGGAGUAUAUUC AGCAGUAUUUUUGACAUUUUUCUUUAGAAAAAGGAAGAGCUAAAGGA AUUUUAUAAGUUUUGUUACAUGAAAGGUUGAAAUAUUGAGUGGUUGA AAGUGAACUGCUGUUUGCCUGAUUGGUAAAACCAACACACUACAAUUG AUAUCAAAAGGUUUCUCCUGUAAUAUUUUUAUCCUGGACUUGUCAAG UGAAUUCUUUGCAUGUUCAAAACGGAAACCAUUGAUUAGAACUACAU UCUUUACCCCUUGUUUUAAUUUGAACCCACCAUAUGGAUUUUUUUCC UUAAGAAAUCUCCUUUUAGGAGAUCAUGGUGUCACAGUGUUUGGUU CUUUUGUUUUGUUUUUUAACACUUGUCUCCCCUCAUACACAAAAGUAC AAUAUGAAGCCUUCAUUUAAUCUCUGCAGUUCAUUCUCAAUUG UUUAUGGAAGAAGCACUUCAUUGAAAGUAGUGCUGUAAAUAUUCUGC CAUAGGAUACUGUCUACAUGCUUUCUCAUUCAAGAAUUCGUCAUCAC GCAUCACAGGCCGCGUCUUUGACGGUGGGUGUCCCAUUUUUAUCCGCU ACUCUUUAUUUCAUGGAGUCGUUAUCAACGCUAUGAACGCAAGGCUGU GAUAUGGAACCAGAAGGCUGUCUGAACUUUUGAAACCUUGUGUGGGA UUGAUGGUGGUGCCGAGGCAUGAAAGGCUAGUAUGAGCGAGAAAAGG AGAGAGCGCGUGCAGAGACUUGGUGGUGCAUAAUGGAUAUUUUUUA CUUGGCGAGAUGUGUCUCUCAAUCCUGUGGCUUUGGUGAGAGAGUGU GCAGAGAGCAAUGAUAGCAAUA AUGUACGAAUGUUUUUUGCAUUCA AAGGACAUCCACAUCUGUUGGAAGACUUUUAAGUGAGUUUUUGUUCU

SEQ ID NO.	Последовательность
	UAGAUAACCCACAUAAGAUGAAUGUGUUAAGUGAAAUGAUACUUGUA CUCCCCCUACCCCUUUGUCAACUGCUGUGAAUGCUGUAUGGUGUGUGU UCUCUUCUGUUACUGAUAUGUAAGUGUGGCAAUGUGAACUGAAGCUG AUGGGCUGAGAACAUUGGACUGAGCUUGUGGUGUGCUUUGCAGGAGGA CUUGAAGCAGAGUUCACCAGUGAGCUCAGGUGUCUCAAAGAAGGGUG GAAGUUCUAAUGUCUGUAGCUACCCAUAAGAAUGCUGUUUGCUGCA GUUCUGUGUCCUGUGCUUGGAUGCUUUUUUAUAAGAGUUGUCAUUGUU GGAAAUUCUUAUUAAUAAAACUGAUUUAAUAAUAUGUGUCUUUGUUUU GCAGCCCUGAAUGCAAAGAAUUCAUAGCAGUUAUUUCCCCUUUUUG ACCCUUUUGAGAUGGAACUUUCAUAAAGUUUCUUGGCAGUAGUUUAU UUUGCUUCAAAUAAACUUAUUUGAAAAGUUGUCUCAAGUCAAAUGGA UUCAUCACCUGUCAUGCAUUGACACCUGAUACCCAGACUUAUUUGGUA UUUGUUCUUGCAUUGGCCAAAGUGAAAAUUUUUUUUUUUCUUUUGAA AUCUAGUUUUGAAUAAGUCUGGGUGACCGCACCUAAAAUGGUAAGCA GUACCCUCCGGCUUUUUCUAGUGCCUCUGUGCAUUUGGGUGAUGUUC UAUUUACAUGGCCUGUGUAAAUCUCCAUUGGGAAGUCAUGCCUUCUA AAAAGAUUCUUAUUUGGGGGAGUGGGCAAAUGUUGAUUAUUUUCUA AUGCUUUGUAGCAAAGCAUAUCAAUUGAAAAGGGAAUAUCAGCACCU UCCUAGUUUGGGAUUUGAAAAGUGGAAUUAUUUGCAGUAGGGAUAAA GUAGAAGAAACCACAAAUUAUCUUGUGCCUGAAAUCCAUAUAGAGGC CUGAUAGCUUUAAGAAUUAGGGUGGGUUGUCUGUCUGGAAGUGUUA GUGGAAUGGGCUUUGUCCUCCAGGAGGUGGGGGAAUGUGGUAACA UUGAAUACAGUUGAAUAAAAUCGCUUACAAAACUCACACUCACAAUGC AUUGUUAAGUAUGUAAAAGCAAUAACAUAUGAUUCUCUGUUGUACUUU UUUGUAACUAAUUCUGUGAGAGUUGAGCUCAUUUUCUAGUUGGAAGA AUGUGAUUUUUGUUGUGUUGGUAGUUUACCUAAUGCCCUUACCUAAU UAGAUAUGAUAAAUAGGUUUGUCAUUUUGCAAGUUAUAUAAACA UAUCAAUGAAGUCAUCCUUUAGACUUGUAAUCGCCACAUGUUUCAU UAUUCAGUUUCCUCUGUAAAGGGAUCUUGAGUUGUUUUAAUUUUUUU UUUCUGCAUCUGAAUCUGCAUGAUUUCCAAACCCUGUACCAUCUGAAU UUUGCAUUUUAGCACUUGCACUAUUACUCAGCAGCAGUAACAUGGUA ACACUUAUUAAUGGUACUCGGGGACCUCCAAAGACUAAACUGACAAGCC UUCAAGGAGCCCAGGGGUAAAGUUAACUUGUCAACGGCAUGGUUUAU

SEQ ID NO.	Последовательность
	CCCUUCUUUACACUUGUGUAAAUUUCAGUUACUGGUCAUAGAAGGCU UUCAAUGUUGAGUGGCCUUUUUAUUAACAUGUUUAUGGUACUGCAUAG AUACGGGUAAUUAAUUUUACCCUAAGAAGAUUUUGAAGUUUAAAAGUA CUUAAACUAUUUGGCAAAGAUAUUUGUUUUUAAAAAUCUAUUUGGUCAA UCUAAAUGCAUUCAUUCUAAAAAAUUUUUUGAACCCAGAUAAAUAAAA UUUUUUUUUGACACCACAAAAA

Термины «TAR-DNA-связывающий белок-43» и «TDP-43» в контексте настоящего описания включают, например, формы человеческого белка TDP-43, которые имеют аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 (к примеру, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3) и/или формы белка TDP-43 человека, которые содержат одну или несколько замен, вставок и/или делеций (к примеру, одну или несколько консервативных и/или неконсервативных аминокислотных замен, к примеру, до 5, 10, 15, 20, 25, или более консервативных или неконсервативных аминокислотных замен) относительно белка TDP-43 дикого типа. Например, пациенты, которых можно лечить от неврологического расстройства, описанного в настоящем документе, такого как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс ALS Гуама - деменция, паркинсонизм, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с тельцами-включениями, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра и наследственная миопатия с тельцами-включениями включают пациентов-людей, которые экспрессируют форму TDP-43, имеющую мутацию, связанную с повышенной агрегацией и токсичностью TDP-43, такие как мутация, выбранная из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D. Аналогичным образом, термины «TAR-DNA-связывающий белок-43» и «TDP-43», используемые в данном документе, включают, например, формы гена TDP-43 человека, которые кодируют транскрипт мРНК, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4 (к примеру, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4).

Используемый в данном документе в контексте ингибитор CYP51A1, такой как ингибирующая небольшая молекула, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или интерферирующая молекула РНК, описанная в данном документе, термин

«терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора, которое, необязательно при введении в сочетании с одним другим агентом обеспечивает благоприятный результат лечения для субъекта, который имеет или находится в группе риска развития неврологического заболевания, описанного в данном документе, такого как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс ALS Гуама - деменция, паркинсонизм, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с тельцами-включениями, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра и наследственная миопатия с тельцами-включениями. Например, термин «терапевтически эффективное количество» описанного в данном документе ингибитора CYP51A1 включает количества ингибитора, которое, необязательно при введении в комбинации с другим агентом, способно обеспечить (i) улучшение состояния субъекта, оцениваемого с использованием функциональной оценочной шкалы амиотрофного бокового склероза (ALSFRS) или пересмотренной шкалы ALSFRS (ALSFRS-R) после введения ингибитора CYP51A1, например улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R у субъекта в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R субъекта в пределах от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до около 20 недель или от около 12 недель до около 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (ii) увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта после введения ингибитора CYP51A1, такое как увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11

недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения ингибитора CYP51A1 в предмет); (iii) снижение декрементных ответов, проявляемых субъектом при повторяющейся стимуляции нервов, такое как снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение, которое наблюдается в пределах от 1 дня до 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитор CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более, после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (iv) улучшение мышечной силы субъекта, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета по медицинским исследованиям (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания), такое как улучшение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение, которое наблюдается в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (v) улучшение качества жизни субъекта, оцениваемое, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для бокового амиотрофического склероза (КЖ, специфичного для ALS), такое как

улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в один или несколько дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в течение примерно от 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, или более после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); и/или (vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог, проявляемых субъектом, такое как уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1).

Используемые в данном документе в контексте неврологического расстройства термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в том, чтобы замедлить, отсрочить или остановить прогрессирование или развитие неврологического расстройства, например, у человеческого субъекта. Успешное лечение субъекта с использованием описанного в данном документе ингибитора CYP51A1 (например, с использованием небольшой молекулы, ингибирующей CYP51A1, антитела, его антигенсвязывающего фрагмента или молекулы интерферирующей РНК, описанной в данном документе) может проявляться различными способами. Желаемые результаты лечения, которые могут быть достигнуты с использованием описанных в данном документе композиций и способов, включают, без ограничения, (i) улучшение состояния субъекта, оцененного с использованием функциональной шкалы оценки бокового

амиотрофического склероза (ALSFRS) или пересмотренной ALSFRS (ALSFRS-R). после введения ингибитора CYP51A1, например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R у субъекта в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R у субъекта в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель, или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (ii) увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта после введения ингибитора CYP51A1, такое как увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, увеличение медленной жизненной емкости тела субъекта в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или примерно от 12 недель примерно до 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения Ингибитор CYP51A1 субъекту); (iii) снижение декрементных ответов, проявляемых субъектом при повторяющейся стимуляции нервов, такое как снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение, которое наблюдается в пределах от около 1 дня до около 48 недель (например, в пределах от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель или от около 12 недель до около 16 недель), или более того, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель,

15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (iv) улучшение мышечной силы субъекта, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета по медицинским исследованиям (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания), такого как улучшение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение, которое наблюдается в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (v) улучшение качества жизни субъекта, которое оценивается, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для бокового амиотрофического склероза (ALS-специфического QOL), такое как улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в течение примерно от 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1); (vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных

судорог, проявляемых субъектом, такое как уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель, или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после начального введения субъекту ингибитора CYP51A1); и (vii) снижение агрегации TDP-43, проявляемое пациентом, такое как уменьшение агрегации TDP-43 в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение агрегации TDP-43 в пределах от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения ингибитора CYP51A1 субъекту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения субъекту ингибитора CYP51A1.

Используемый в данном документе термин «период лечения» относится к продолжительности времени, в течение которого пациенту можно вводить терапевтическое средство, такое как ингибитор CYP51A1, как описано в данном документе, для лечения или предотвращения неврологического расстройства. Периоды лечения, как описано в данном документе, могут иметь продолжительность несколько часов, дней, недель, месяцев или лет.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к одновалентным, необязательно разветвленным алкильным группам, таким как группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода или более. Примером этого термина являются группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-гексил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «низший алкил» относится к алкильным группам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «арил» относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе из 6-14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (*например*, фенил) или несколько конденсированных колец (*например*, нафтил). Предпочтительный арил включает фенил, нафтил, фенантренил и тому подобное.

Используемые в данном документе термины «аралкил» и «арилалкил» используются взаимозаменяемо и относятся к алкильной группе, содержащей арильный фрагмент. Аналогично, термины «арил низший алкил» и тому подобное относятся к низшим алкильным группам, содержащим арильный фрагмент.

Используемый в данном документе термин «алкиларил» относится к алкильным группам, имеющим арильный заместитель, включая бензил, фенэтил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к моноциклической гетероароматической, бициклической или трициклической гетероароматической группе с конденсированным кольцом. Конкретные примеры гетероароматических групп включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазилил, 1,2,3-триазилил, бензофурил, [2,3-дигидробензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридилил, пиридо[3,4-*b*]пиридил, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиридо[4,3-*b*]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил, и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкилгетероарил» относится к алкильным группам, имеющим гетероарильный заместитель, включая 2-фурилметил, 2-тиенилметил, 2-(1Н-индол-3-ил)этил и т.п.

Используемый в данном документе термин «низший алкенил» относится к алкенильным группам, предпочтительно имеющим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим по меньшей мере 1 или 2 участка алкенильной ненасыщенности. Примеры алкенильных групп представляют собой этенил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), *n*-2-пропенил (аллил, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкениларил» относится к алкенильным группам, имеющим арильный заместитель, включая 2-фенилвинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкенилгетероарил» относится к алкенильным группам, имеющим гетероарильный заместитель, включая 2-(3-пиридилил)винил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «низший алкинил» относится к алкинильным группам, предпочтительно имеющим от 2 до 6 атомов углерода и имеющим

по меньшей мере 1-2 места алкинильной ненасыщенности, предпочтительные алкинильные группы включают этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкиниларил» относится к алкинильным группам, имеющим арильный заместитель, включая фенилэтинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкинилгетероарил» относится к алкинильным группам, имеющим гетероарильный заместитель, включая 2-тиенилэтинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» относится к моноциклической циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Используемый в данном документе термин «низший циклоалкил» относится к насыщенной карбоциклической группе из 3-8 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько конденсированных колец (*например*, норборнил). Предпочтительный циклоалкил включает циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, в которой один или несколько кольцевых атомов углерода замещены гетероатомом, таким как атом азота, атом кислорода, атом серы и т.п. Примерами гетероциклоалкильных групп являются пирролидинил, пиперидинил, оксопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксопиперазинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил, тиазепанил, диоксотиазепанил, азоканил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкилциклоалкил» относится к алкильным группам, имеющим циклоалкильный заместитель, включая циклогексилметил, циклопентилпропил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкилгетероциклоалкил» относится к C_1 - C_6 -алкильным группам, имеющим гетероциклоалкильный заместитель, включая 2-(1-пирролидинил)этил, 4-морфолинилметил, (1-метил-4-пиперидинил)метил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «карбокси» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Используемый в данном документе термин «алкилкарбокси» относится к C_1 - C_5 -алкильным группам, имеющим карбоксильный заместитель, включая 2-карбоксиэтил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «ацил» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R может представлять собой, например, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил или C_1 - C_6 -алкилгетероарил среди других заместителей.

Используемый в данном документе термин «ацилокси» относится к группе $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, где R может представлять собой, например, C_1 - C_6 -алкилом, арилом,

гетероарилом, C_1 - C_6 -алкиларилом или C_1 - C_6 -алкилгетероарилом, среди других заместителей.

Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к группе -O-R, где R представляет собой, например, необязательно замещенную алкильную группу, такую как необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил или C_1 - C_6 -алкилгетероарил среди других заместителей. Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, фенокси и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкоксикарбонил» относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой, например, водород, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил или C_1 - C_6 -алкилгетероарил среди других возможных заместителей.

Используемый в данном документе термин «алкилалкоксикарбонил» относится к алкильным группам, имеющим алкоксикарбонильный заместитель, включая 2-(бензилоксикарбонил)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «аминокарбонил» относится к группе -C(O)NRR', где каждый из R и R' может независимо представлять собой, например, водород, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил или C_1 - C_6 -алкилгетероарил среди других заместителей.

Используемый в данном документе термин «алкиламинокарбонил» относится к алкильным группам, имеющим аминокарбонильный заместитель, включая 2-(диметиламинокарбонил)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «ациламино» относится к группе -NRC(O)R', где каждый из R и R' может независимо представлять собой, например, водород, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил или C_1 - C_6 -алкилгетероарил, среди других заместителей.

Используемый в данном документе термин «алкилациламино» относится к алкильным группам, имеющим ациламино-заместитель, включая 2-(пропиониламино)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «уреидо» относится к группе -NRC(O)NR'R'', где каждый из R, R', и R'' может независимо представлять собой, например, водород, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил, C_1 - C_6 -алкилгетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, среди других заместителей. Типичные уреидогруппы дополнительно включают фрагменты, в которых R' и R'', вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Используемый в данном документе термин «алкилуреидо» относится к алкильным группам, имеющим уреидозаместитель, включая 2-(N'-метилуреидо)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «амино» относится к группе -NRR', где каждый из R и R' может независимо представлять собой, например, водород, C_1 - C_6 -алкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 -алкиларил, C_1 - C_6 -алкил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, среди других заместителей. Примеры аминогрупп дополнительно

включают фрагменты, в которых R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Используемый в данном документе термин «алкиламино» относится к алкильным группам, имеющим амино-заместитель, включая 2-(1-пирролидинил)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «аммоний» относится к положительно заряженной группе $-N^+RR'R''$, где каждый из R, R' и R'' может независимо представлять собой, например, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкиларил, C₁-C₆-алкилгетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, среди других заместителей. Примеры аммониевых групп дополнительно включают фрагменты, в которых R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Используемый в данном документе термин «галоген» относится к атомам фтора, хлора, брома и йода.

Как используется в данном документе, термин «сульфонилокси» относится к группе $-OSO_2-R$ где R выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкила замещенного галогенами, например, $-OSO_2-CF_3$ группой, арилом, гетероарилом, C₁-C₆-алкил арилом, и C₁-C₆-алкил гетероарилом.

Используемый в данном документе термин «алкилсульфонилокси» относится к алкильным группам, имеющим сульфонилокси-заместитель, включая 2-(метилсульфонилокси)этил и тому подобное.

Как используется в данном документе, термин «сульфонил» относится к группе $-SO_2-R$, где R выбран из водорода, арила, гетероарила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкила замещенного галогенами, например, $-SO_2-CF_3$ группы, C₁-C₆-алкил арила или C₁-C₆-алкил гетероарила.

Используемый в данном документе термин «алкилсульфонил» относится к алкильным группам, имеющим сульфонильный заместитель, включая 2-(метилсульфонил)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «сульфинил» относится к группе « $-S(O)-R$ », где R выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкила, замещенного галогенами, например, группы $-SO-CF_3$, арила, гетероарила, C₁-C₆-алкиларила или C₁-C₆-алкилгетероарила.

Используемый в данном документе термин «алкилсульфинил» относится к C₁-C₅-алкильным группам, имеющим сулфинильный заместитель, включая 2-(метилсульфинил)этил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «сульфанил» относится к группам $-S-R$, где R представляет собой, например, алкил, арил, гетероарил, C₁-C₆-алкиларил или C₁-C₆-алкилгетероарил, среди других заместителей. Примеры сульфанильных групп представляют собой метилсульфанил, этилсульфанил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «алкилсульфанил» относится к алкильным группам, имеющим сульфанильный заместитель, включая 2-

(этилсульфонил)этил и тому подобное.

Используемый здесь, термин «сульфониламино» относится к группе $-NRSO_2-R'$, где каждый из R и R' может независимо быть водородом, C_1 - C_6 -алкилом, арилом, гетероарилом, C_1 - C_6 -алкил арилом, или C_1 - C_6 -алкил гетероарилом, среди других заместителей.

Используемый в данном документе термин «алкилсульфониламино» относится к алкильным группам, имеющим заместитель сульфониламино, включая 2-(этилсульфониламино)этил и тому подобное

Если иное не ограничено определением отдельного заместителя, указанные выше группы, такие как «алкил», «алкенил», «алкинил», «арил» и «гетероарил» и т. д. группы, могут быть необязательно замещены, например, одним или более заместителем, если позволяет валентность, таким как заместитель, выбранный из алкила (например, C_1 - C_6 -алкила), алкенила (например, C_2 - C_6 -алкенила), алкинила (например, C_2 - C_6 -алкинила), циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиларила (например, C_1 - C_6 -алкиларила), алкилгетероарила (например, C_1 - C_6 -алкилгетероарила), алкилциклоалкила (например, C_1 - C_6 -алкилциклоалкила), алкилгетероциклоалила (например, C_1 - C_6 -алкилгетероциклоалкила), amino, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, арила, гетероарила, сульфинила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидроксид, меркапто, нитро и т.п. В некоторых вариантах осуществления замещение представляет собой такое замещение, при котором соседние заместители подверглись замыканию цикла, например, ситуации, в которых задействованы вицинальные функциональные заместители, таким образом, образуя, например, среди прочего, лактамы, лактоны, циклические ангидриды, ацетали, тиоацетали и аминали.

Используемый в данном документе термин «необязательно конденсированная» относится к циклической химической группе, которая может быть конденсирована с кольцевой системой, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. Типичные кольцевые системы, которые могут быть конденсированы с необязательно конденсированной химической группой, включают, например, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, индазолил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, индолизинил, нафтиридинил, птеридинил, инданил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, индолинил, изоиндолинил, 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептенил, хроманил и т.п.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, такой как соль соединения, описанного в данном документе, которая сохраняет желаемую биологическую активность неионизированного исходного соединения, из которого образована соль. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими

кислотами (например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и т.п.), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, палмовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуриновая кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, таких как четвертичные аммониевые соли формулы $-NR, R', R''^+ Z^-$, где каждый из R, R' и R'' может независимо представлять собой, к примеру, водород, алкил, бензил, C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -алкиларил, C_1 - C_6 -алкилгетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил или тому подобное, и Z представляет собой противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, -О-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат, карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, фумарат, цитрат, тартрат, аскорбат, циннамат, манделоат и дифенилацетат) или тому подобное.

Используемый в данном документе в контексте ингибитора CYP51A1 термин «вариант» относится к агенту, содержащему одну или несколько модификаций относительно эталонного агента, и который (i) сохраняет способность ингибировать CYP51A1 и/или (ii) превращается *in vivo* в агент, ингибирующий CYP51A1. В контексте низкомолекулярных ингибиторов CYP51A1 структурные варианты эталонного соединения включают такие, которые отличаются от эталонного соединения включением и/или расположением одного или нескольких заместителей, а также варианты, которые являются изомерами эталонного соединения, такие как структурные изомеры (к примеру, региоизомеры) или стереоизомеры (к примеру, энантиомеры или диастереомеры), а также пролекарства эталонного соединения. В контексте антитела или его антигенсвязывающего фрагмента вариант может содержать одну или несколько аминокислотных замен, таких как одна или несколько консервативных аминокислотных замен, относительно исходного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В контексте молекулы интерферирующей РНК вариант может содержать одну или несколько замен нуклеиновой кислоты относительно исходной молекулы интерферирующей РНК.

Описанные в данном документе структурные композиции также включают таутомеры, геометрические изомеры (к примеру, E/Z-изомеры и цис/транс-изомеры), энантиомеры, диастереомеры и рацемические формы, а также их фармацевтически приемлемые соли. Такие соли включают, к примеру, кислотнo-аддитивные соли, образованные с фармацевтически приемлемыми кислотами, такими как гидрохлорид, гидробромид, сульфат или бисульфат, фосфат или гидрофосфат, ацетат, бензоат, сукцинат, фумарат, малеат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, бензолсульфонат, и пара-толуолсульфонатные соли.

Используемые в данном документе химические структурные формулы, которые не отображают стереохимическую конфигурацию соединения, имеющего один или

несколько стереоцентров, будут интерпретироваться как охватывающие любой из стереоизомеров указанного соединения или смесь одного или нескольких таких стереоизомеров (к примеру, любого из энантиомеров или диастереомеров указанного соединения, или смесь энантиомеров (к примеру, рацемическая смесь) или смесь диастереомеров). Используемые в данном документе химические структурные формулы, которые конкретно описывают стереохимическую конфигурацию соединения, имеющего один или несколько стереоцентров, будут интерпретироваться как относящиеся к существенным образом чистой форме конкретного показанного стереоизомера. «Существенным образом чистые» формы относятся к соединениям, имеющим чистоту более 85%, к примеру чистоту от 85% до 99%, от 85% до 99,9%, от 85% до 99,99% или от 85% до 100%, такие как с чистотой 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% , 99,99%, 99,999% или 100%, оцененную, к примеру, с использованием методов хроматографии и ядерного магнитного резонанса, известных в данной области.

Используемый в данном документе термин «антитело» (Ab) относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с конкретным антигеном или является иммунологически реактивной с ним, и включает поликлональные, моноклональные, генно-инженерные и иным образом модифицированные формы антител, включая, но не ограничиваясь, химерные антитела, гуманизированные антитела, гетероконъюгированные антитела (к примеру, би-три- и четырех-специфические антитела, диатела, три-тела и тет-тела) и антигенсвязывающие фрагменты антител, включая, к примеру, Fab', F(ab')₂, Fab, Fv, rIgG и фрагменты scFv. В некоторых вариантах реализации изобретения две или более частей молекулы иммуноглобулина ковалентно связаны друг с другом, к примеру, через амидную связь, тиозфирную связь, углерод-углеродную связь, дисульфидный мостик или с помощью линкера, такого как описанный в данном документе или линкер, известный в данной области техники. Антитела также включают антителоподобные белковые каркасы, такие как десятый домен фибронектина III типа (¹⁰Fn3), который содержит структурные петли BC, DE и FG, сходные по структуре и доступности и растворитель с областями, определяющими комплементарность антител (CDR). Третичная структура домена ¹⁰Fn3 напоминает структуру вариабельной области тяжелой цепи IgG, и специалист в данной области может трансплантировать, например, CDRs эталонного антитела на фибронектиновый каркас путем замены остатков BC, DE, и петли FG ¹⁰Fn3 с остатками из областей CDR-H1, CDR-H2 или CDR-H3, соответственно, эталонного антитела.

Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с целевым антигеном. Антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Фрагменты антител могут представлять собой Fab, F(ab')₂, scFv, SMIP, диатело, триатело, аффитело, наноантитело, аптамер или доменное антитело. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых

термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают, но не ограничиваются ими: (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , C_L и C_{H1} ; (ii) фрагмент $F(ab')_2$, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_{H1} ; (iv) фрагмент F_v , состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела, (v) dAb, включая домены V_H и V_L ; (vi) фрагмент dAb (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), который состоит из доменов V_H ; (vii) dAb, который состоит из домена V_H или V_L ; (viii) выделенную CDR; и (ix) комбинацию двух или более выделенных CDRs, которые необязательно могут быть соединены с помощью синтетического линкера. Кроме того, хотя два домена F_v фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с помощью рекомбинантных методов с помощью линкера, который позволяет им быть в виде единой белковой цепи, в которой V_L и V_H области образуют пары с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный F_v (scFv); см., к примеру, Bird et al., Science 242:423-426, 1988, and Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988). Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты могут быть подвергнуты скринингу на функциональность таким же образом, что и для интактных антител. Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены с помощью методов рекомбинантных ДНК, ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов, или, в некоторых вариантах осуществления, с помощью химических способов синтеза пептидов, известных в данной области техники.

Используемый в данном документе термин «биспецифические антитела» относится к моноклональным, часто человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностью связывания по меньшей мере с двумя разными антигенами.

Используемый в данном документе термин «химерное» антитело относится к антителу, имеющему последовательности вариабельного домена (к примеру, последовательности CDR), полученные из иммуноглобулина одного исходного организма, такого как крыса или мышь, и константные области, полученные из иммуноглобулина другого организма (к примеру, человек, другой примат, свинья, коза, кролик, хомяк, кошка, собака, морская свинка, член семейства бычьих (к примеру, крупный рогатый скот, бизон, буйвол, лось и як, среди прочих), корова, овца, лошадь или бизон и другие). Способы получения химерных антител известны в данной области техники. См., к примеру, Morrison, 1985, Science 229(4719): 1202-7; Oi et al, 1986, BioTechniques 4:214-221; Gillies et al, 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202; патенты США № 5,807,715; 4,816,567; и 4,816,397; включены в данное описание в качестве ссылки.

Используемый в данном документе термин «область, определяющая комплементарность» (CDR) относится к гипервариабельной области, обнаруженной как в легкой цепи, так и в вариабельных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные части вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Как понятно в данной области техники, положения аминокислот, которые определяют

гипервариабельную область антитела, могут варьироваться в зависимости от контекста и различных определений, известных в данной области техники. Некоторые позиции в вариабельном домене можно рассматривать как гибридные гипервариабельные позиции в том смысле, что эти позиции могут считаться находящимися в пределах гипервариабельной области согласно одному набору критериев, в то время как будут считаться находящимися вне гипервариабельной области при другом наборе критериев. Одно или несколько из этих положений также можно найти в расширенных гипервариабельных областях. Описанные в данном документе антитела могут содержать модификации в этих гибридных гипервариабельных позициях. Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре каркасные области, которые в основном принимают конфигурацию β -складок, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, которые соединяются с, а в некоторых случаях образуют часть структуры β -складок. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости от областей FR в порядке FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 и, вместе с CDR из других цепей антитела, способствуют образованию целевого сайта связывания антител (см. Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987); включены в данный документ в качестве ссылки). В данном контексте нумерация аминокислотных остатков иммуноглобулинов осуществляется в соответствии с системой нумерации аминокислотных остатков иммуноглобулинов Kabat et al, если не указано иное.

Используемый в данном документе термин «derivatизированные антитела» относится к антителам, которые модифицированы химической реакцией таким образом, чтобы отщеплять остатки или добавлять химические фрагменты, не являющиеся нативными для изолированного антитела. Дериватизированные антитела можно получить путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации путем добавления известных химических защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком. Любые из множества химических модификаций могут быть выполнены известными методами, включая, без ограничения, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. с использованием установленных процедур. Кроме того, производное может содержать одну или несколько не природных аминокислот, к примеру, с использованием технологии амбер-супрессора (см., к примеру, патент США № 6964859; включенный в данное описание в качестве ссылки).

Используемый в данном документе термин «диатела» относится к бивалентным антителам, содержащим две полипептидные цепи, в которых каждая полипептидная цепь включает домены V_H и V_L , соединенные слишком коротким линкером (к примеру, линкером, состоящим из пяти аминокислот), чтобы обеспечить внутримолекулярную ассоциацию доменов V_H и V_L в одной пептидной цепи. Эта конфигурация вынуждает каждый домен спариваться с комплементарным доменом другой полипептидной цепи с

образованием гомодимерной структуры. Соответственно, термин «триатела» относится к трехвалентным антителам, содержащим три пептидные цепи, каждая из которых содержит один домен VH и один домен VL, соединенный чрезвычайно коротким линкером (к примеру, линкером, состоящим из 1-2 аминокислот), что обеспечивает внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL в одной пептидной цепи. Чтобы сворачиваться в их нативную структуру, пептиды, сконфигурированные таким образом, обычно тримеризуются таким образом, чтобы расположить домены VH и VL соседних пептидных цепей пространственно проксимальнее друг друга, чтобы обеспечить правильную укладку (см. Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48, 1993; включены в данный документ в качестве ссылки).

Используемый в данном документе термин «каркасная область» или «область FW» включает аминокислотные остатки, которые примыкают к CDR. Остатки области FW могут присутствовать, к примеру, в человеческих антителах, антителах грызунов (к примеру, мышинных антителах), гуманизированных антителах, приматизированных антителах, химерных антителах, фрагментах антител (к примеру, фрагментах Fab), фрагментах одноцепочечных антител (к примеру, фрагменты scFv), доменах антител и биспецифических антител, среди прочего.

Используемый в данном документе термин «гетероспецифические антитела» относится к моноклональным, предпочтительно человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностями связывания по меньшей мере с двумя разными антигенами. Традиционно рекомбинантное продуцирование гетероспецифических антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, где две тяжелые цепи имеют разные специфичности (Milstein et al., *Nature* 305:537, 1983). Подобные процедуры раскрыты, к примеру, в WO 93/08829, Патентах США № 6210668; 6,193,967; 6,132,992; 6,106,833; 6,060,285; 6,037,453; 6,010,902; 5,989,530; 5,959,084; 5,959,083; 5,932,448; 5,833,985; 5,821,333; 5,807,706; 5,643,759; 5,601,819; 5,582,996; 5,496,549; 4,676,980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., *EMBO J.* 10:3655 (1991), Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121:210 (1986); включены сюда в качестве ссылки. Гетероспецифические антитела могут включать мутации Fc, которые обеспечивают правильную ассоциацию цепей в мультиспецифических антителах, как описано в Klein et al, *mAbs* 4 (6): 653-663, 2012; включены в данный документ в качестве ссылки.

Используемый в данном документе термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором практически каждая часть белка (к примеру, CDR, каркас, домены C_L, C_H (к примеру, C_H1, C_H2, C_H3), шарнир, (V_L, V_H)) в значительной степени неиммуногенен для человека, только с незначительными изменениями или вариациями последовательности. Человеческое антитело может быть продуцировано в клетке человека (к примеру, путем рекомбинантной экспрессии) или животного, не являющегося человеком, или прокариотической или эукариотической клетке, которая способна экспрессировать функционально перестроенные гены иммуноглобулина человека (к

примеру, тяжелая цепь и/или легкая цепь). Кроме того, когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может включать линкерный пептид, который не обнаруживается в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как от двух до примерно восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение. Человеческие антитела могут быть получены различными способами, известными в данной области техники, включая способы фагового дисплея с использованием библиотек антител, полученных из последовательностей иммуноглобулина человека. См. Патенты США №№ 4444887 и 4716111; и публикации PCT WO 1998/46645; WO 1998/50433; WO 1998/24893; WO 1998/16654; WO 1996/34096; WO 1996/33735; и WO 1991/10741; включенные в данный документ в качестве ссылки. Человеческие антитела также могут быть получены с использованием трансгенных мышей, которые неспособны экспрессировать функциональные эндогенные иммуноглобулины, но которые могут экспрессировать гены иммуноглобулинов человека. См., к примеру, публикации PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; Патенты США № 5413923; 5625126; 5633425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771; и 5 939 598; включены в данный документ в качестве ссылки.

Используемый в данном документе термин «гуманизированные» антитела относится к формам нечеловеческих (к примеру, мышиных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие связывающие мишень субдомены антител), которые содержат минимальные последовательности, полученные из нечеловеческого иммуноглобулина. В общем, гуманизированное антитело будет включать практически все из по меньшей мере одного, а обычно двух переменных доменов, в которых все или практически все области CDR соответствуют иммуноглобулину, не относящемуся к человеку. Все или практически все области FR могут также быть участками последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константной области (Fc) иммуноглобулина, как правило, консенсусную последовательность иммуноглобулина человека. Способы получения гуманизации антител известны в данной области техники. См., к примеру, Riechmann et al., Nature 332:323-7, 1988; патенты США 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; и 6,180,370 выданный Queen et al; EP239400; PCT публикация WO 91/09967; патенты США No. 5,225,539; EP592106; и EP519596; включенные в данный документ в качестве ссылки.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу, с помощью которого его получают.

Используемый в данном документе термин «мультиспецифические антитела» относится к антителам, которые проявляют аффинность более чем к одному антигену-мишени. Мультиспецифические антитела могут иметь структуры, подобные полноценным молекулам иммуноглобулинов, и включать области Fc, к примеру области IgG Fc. Такие структуры могут включать, но не ограничиваются, IgG-Fv, IgG-(scFv)₂, DVD-Ig, (scFv)₂-(scFv)₂-Fc и (scFv)₂-Fc-(scFv)₂. В случае IgG-(scFv)₂ scFv может быть присоединен либо к N-концу, либо к C-концу тяжелой цепи или легкой цепи. Примеры мультиспецифических молекул были рассмотрены Kontermann, 2012, mAbs 4(2): 182-197, Yazaki et al, 2013, Protein Engineering, Design & Selection 26(3): 187-193, и Grote et al, 2012. в Proetzel & Ebersbach (eds.), Antibody Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology vol. 901, глава 16:247-263; включены в данный документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител могут быть компонентами мультиспецифических молекул без областей Fc, основанных на фрагментах IgG или DVD или scFv. Иллюстративные мультиспецифические молекулы, в которых отсутствуют области Fc и в которые могут быть включены антитела или фрагменты антител, включают димеры scFv (диатела), тримеры (триатела) и тетрамеры (тетратела), димеры Fab (конъюгаты адгезивных полипептидных или белковых доменов) и тримеры Fab (химически конъюгированные), описанные Hudson and Souriau, 2003, Nature Medicine 9:129-134; включены в данный документ в качестве ссылки.

Используемый в данном документе термин «приматизированное антитело» относится к антителу, содержащему каркасные области из антител, полученных из приматов, и другие области, такие как CDR и/или константные области, от антител неprimатов. Способы получения приматизированных антител известны в данной области техники. См., к примеру, патенты США №№ 5658570; 5681722; и 5693780; включенные в данный документ в качестве ссылки. К примеру, приматизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, могут быть получены путем вставки CDR неprimатного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который содержит одну или несколько каркасных областей примата.

Используемый в данном документе термин «scFv» относится к одноцепочечному Fv-антителу, в котором переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи антитела соединены с образованием одной цепи. Фрагменты scFv содержат одну полипептидную цепь, которая включает переменную область легкой цепи (VL) антитела (к примеру, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3) и переменную область тяжелой цепи антитела (VH) (к примеру, CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3), разделенные линкером. Линкер, который соединяет области VL и VH фрагмента scFv, может быть пептидным линкером, состоящим из протеиногенных аминокислот. Альтернативные линкеры могут быть использованы для увеличения устойчивости scFv-фрагмента к протеолитической деградации (к примеру, линкеры, содержащие D-аминокислоты), чтобы повысить растворимость scFv-фрагмента (к примеру, гидрофильные линкеры, такие как

полиэтиленгликоль-содержащие линкеры или полипептиды, содержащие повторяющиеся остатки глицина и серина), для улучшения биофизической стабильности молекулы (к примеру, линкер, содержащий остатки цистеина, которые образуют внутримолекулярные или межмолекулярные дисульфидные связи), или для ослабления иммуногенности фрагмента scFv (к примеру, линкеры, содержащие сайты гликозилирования). Молекулы scFv известны в данной области техники и описаны, к примеру, в патенте США 5,892,019, Flo et al. (Gene 77:51, 1989); Bird et al. (Science 242:423, 1988); Pantoliano et al. (Biochemistry 30:10117, 1991); Milenic et al. (Cancer Research 51:6363, 1991); и Takkinen et al. (Protein Engineering 4:837, 1991). Домены VL и VH молекулы scFv могут происходить из одной или нескольких молекул антител. Квалифицированному специалисту в данной области техники также будет понятно, что переменные области молекул scFv, описанных в данном документе, можно модифицировать так, чтобы они отличались по аминокислотной последовательности от молекулы антитела, из которой они были получены. К примеру, в одном варианте реализации изобретения могут быть сделаны нуклеотидные или аминокислотные замены, приводящие к консервативным заменам или изменениям в аминокислотных остатках (к примеру, в CDR и/или остатках каркаса). Альтернативно или в дополнение к аминокислотным остаткам CDR вносят мутации для оптимизации связывания антигена с использованием признанных в данной области техники методов. Фрагменты scFv описаны, к примеру, в WO 2011/084714; включены в данный документ в качестве ссылки.

Краткое описание фигур

ФИГУРЫ 1А - 1С демонстрируют, что жизнеспособность дрожжевой модели TDP-43 восстанавливается ингибитором Erg11, флуконазолом. (Фиг. 1А) Структура ингибитора Erg11 и противогрибкового средства, флуконазола. (Фиг. 1В) Флуконазол восстанавливает жизнеспособность дрожжей, экспрессирующих TDP-43, с использованием конечной точки восстановления резазурина. 2-кратное серийное разведение флуконазола применяли к дрожжам, экспрессирующим TDP-43, за 24 часа до анализа. (Фиг. 1С) Культуры дрожжей дикого типа обрабатывали флуконазолом в течение восьми часов перед анализом HPLC на ланостерин и эргостерин. Данные выражены как площадь под кривой (AUC), нормализованная к клеточной массе на основе оптической плотности культур при 600 нм. Лечение флуконазолом снижает эргостерол, одновременно приводя к увеличению субстрата Erg11, ланостерола.

ФИГ. 2 показывает структуры соединений, используемых в исследованиях выживаемости первичных нейронов коры головного мозга крысы TDP-43 дикого типа и мутанта Q331K.

ФИГУРЫ 3А и 3В демонстрируют, что соединение (3) способствует выживанию первичных кортикальных нейронов крыс, трансфицированных с TDP-43 дикого типа. Первичные нейроны коры головного мозга крысы котрансфицировали красным флуоресцентным белком (RFP) в качестве морфологического маркера и либо плазмидами экспрессии TDP-43 дикого типа либо контрольными (пустой вектор) и обрабатывали

носителем (DMSO) или титрованием соединения (3). (Фиг. 3А) Диаграммы риска гибели нейронов. Время жизни каждого нейрона определяли либо по потере сигнала RFP, либо по морфологическим индикаторам смерти, таким как потеря нейритов и клеточный блеббинг, и использовали для создания графиков совокупной опасности риска смерти с течением времени (ч) после трансфекции. (Фиг. 3В) Лесовидные диаграммы. Отношения рисков для каждой группы обработки (относительно группы TDP-43 DMSO) определяли с помощью регрессионного анализа Кокса и использовали для построения лесовидных диаграмм. Отношения рисков (HR) <1 , при которых доверительный интервал (CI) не охватывает 1, представляют собой виды лечения, которые значительно снижают вероятность гибели нейронов по сравнению с контролем TDP-43 DMSO. P, p-значение.

ФИГУРЫ 4А и 4В демонстрируют, что соединение (3) способствует выживанию первичных кортикальных нейронов крыс, трансфицированных мутантом Q331K TDP-43. Первичные нейроны коры головного мозга крысы котрансфицировали красным флуоресцентным белком (RFP) в качестве морфологического маркера и либо контрольными (пустой вектор), либо мутантными Q331K плазмидами экспрессии TDP-43 и обрабатывали носителем (DMSO) или титрованием соединения (3). (Фиг. 4А) Диаграммы риска гибели нейронов. Время жизни каждого нейрона определяли либо по потере сигнала RFP, либо по морфологическим индикаторам смерти, таким как потеря нейритов и клеточный блеббинг, и использовали для создания графиков совокупной опасности риска смерти с течением времени (ч) после трансфекции. (ФИГ. 4В) Лесовидные диаграммы. Отношения рисков для каждой группы обработки (относительно группы TDP-43 DMSO) определяли с помощью регрессионного анализа Кокса и использовали для построения лесовидных диаграмм. Отношения рисков (HR) <1 , при которых доверительный интервал (CI) не охватывает 1, представляют собой виды лечения, которые значительно снижают вероятность гибели нейронов по сравнению с контролем TDP-43 DMSO. P, p-значение.

ФИГУРЫ 5А и 5В демонстрируют, что соединение (4) способствует выживанию первичных кортикальных нейронов крыс, трансфицированных с TDP-43 дикого типа. Первичные нейроны коры головного мозга крысы котрансфицировали красным флуоресцентным белком (RFP) в качестве морфологического маркера и либо контрольными (пустой вектор), либо плазмидами экспрессии TDP-43 дикого типа и обрабатывали носителем (DMSO) или титрованием соединения (4). (ФИГ. 5А) Диаграммы риска гибели нейронов. Время жизни каждого нейрона определяли либо по потере сигнала RFP, либо по морфологическим индикаторам смерти, таким как потеря нейритов и клеточный блеббинг, и использовали для создания графиков совокупной опасности риска смерти с течением времени (ч) после трансфекции. (ФИГ. 5В) Лесовидные диаграммы. Отношения рисков для каждой группы обработки (относительно группы TDP-43 DMSO) определяли с помощью регрессионного анализа Кокса и использовали для построения лесовидных диаграмм. Отношения рисков (HR) <1 , при которых доверительный интервал

(CI) не охватывает 1, представляют собой виды лечения, которые значительно снижают вероятность гибели нейронов по сравнению с контролем TDP-43 DMSO. P, p-значение.

Подробное Описание

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения неврологических расстройств, таких как боковой амиотрофический склероз и другие нервно-мышечные расстройства, а также лобно-височной дегенерации, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича, комплекса паркинсонизма и деменции на Гуаме, болезни Хантингтона, миопатии с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадического миозита с включенными тельцами, миофибриллярной миопатии, деменция боксеров, хронической травматической энцефалопатии, болезни Александра и наследственной миопатии внутриклеточного тельца среди прочих. В частности, изобретение относится к ингибиторам изоформы 51A1 цитохрома P450 (CYP51A1), также называемым в данном документе ланостерол-14-альфа-деметилазой, которые можно вводить пациенту (к примеру, пациенту-человеку) для лечения или профилактики неврологического расстройства такого как одно или несколько из вышеуказанных состояний. В контексте терапевтического лечения ингибитор CYP51A1 может вводиться пациенту для облегчения одного или нескольких симптомов расстройства и/или для лечения основной молекулярной патологии, связанной с заболеванием, к примеру, для подавления или предотвращения агрегации TAR-DNA связывающего белка (TDP)-43.

Описание в настоящем документе частично основано на открытии того, что ингибирование CYP51A1 модулирует агрегацию TDP-43 *in vivo*. Подавление агрегации TDP-43 оказывает положительное влияние на пациентов, страдающих неврологическими расстройствами. Многие патологические состояния коррелировали с агрегацией и токсичностью, вызванной TDP-43, к примеру, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс паркинсонизма и деменции на Гуаме, болезнь Хантингтона, IBMPFD, спорадический миозит с включенными тельцами, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра и наследственная миопатия с внутриклеточными тельцами. Без ограничения механизма, путем введения ингибитора CYP51A1 пациентам, страдающим заболеваниями, связанными с агрегацией и токсичностью TDP-43, можно лечить, к примеру, за счет подавления агрегации TDP-43, индуцированной ингибитором CYP51A1.

Пациенты, которые, вероятно, будут реагировать на ингибирование CYP51A1, как описано в данном документе, включают пациентов, которые уже имели или имеют риск развития агрегации TDP-43, к примеру пациентов, которые экспрессируют мутантную форму TDP-43, связанную с агрегацией и токсичностью TDP-43 *in vivo*. Примеры таких мутаций в TDP-43, которые коррелировали с повышенной агрегацией и токсичностью

TDP-43, включают, среди прочего, Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D. Таким образом, описанные в данном документе композиции и способы обеспечивают дополнительную клиническую пользу, позволяя идентифицировать пациентов, которые, вероятно, будут реагировать на терапию ингибитором CYP51A1, а также способы лечения этих пациентов соответственно.

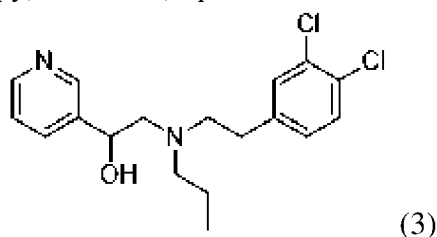
Как более подробно описано ниже, ингибиторы CYP51A1, применимые в сочетании с композициями и способами согласно изобретения, включают ингибирующие небольшие молекулы, такие как LEK-935, CP-320626, итраконазол, позаконазол, ципроконазол, вориконазол, флуконазол, клотримазол, фентиконазол, эпоксиконазол, кетоконазол, равуконазол, изавуконазол, голотурин А, теасапонин, капсикозин, бетулафолиентриол, прохлораз, пропиконазол, протиоконазол, протиоконазол-дестио, тебуконазол, триадименол, азаланстат и их варианты. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CYP51A1 представляет собой антитело против CYP51A1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или соединение, такое как интерферирующая молекула РНК, которые ослабляют экспрессию CYP51A1.

В следующих разделах дается описание типичных ингибиторов CYP51A1, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, раскрытыми в данном документе. В нижеследующих разделах дополнительно приводится описание различных примерных способов введения и фармацевтических композиций, которые можно использовать для доставки этих веществ для лечения неврологического расстройства.

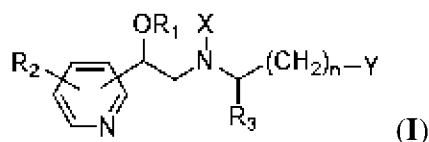
Низкомолекулярные Ингибиторы CYP51A1

LEK-935 и Его Варианты

Ингибиторы CYP51A1, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают низкомолекулярные антагонисты активности CYP51A1. Ингибитор CYP51A1 может представлять собой, к примеру, LEK-935, представленный в данном документе формулой (3).

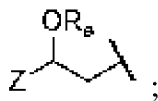


В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант LEK-835, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1. К примеру, ингибиторы CYP51A1, применимые в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают ингибиторы, представленные формулой (I)

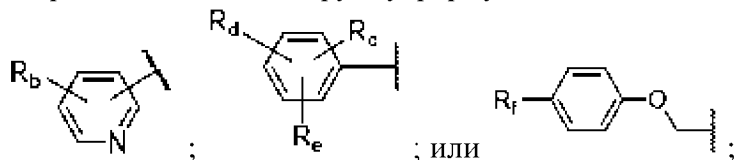


где n равно 1 или 2;

X представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкил или группу X^a формулы:



Z представляет собой группу формулы:



Y представляет собой группу формулы:



R_0 представляет собой низший алкил, COR_4 или $C(R_5)=CHCOR_4$;

R представляет собой R_0 или представляет собой OR'' ;

R'' представляет собой водород, низший алкил, низший алканоил, $(CH_2)_{1-6}-OH$, $(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R_6$ или $(CH_2)_{1-6}-COR_4$;

R_1 и R_a представляют собой водород, низший алканоил, бензоил или $(CH_2)_{1-6}-OH$;

R_2 и R_b представляют собой водород, Cl, Br или CF_3 ;

R_3 и R_5 представляют собой водород или CH_3 ;

R_4 представляет собой гидроксигруппу, низший-алкокси или $N(R_7, R_8)$;

R_6 представляет собой водород, R_g , OH или COR_4 ;

R_7 и R_8 независимо представляют собой водород или низший алкил;

R_c и R_e представляют собой водород, Cl, F, Br или CF_3 ;

R_d представляет собой водород или NH_2 ;

R_f представляет собой водород, CH_3CONH- , NH_2COCH_2- или $R_9CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$;

R_g и R_9 представляют собой фенил или фенил, замещенный Cl, F или Br;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (I), n равно 1, R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой хлор в 6-м положении 2-пиридинильного остатка и Y представляет собой фенил, замещенный в p -положении R.

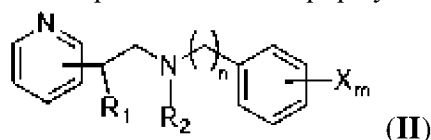
В некоторых вариантах реализации формулы (I), X представляет собой X^a ; R^a представляет собой водород; Z представляет собой 6-хлоро-2-пиридил, и Y представляет собой фенил, замещенный в p -позиции 2-этоксиэтокси, 2-фенэтоксиэтокси или метоксикарбонилметилом.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) соединение представляет собой метил α, α' -[[[(R)- p -(2-этоксиэтокси)- α -метилфен-этил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлоро-2-пиридинметанол];

(RS)-6-хлоро- α -[[[(R)- p -(2-этоксиэтокси)- α -метил-

фенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол; α, α' -[[[p-(2-этоксизтокси)фенэтил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлоро-2-пиридинметанол]; (R)-6-бromo- α -[[[(RS)-2-(6-бromo-2-пиридил)-2-гидроксиэтил]](R)-p-(2-этоксизтокси)- α -метилфенэтил]-амино]метил]-2-пиримидинметанол; (R)-6-хлоро- α -[[[(S)-2-(6-хлоро-2-пиридил)-2-гидроксиэтил]](R)-.альфа.-метил-p-(2-фенэтоксизтокси)фенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение представленное формулой (II)



где n является целым числом от 1 до 4, а m является целым числом от 0 до 5;

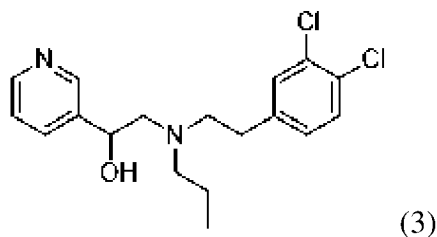
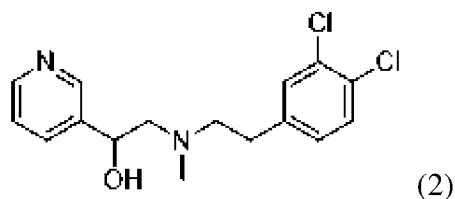
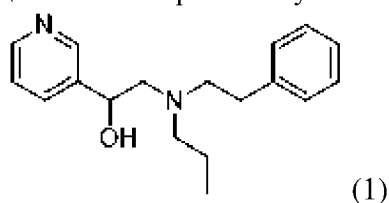
R₁ представляет собой атом водорода, гидроксильную группу или низшую C₁₋₆ алкокси группу;

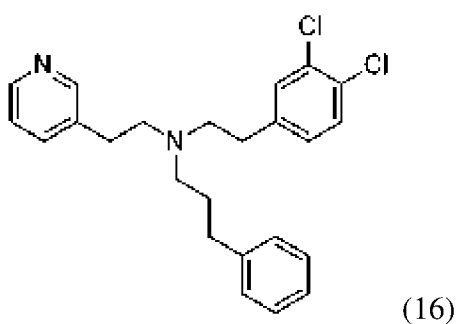
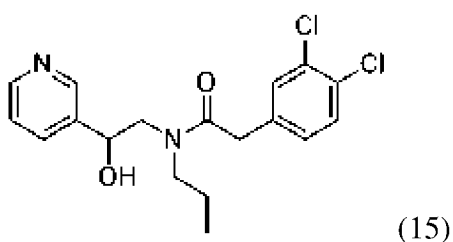
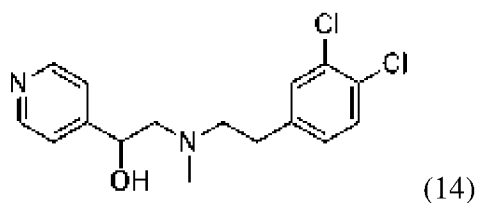
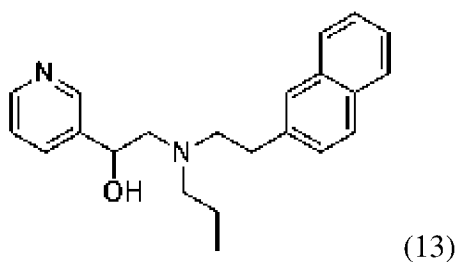
R₂ представляет собой атом водорода или необязательно замещенную прямую или разветвленную низшую C₁₋₆ алкильную группу (например, арильная низшая алкильная группа, такая как фенильная низшая алкильная группа); и

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром, гидроксильную группу, трифторметильную группу, 3,4-ди-Cl, 2,4-ди-Cl или низшую C₁₋₆ алкокси-группу, и где фенильное кольцо, содержащее X, необязательно конденсировано (с образованием, например, нафтильного кольца);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (1), (2), (3), (13), (14), (15) или (16), или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, или его эфир



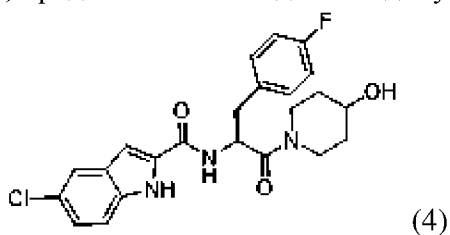


В некоторых вариантах реализации n является целым числом 2, R_1 представляет собой гидроксильную группу, R_2 представляет собой метильную, этильную, n -пропильную, изопропильную, n -бутильную или изобутильную группу, и X представляет собой атом водорода или фенил, дизамещенный 2 атомами хлора в положениях 3 и 4 или в положениях 2 и 4.

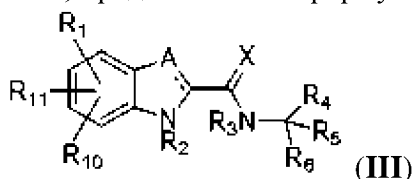
Примерные варианты LEK-935, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, представляют собой те соединения, которые описаны в патентах США № 4,800,206 и 7,560,474, описания каждого из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

CP-320626 и Его Варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой CP-320626, представленный в данном документе формулой (4).



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант CP-320626, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (III)



где пунктирная линия (---) означает необязательную связь;

X представляет собой O или S;

A представляет собой $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)\text{алкил})=$, $-C(\text{галоген})=$ или $-N=$, где пунктирная линия (---) означает связь, или A представляет собой метилен или $-CH((C_1-C_4)\text{алкил})-$, где пунктирная линия (---) не обозначает связь;

R_1 , R_{10} или R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, циано, 4-, 6- или 7-нитро, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, фторметил, дифторметил или трифторметил;

R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R_4 представляет собой H, метил, этил, n-пропил, гидрокси (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкил, фенил (C_1-C_4) алкил, фенилгидрокси (C_1-C_4) алкил, (фенил) $((C_1-C_4)$ -алкокси) (C_1-C_4) алкил, тиен-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил или фур-2- или 3-ил (C_1-C_4) алкил где кольца R_4 являются моно-, ди- или три-замещенными независимо на углероде H, галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, трифторметилом, гидрокси, амино, циано или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илом; или

R_4 представляет собой пирид-2-, -3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиррол-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиридазин-3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил (C_1-C_4) алкил, пиразин-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, 1,3,5-триазин-2-ил (C_1-C_4) алкил или индол-2- (C_1-C_4) алкил, где предшествующие R_4 гетероциклы являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, трифторметилом, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, амино, гидрокси или циано, и заместители связаны с углеродом; или

R_4 представляет собой R_{15} -карбонил оксиметил, где R_{15} представляет собой фенил, тиазолил, имидазолил, 1H-индолил, фурил, пирролил, оксазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или 1,3,5-триазинил и, где предшествующие кольца R_{15} являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, амино, гидрокси, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси или трифторметилом, и моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R_5 представляет собой H, метил, этил, n-пропил, гидроксиметил или гидроксиэтил;

R_6 представляет собой карбокси, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, $C(O)NR_8R_9$ или $C(O)R_{12}$, где

R₈ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, цикло(C₃-C₆)алкил, цикло(C₃-C₆)алкил(C₁-C₅)алкил, гидроксид или (C₁-C₈)алкокси; и

R₉ представляет собой H, цикло(C₃-C₈)алкил, цикло(C₃-C₈)алкил(C₁-C₅)алкил, цикло(C₄-C₇)алкенил, цикло(C₃-C₇)алкил(C₁-C₅)алкокси, цикло(C₃-C₇)алкилокси, гидроксид, метилен-перфторированный(C₁-C₈)алкил, фенил, или гетероцикл где гетероцикл представляет собой пиридил, фурил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, изоксазолил, изотиазолил, пиранил, пиридилил, пиперидинил, морфолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиперазинил, 1,3,5-триазинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, тиохроманил или тетрагидробензотиазолил, где гетероциклические кольца связаны углерод-азотной связью; или

R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₈)алкокси, где (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₈)алкокси является необязательно монозамещенным цикло(C₄-C₇)алкен-1-илом, фенилом, тиенилом, пиридилом, фурилом, пирролилом, пирролидинином, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиразолинином, пиразолидинином, изоксазолилом, изотиазолилом, пиранилом, пиперидинилом, морфолинином, тиоморфолинил, 1-оксотииоморфолинил, 1,1-диоксотииоморфолинил, пиридазинилом, пиримидинилом, пиразинилом, пиперазинилом, 1,3,5-триазинилом или индолилом и где (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₈)алкокси являются необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещены галогеном, гидроксид, (C₁-C₅)алкокси, амино, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₅)алкиламино, циано, карбокси, или (C₁-C₄)алкоксикарбонил; и

где кольца R₉ являются необязательно моно- или дизамещенными независимо на углероде галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, гидроксид, гидроксид(C₁-C₄)алкилом, амино(C₁-C₄)алкилом, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₄)алкиламино(C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси(C₁-C₄)алкилом, амино, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₄)алкиламино, циано, карбокси, (C₁-C₅)алкоксикарбонил, карбамоилом, формилом или трифторметилом и кольца R₉ могут быть необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C₁-C₅)алкилом или галогеном;

при условии, что не включен кватернизованный азот в какой-либо гетероцикл R₉;

R₁₂ представляет собой морфолино, тиоморфолино, 1-оксотииоморфолино, 1,1-диоксотииоморфолино, тиазолидин-3-ил, 1-оксотиазолидин-3-ил, 1,1-диоксотиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, пиразолидин-1-ил, изоксазолидин-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 1,2-оксазетидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинол-1-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]-тиазин-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хиноксалин-1-ил, 3,4-дигидро-бензо[с][1,2]оксазин-1-ил, 1,4-дигидро-бензо[д][1,2]оксазин-3-ил, 3,4-дигидро-бензо[е][1,2]-оксазин-2-ил, 3Н-бензо[д]изоксазол-2-ил, 3Н-бензо[с]изоксазол-1-ил или азепан-1-ил,

где кольца R_{12} являются необязательно моно-, ди- или три-замещенными независимо галогеном, (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_5) алкокси, гидроксид, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламином, формилом, карбокси, карбамоилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, (C_1-C_5) алкоксикарбонил (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкоксикарбониламином, карбокси (C_1-C_5) алкилом, карбамоил (C_1-C_5) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоил (C_1-C_5) алкилом, гидроксид (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкилом, амино (C_1-C_4) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином (C_1-C_4) алкилом, оксо, гидроксимино или (C_1-C_6) алкоксимино и где не более двух заместителей выбраны из оксо, гидроксимино или (C_1-C_6) алкоксимино, и оксо, гидроксимино или (C_1-C_6) алкоксимино находятся на неароматическом углероде; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_6 представляет собой (C_1-C_5) алкоксикарбонил или бензилоксикарбонил, тогда R_1 представляет собой 5-галоген, 5- (C_1-C_4) алкил или 5-циано и R_4 представляет собой (фенил)(гидроксид) (C_1-C_4) алкил, (фенил)((C_1-C_4)алкокси) (C_1-C_4) алкил, гидроксиметил или $Ar(C_1-C_2)$ алкил, где Ar представляет собой тиен-2- или -3-ил, фур-2- или -3-ил или фенил, где Ar необязательно является моно- или дизамещенным независимо галогеном; при условии, что когда R_4 представляет собой бензил, и R_5 представляет собой метил, R_{12} не является 4-гидроксипиперидин-1-илом или когда R_4 представляет собой бензил, и R_5 представляет собой метил, R_6 не является $C(O)N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_1 , R_{10} , и R_{11} представляют собой H, R_4 не является имидазол-4-илметилом, 2-фенилэтилом или 2-гидроксид-2-фенилэтилом.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда оба R_8 и R_9 представляют собой n-пентил, ни один из R_1 не представляет собой 5-хлоро, 5-бромо, 5-циано, 5- (C_1-C_5) алкил, 5- (C_1-C_5) алкокси или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_{12} представляет собой 3,4-дигидроизохинол-2-ил, 3,4-дигидроизохинол-2-ил не замещен карбокси((C_1-C_4)алкилом).

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_8 представляет собой H и R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_9 не замещен карбокси или (C_1-C_4) алкоксикарбонил на углероде, который присоединен к атому азота N NHR_9 .

В некоторых вариантах реализации формулы (III), когда R_6 представляет собой карбокси и R_1 , R_{10} , R_{11} и R_5 все представляют собой H, тогда R_4 не является бензилом, H, (фенил)(гидроксид)метилом, метилом, этилом или n-пропилом.

Примеры соединений формулы (III) представляют собой соединения, принадлежащие к первой группе соединений, в которых:

R_1 представляет собой 5H, 5-галоген, 5-метил, 5-циано или 5-трифторметил;

R_{10} и R_{11} каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой $-C(H)=$;

R_2 и R_3 представляют собой H;

R_4 представляет собой H, метил, фенил(C_1C_2)алкил, где фенильные группы являются моно- или дизамещенные независимо H, галогеном, (C_1-C_4)алкилом, (C_1C_4)алкокси, трифторметилом, гидроксидом, амино или циано и где группы R_4 группы необязательно дополнительно монозамещены галогеном; или

R_4 представляет собой тиен-2- или -3-ил(C_1-C_2)алкил, пиридин-2-, -3- или -4-ил(C_1-C_2)алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, фур-2- или -3-ил(C_1-C_2)алкил, пиррол-2- или -3-ил(C_1-C_2)алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил(C_1-C_2)алкил, пиридазин-3- или -4-ил(C_1-C_2)алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил(C_1-C_2)алкил, пиразин-2-или -3-ил(C_1-C_2)алкил или 1,3,5-триазин-2-ил(C_1-C_2)алкил где предшествующие гетероциклы R_4 являются необязательно моно- или дизамещены независимо галогеном, трифторметилом, (C_1-C_4)алкилом, (C_1-C_4)алкокси, амино или гидроксидом, и моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R_5 представляет собой H; и

R_6 представляет собой $C(O)NR_8R_9$ или $C(O)R_{12}$.

Например, соединения формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой H, фенил(C_1-C_2)алкил, тиен-2- или -3-ил(C_1-C_2)алкил, фур-2-или -3-ил(C_1-C_2)алкил где кольца R_4 являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R_6 представляет собой $C(O)R_{12}$; и

R_{12} представляет собой морфолино, тиоморфолино, 1-оксотииоморфолино, 1,1-диоксотииоморфолино, тиазолидин-3-ил, 1-оксотиазолидин-3-ил, 1,1-диоксотиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, изоксазолидин-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 1,2-оксазетидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, 1,3-дигидроиндол-2-ил, или азепан-1-ил,

кольца R_{12} являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, (C_1-C_5)алкилом, (C_1-C_5)алкокси, гидроксидом, амино, моно-N- или ди-N, N-(C_1-C_5)алкиламино, формилом, карбокси, карбамоилом, моно-N- или ди-N, N-(C_1-C_5)алкилкарбамоилом, (C_1-C_5)алкоксикарбонилем, гидроксидом(C_1-C_5)алкилом, амино(C_1-C_4)алкилом, моно-N- или ди-N, N-(C_1C_4)алкиламино(C_1-C_4)алкилом, оксо, гидроксидомимино или (C_1-C_6)алкоксидомимино при условии, что только гетероциклы R_{12} тиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, изоксазолидин-2-ил, или оксазолидин-3-ил являются необязательно моно-или дизамещенными оксо, гидроксидомимино, или (C_1-C_6)алкоксидомимино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно могут быть моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5)алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают:

5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидроксиимино-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-(цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-((3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-(1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота (2-оксо-2-тиазолидин-3-ил-этил)-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-(4-фтор-бензил)-2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-((3RS)-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [2-оксо-2-((1RS)-оксо-1-тиазолидин-3-ил)-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-(2-фтор-бензил)-2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-((3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(3-гидроксиимино-азетидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид, и 5-хлоро-1H-индол-2-карбоновая кислота [(1S)-бензил-2-(4-гидроксиимино-пиперидин-1-ил)-2-оксо-этил]-амид.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой H; и

R_{12} представляет собой тиазолидин-3-ил, 1-оксо-тиазолидин-3-ил, 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил или оксазолидин-3-ил или заместители R_{12} необязательно моно- или дизамещенные независимо карбокси, (C_1-C_5)алкоксикарбонил, гидрокси(C_1-C_3)алкилом, амино(C_1-C_3)алкилом, моно-N- или ди-N, N-(C_1-C_3)алкиламино(C_1-C_3)алкилом или

R_{12} представляет собой моно- или дизамещенный пирролидин-1-ил где заместители независимо представляют собой карбокси, (C_1-C_5)алкоксикарбонил, (C_1-C_5)алкокси, гидрокси, гидрокси(C_1-C_3)алкил, амино, амино(C_1-C_3)алкил, моно-N- или ди-N, N-(C_1-C_3)алкиламино(C_1-C_3)алкил или моно-N- или ди-N, N-(C_1-C_4)алкиламино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно независимо дизамещены (C_1-C_5)алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил;

(b) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой (3S,4S)-дигидрокси-пирролидин-1-ил;

(c) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил;

(d) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляют собой тиазолидин-3-ил; и

(e) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

R_{12} представляет собой 1-оксо-тиазолидин-3-ил.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_4 представляет собой фенилметил, тиен-2- или -3-илметил, где кольца R_4 являются необязательно моно- или дизамещены фтором; и

R_{12} представляет собой тиазолидин-3-ил, 1-оксо-тиазолидин-3-ил, 1,1-диоксо-тиазолидин-3-ил или оксазолидин-3-ил или заместители R_{12} , необязательно, моно- или дизамещены независимо карбокси или (C_1-C_5) алкоксикарбонил, гидрокси (C_1-C_3) алкилом, амино (C_1-C_3) алкилом или моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкилом

или

R_{12} представляет собой моно- или дизамещенный азетидин-1-ил или моно- или дизамещенный пирролидин-1-ил или моно- или дизамещенный пиперидин-1-ил, где заместители независимо представляют собой карбокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонил, гидрокси (C_1-C_3) алкил, амино (C_1-C_3) алкил, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_3) алкиламино (C_1-C_3) алкил, гидрокси, (C_1-C_5) алкокси, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламино, оксо, гидроксилмино или (C_1-C_5) алкоксиимино; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно могут быть моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R_1 представляет собой 5-хлор;

R_{10} и R_{11} представляют собой H;

R_4 представляет собой 4-фторбензил;

R_{12} представляют собой 4-гидроксипиперидин-1-ил; и

- стереохимия углерода (a) равна (S);
 (b) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляют собой 3-гидроксипиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (c) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой цис-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна S;
 (d) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H; R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой 3-гидроксиимино-пирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (e) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой 2-фторбензил;
 R₁₂ представляют собой 4-гидроксипиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (f) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой (3S, 4S) -дигидроксипирролидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (g) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой 3-гидрокси-азетидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S);
 (h) R₁ представляет собой 5-хлор;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой 3-гидроксиимино-азетидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S); и
 (i) R₁ представляет собой 5хлоро;
 R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;
 R₄ представляет собой бензил;
 R₁₂ представляет собой 4-гидроксиимино-пиперидин-1-ил; и
 стереохимия углерода (a) равна (S).

Кроме того, типичными соединениями формулы (III) являются соединения, принадлежащие ко второй группе соединений, в которой:

R₄ представляет собой H, фенил(C₁-C₂)алкил, тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил где кольца R₄ являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R₆ представляет собой C(O)NR₈R₉; и

R₈ представляет собой H, (C₁-C₅)алкил, гидрокси или (C₁-C₄)алкокси; и

R₉ представляет собой H, цикло(C₄-C₆)алкил, цикло(C₃-C₆)алкил(C₁-C₅)алкил, метилен-перфторированный(C₁-C₃)алкил, пиридил, пирролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиперидинил, бензотиазолил или тioxроманил; или

R₉ представляет собой (C₁-C₅)алкил где (C₁-C₅)алкил необязательно замещенный цикло(C₄-C₆)алкенилом, фенилом, тиенилом, пиридилом, пирролидинином, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, 1-охотиоморфолинилом, или 1,1-диоксотиоморфолинилом и где (C₁-C₅)алкил или (C₁-C₄)алкокси являются необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещены галогеном, гидрокси, (C₁-C₅)алкокси, амино, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₅)алкиламино, циано, карбокси, или (C₁-C₄)алкоксикарбонил; где кольца R₉ являются необязательно моно- или дизамещены независимо на углероде галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, гидрокси, амино, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₄)алкиламино, карбамоилом, (C₁-C₅)алкоксикарбонил или карбамоилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой бензил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой 3-(диметиламино)пропил;

(b) стереохимия углерода (a) равна (S);

R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой бензил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой 3-пиридил;

(c) стереохимия углерода (a) равна (S);

R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой бензил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой 2-гидроксиэтил; и

(d) стереохимия углерода (a) равна (S);

R₁ представляет собой 5-фтор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой 4-фторфенилметил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой 2-морфолиноэтил.

Кроме того, типичными соединениями формулы (III) являются соединения, принадлежащие к третьей группе соединений, в которых:

R₄ представляет собой H, фенил(C₁-C₂)алкил, тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил где кольца R₄ являются моно- или дизамещенными независимо H или фтором;

R₆ представляет собой C(O)NR₈R₉; и

R₈ представляет собой H, (C₁-C₅)алкил, гидрокси или (C₁-C₄)алкокси; и

R₉ представляет собой (C₁-C₄)алкокси где (C₁-C₄)алкокси является необязательно замещенный цикло(C₄-C₆)алкенилом, фенилом, тиенилом, пиридилом, пирролидинилом, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, 1-оксотиоморфолинилом, или 1,1-диоксотиоморфолинилом и где (C₁-C₅)алкил или (C₁-C₄)алкокси необязательно дополнительно независимо моно- или дизамещенный галогеном, гидрокси, (C₁-C₅)алкокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₅)алкиламином, циано, карбокси, или (C₁-C₄)алкоксикарбонил; где кольца R₉ являются необязательно моно- или дизамещены необязательно на углероде галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, гидрокси, amino, моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₄)алкиламином, карбамоилом, (C₁-C₅)алкоксикарбонил или карбамоилом.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

(a) R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой бензил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой 2-гидроксиэтокси;

(b) стереохимия углерода (a) равна (S);

R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой 4-фторфенилметил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой метокси;

(c) стереохимия углерода (a) равна (S);

R₁ представляет собой 5-хлор;

R₁₀ и R₁₁ представляют собой H;

R₄ представляет собой бензил;

R₈ представляет собой метил; и

R₉ представляет собой метокси;

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R₁ представляет собой 5-галоген, 5-метил, 5-циано или трифторметил;

R₁₀ и R₁₁, каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой -C(H)=;

R₂ и R₃ представляют собой H;

R₄ представляет собой H, фенил(C₁-C₂)алкил, тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или 3-ил(C₁-C₂)алкил где кольца являются моно- или дизамещенные независимо H или фтором;

R₅ представляет собой H; и

R₆ представляет собой (C₁-C₅)алкоксикарбонил.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R₁ представляет собой 5-галоген, 5-метил, 5-циано или трифторметил;

R₁₀ и R₁₁, каждый независимо, представляют собой H или галоген;

A представляет собой -C(H)=;

R₂ и R₃ представляют собой H;

R₄ представляет собой H, метил или фенил(C₁-C₂)алкил, где фенильные группы являются моно- или дизамещенными независимо H, галогеном, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, трифторметилом, гидроксид, амино или циано и где фенильные группы дополнительно являются моно- или дизамещенными независимо H или галогеном; или

R₄ представляет собой тиен-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, пирид-2-, -3- или -4-ил(C₁-C₂)алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, фур-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, пиррол-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил(C₁-C₂)алкил, пиридазин-3- или -4-ил(C₁-C₂)алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил(C₁-C₂)алкил, пиазин-2- или -3-ил(C₁-C₂)алкил или 1,3,5-триазин-2-ил(C₁-C₂)алкил где предшествующие гетероциклы R₄ необязательно моно- или дизамещены независимо галогеном, трифторметилом, (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкокси, амино или гидроксид, а моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R₅ представляет собой H; и

R₆ представляет собой карбокси.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых:

R_{10} и R_{11} представляют собой H; и

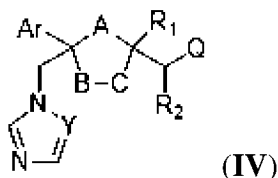
R_4 представляет собой H.

Дополнительные примеры соединений формулы (III), которые можно использовать в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают те, в которых R_1 представляет собой 5-хлор.

Типичные варианты CP-320606, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, представляют собой те соединения, которые описаны в патенте США № 6,277,877, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Итраконазол, позаконазол и их варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 итраконазол, позаконазол или их вариант, сохраняет ингибирующую активность CYP51A1. Например, ингибитор CYP51A1 может быть соединением, представленным формулой (IV)

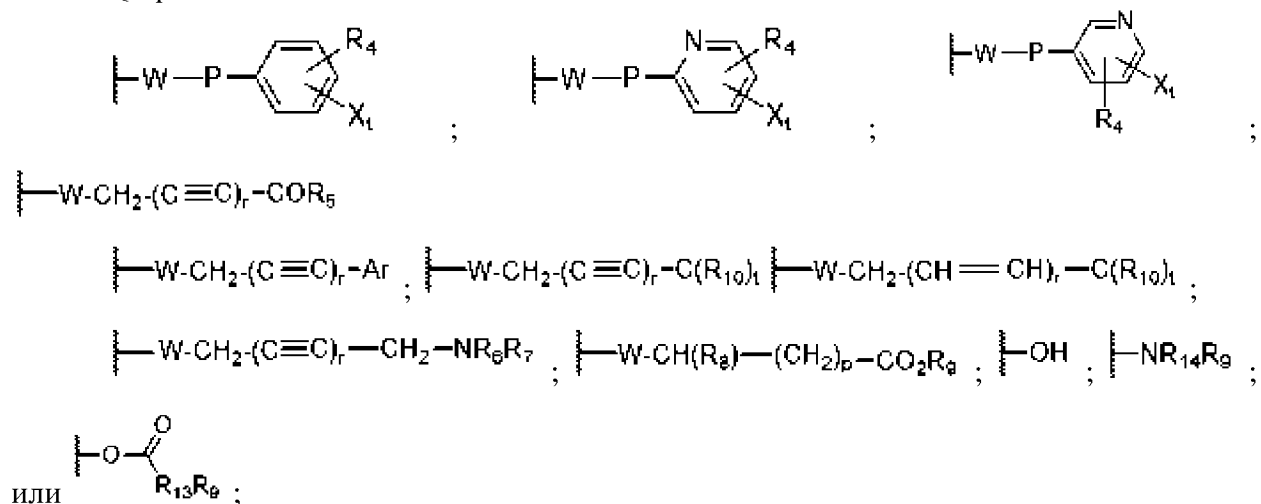


где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

Y представляет собой CH или N;

любой один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой CH_2 ; или A представляет собой кислород, B представляет собой CH_2 , а C представляет собой прямую связь;

Q представляет собой:



W представляют собой $-NR_5-$, $-O-$ или $-S(O)_n-$;

X представляют собой $-NO_2$, $-P-NR_6R_7$, R_7R_8N , R_3 , Ar, OR_3 или

галоген;

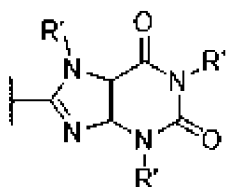
R представляют собой прямую связь, $-\text{CHR}_{11}-$ или $-\text{CHR}_{11}\text{CHR}_{12}-$;

R_1 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_2 , R_4 , R_{11} , R_{12} и R_{14} представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_3 и R_{13} независимо представляют собой водород, низший алкил, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ пергалогеналканоил или $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоил;

R_6 и R_7 независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R_6 и R_7 вместе с атомом азота в NR_6 R_7 формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламиникарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридилил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R_5 представляют собой низший алкил, низший алкокси, amino, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

г равно 1 или 2; и

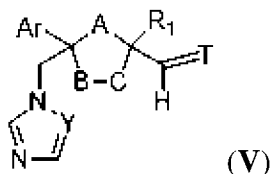
t равно 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (IV), когда R_2 , R_{11} , или R_{12}

присоединены к атому углерода, соседнему с $-NR_5$, $-S(O)_n$ или $-O-$, R_2 , R_{11} , или R_{12} не являются гидроксигруппами.

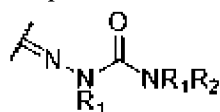
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой (V)



Где Y и Ar имеют значения, указанные в данном документе для формулы (IV);

один из A, B или C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B или C представляют собой $-CH_2-$;

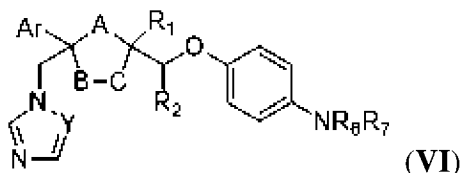
T представляет собой $=O$, $=NOR_1$, $=NNR_1 R_2$ или



где R_1 представляет собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами; и

R_2 представляет собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами.

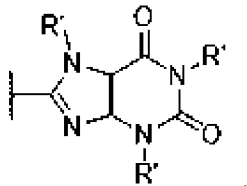
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой (VI)



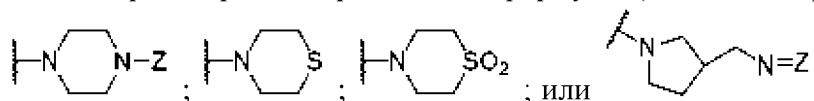
где Y, Ar, R_1 , R_2 , R_6 и R_7 соответствуют определениям выше для формулы (IV), и любой один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой CH_2 , либо A представляет собой кислород, B представляет собой CH_2 , а C представляет собой прямую связь.

Типичные соединения формулы (VI) для использования в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, представляют собой соединения, в которых $NR_6 R_7$ формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой ($C_1 - C_8$) алканонил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламинокарбонил, N, N-ди(низшим алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил, замещенный низшим алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низшим алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший

алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенным одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, (C₂ -C₈)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксидными группами, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила или 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила; R₅ представляет собой низший алкил, амина, N, N-динизший алкиламино или

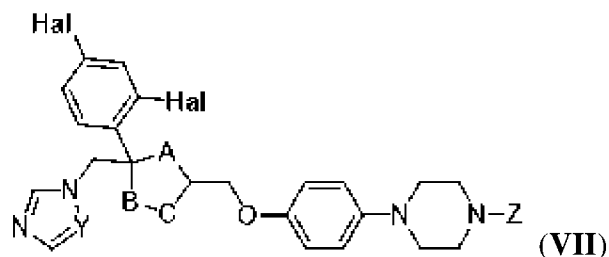


В некоторых вариантах реализации формулы (VI) NR₆R₇ представляет собой:



где Z представляет собой водород, (C₁ -C₈) алканоил, низший алкил, (C₁ -C₈) пергалогеналканоил или фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой (VII)

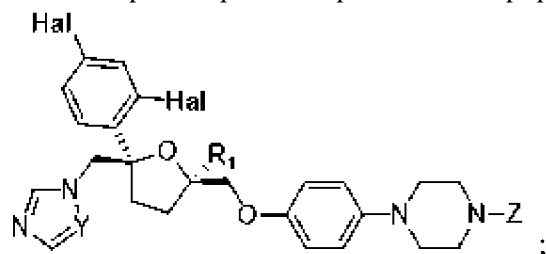


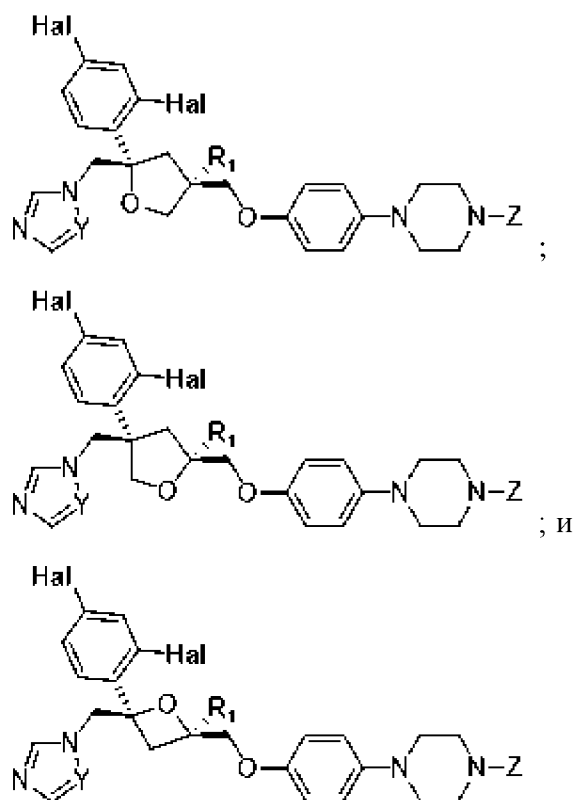
где один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой -CH₂- или два из A, B и C представляют собой -CH₂-;

каждый Hal независимо представляет собой галоген, такой как Cl или F; и

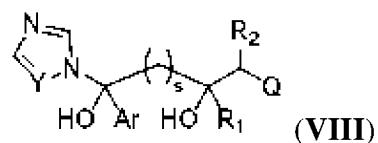
Z представляет собой низший алкил, (C₂ -C₈)алканоил или фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом.

В некоторых вариантах реализации формулы (VII) соединение выбрано из:



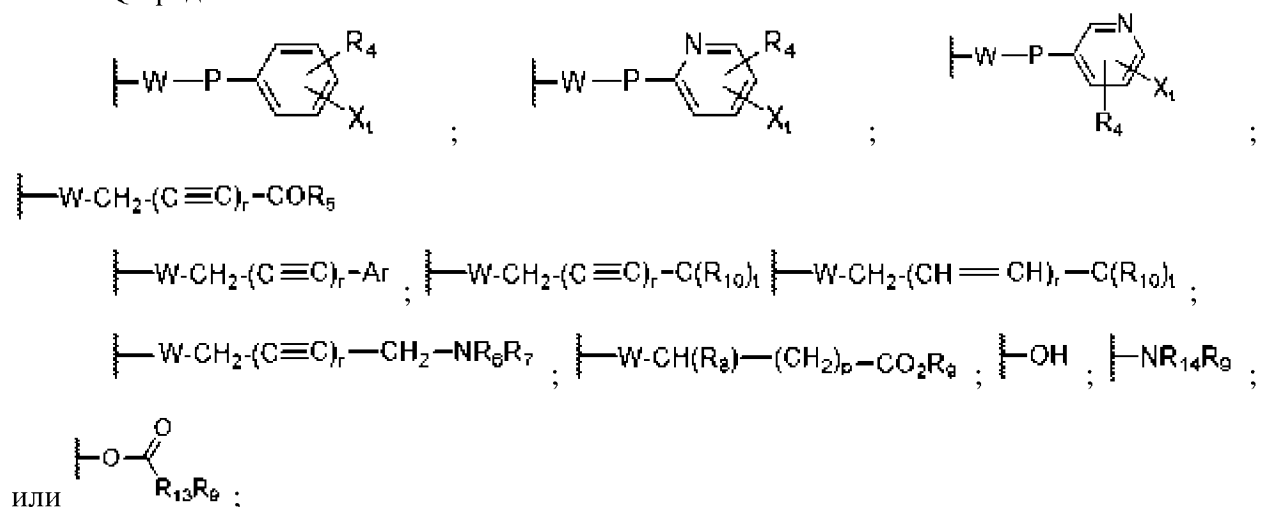


В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представлен формулой (VIII)



где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

Q представляет собой:



W представляют собой -NR₅-, -O- или -S(O)_n-;

X представляют собой $-\text{NO}_2$, $-\text{P}-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{R}_7\text{R}_8\text{N}$ , , Ar, OR₃ или галоген;

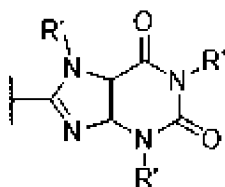
P представляют собой прямую связь, $-\text{CHR}_{11}-$ или $-\text{CHR}_{11}\text{CHR}_{12}-$;

R₈, R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R₄, R₁₁, R₁₂ и R₁₄ представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R₃ и R₁₃ независимо представляют собой водород, низший алкил, (C₂-C₈) пергалогеналканоил или (C₂-C₈) алканоил;

R₆ и R₇ независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, (C₂-C₈)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R₆ и R₇ вместе с атомом азота в NR₆ R₇ формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители являются (C₁-C₈)алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламинокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, (C₂-C₈)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R₅ представляют собой низший алкил, низший алкокси, амино, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, (C₂-C₈)алканоила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

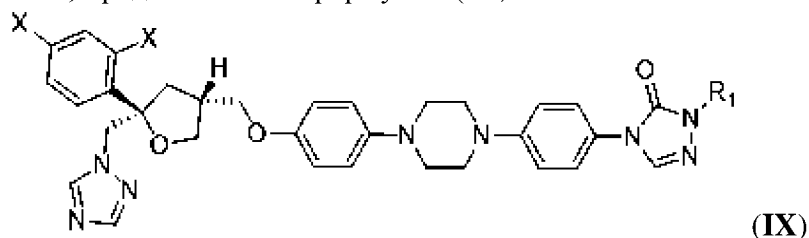
r равно 1 или 2; и

t равно 0, 1, 2 или 3;

R₁ представляет собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами; и

R₂ представляет собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами.

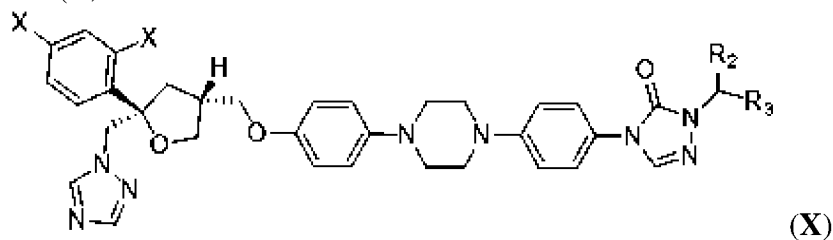
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (IX)



где каждый X независимо представляет собой галоген, такой как F или Cl; и

R₁ представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью (от C₃ до C₈), необязательно замещенную одним или двумя гидроксильными фрагментами или одной или двумя группами, конвертируемыми *in vivo* в гидроксильные фрагменты; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (IX) соединение представлено формулой (X)

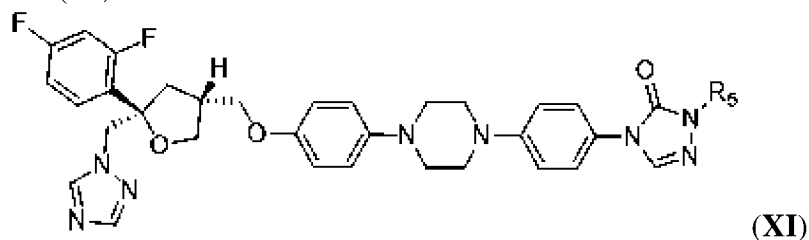


где каждый X независимо представляет собой галоген, такой как F или Cl; и

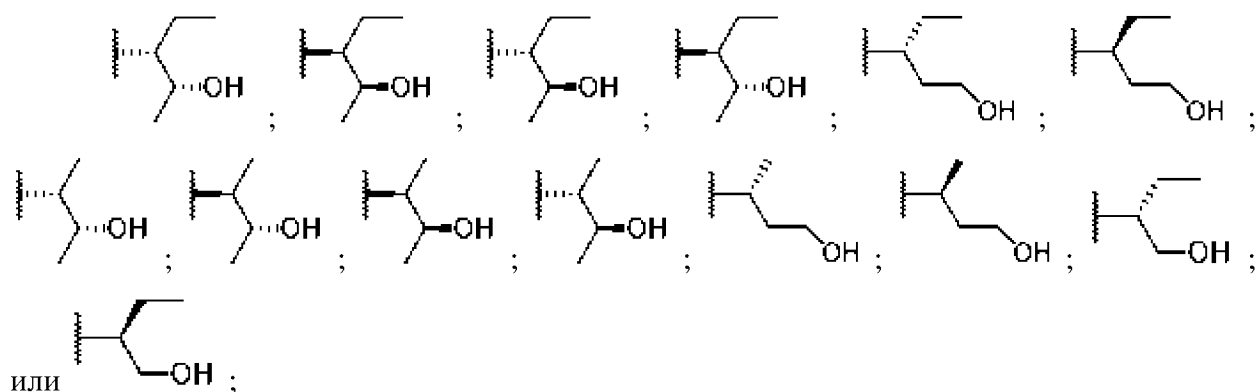
R₂ представляет собой H или (C₁ -C₃)алкил, и R₃ представляет собой (C₁ -C₃)алкил, необязательно замещенный одним гидроксильным фрагментом или группой, превращаемой *in vivo* в гидроксигруппу;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (X) соединение представлено формулой (XI)

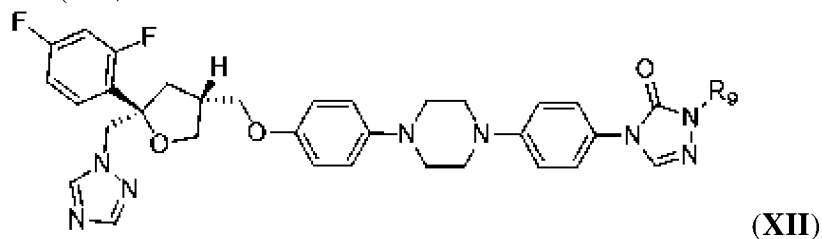


где R₅ представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XI) соединение представлено формулой (XII)

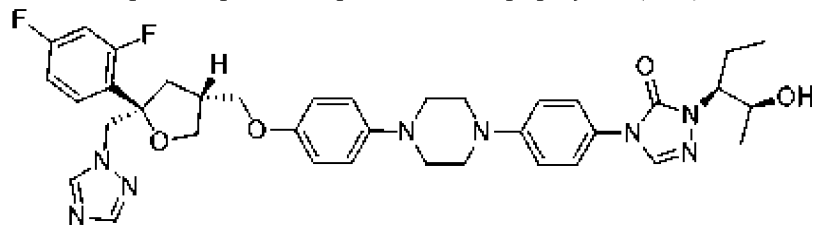


где R_9 представляет собой $-H(C_2H_5)CH(R_6)CH_3$ или $-H(CH_3)CH(R_6)CH_3$;

R_6 представляет собой OH или группу, конвертируемую *in vivo* в OH;

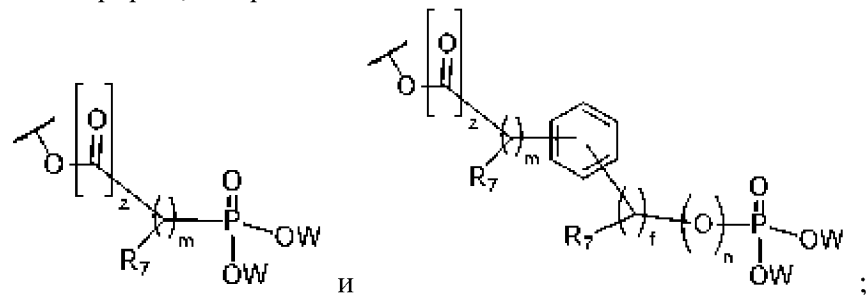
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XII) соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формул (IX) - (XII) соединение представляет собой сложный эфир соответствующей структурной формулы, такой как сложный эфир фосфорной кислоты. Сложный фосфатный эфир может быть, например, сложным фосфатным эфиром, выбранным из



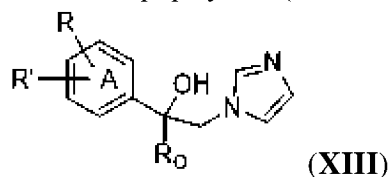
где z равно 0 или 1, R_7 представляет собой (C_1 - C_6) алкильную группу с прямой или разветвленной цепью или H, f и n независимо представляют собой целое число от 0 до 6, m равно нулю или 1, и W представляет собой H, CH_2 или Ar и Ar представляет собой

фенил, фенил, замещенный галогеном, нитро, циано или тригалогенметилом.

Типичные варианты итраконазола и позаконазола, применимые в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, описаны в патентах США № 5,039,676 и 5,661,151, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Ципроконазол и его варианты

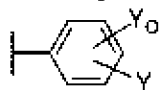
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 ципроконазол или его вариант, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XIII)



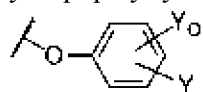
где R_O представляет собой алкил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, циклоалкил-алкил, в котором циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода и алкильную часть с 1-3 атомами углерода, циклоалкил и циклоалкил-алкил являются необязательно замещенными в кольце одной или двумя алкильными группами, содержащими от 1 до 3 атомов углерода;

R представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода или нитро;

R' представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, -CF₃ в положении 3 кольца A, нитро, -CN, -COOR'', необязательно замещенную фенильную группу формулы:



или необязательно замещенную феноксигруппу в 4-м положении кольца A, имеющую формулу:



R'' представляет собой водород, алкил с 1-4 атомами углерода или катион, предпочтительно сельскохозяйственно приемлемый катион, или R и R' вместе представляют собой алкилендиокси с 1 или 2 атомами углерода, замещенными на соседние атомы углерода фенильного кольца A; и

Y_O и Y независимо представляют собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси с 1-4 атомами углерода;

В некоторых вариантах реализации формулы (XIII), когда R_O представляет собой н-бутил: (a) по меньшей мере, один из R и R' не является водородом, и (b) R и R' оба не являются галогеном.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой α-

[арил(алкилен)_m]- α -[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]1H-1,2,4-триазол-1-этанол (формула (XIV-A)) или α -[арил(алкилен)_m]- α -[CR₁R₂-(CHR₃)_n-R₄]1H-имидазол-1-этанол (формула (XIV-B)), или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, в которой:

R₁ представляет собой C₁₋₅ алкил, незамещенный или замещенный галогеном, C₁₋₅ - алкокси, фенил-C₁₋₃ алкокси, фенокси, C₁₋₅ алкилтио, фенил-C₁₋₃ алкилтио или фенилтио, при этом необязательные фенильные группы могут быть замещены C₁₋₅ алкилом, галогеном, галогензамещенным C₁₋₅ алкилом, C₁₋₅ алкокси или галогензамещенным C₁₋₅ алкокси; или

представляет собой C₂₋₅ алкенил или C₂₋₅ алкинил, незамещенный или замещенный галогеном; или

представляет собой циклоалкил, незамещенный или замещенный C₁₋₅ алкилом; или

представляет собой фенил, незамещенный или замещенный заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁₋₅ алкила;

R₂ и R₃, независимо, представляют собой H или имеют значение R₁, в результате чего R₁ и R₂ могут быть связаны вместе с образованием C₃₋₇ циклоалкильной группы;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

R₄ представляет собой C₃₋₇ циклоалкил, незамещенный или замещенный C₁₋₅ алкилом.

Арильная часть в фрагменте α -[арил(алкилен)_m] формулы (XIV) может быть ароматическим углеводородом (например, нафтилом, предпочтительно фенилом), незамещенным или замещенным, или гетероароматическим кольцом, связанным одним из его кольцевых атомов углерода (например, 5- или 6-членное кольцо с 1 или 2 гетероатомами из группы O, N и S, предпочтительно фурил, тиенил или пиридил), и может быть незамещенным или замещенным.

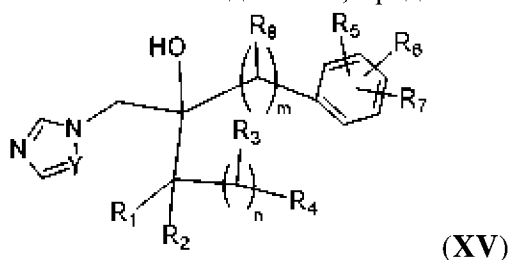
Примеры подходящих α -[арил(алкилен)_m] групп которые могут присутствовать в формуле (XIV) представляют собой фенил, бензил и α -C₁₋₅ алкилбензил (например, незамещенный, моно- или множественно-замещенный фенильным фрагменте NO₂, галогеном, C₁₋₅ алкилом, C₂₋₅ алкенилом, C₂₋₅ алкинилом, или C₁₋₅ алкокси (незамещенный или галогенированный), фенилом, или фенокси, незамещенный или замещенный). Другими примерами подходящих α -арильных групп являются гетероароматическая 3-пиридинильная группа и 2-тиенил и 2-фурил, которые могут быть, например, незамещенными или однократно замещенными галогеном или низшим алкилом (например, 5-Cl-2-тиенилом и 5-трет.бутил-2-фурилом).

Например, группа α -[арил(алкилен)_m] может быть фенилом, бензилом или α -C₁₋₅ алкилбензилом, замещенным в фенильном фрагменте R₅, R₆ и/или R₇, где:

R₅ и R₆, независимо, представляют собой H; галоген, C₁₋₅ алкил, C₂₋₅ алкенил, C₂₋₅ алкинил или C₁₋₅ алкокси (например, незамещенный или галогенированный), фенил или фенокси (например, незамещенный или замещенный) или NO₂; и

R₇ представляет собой H, C₁₋₅ алкил или галоген.

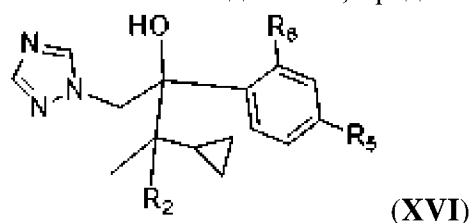
В некоторых вариантах реализации соединения, представленное формулой (XIV), представляет собой соединение, представленное формулой (XV).



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , m и n являются такими как определено для формулы (XIV) в данном документе, R_8 представляет собой H или C_{1-5} алкил, и Y представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленное формулой (XV), представляет собой соединение, представленное формулой (XVI).



где R_2 представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или тому подобное); и

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой водород или атом галогена, такой как хлор;

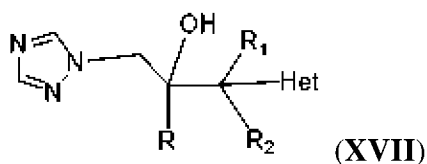
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ол, 2-(4-хлорфенил)-3-циклопропил-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-бутан-2-ол, 2-(2,4-дихлорфенил)-3-циклопропил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) бутан-2-ол, или 2-(2,4-дихлорфенил)-3-циклопропил-3-метил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

Типичные варианты ципроконазола, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны в патентах США № 4,432,989 и 4,664,696, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Вориконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вориконазол или его вариант, который сохраняет активность ингибирования CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XVII)



где R представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и CF₃;

R¹ представляет собой C₁ -C₄ алкил;

R₂ представляет собой H или C₁ -C₄ алкил; и

«Het», который присоединен к соседнему атому углерода кольцевым атомом углерода, выбран из пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила.

«Het» может быть необязательно замещен C₁ -C₄ алкилом, C₁ -C₄ алкокси, галогеном, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁ -C₄ алканойлом) или -NHCO₂ (C₁ -C₄ алкилом);

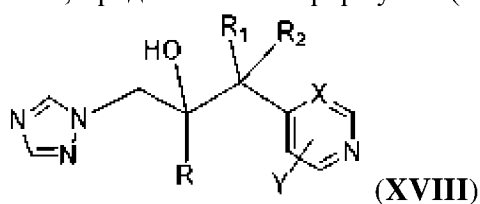
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XVII), «Het» выбран из 2- и 4-пиридинила, пиридазинила, 2- и 4-пиримидинила, пиразинила и триазинила, и может быть необязательно замещенный C₁ -C₄ алкилом, C₁ -C₄ алкокси, галогеном, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁ -C₄ алканойлом) или -NHCO₂ (C₁ -C₄ алкилом). В некоторых вариантах реализации, «Het» представляет собой пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил, и может быть необязательно замещенный C₁ -C₄ алкилом, C₁ -C₄ алкокси, галогеном, CF₃, NO₂, NH₂ или -NH(C₁ -C₄ алканойлом).

В некоторых вариантах реализации формулы (XVII), R представляет собой замещенный фенильный фрагмент, такой как 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-йодофенил, 2-трифторметилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлоро-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2,5-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, или 4-бromo-2,5-дифторфенил. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой фенильную группу, замещенную от 1 до 3 галогеновыми (предпочтительно F или Cl) заместителями. В некоторых вариантах R представляет собой фенильную группу, замещенную 1 или 2 галогеновыми (предпочтительно F или Cl) заместителями. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-фторфенил или 2-хлорфенил.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиридин-2-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или 2-(2,4-дифторфенил)-3-(пиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVIII)



где R представляет собой необязательно замещенный фенил (например, замещенный от 1 до 3 заместителями, каждый независимо выбран из галогена, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$);

R^1 представляет собой необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, C_1 - C_4 алкил);

R_2 представляет собой H или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил (например, C_1 - C_4 алкил);

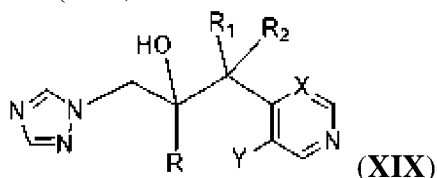
X представляет собой CH или N; и

Y представляет собой галоген, такой как F или Cl;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

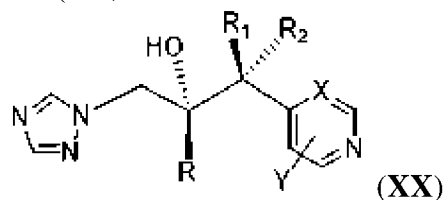
Примеры R в формуле (XVIII) представляют собой 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-йодофенил, 2-трифторметилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлоро-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 2,5-дифторфенил, 2,4,6-трифторфенил, 4-бromo-2,5-дифторфенил, и 2-трифторметоксифенил.

В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XIX)



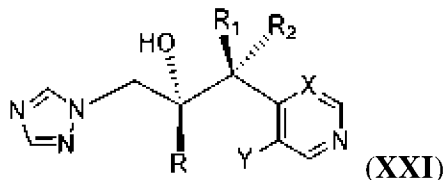
где R, R_1 , R_2 , X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XX)



где R, R_1 , R_2 , X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XVIII) соединение представлено формулой (XXI)



где R, R_1 , R_2 , X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

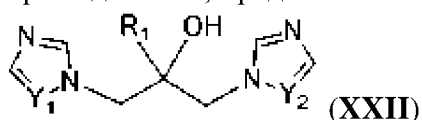
В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой 2-(2,4-дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или простой эфир. В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой (2R,3S)-2-(2,4-

дифторфенил)-3-(5-фторпиримидин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол, или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или простой эфир.

Типичные варианты вориконазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 5,116,844, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Флуконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой флуконазол или его вариант, который сохраняет активность ингибирования CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXII)



где R_1 представляет собой необязательно замещенную алкильную, циклоалкильную (например, цикlopентил или циклогексил), арильную (например, фенил) или арилалкильную (например, бензил) группу; и

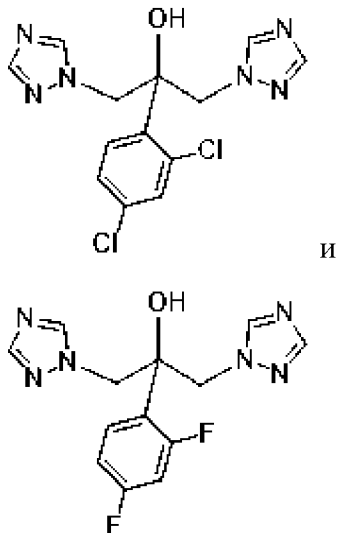
Y_1 и Y_2 каждый независимо представляет собой =CH- или =N-;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXII), R_1 представляет собой алкил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилалкил; и Y^1 и Y^2 оба представляют собой =CH- или оба =N-.

В некоторых вариантах реализации формулы (XXII), R_1 представляет собой фенил или бензил, необязательно замещенный одним или более из галогенов, алкилов или галогеналкилов, каждый из которых содержит от 1 до 5 атомов углерода, алкокси или галогеналкокси, каждый из которых содержит от 1 до 4 атомов углерода, нитро, циано, гидроксигруппы, алкилтио, содержащие от 1 до 40 атомов углерода, винил, фенил или феноксигруппы. В некоторых вариантах реализации алкильный фрагмент бензила незамещен или замещен алкилом, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, фенилом или хлорфенилом.

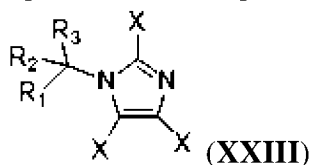
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 выбран из:



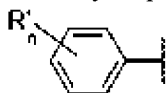
Типичные варианты флуконазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патентах США № 4,416,682 и 4,404,216, описания каждого из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Клотримазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой клотримазол или его вариант, который сохраняет активность ингибирования CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXIII)



где каждый из R_1 , R_2 , и R_3 независимо представляет собой арильную группу, представленную формулой:



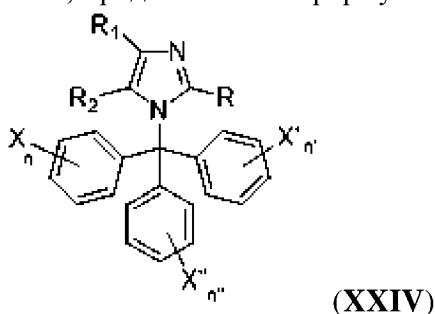
n является целым числом от 0 до 5 (например, целое число от 0 до 2), и каждый R' независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и

каждый X независимо выбран из водорода, необязательно замещенного алкила (например, необязательно замещенного низшего алкила) или необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенного фенила);

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации общее количество атомов углерода во всех заместителях X равно целому числу от 0 до 15.

В некоторых вариантах реализации, ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, выбранное из 1-(трис(*m*-трет-бутилфенил) метил) имидазола, 1-(трис(*p*-трет-бутилфенил метил) имидазола, 1-(цис (2,4-дифторфенил)метил)-2,4,5-триметилимидазола, 1-(трис (*p*-хлорфенил)метил)-2-метил-4,5-дифенилимидазола, 1-(трис (*m*-толил)метил)-2-*n*-пропилимидазола, и 1-тритил-2-метилимидазола.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIV)



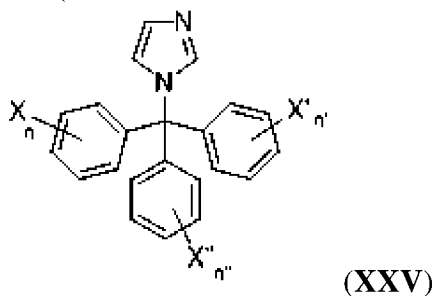
где каждый из R , R_1 , и R_2 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил) или

необязательно замещенный и необязательно конденсированный арил (например, необязательно замещенный фенил);

каждый из X , X' , и X'' независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкилом (например, необязательно замещенный низший алкил), или необязательно замещенный и необязательно конденсированный арил (например, необязательно замещенный фенил); и

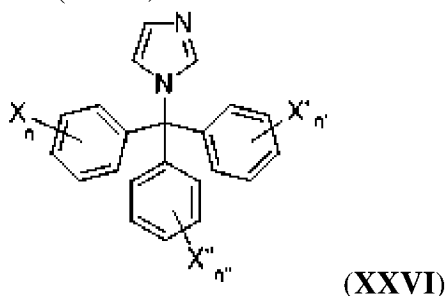
каждый из n , n' и n'' независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5 (например, 1, 2 или 3).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXIV) соединение представлено формулой (XXV)



где X , X' , X'' , n , n' и n'' имеют значения, определенные для формулы (XXIV).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXIV) соединение представлено формулой (XXVI)



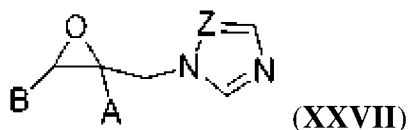
где X , X' , X'' , n , n' и n'' имеют значения, определенные для формулы (XXIV).

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой 1-(3,4-Диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,4-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,6-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(3,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,5-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-2-пиридил)-метил-имидазол, 1-(2,3-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, 1-(3,4-диметилфенил-фенил-4-пиридил)-метил-имидазол, или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его соль 1,5-нафталиндисульфоната или его гидрохлоридная соль.

Типичные варианты клотримазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 3,321,366, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

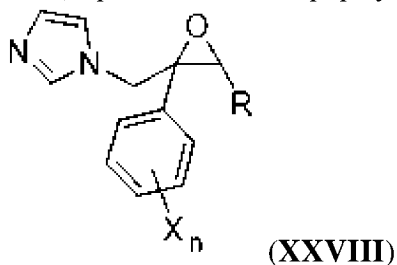
Эпоксиконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой эпоксиконазол или его вариант, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXVII)



где А и В независимо выбраны из необязательно замещенного алкила (например, необязательно замещенного низшего алкила, такого как алкил с 1-4 атомами углерода), необязательно замещенного нафтила, необязательно замещенного бифенила и необязательно замещенного фенила, и Z представляет собой СН или N. В некоторых вариантах реализации А и/или В представляют собой необязательно замещенную фенильную группу, такую как фенильная группа, замещенная одним или более из галогена, нитро, алкила (например, от 1 до 4 атомов углерода), алкокси (например, с от 1 до 4 атомов углерода), галогеналкила (например, с от 1 до 4 атомов углерода), фенокси или фенилсульфонила.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVIII)

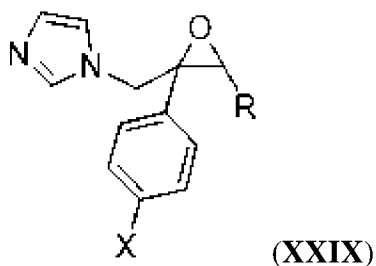


где R представляет собой необязательно замещенный арил, такой как фенил, пиридил, тетрагидропиранил, норборнил, C₃-C₁₂ циклоалкил или C₅-C₈ циклоалкенил, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным от монозамещенного до тризамещенного галогеном, нитро, фенокси, алкилом, амино, алкокси (например, от 1 до 4 атомов углерода), галогеналкокси (например, от 1 до 4 атомов углерода) или галогеналкилом (например, от 1 до 4 атомов углерода);

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и

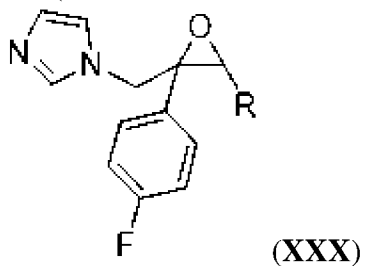
каждый n независимо является целым числом от 1 до 5 (например, целое число от 1 до 3).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXVIII) соединение представлено формулой (XXIX)



где R и X соответствуют определениям для формулы (XXVIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXVIII) соединение представлено формулой (XXX)

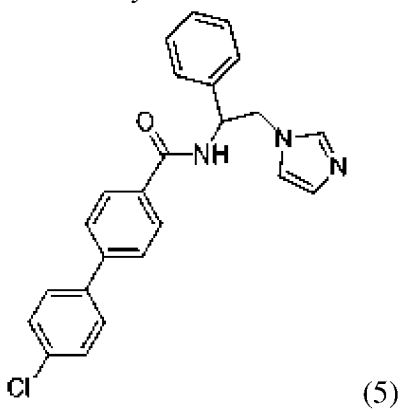


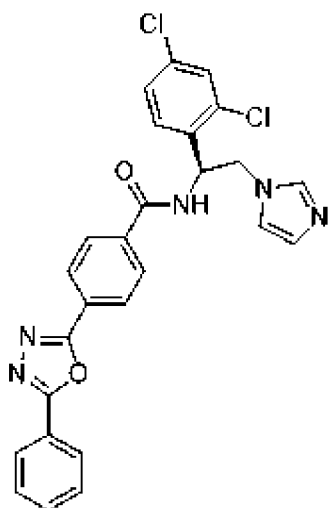
где R такой, как определено для формулы (XXVIII).

Типичные варианты эпоксиконазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патентах США №№ 4464381 и 4940717, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

VNI, VNF и их варианты

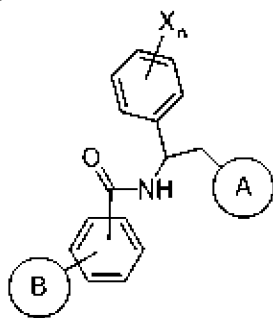
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой VNI, представленный формулой (5) в данном документе, или VNF, представленный формулой (6) в данном документе.





(6)

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант VNI или VNF, который сохраняет ингибиторную активность CYP51A1. Например, ингибитор CYP51A1 может быть соединением, представленным формулой (XXXI)



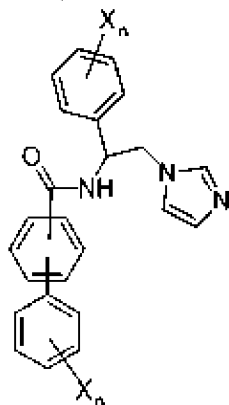
(XXXI)

где каждое из колец A и B независимо необязательно замещено и необязательно конденсировано арилом, гетероарилом, циклоалкилом или гетероциклоалкилом;

каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и

n является целым числом от 1 до 5 (например, целое число от 1 до 3).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXXI) соединение представлено формулой (XXXII)

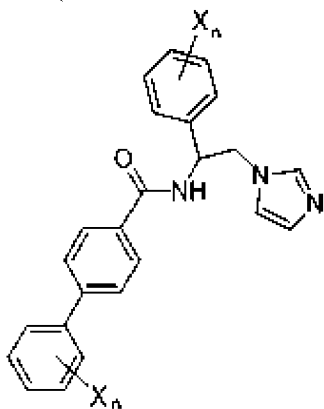


(XXXII)

где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно

замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и
каждый n независимо является целым числом от 1 до 5 (например, целое число от 1 до 3).

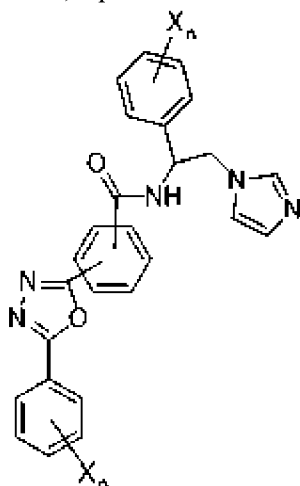
В некоторых вариантах реализации формулы (XXXII) соединение представлено формулой (XXXIII)



(XXXIII)

где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXII).

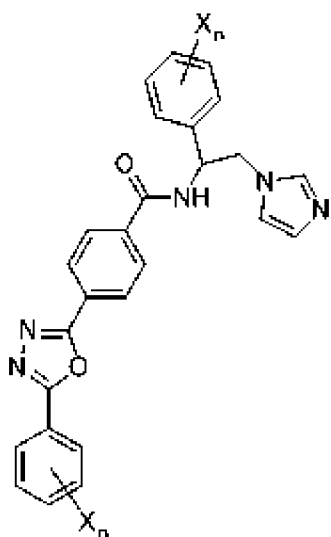
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIV)



(XXXIV)

где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил (например, необязательно замещенный низший алкил); и
каждый n независимо является целым числом от 1 до 5 (например, целое число от 1 до 3).

В некоторых вариантах реализации формулы (XXXIV) соединение представлено формулой (XXXV)

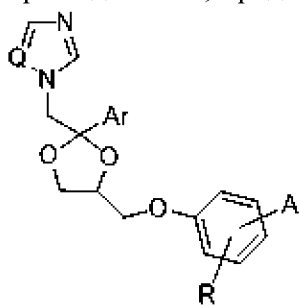


(XXXV)

где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXIV).

Кетоконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой кетоконазол или его вариант, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXXVI)



(XXXVI)

где Q выбран из группы, состоящей из CH и N;

Ar представляет собой optionally замещенную, optionally конденсированную арильную группу, такую как optionally конденсированная, optionally замещенная фенильная группа, например, фенильная группа, имеющая от 1 до 3 заместителей, например от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси;

A выбран из группы, состоящей из:

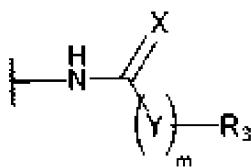
(a) изотиоцианатной группы $-N=C=S$;

(b) аминогруппы формулы



где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

(c) группы формулы

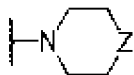


где X выбран из группы, состоящей из O и S, Y выбран из группы, состоящей из O и NH, m является целым числом 0 или 1, и R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, моно- и дигалоген-(низшего алкила), фенила и замещенного фенила, причем указанный замещенный фенил имеет от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси, необязательно при условии, что:

i) когда упомянутый X представляет собой S, тогда упомянутый Y представляет собой NH, а упомянутый m представляет собой 1; и

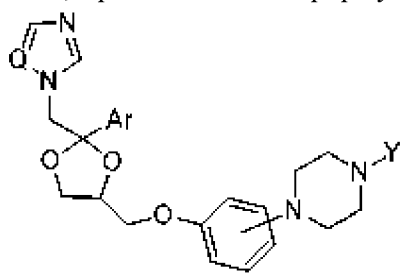
ii) когда указанный Y представляет собой O, а указанный m равен 1, тогда указанный R₃ не является водородом; и

(d) группы формулы



где Z выбран из группы, состоящей из прямой связи, CH₂, O и N-R₄, где R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, гидрокси (низшего алкила), (низшего алкилокси)-низшего алкила, низшего алканоида, низшего алкилсульфонила, фенилметилсульфонила, низшего алкилоксикарбонила, низшего алкилоксикарбонилметила, феноксикарбонила, аминокарбонила, моно- и ди(низшего алкила)аминокарбонила, аминокарбонилметила, (низшего алкила)аминокарбонилметила, (низшего алкила)аминотиоксометила, (низшего алкилтио)тиоксометила, фенила, фенилметила, бензоила и замещенного бензоила, указанный замещенный бензоил представляет собой бензоил, имеющий от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси и R выбран из группы, состоящей из водорода и нитро, необязательно при условии, что когда указанный R представляет собой нитро, тогда указанный A представляет собой амина.

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXVII)



(XXXVII)

где Q выбран из группы, состоящей из N и CH;

Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, галогентиенила и замещенного фенила, причем замещенный фенил имеет от 1 до 3 заместителей, каждый

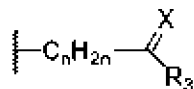
независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси и трифторметила; и

группа Y выбрана из группы, состоящей из:

группы формулы $-\text{SO}_2\text{R}_1$, где R_1 выбран из группы, состоящей из трифторметила и арила;

группы формулы $-\text{алк}-\text{R}_2$, в которой алк выбран из группы, состоящей из низшего алкилена и низшего алкенилена и R_2 выбран из группы, состоящей из циано, амина, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила, 1-пиперидинила, арилокси и арила, при условии, что алк является отличным от метилена, когда R_2 представляет собой фенил;

группы формулы

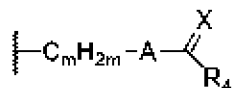


где n является целым числом от 0 до 6 включительно, X представляет собой O или S, и R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, моно-, ди- и тригалогеннизшего алкила, амина, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, аминонизшего алкила, моно- и ди(низшего алкил)аминонизшего алкила, (1-пирролидинил)низшего алкила, (1-морфолинил) низший алкил, (1-пиперидинил)низший алкил, арил, низший ариалкил, низший ариалкенил и низший алкилоксикарбонил низший алкилокси, необязательно при условии, что:

(i) указанный n отличается от 0 или 1, когда указанный R_3 представляет собой амина или низший алкиламина; и

(ii) указанный n отличается от 0, когда указанный R_3 представляет собой ди(низший алкил)амино или арил; и

группы формулы



где m является целым числом от 1 до 6 включительно, A представляет собой O или NH, X представляет собой O или S и R_4 выбран из группы состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкилокси, арила, арилокси, арилнизшего алкила, амина, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила и 1-пиперидинила;

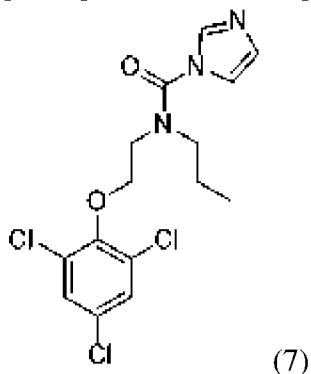
где указанный арил, как используется в предыдущих определениях, выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного фенила, тиенила, галогентиенила, низшего алкилтиенила и пиридинила, указанный замещенный фенил, имеющий от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилокси, галогена, амина, моно- и ди(низшего алкил)амино, низшего алкилкарбониламина, нитро и трифторметила.

Типичные варианты кетоконазола, которые можно использовать в сочетании с

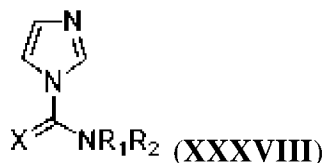
композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патентах США № 4,144,346 и 4,503,055, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Прохлораз и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой прохлораз, представленный формулой (7) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант прохлораз, который сохраняет ингибиторную активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXXVIII)



где X представляет собой кислород или серу, R₁ представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, и R₂ представляет собой необязательно замещенный фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, при условии, что, когда R₁ представляет собой метил или фенил R₂ представляет собой замещенный фенил или необязательно замещенный фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил.

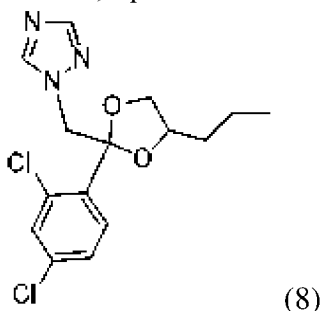
В некоторых вариантах реализации формулы (XXXVIII) X выбран из группы, состоящей из кислорода и серы, R₁ выбран из группы, состоящей из алкила с 1-10 атомами углерода, алкенила с 3 или 4 атомами углерода, алкинила с от 3 до 5 атомами углерода, циклоалкила с 3-10 атомами углерода, необязательно замещенного фенила, фенилалкила формулы Ph(CH₂)_n, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы PhO(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, и фенилтиоалкила формулы PhS(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила, и R₂ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенилалкила формулы Ph(CH₂)_n, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы PhO(CH₂)_n, где n равно от 2 до 5, и

фенилтиоалкила формулы $\text{PhS}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере, один заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила.

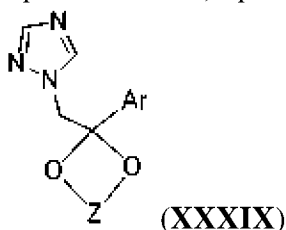
Типичные варианты прохлораза, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 4,080,462, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Протиконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой пропиконазол, представленный формулой (8) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант пропиконазола, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XXXIX)



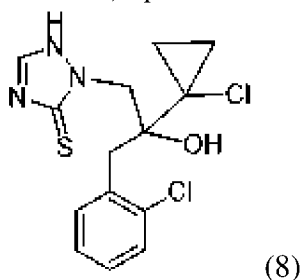
где Z представляет собой алкилен, выбранный из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{алкил})-$, где алкил имеет от 1 до около 10 атомов углерода; и

Ar представляет собой необязательно конденсированную, необязательно замещенную арильную группу, такую как необязательно конденсированный, необязательно замещенный фенил, тиенил, нафтил или флуоренил, например, фенил, тиенил, галогенил, нафтил и флуоренил, каждая из которых необязательно содержит один или более (например, от 1 до 3) заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси, циано и нитро.

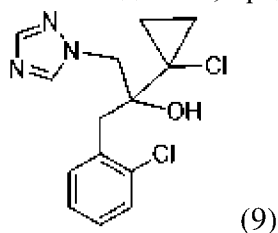
Типичные варианты пропиконазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 4,079,062, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Протиоконазол, Протиоконазол-дестиио и их варианты

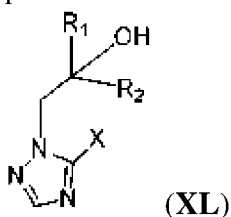
В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой протиоконазол, представленный формулой (8) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой протиоконазол-дестио, представленный формулой (9) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант протиоконазола или протиоконазол-дестио, который сохраняет активность ингибирования CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XL)



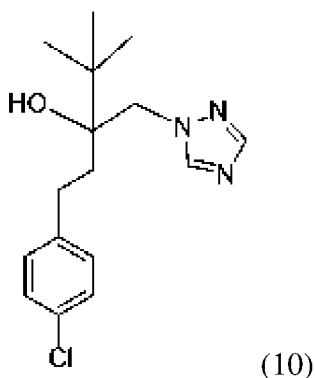
где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного ароксикала, необязательно замещенного арила, и необязательно замещенного гетероарила; и

X представляет собой $-SH$, $-SR_3$, $-SO-R_3$, $-SO_2-R_3$, или $-SO_3H$, где R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен одним или более галогеновыми фрагментами (например, фтором и/или хлором), алкенил, который необязательно замещен одним или более галогеновыми фрагментами (например, фтором и/или хлором), необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный арил.

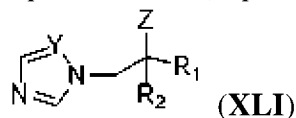
Типичные варианты протиоконазола и протиоконазол-дестио, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 5,789,430, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Тебуконазол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой тебуконазол, представленный формулой (10), приведенной ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант тебуконазола, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XLI)



где R_1 представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{X}$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$, где X представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил или необязательно замещенный арил, аралкил, арилокси алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой алкил, циклоалкил (например, циклопропил, цикlopентил или циклогексил) или необязательно замещенный арил;

Z представляет собой Cl, CN или OR_3 , где R_3 представляет собой водород, ацетил, алкил, алкенил или аралкил; и

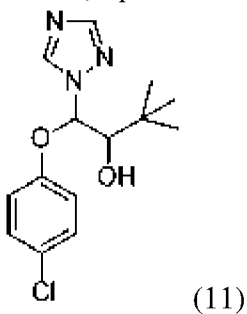
Y представляет собой $=\text{N}-$ или $=\text{CH}-$,

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

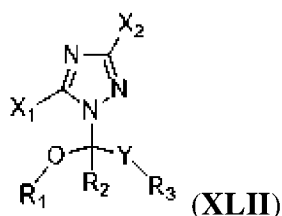
Типичные варианты тебуконазола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 4,507,140, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Триадименол и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой триадименол, представленный формулой (11) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант триадименола, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XLII)



где X_1 представляет собой водород или алкильную группу,

X_2 представляет собой водород или алкильную группу,

R_1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

R_2 представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

R_3 представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенный арил или аралкильную группу, и

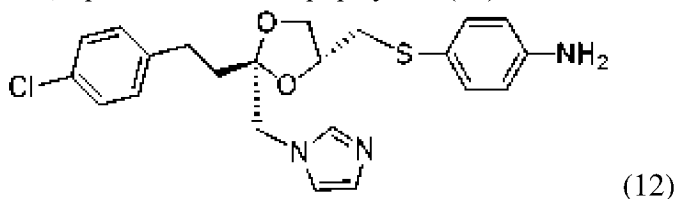
Y представляет собой кето-группу или функциональное кето-производное.

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

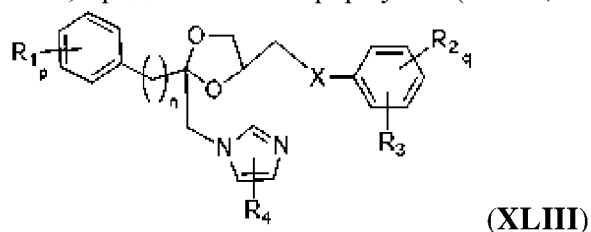
Типичные варианты триадименола, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 3,912,752, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Азаланстат и его варианты

В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой азаланстат, представленный формулой (12) ниже.



В некоторых вариантах реализации ингибитор CYP51A1 представляет собой вариант азаланстата, который сохраняет ингибирующую активность CYP51A1, например соединение, представленное формулой (XLIII)



где n равно 2 или 3;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

X представляет собой кислород или $S(O)_t$ где t равно 0, 1, или 2;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси

или трифторметил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген или низший алкил;

R_3 представляет собой нитро или $-N(R_5)R_6$, где

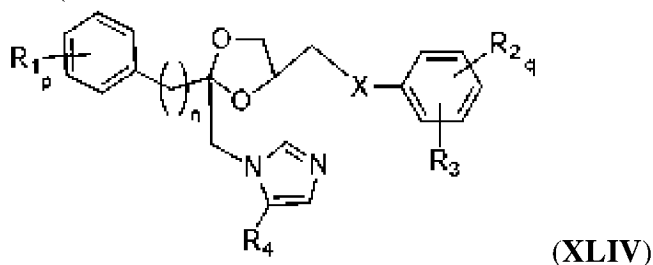
R_5 представляет собой водород или низший алкил;

R_6 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил или $-C(Y)R_7$, где Y представляет собой кислород или серу и R_7 представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или $-N(R_8)R_9$, где R_8 представляет собой водород или низший алкил и R_9 представляет собой водород, низший алкил или низший алкоксикарбонил; или

R_5 и R_6 вместе с N представляют собой пирролидино, пиперидино, морфолино, тиоморфолино или пиперазино, где пиперазино необязательно замещен в положении 4 на $-C(O)R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или amino; и

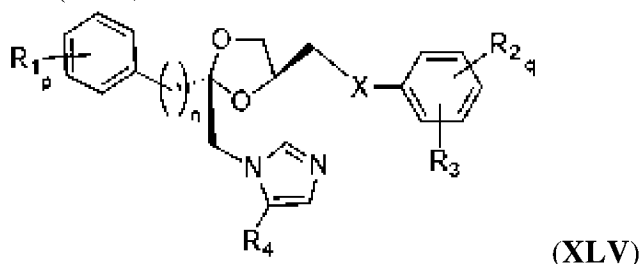
R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLIV)



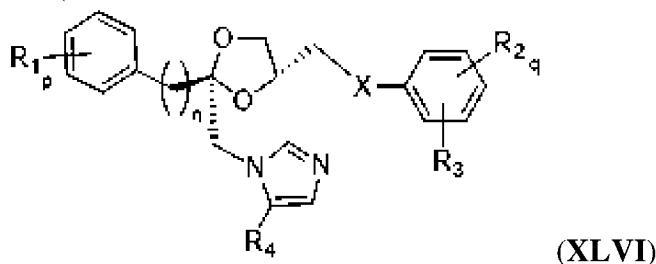
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLV)



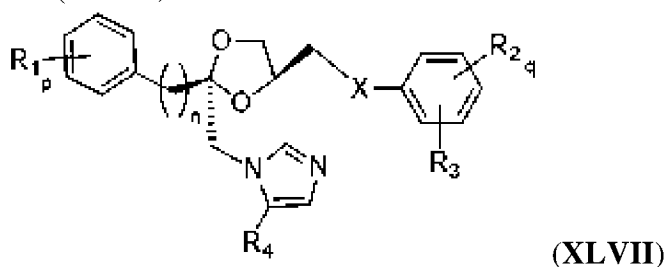
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVI)



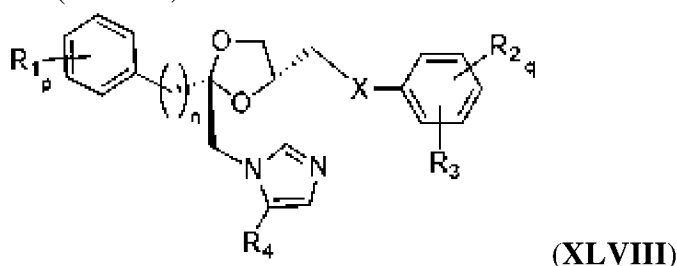
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVII)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

В некоторых вариантах реализации формулы (XLIII) соединение представлено формулой (XLVIII)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

Типичные варианты ааланстата, которые можно использовать вместе с композициями и способами, описанными в данном документе, описаны, например, в патенте США № 5,158,949, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Антитела-ингибиторы CYP51A1

Ингибиторы CYP51A1, применимые в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами, включают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, такие как те, которые специфически связываются с CYP51A1 и/или ингибируют каталитическую активность CYP51A1. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, двухвариабельный домен иммуноглобулина, одноцепочечную молекулу Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, фрагмент Fv, фрагмент Fab, молекулу F(ab')₂ и tandemный di-scFv. В некоторых вариантах реализации антитело имеет изотип, выбранный из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

Интерферирующие РНК ингибиторы CYP51A1

Ингибиторы CYP51A1, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают молекулы интерферирующей РНК, такие как молекулы короткой интерферирующей РНК (миРНК), молекулы микро РНК (микроРНК)

или молекулы короткой шпилечной РНК (кшРНК). Интерферирующая РНК может подавлять экспрессию атранскрипта мРНК CYP51A1, например, посредством (i) отжига с мРНК CYP51A1 или пре-мРНК транскрипта, тем самым образуя дуплекс нуклеиновой кислоты; и (ii) стимулирования опосредованной нуклеазой деградации мРНК CYP51A1 или пре-мРНК транскрипта и/или (iii) замедления, ингибирования или предотвращения трансляции транскрипта мРНК CYP51A1, например, стерически препятствуя образованию функционального комплекса рибосома-транскрипт РНК или иным образом ослабляя образование функционального белкового продукта из транскрипта РНК-мишени.

В некоторых вариантах реализации молекула интерферирующей РНК, такая как миРНК, микроРНК или кшРНК, содержит антисмысловую часть, которая отжигается с сегментом транскрипта РНК CYP51A1 (например, транскриптом мРНК или пре-мРНК), например, частью, которая отжигается к сегменту транскрипта РНК CYP51A1, имеющему последовательность нуклеиновой кислоты, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2 (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2).

В некоторых вариантах реализации молекула интерферирующей РНК, такая как миРНК, микроРНК или кшРНК, содержит смысловую часть, имеющую по меньшей мере 85% идентичность последовательности с последовательностью нуклеиновой кислоты сегмента SEQ ID NO: 2 (например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или на 100% идентична последовательности нуклеиновой кислоты сегмента SEQ ID NO: 2).

Интерферирующие РНКs, как описано в данном документе, могут быть предоставлены пациенту, такому как пациент-человек, страдающий неврологическим расстройством, описанным в данном документе, в форме, к примеру, одно- или двухцепочечного олигонуклеотида, или в форме вектора (к примеру, вирусный вектор), содержащего трансген, кодирующий интерферирующую РНК. Примеры платформ интерферирующих РНК описаны, к примеру, в Lam et al., *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 4: e252 (2015); Rao et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 61:746-769 (2009); and Borel et al., *Molecular Therapy* 22:692-701 (2014), описания каждого из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Методы лечения

Подавление активности CYP51A1 и агрегации TDP-43 для лечения неврологических расстройств

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, пациенту, страдающему неврологическим расстройством, можно вводить ингибитор CYP51A1, такой как небольшая молекула, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или молекула интерферирующей РНК, описанные в настоящем документе, для лечения расстройства и/или подавления одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством. Примеры неврологических расстройств, которые можно лечить с

использованием описанных в данном документе композиций и способов, включают, без ограничения, боковой амиотрофический склероз, лобно-височную дегенерацию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, кортикобазальную дегенерацию, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс Гуама - БАС-деменция-паркинсонизм, болезнь Хантингтона, IBMPFD, спорадический миозит с включенными тельцами, миофибрилярную миопатию, деменция боксеров, хроническую травматическую энцефалопатию, болезнь Александра и наследственную миопатию с тельцами-включениями, а также нейромышечные заболевания, такие как врожденный миастенический мышечный синдром, врожденная миопатия, синдром фасцикуляции спазмов, миодистрофия Дюшенна, болезнь накопления гликогена II типа, наследственная спастическая параплегия, миозит с включенными тельцами, синдром Исаака, синдром Кернса - Сайра, миастенический синдром Ламберта - Итона, митохондриальная миопатия, мышечная дистрофия, миастения гравис, миотоническая дистрофия, периферическая нейропатия, спинальная и бульбарная мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром мышечной скованости, синдром Тройера и синдром Гийена - Барре.

Настоящее описание частично основано на открытии того, что ингибиторы CYP51A1, такие как агенты, описанные в данном документе, способны ослаблять агрегацию TDP-43 *in vivo*. Агрегация и токсичность, стимулируемая TDP-43, были связаны с различными неврологическими заболеваниями. Открытие того, что ингибиторы CYP51A1 модулируют агрегацию TDP-43, дает важное терапевтическое преимущество. Используя ингибитор CYP51A1, такой как ингибитор CYP51A1, описанный в данном документе, пациента, страдающего неврологическим расстройством или подверженного риску развития такого состояния, можно лечить способом, который устраняет основную молекулярную этиологию заболевания. Не ограничиваясь механизмом, описанные в данном документе композиции и способы можно использовать для лечения или предотвращения таких неврологических состояний, например, путем подавления агрегации TDP-43, которая способствует патологии.

Кроме того, описанные в данном документе композиции и способы обеспечивают полезную особенность, позволяющую идентифицировать и лечить пациентов, которые, вероятно, будут реагировать на терапию ингибитором CYP51A1. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения пациенту (например, пациенту-человеку, страдающему или имеющему риск развития неврологического заболевания, описанного в данном документе, такого как боковой амиотрофический склероз) вводят ингибитор CYP51A1, если определено, что пациент, вероятно, ответит на эту форму лечения. Пациенты могут быть идентифицированы как таковые на основании, например, предрасположенности к агрегации TDP-43. В некоторых вариантах реализации изобретения определено, что пациент, вероятно, будет отвечать на лечение ингибитором CYP51A1 на основе изоформы TDP-43, экспрессируемой пациентом. Например, пациенты, экспрессирующие изоформы TDP-43, имеющие мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D, среди прочего, с большей вероятностью разовьют агрегацию, стимулируемую

TDP-43, и токсичность по сравнению с пациентами, которые не экспрессируют такие изоформы TDP-43. Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно идентифицировать пациента, который, вероятно, будет отвечать на терапию ингибитором CYP51A1 на основе экспрессии такой изоформы TDP-43, и впоследствии ему может быть введен ингибитор CYP51A1 для лечения или профилактики одного или нескольких неврологических расстройств, таких как одно или несколько неврологических расстройств, описанных в данном документе.

Оценка реакции пациента

Для определения того, отвечает ли пациент, страдающий неврологическим расстройством (например, пациент с риском развития агрегации TDP-43, такой как пациент, экспрессирующий мутантную форму TDP-43, имеющую мутацию, связанную с повышенной агрегацией и токсичностью TDP-43, например, мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D), положительно на ингибирование CYP51A1, можно использовать различные методы, известные в данной области и описанные в данном документе. Например, об успешном лечении пациента, страдающего неврологическим заболеванием, таким как боковой амиотрофический склероз, ингибитором CYP51A1, описанным в данном документе, могут свидетельствовать:

(i) улучшение состояния, оцененное с использованием функциональной шкалы оценки бокового амиотрофического склероза (ALSFRS) или пересмотренной ALSFRS (ALSFRS-R), например улучшение показателей ALSFRS или ALSFRS-R пациента в течение одного или нескольких дней, недель или через несколько месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение показателя ALSFRS или ALSFRS-R пациента в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до около 20 недель или от около 12 недель до около 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(ii) увеличение медленной жизненной емкости легких, например, увеличение медленной жизненной емкости пациента в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, увеличение медленной жизненной емкости пациента в пределах примерно от 1 дня до 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до

примерно 16 недель) или более, после начального введения ингибитор CYP51A1 пациенту, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(iii) снижение декрементных ответов, проявляемых пациентом при повторяющейся стимуляции нервов, например, снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, снижение, которое наблюдается в пределах от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1);

(iv) улучшение мышечной силы, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета медицинских исследований (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания), такое как улучшение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1 (например, улучшение, которое наблюдается в течение от примерно 1 дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39

недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора СYP51A1);

(v) улучшение качества жизни, оцениваемое, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для бокового амиотрофического склероза (ALS-специфического QOL), такое как улучшение качества жизни пациента, которое наблюдается в пределах одного или больше дней, недель или месяцев после введения ингибитора СYP51A1 (например, улучшение качества жизни субъекта, которое наблюдается в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до примерно 20 недель, или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора СYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора СYP51A1);

(vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог, например уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора СYP51A1 (например, уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение от около 1 дня до около 48 недель (например, от около 2 дней до около 36 недель, от около 4 недель до около 24 недель, от около 8 недель до около 20 недель или примерно от 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора СYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора СYP51A1); и/или

(vii) снижение агрегации TDP-43, такое как уменьшение агрегации TDP-43 в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора СYP51A1 (например, уменьшение агрегации TDP-43 в пределах от примерно 1 от дня до примерно 48 недель (например, в пределах от примерно 2 дней до примерно 36 недель, от примерно 4 недель до примерно 24 недель, от примерно 8 недель до примерно 20 недель

или от примерно 12 недель до примерно 16 недель) или более, после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1, например, в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 2 недель, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель или более после первоначального введения пациенту ингибитора CYP51A1.

Пути введения и дозирование

Ингибиторы CYP51A1 (например, ингибирующие небольшие молекулы, антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и интерферирующие молекулы РНК), описанные в настоящем документе, могут вводиться пациенту (например, пациенту-человеку, страдающему одним или несколькими описанными в данном документе неврологическими расстройствами) различными путями. Примерами способов введения являются пероральное, трансдермальное, подкожное, интраназальное, внутривенное, внутримышечное, внутриглазное, парентеральное, местное, интратекальное и интрацеребровентрикулярное введение. Наиболее подходящий способ введения, среди других факторов, в любом конкретном случае будет зависеть, от конкретного вводимого агента, пациента, формы фармацевтического препарата, способов введения (например, кинетики введения), возраста пациента, веса тела, пола, тяжести заболеваний, которые лечат, диеты пациента и скорости выведения из организма пациента.

Терапевтические композиции можно вводить с помощью медицинских устройств, известных в данной области. Например, описанные в данном документе терапевтические композиции можно вводить с помощью устройства для безыгольных подкожных инъекций, такого как устройства, описанные в патентах США №№ 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; или 4,596,556. Примерами имплантатов и модулей, используемых в сочетании с описанными в данном документе путями введения, являются те, которые описаны в патенте США № 4,487,603, в котором раскрывается имплантируемый микроинфузионный насос для дозирования лекарства с контролируемой скоростью; патенте США № 4,486,194, который раскрывает терапевтическое устройство для введения лекарств через кожу; патенте США № 4,447,233, в котором раскрывается насос для инфузии лекарств для доставки лекарства с точной скоростью инфузии; патенте США № 4,447,224, в котором раскрывается имплантируемый инфузионный аппарат с регулируемым потоком для непрерывной доставки лекарственного средства; патенте США № 4,439,196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства, имеющая многокамерные отделения; и патенте США № 4,475,196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства. Эти патенты включены в данный документ в качестве ссылки, поскольку они относятся к устройствам, подходящим для введения терапевтического агента пациенту (например, пациенту-

человеку). Различные другие такие имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции

Ингибиторы CYP51A1 (например, небольшие молекулы, антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и интерферирующие молекулы РНК, описанные в данном документе), подходящие для использования с описанными в данном документе композициями и методами, могут быть включены в фармацевтические композиции для введения пациенту, например, человеку, у которого наблюдается агрегация TDP-43 или существует риск ее развития, в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтическая композиция, содержащая, например, описанный в данном документе ингибитор CYP51A1, такой как LEK-935, CP-320626, итраконазол, позаконазол, ципроконазол, вориконазол, флуконазол, клотримазол, фентиконазол, эпоксиконазол, кетоконазол, равуконазол, изавуконазол, голотурин А, теасапонин, капсикозин, бетулафолиентриол, прохлораз, пропиконазол, протиоконазол, протиоконазол-дестию, тебуконазол, триадименол, азаланстат или их вариант, или описанные в данном документе антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, или интерферирующая молекула РНК, описанная в данном документе, может дополнительно содержать подходящий разбавитель, носитель или наполнитель. Ингибиторы CYP51A1 могут быть составлены для введения субъекту, например, любым одним или несколькими способами введения, описанными выше. В обычных условиях хранения и использования фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) and in The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33).

Фармацевтические композиции могут содержать стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для приготовления стерильных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма может быть стерилизована с использованием методик, известных в данной области, и может быть псевдоожижена до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести пациенту, нуждающемуся в лечении.

Фармацевтическая композиция может вводиться пациенту, например пациенту-человеку, отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, например, как описано в данном документе, пропорция которых может определяться, среди других факторов, растворимостью соединения, химического вещества, природой соединения и/или выбранного пути введения.

Примеры

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать рядовым специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть использованы, изготовлены и оценены, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для изобретения и не

предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением.

Пример 1. Ингибирование CYP51A1 модулирует агрегацию TDP-43

Введение

Боковой амиотрофический склероз (ALS), также известный как болезнь Лу Герига, является агрессивным, изнурительным заболеванием, при котором пациенты умирают в течение двух-пяти лет после постановки диагноза. ALS обладает гетерогенными клиническими признаками, но имеет общую основную патологию - потерю двигательных нейронов, которая ограничивает способность центральной нервной системы эффективно регулировать произвольную и непроизвольную мышечную активность. Кроме того, без нейрональной трофической поддержки мышцы атрофируются, что еще больше усугубляет моторное ухудшение. Дегенерация клеток и тканей приводит к двигательным нарушениям, таким как фасцикуляции и ослабление в руках, ногах и шее, затрудненное глотание, невнятная речь и, в конечном итоге, к отказу мышц диафрагмы, контролирующей дыхание.

На клеточном уровне 97% всех случаев ALS имеют общую патологическую характеристику неправильно свернутого и агрегированного TAR-DNA-связывающего белка (TDP)-43 во включениях моторных нейронов спинного мозга. TDP-43 представляет собой связывающий DNA/РНК белок, участвующий в сплайсинге РНК, и обычно локализуется в ядре, но может перемещаться в цитоплазму в условиях клеточного стресса. Ядерная очистка и накопление в цитоплазме неправильно свернутого и агрегированного TDP-43 являются отличительными чертами дегенерирующих мотонейронов при ALS, но остается неясным, является ли механизм токсичности результатом зависимой от агрегации утраты функции TDP-43 или агрегаты приобретают токсическое усиление функции. Агрегаты TDP-43 накапливаются в дискретных клеточных доменах, известных как стрессовые гранулы, которые также обогащены трансляционно неактивными мРНК. Стресс-гранулы наблюдаются во многих типах клеток и, как полагают, напрямую связаны с TDP-43-зависимой токсичностью при ALS и FTD. Дисфункция активности DNA/РНК-связывающего белка играет решающую роль в чувствительных мотонейронах при ALS, поскольку семейные случаи также были отслежены до мутаций в слитом белке в саркоме (FUS), DNA/РНК-связывающем белке, который, как недавно было показано, участвует в подавлении генов. Доклинические исследования показывают, что мутации FUS способствуют токсическому усилению функции, что может быть причиной дегенерации двигательных нейронов.

Мутации в гене TDP-43 (TARDBP) также причинно связаны с семейными формами ALS. Распространенная мутация TDP-43 известна как Q331K, в которой глутамин (Q)331 мутирован в лизин (K). Эта мутация приводит к образованию белка TDP-43, который более склонен к агрегации и проявляет повышенную токсичность. Недавнее исследование также продемонстрировало, что мутация Q331K может вызывать токсическое усиление функции у мышей с нокаутом TDP-43, которые проявляют когнитивный дефицит и

гистологические аномалии, аналогичные тем, которые возникают при лобно-височной деменции (FTD). FTD относится к группе дегенеративных заболеваний, которые характеризуются атрофией лобной и височной коры из-за прогрессирующей потери нейронов. Из-за функциональной природы участков мозга, затронутых при FTD, наиболее распространенные симптомы включают заметные изменения личности, поведения и языковых способностей, а также могут проявляться потерей речи. Патологическая основа FTD, по-видимому, является многофакторной, включая мутации в таких генах, как *C9orf72*, програнулин (GRN) и MAPT, но наблюдаются внутриклеточные включения агрегированного TDP-43, FUS и tau. Хотя ALS и FTD могут иметь разные генетические и молекулярные триггеры и встречаться в разных типах клеток, сходные механизмы неправильного сворачивания белков и дегенеративные механизмы могут действовать при нескольких заболеваниях.

Токсическое усиление функциональных свойств TDP-43 можно точно воспроизвести на простом модельном организме, почкующихся дрожжах, где белок также локализуется в стрессовых гранулах. Болезненные мутации человека в TDP-43 усиливают токсичность, а генетический скрининг дрожжей выявил ключевые связи, сохраняющиеся для человека. Таким образом, дрожжевая модель обеспечивает надежную клеточную платформу для скрининга малых молекул, способных снизить токсичность. Для подтверждения соединений с помощью таких фенотипических скринингов необходимо тестировать соединения в контексте нейронов млекопитающих. В попытке разработать у млекопитающих связанные с TDP-43 модели потери нейронов, которая происходит при ALS и FTD, первичные культуры кортикальных нейронов крыс трансфицировали TDP-43 человека дикого типа или мутантным Q331K TDP-43. Эти клетки сравнивали с клетками, которые получали контрольный пустой вектор экспрессии. Валидационные исследования показали, что клетки, экспрессирующие либо дикий тип, либо Q331K TDP-43, более подвержены гибели с течением времени в культуре. В экспериментах, описанных в данном примере, эта модельная система используется для исследования новых терапевтических подходов к снижению токсичности TDP-43.

Результаты

На модели дрожжей TDP-43 было идентифицировано соединение с известным механизмом действия, которое восстанавливает жизнеспособность дрожжей, экспрессирующих TDP-43 (**Фиг. 1А**). Флуконазол является противогрибковым средством, которое, как известно, ингибирует Erg11, дрожжевую ланостерин-14-альфа-деметилазу (**Фиг. 1В**). Ингибирование Erg11 снижает синтез эргостерина (дрожжевой эквивалент холестерина), одновременно повышая уровни ланостерола, субстрата Erg11 (**Фиг. 1С**). Человеческий гомолог Erg11 - это Cyp51A1, член суперсемейства ферментов цитохрома P450, но, по-видимому, не играет роли в детоксикации ксенобиотиков. CYP51A1 также известен как ланостерин-14-альфа-деметилаза, которая описывает его функцию в удалении 14-альфа-метильной группы из ланостерола с образованием 4,4-диметилхолеста-8(9),14,24-триен-3β-ола, что является важным шагом в пути биосинтеза холестерина.

Чтобы оценить потенциальную роль CYP51A1 в патологии TDP-43, вышеупомянутые модели TDP-43 первичных кортикальных нейронов крысы были использованы для проверки эффективности опубликованных ингибиторов (Фиг. 2). Кортикальные нейроны крысы, трансфицированные человеческим TDP-43 дикого типа, демонстрировали значительное снижение выживаемости по сравнению с нейронами, трансфицированными пустым векторным контролем, и это снижение выживаемости было частично облегчено обработкой соединением (3) (Фиг. 3A и 3B). Подобную выживаемость обеспечивает соединение (3) при нанесении в клетки, трансфицированные мутантным Q331K TDP-43 (Фиг. 4A и 4B). Подобный эффект в восстановлении дефицита выживаемости наблюдался для структурно дифференцированного соединения (4) при применении к клеткам, трансфицированным TDP-43 дикого типа (Фиг. 5A и 5B). Эти исследования демонстрируют, что ингибирование Egl1 в дрожжах и ингибирование Cyp51A1 имеет положительный эффект спасения клеток от токсичности TDP-43 дикого типа и мутанта и способствует выживанию клеток. Это первая демонстрация того, что ингибирование CYP51A1 полезно для лечения и предотвращения патологических процессов TDP-43 и представляет собой новый терапевтический подход к лечению ALS.

Пример 2. Использование ингибитора CYP51A1 для лечения или профилактики неврологического расстройства у пациента человека

Используя композиции и способы, описанные в данном документе, пациенту, страдающему или имеющему риск развития неврологического нарушения, такого как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная дегенерация, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич, комплекс ALS Гуама - деменция, паркинсонизм, болезнь Хантингтона, миопатия с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией (IBMPFD), спорадический миозит с тельцами-включениями, миофибриллярная миопатия, деменция боксеров, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Александра или наследственная миопатия с тельцами-включениями, вводили ингибитор CYP51A1, чтобы лечить заболевание, облегчить один или несколько симптомов заболевания или замедлить или предотвратить начало заболевания. Ингибитор CYP51A1 может быть, например, небольшой молекулой, которая специфически связывается и/или ингибирует ферментативную активность CYP51A1, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые специфически связываются и/или ингибируют активность CYP51A1, или веществом, которое снижает экспрессию функционального CYP51A1, такого как молекула интерферирующей РНК (например, молекула миРНК, микроРНК или кшРНК, описанная в данном документе).

Перед лечением пациента можно подвергнуть одному или нескольким аналитическим тестам, чтобы определить его исходное качество жизни, мышечную силу, мышечную функцию, медленную жизненную емкость, уменьшающуюся реакцию, проявляющуюся при повторяющейся стимуляции нервов, среди других параметров, которые описывают начальное болезненное состояние пациента. Затем пациенту может

быть введен ингибитор CYP51A1, например, путем перорального, трансдермального, подкожного, интраназального, внутривенного, внутримышечного, внутриглазного, парентерального, местного, интратекального и/или интрацеребровентрикулярного введения. Ингибитор CYP51A1 можно вводить пациенту в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями или разбавителями. Ингибитор CYP51A1 можно вводить пациенту один или несколько раз, например, периодически в течение периода лечения, составляющего один или несколько дней, недель, месяцев или лет.

Чтобы определить чувствительность пациента к терапии ингибитором CYP51A1, врач может выполнить один или несколько тестов, чтобы оценить, проявляет ли пациент какие-либо из следующих признаков клинической пользы:

(i) улучшение состояния, оцененное с использованием функциональной шкалы оценки бокового амиотрофического склероза (ALSFRS) или пересмотренной ALSFRS (ALSFRS-R);

(ii) увеличение медленной жизненной емкости, такое как увеличение медленной жизненной емкости пациента в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1;

(iii) снижение декрементных ответов, проявляемых пациентом при повторяющейся нервной стимуляции, такое как снижение, которое наблюдается в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1;

(iv) улучшение мышечной силы, что оценивается, например, с помощью шкалы тестирования мышц Совета медицинских исследований (как описано, например, в Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, поскольку оно относится к измерению реакции пациента на лечение неврологического заболевания);

(v) улучшение качества жизни, оцениваемое, например, с помощью опросника качества жизни, специфичного для амиотрофического бокового склероза (КЖ, специфичного для ALS);

(vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог, например уменьшение частоты и/или тяжести судорог в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1; и/или

(vii) уменьшение агрегации TDP-43, такое как уменьшение агрегации TDP-43 в течение одного или нескольких дней, недель или месяцев после введения ингибитора CYP51A1.

Пример 3. Определение вероятности ответа пациента на терапию ингибитором CYP51A1

Используя композиции и способы, описанные в данном документе, можно определить склонность пациента (например, пациента-человека), страдающего неврологическим заболеванием, реагировать на терапию ингибитором CYP51A1. Например, врач может получить образец от пациента, страдающего неврологическим

заболеванием, таким как боковой амиотрофический склероз или другим описанным в данном документе неврологическим расстройством. Затем врач может определить, экспрессирует ли пациент изоформу TDP-43, имеющую мутацию, выбранную из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D, среди прочих, поскольку эти мутации связаны с повышенной агрегацией и токсичностью TDP-43. Это может быть сделано, например, путем определения генотипа пациента в локусе TDP-43 и/или путем выделения белка TDP-43 из биологического образца, полученного от пациента, и секвенирования белка с использованием методов молекулярной биологии, известных в данной области. Обнаружение того, что у пациента наблюдается агрегация TDP-43 и/или экспрессия мутантного белка TDP-43, имеющего мутации Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S или N390D, может рассматриваться как указание на то, что пациент, скорее всего, будет отвечать на ингибиторную терапию CYP51A1.

После определения того, что пациент, вероятно, ответит на лечение ингибитором CYP51A1, пациенту можно ввести один или несколько ингибиторов CYP51A1, например, как описано в Примере 2 выше. Ингибитор CYP51A1 может представлять собой небольшую молекулу, такую как LEK-935, CP-320626, итраконазол, позаконазол, ципроконазол, вориконазол, флуконазол, клотримазол, фентиконазол, эпоксиконазол, кетоконазол, равуконазол, изавуконазол, голотурин А, теасапонин, капсикозин, бетулафолиентриол, прохлораз, пропиконазол, протиокконазол, протиокконазол-дестео, тебуконазол, триадименол, азаланстат или их вариант. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор CYP51A1 представляет собой антитело против CYP51A1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или соединение, такое как интерферирующая молекула РНК, которые ослабляют экспрессию CYP51A1.

Другие варианты реализации

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены сюда посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и это приложение предназначено для охвата любых вариаций, использования или адаптации изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения неврологического расстройства у пациента-человека, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

2. Способ лечения неврологического расстройства у пациента-человека, для которого лечение ингибитором CYP51A1 может принести пользу, включающий:

определение того, что пациент подвержен развитию агрегации TAR-DNA-связывающего белка (TDP)-43; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

3. Способ лечения неврологического расстройства у пациента-человека, для которого лечение ингибитором CYP51A1 может принести пользу, при этом у пациента ранее была определена предрасположенность к развитию агрегации TDP-43, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

4. Способ лечения неврологического расстройства у пациента-человека, для которого лечение ингибитором CYP51A1 может принести пользу, включающий:

определение того, что пациент экспрессирует мутантную форму TDP-43, имеющую мутацию, связанную с агрегацией TDP-43; и

введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

5. Способ лечения неврологического расстройства у пациента-человека, для которого лечение ингибитором CYP51A1 может принести пользу, при этом ранее было установлено, что у пациента экспрессируется мутантная форма TDP-43, имеющая мутацию, связанную с агрегацией TDP-43, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора CYP51A1.

6. Способ определения того, может ли пациент-человек, страдающий неврологическим расстройством, получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1, включающий:

определение того, что пациент предрасположен к развитию агрегации TDP-43;

идентификация пациента, которому лечение ингибитором CYP51A1 может принести пользу; и

информирование пациента о том, что лечение ингибитором CYP51A1 может ему помочь.

7. Способ определения того, может ли пациент-человек, страдающий неврологическим расстройством, получить пользу от лечения ингибитором CYP51A1, включающий:

определение того, что пациент экспрессирует мутант TDP-43, имеющий мутацию, связанную с агрегацией TDP-43;

идентификация пациента, которому лечение ингибитором CYP51A1 может

принести пользу; и

информирование пациента о том, что лечение ингибитором CYP51A1 может ему помочь.

8. Способ по любому из пп. 4, 5 и 7, отличающийся тем, что мутация выбрана из группы, состоящей из Q331K, M337V, Q343R, N345K, R361S и N390D.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что неврологическое расстройство представляет собой нервно-мышечное расстройство.

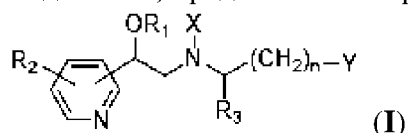
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что нервно-мышечное расстройство выбрано из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза, врожденного миастенического синдрома, врожденной миопатии, синдрома фасцикуляции судорог, мышечной дистрофии Дюшенна, болезни накопления гликогена II типа, наследственной спастической параплегии, миозита с тельцами-включения, синдрома Исаака, синдрома Кернса - Сейра, миастенического синдрома Ламберта - Итона, митохондриальной миопатии, мышечной дистрофии, миастении гравис, миотонической дистрофии, периферической нейропатии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома мышечной скованности, синдрома Тройера и синдрома Гийена - Барре.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что нервно-мышечное расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз.

12. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что неврологическое расстройство выбрано из группы, состоящей из лобно-височной дегенерации, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича, комплекса Гуам - БАС-деменция-паркинсонизм, болезни Хантингтона, миопатии с тельцами-включениями с ранним началом болезни Педжета и лобно-височной деменцией, спорадического миозита с тельцами-включениями, миофибриллярной миопатии, деменции боксеров, хронической травматической энцефалопатии, болезни Александра и наследственной миопатии с тельцами-включениями.

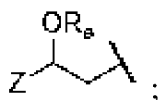
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой небольшую молекулу, которая связывается и/или ингибирует ферментативную активность CYP51A1.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (I)

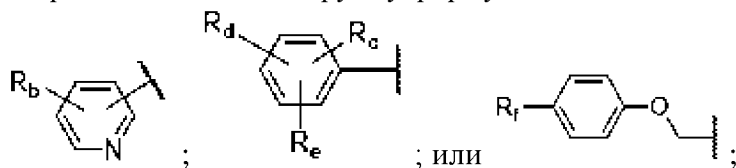


где n равно 1 или 2;

X представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, низший алкил или группу X^a формулы:



Z представляет собой группу формулы:



Y представляет собой группу формулы:



R_0 представляет собой низший алкил, COR_4 или $C(R_5)=CHCOR_4$;

R представляет собой R_0 или представляет собой OR'' ;

R'' представляет собой водород, низший алкил, низший алканоил, $(CH_2)_{1-6}-OH$, $(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R_6$ или $(CH_2)_{1-6}-COR_4$;

R_1 и R_a представляют собой водород, низший алканоил, бензоил или $(CH_2)_{1-6}-OH$;

R_2 и R_b представляют собой водород, Cl, Br или CF_3 ;

R_3 и R_5 представляют собой водород или CH_3 ;

R_4 представляет собой гидроксильную, низший алкокси или $N(R_7, R_8)$;

R_6 представляет собой водород, R_g , OH или COR_4 ;

R_7 и R_8 независимо представляют собой водород или низший алкил;

R_c и R_e представляют собой водород, Cl, F, Br или CF_3 ;

R_d представляет собой водород или NH_2 ;

R_f представляет собой водород, CH_3CONH- , NH_2COCH_2- или $R_9CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$;

R_g и R_9 представляют собой фенил или фенил, замещенный Cl, F или Br;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

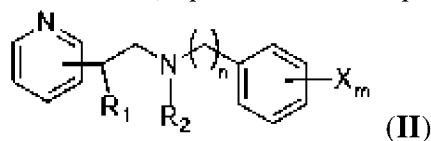
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что n равно 1, R_1 представляет собой водород, R_2 представляет собой хлор в 6-положении 2-пиридинного остатка и Y представляет собой фенил, замещенный в p-положении R.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что X представляет собой X^a , R^a представляет собой водород, Z представляет собой 6-хлор-2-пиридил и Y представляет собой фенил, замещенный в p-положении 2-этоксиэтокси, 2-фенэтоксиэтокси или метоксикарбонилметокси.

17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что соединение представляет собой метил α, α' -[[[(R)-p-(2-этоксиэтокси)- α -метилфенэтил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлор-2-пиридинметанол]; (RS)-6-хлор- α -[[[(R)-p-(2-этоксиэтокси)- α -метилфенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол; α, α' -[[[p-(2-этоксиэтокси)фенэтил]имино]диметилен]бис[(RS)-6-хлор-2-пиридинметанол]; (R)-6-бром- α -[[[(RS)-2-(6-бром-2-пиридил)-2-гидроксиэтил][(R)-p-(2-этоксиэтокси)- α -метилфенэтил]-амино]метил]-2-пиримидинметанол; (R)-6-хлор- α -[[[(S)-2-

(6-хлор-2-пиридил)-2-гидроксиэтил[(R)-альфа-метил-p-(2-фенэтоксietoкси)фенэтил]амино]метил]-2-пиридинметанол.

18. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (II)



где n равно 1, 2, 3 или 4 и m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

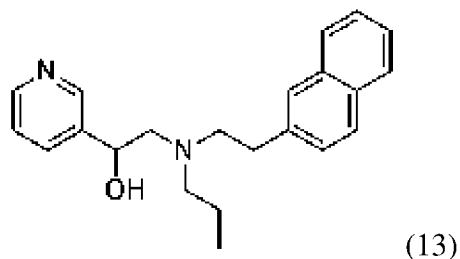
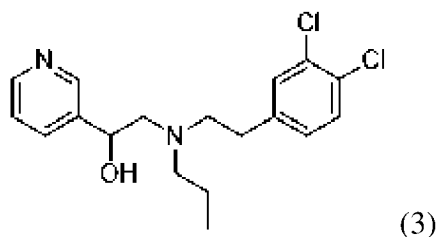
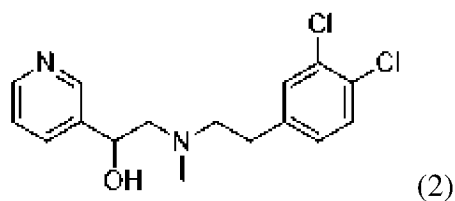
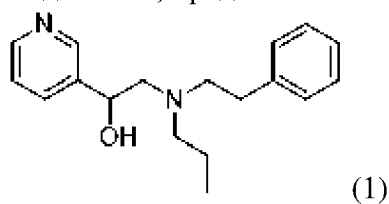
R₁ представляет собой атом водорода, гидроксильную группу или низшую C₁₋₆ алкокси группу;

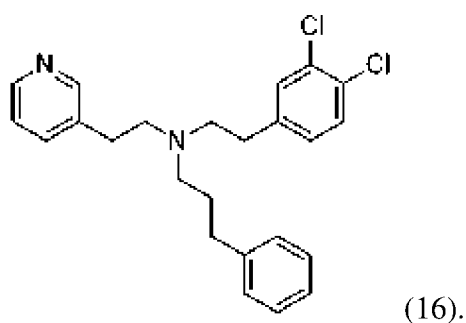
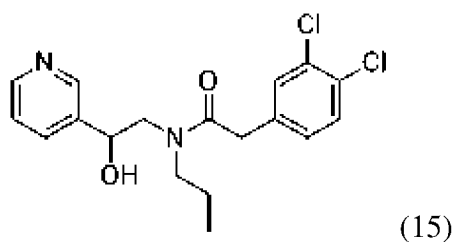
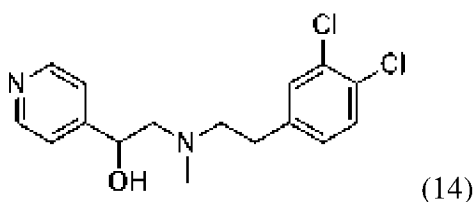
R₂ представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую C₁₋₆ алкильную группу с прямой или разветвленной цепью;

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром, гидроксильную группу, трифторметильную группу, 3,4-ди-Cl, 2,4-ди-Cl или низшую C₁₋₆ алкоксигруппу, и где фенильное кольцо, содержащее каждый X, необязательно конденсировано;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

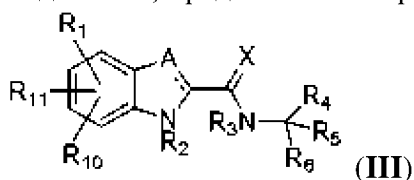
19. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулами (1), (2), (3), (13), (14), (15) или (16):





20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что n равно 2, R_1 представляет собой гидроксильную группу, R_2 представляет собой метильную, этильную, n -пропильную, изопропильную, n -бутильную или изобутильную группу и X представляет собой атом водорода или фенил, дизамещенный двумя атомами хлора в положениях 3 и 4 или в положениях 2 и 4.

21. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (III)



где пунктирная линия (---) означает необязательную связь;

X представляет собой O или S ;

A представляет собой $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)\text{алкил})=$, $-C(\text{галоген})=$ или $-N=$, где пунктирная линия (---) означает связь, или A представляет собой метилен или $-CH((C_1-C_4)\text{алкил})-$, где пунктирная линия (---) не обозначает связь;

R_1 , R_{10} или R_{11} , каждый независимо представляет собой H , галоген, циано, 4-, 6- или 7-нитро, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, фторметил, дифторметил или трифторметил;

R_2 представляет собой H ;

R_3 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R_4 представляет собой H , метил, этил, n -пропил, гидроксид (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси (C_1-C_3) алкил, фенил (C_1-C_4) алкил, фенилгидроксид (C_1-C_4) алкил, (фенил) $((C_1-C_4)$ алкокси) (C_1-C_4) алкил, тиен-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил или фур-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, где

кольца R_4 являются моно-, ди- или тризамещенными независимо на углероде Н, галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, трифторметилом, гидроксигруппой, амино, циано или 4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-илом; или

R_4 представляет собой пирид-2-, -3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, тиазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, имидазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиррол-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, оксазол-2-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиразол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изоксазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, изотиазол-3-, -4- или -5-ил (C_1-C_4) алкил, пиридазин-3- или -4-ил (C_1-C_4) алкил, пиримидин-2-, -4-, -5- или -6-ил (C_1-C_4) алкил, пиразин-2- или -3-ил (C_1-C_4) алкил, 1,3,5-триазин-2-ил (C_1-C_4) алкил или индол-2- (C_1-C_4) алкил, где предшествующие R_4 гетероциклы являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, трифторметилом, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, амино, гидроксигруппой или циано, и заместители связаны с углеродом; или

R_4 представляет собой R_{15} -карбонил-оксиметил, где R_{15} представляет собой фенил, тиазолил, имидазолил, 1Н-индолил, фурил, пирролил, оксазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или 1,3,5-триазинил и, где предшествующие кольца R_{15} являются необязательно моно- или дизамещенными независимо галогеном, амино, гидроксигруппой, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси или трифторметилом, и моно- или дизаместители связаны с углеродом;

R_5 представляет собой Н, метил, этил, н-пропил, гидроксиметил или гидроксипропил;

R_6 представляет собой карбокси, (C_1-C_8) алкоксикарбонил, бензилоксикарбонил, $C(O)NR_8R_9$ или $C(O)R_{12}$, где

R_8 представляет собой Н, (C_1-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил, цикло (C_3-C_6) алкил (C_1-C_5) алкил, гидроксигруппа или (C_1-C_8) алкокси; и

R_9 представляет собой Н, цикло (C_3-C_8) алкил, цикло (C_3-C_8) алкил (C_1-C_5) алкил, цикло (C_4-C_7) алкенил, цикло (C_3-C_7) алкил (C_1-C_5) алкокси, цикло (C_3-C_7) алкилокси, гидроксигруппа, метилен-перфторированный (C_1-C_8) алкил, фенил или гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пиридил, фурил, пирролил, пирролидинил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, изоксазолил, изотиазолил, пиранил, пиридинил, пиперидинил, морфолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиперазинил, 1,3,5-триазинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, тioxроманил или тетрагидробензотиазолил, где гетероциклические кольца связаны углерод-азотной связью; или

R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси, где (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси является необязательно монозамещенным цикло (C_4-C_7) алкен-1-илом, фенилом, тиенилом, пиридилом, фурилом, пирролилом, пирролидинином, оксазолилом, тиазолилом, имидазолилом, пиразолилом, пиразолинином, пиразолидинином, изоксазолилом, изотиазолилом, пиранилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, 1-оксотиморфолинилом, 1,1-диоксотиморфолинилом, пиридазинилом, пиримидинилом, пиразинилом, пиперазинилом, 1,3,5-триазинилом или индолилом и, где (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_8) алкокси являются необязательно дополнительно

независимо моно- или дизамещенными галогеном, гидроксидом, (C_1-C_5) алкокси, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламином, циано, карбокси или (C_1-C_4) алкоксикарбонилем; и

где кольца R_9 являются необязательно моно- или дизамещенными независимо на углероде галогеном, (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси, гидроксидом, гидроксидом (C_1-C_4) алкилом, амино (C_1-C_4) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкилом, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином, циано, карбокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонилем, карбамоилом, формилом или трифторметилом и кольца R_9 могут быть необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом или галогеном;

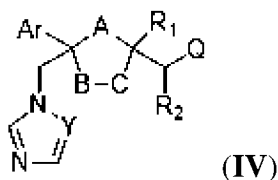
необязательно при условии, что не включен кватернизованный азот в какой-либо гетероцикл R_9 ;

R_{12} представляет собой морфолино, тиоморфолино, 1-оксотоморфолино, 1,1-диоксотоморфолино, тиазолидин-3-ил, 1-оксотиазолидин-3-ил, 1,1-диоксотиазолидин-3-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, азетидин-1-ил, 1,2-оксазинан-2-ил, пиразолидин-1-ил, изоксазолидин-2-ил, изотиазолидин-2-ил, 1,2-оксазетидин-2-ил, оксазолидин-3-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2-ил, 1,3-дигидроизоиндол-2-ил, 3,4-дигидро-2H-хинол-1-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]-тиазин-4-ил, 3,4-дигидро-2H-хиноксалин-1-ил, 3,4-дигидро-бензо[c][1,2]оксазин-1-ил, 1,4-дигидро-бензо[d][1,2]оксазин-3-ил, 3,4-дигидро-бензо[e][1,2]-оксазин-2-ил, 3H-бензо[d]изоксазол-2-ил, 3H-бензо[c]изоксазол-1-ил или азепан-1-ил,

где кольца R_{12} являются необязательно моно-, ди- или тризамещенными независимо галогеном, (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_5) алкокси, гидроксидом, амино, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкиламином, формилом, карбокси, карбамоилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоилом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_5) алкоксикарбонилем, бензилоксикарбонилем, (C_1-C_5) алкоксикарбонил (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкоксикарбониламином, карбокси (C_1-C_5) алкилом, карбамоил (C_1-C_5) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_5) алкилкарбамоил (C_1-C_5) алкилом, гидроксидом (C_1-C_5) алкилом, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкилом, амино (C_1-C_4) алкилом, моно-N- или ди-N, N- (C_1-C_4) алкиламином (C_1-C_4) алкилом, оксо, гидроксимином или (C_1-C_6) алкоксимином и, где не более двух заместителей выбраны из оксо, гидроксилмином или (C_1-C_6) алкоксимином, и оксо, гидроксилмином или (C_1-C_6) алкоксимином находятся на неароматическом углероде; и

кольца R_{12} необязательно дополнительно моно- или дизамещены независимо (C_1-C_5) алкилом или галогеном.

22. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (IV)

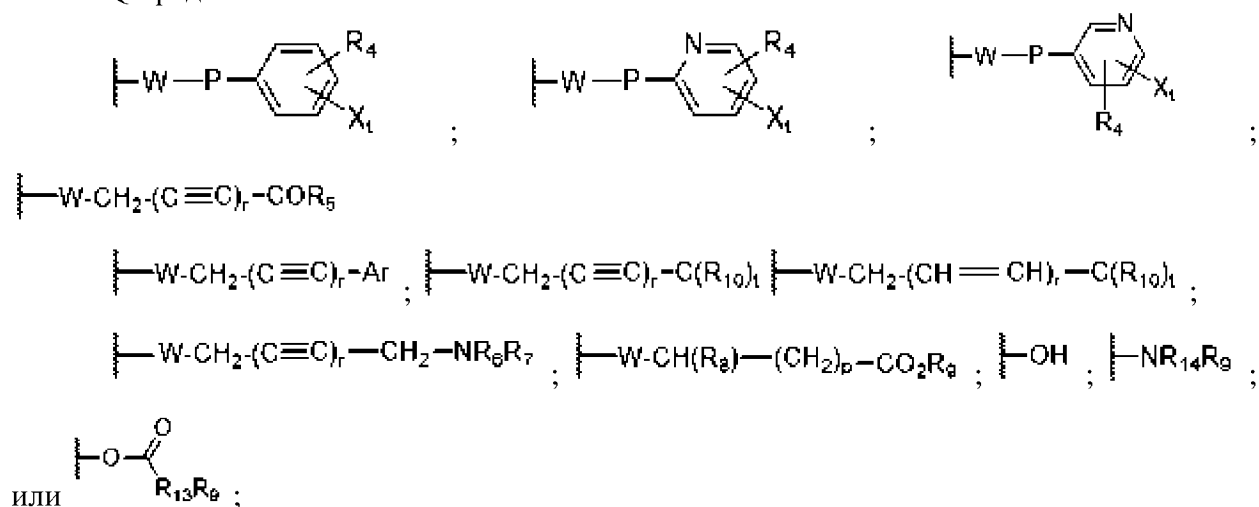


где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

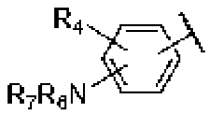
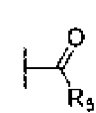
Y представляет собой CH или N;

любой один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой CH₂; или A представляет собой кислород, B представляет собой CH₂, а C представляет собой прямую связь;

Q представляет собой:



W представляют собой -NR₅-, -O- или -S(O)_n-;

X представляют собой -NO₂, -P-NR₆R₇, , , Ar, OR₃ или галоген;

P представляют собой прямую связь, -CHR₁₁- или -CHR₁₁CHR₁₂-;

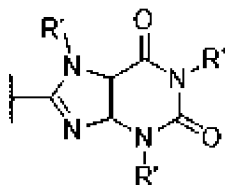
R₁, R₈, R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R₂, R₄, R₁₁, R₁₂ и R₁₄ представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R₃ и R₁₃ независимо представляют собой водород, низший алкил, (C₂-C₈) пергалогеналканоил или (C₂-C₈) алканоил;

R₆ и R₇ независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, (C₂-C₈)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R₆ и R₇ вместе с атомом азота в NR₆ R₇ формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные

гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой (C₁ -C₈)алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламинокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенным одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, (C₂ -C₈)алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1H,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R₅ представляют собой низший алкил, низший алкокси, amino, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, (C₂ -C₈)алканоила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

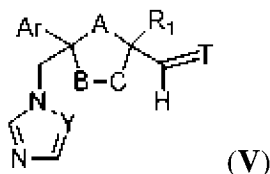
n равно 0, 1 или 2;

r равно 1 или 2; и

t равно 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

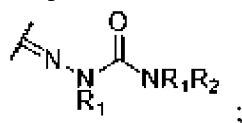
23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (V)



где Y и Ag соответствуют определениям для формулы (IV);

один из A, B или C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B или C представляют собой -CH₂ -;

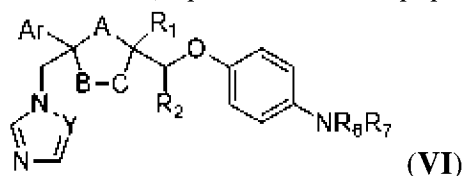
T представляет собой =O, =NOR₁, =NNR₁ R₂ или



где R₁ представляет собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами; и

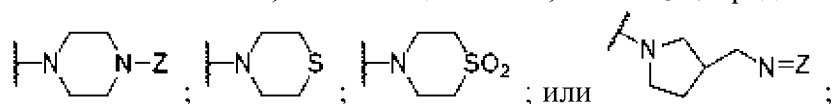
R_2 представляет собой водород, гидроксильную группу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (VI)



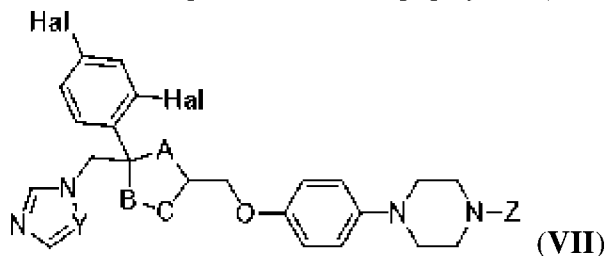
где Y, Ar, R_1 , R_2 , R_6 и R_7 соответствуют определениям для формулы (IV), и любой один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой CH_2 или A представляет собой кислород, B представляет собой CH_2 , а C представляет собой прямую связь.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что NR_6R_7 представляет собой:



где Z представляет собой водород, $(C_1 - C_8)$ алканоил, низший алкил, $(C_1 - C_8)$ пергалогеналканоил или фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом.

26. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (VII)

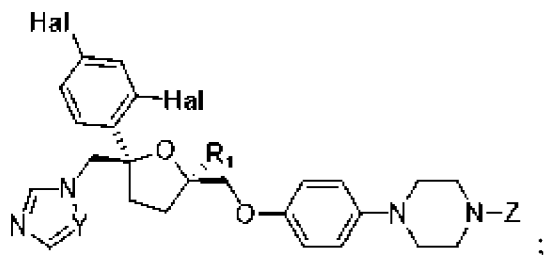


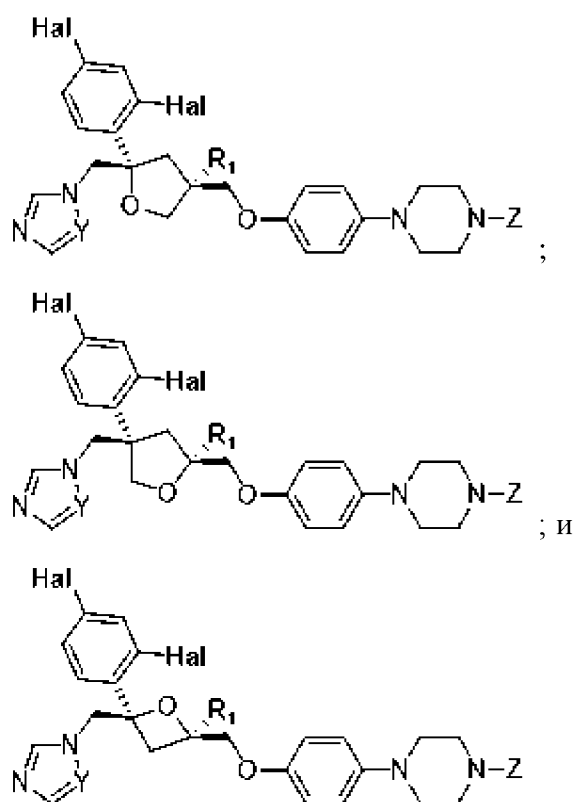
где один из A, B и C представляет собой кислород, а оставшиеся два из A, B и C представляют собой $-CH_2-$ или два из A, B и C представляют собой $-CH_2-$;

каждый Hal независимо представляет собой Cl или F; и

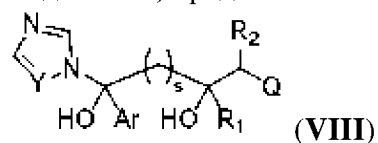
Z представляет собой низший алкил, $(C_2 - C_8)$ алканоил или фенил, замещенный 2-низший алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-илом.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 выбран из:



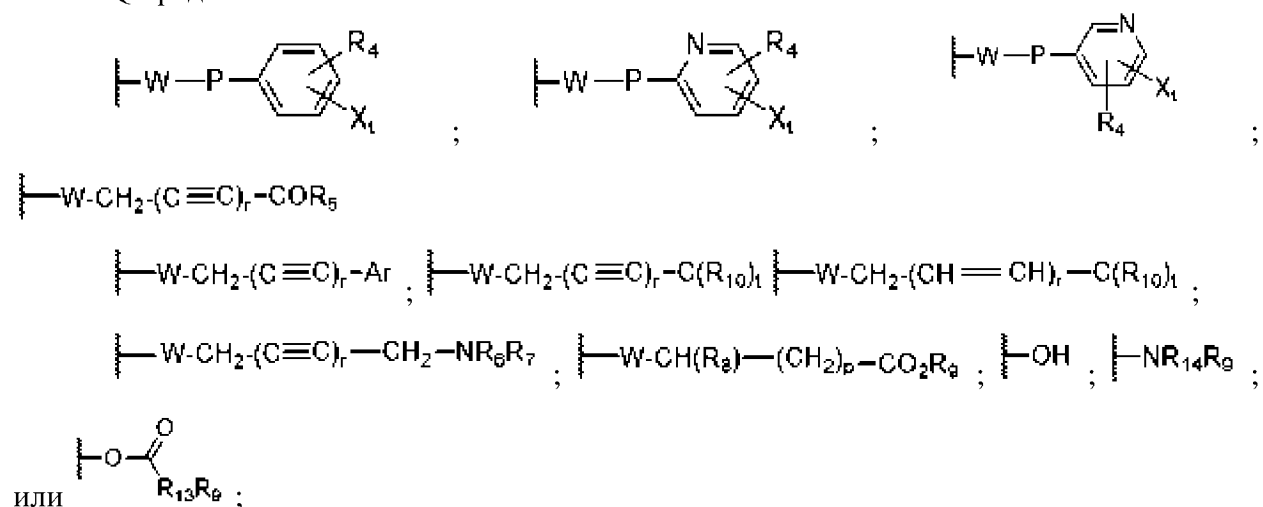


28. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (VIII)

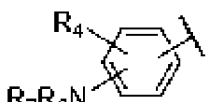


где Ar представляет собой тиенил, пиридил, бифенил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, нитро, циано, низшего алкила, низшего алкокси или пергалоген(низшего)алкила;

Q представляет собой:



W представляют собой -NR₅-, -O- или -S(O)_n-;

X представляют собой $-\text{NO}_2$, $-\text{P}-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{R}_7\text{R}_8\text{N}$ , , Ar, OR_3 или галоген;

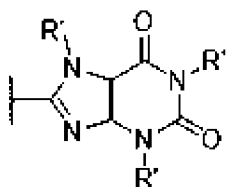
P представляют собой прямую связь, $-\text{CHR}_{11}-$ или $-\text{CHR}_{11}\text{CHR}_{12}-$;

R_8 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_4 , R_{11} , R_{12} и R_{14} представляют собой водород, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами;

R_3 и R_{13} независимо представляют собой водород, низший алкил, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ пергалогеналканоил или $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоил;

R_6 и R_7 независимо представляют собой водород, низший алкил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген(низшего)алкила, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппами, низшего алкокси или 2-(низший)алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила, или R_6 и R_7 вместе с атомом азота в NR_6R_7 формируют незамещенные или замещенные 5- или 6-членные гетероциклические кольцевые системы, содержащие углерод и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем гетероциклические заместители представляют собой $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ алканоил, низший алкил, низший алкоксикарбонил, аминокарбонил, N-низший алкиламиникарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминокарбонил, аминотиокарбонил, N-низший алкиламинотиокарбонил, N, N-ди(низший алкил)аминотиокарбонил, низший алкилсульфонил, фенил-замещенный низший алкилсульфонил, N-низший алкиламино, N, N-ди(низший алкил)амино, 1,3-имидазол-1-ил, 2-низший алкилсульфонил-1,3-имидазол-1-ил, 2-пиридинил, 2-тиазолил, 2-низший алкилом-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил, 1-низший алкилбензимидазол-2-ил, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалогена низшего алкила, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила, низшего алкила, низшего алкила, замещенного одной или более гидроксигруппой, низшего алкокси, 1Н,2,4-триазол-1-ила, 2-низшего алкил-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ила или заместителем, представленным формулой:



R_5 представляют собой низший алкил, низший алкокси, амина, N, N-динизший алкиламино, фенил или фенил, замещенный одним или более из галогена, пергалоген низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ алканоила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

n равно 0, 1 или 2;

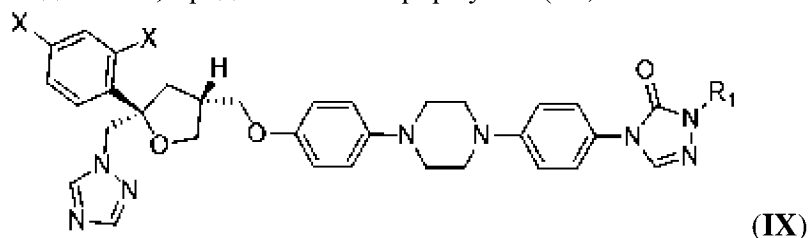
r равно 1 или 2; и

t равно 0, 1, 2 или 3;

R₁ представляет собой водород, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидрокси группами; и

R₂ представляет собой водород, гидрокси, низший алкил или низший алкил, замещенный одной или более гидроксигруппами.

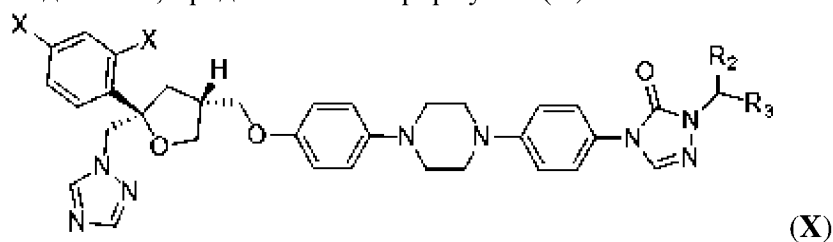
29. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (IX)



где каждый X независимо представляет собой F или Cl;

R₁ представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью (от C₃ до C₈), необязательно замещенную одним или двумя гидроксильными фрагментами или одной или двумя группами, конвертируемыми *in vivo* в гидроксильные фрагменты; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (X)

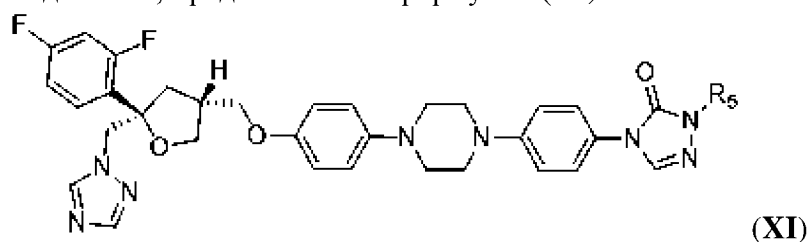


где каждый X независимо представляет собой F или Cl; и

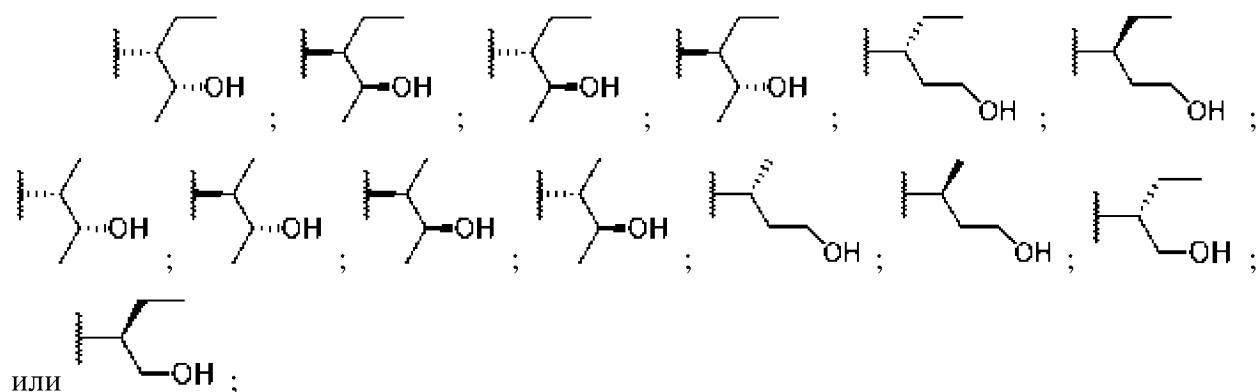
R₂ представляет собой H или (C₁ -C₃)алкил, и R₃ представляет собой (C₁ -C₃)алкил, необязательно замещенный одним гидроксильным фрагментом или группой, превращаемой *in vivo* в гидроксигруппу;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XI)

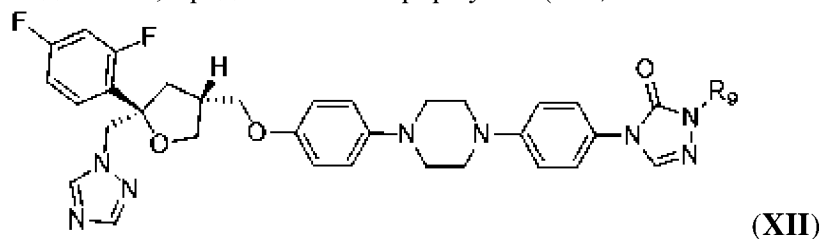


где R₅ представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XII)

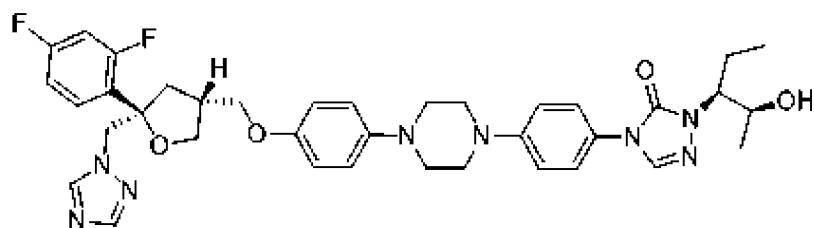


где R_9 представляет собой $-H(C_2H_5)CH(R_6)CH_3$ или $-H(CH_3)CH(R_6)CH_3$;

R_6 представляет собой OH или группу, конвертируемую *in vivo* в OH;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

33. Способ по п. 29, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой:

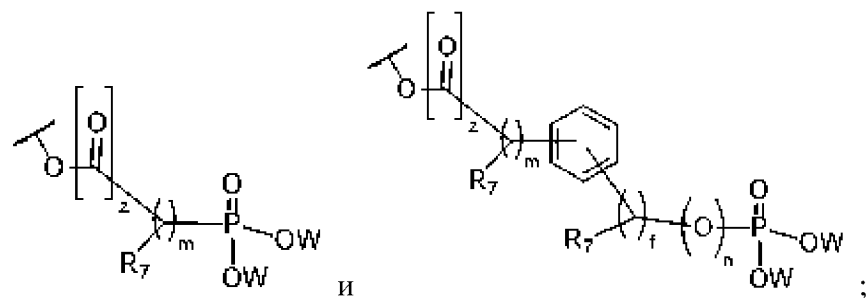


или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

34. Способ по любому из пп. 29-33, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой сложный эфир указанного соединения.

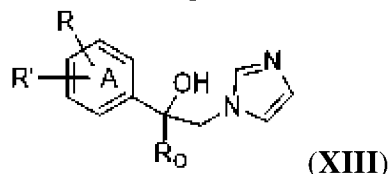
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что сложный эфир представляет собой сложный эфир фосфорной кислоты.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что сложный эфир фосфорной кислоты выбран из



где z равно 0 или 1, R_7 представляет собой ($C_1 - C_6$) алкильную группу с прямой или разветвленной цепью или H, f и n независимо представляют собой целое число от 0 до 6, m равно нулю или 1, и W представляет собой H, CH_2 или Ar и Ar представляет собой фенил, фенил, замещенный галогеном, нитро, циано или тригалогенметилом.

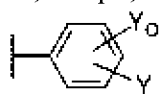
37. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XIII)



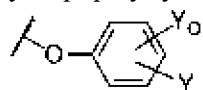
где R_O представляет собой алкил с 2-6 атомами углерода, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, циклоалкил-алкил, в котором циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода и алкильную часть с 1-3 атомами углерода, циклоалкил и циклоалкил-алкил являются необязательно замещенными в кольце одной или двумя алкильными группами, содержащими от 1 до 3 атомов углерода;

R представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода или нитро;

R' представляет собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода, алкокси с 1-4 атомами углерода, алкилтио с 1-4 атомами углерода, $-CF_3$ в положении 3 кольца A, нитро, $-CN$, $-COOR''$, необязательно замещенную фенильную группу формулы:



или необязательно замещенную феноксигруппу в 4-м положении кольца A, имеющую формулу:



R'' представляет собой водород, алкил с 1-4 атомами углерода или катион, предпочтительно сельскохозяйственно приемлемый катион, или R и R' вместе представляют собой алкилендиокси с 1 или 2 атомами углерода, замещенными на соседние атомы углерода фенильного кольца A; и

Y_O и Y независимо представляют собой водород, фтор, хлор, бром, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси с 1-4 атомами углерода;

38. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой α -[арил(алкилен) $_m$]- α -[$CR_1R_2-(CHR_3)_n-R_4$]1H-1,2,4-триазол-1-этанол или α -[арил(алкилен) $_m$]- α -[$CR_1R_2-(CHR_3)_n-R_4$]1H-имидазол-1-этанол, или их фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, где:

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил, незамещенный или замещенный галогеном, C_{1-5} - алкокси, фенил- C_{1-3} алкокси, фенокси, C_{1-5} алкилтио, фенил- C_{1-3} алкилтио или фенилтио, при этом необязательные фенильные группы могут быть замещены C_{1-5} алкилом,

галогеном, галогензамещенным C_{1-5} алкилом, C_{1-5} алкокси или галогензамещенным C_{1-5} алкокси; или

представляет собой C_{2-5} алкенил или C_{2-5} алкинил, незамещенный или замещенный галогеном; или

представляет собой циклоалкил, незамещенный или замещенный C_{1-5} алкилом; или

представляет собой фенил, незамещенный или замещенный заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и C_{1-5} алкила;

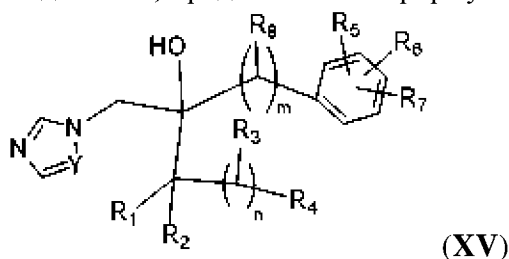
R_2 и R_3 , независимо, представляют собой H или имеют значение R_1 , в результате чего R_1 и R_2 могут быть связаны вместе с образованием C_{3-7} циклоалкильной группы;

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2; и

R_4 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, незамещенный или замещенный C_{1-5} алкилом.

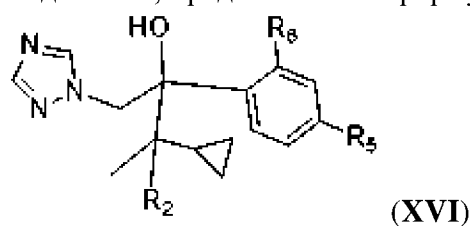
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XV)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , m и n имеют значения, указанные в п. 35, R_8 представляет собой H или C_{1-5} алкил, а Y представляет собой CH или N;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVI)

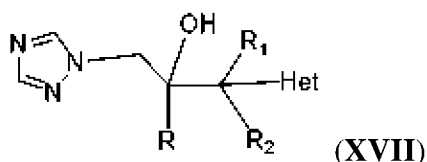


где R_2 представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил; и

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой водород или атом галогена, такой как хлор;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

41. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVII)



где R представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена и CF₃;

R₁ представляет собой C₁ -C₄ алкил;

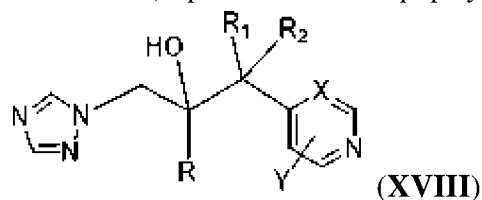
R² представляет собой H или C₁ -C₄ алкил; и

«Het», который присоединен к соседнему атому углерода кольцевым атомом углерода, выбран из пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила.

«Het» может быть необязательно замещен C₁ -C₄ алкилом, C₁ -C₄ алкокси, галогеном, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁ -C₄ алканоилом) или -NHCO₂ (C₁ -C₄ алкилом);

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

42. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XVIII)



где R представляет собой необязательно замещенный фенил;

R₁ представляет собой необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил;

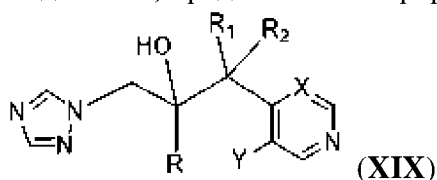
R² представляет собой H или необязательно замещенный алкил, такой как необязательно замещенный низший алкил;

X представляет собой CH или N; и

Y представляет собой галоген, такой как F или Cl;

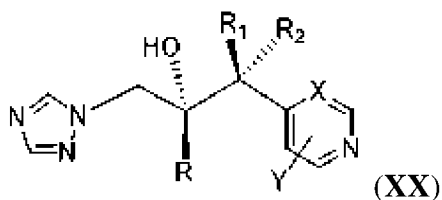
или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XIX)



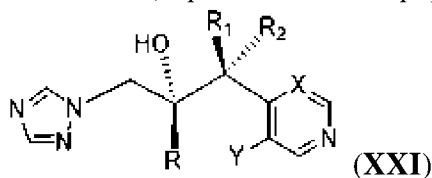
где R, R₁, R₂, X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XX)



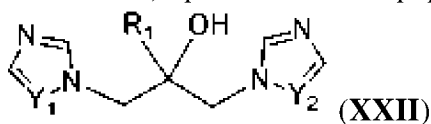
где R, R₁, R₂, X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

45. Способ по п. 42, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXI)



где R, R₁, R₂, X, и Y соответствуют определениям для формулы (XVIII).

46. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXII)

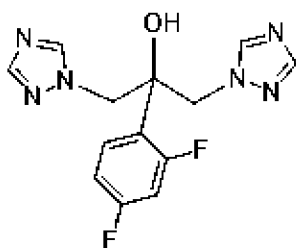
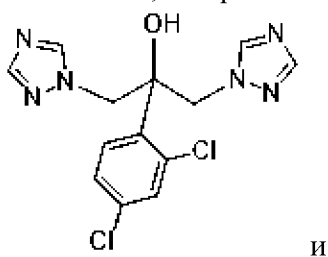


где R₁ представляет собой обязательно замещенную алкильную, циклоалкильную, арильную или арилалкильную группу; и

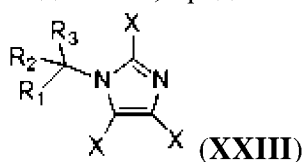
Y₁ и Y₂ каждый независимо представляет собой =CH- или =N-;

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

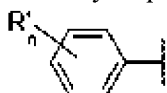
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, выбранное из:



48. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIII)



где каждый из R_1, R_2 , и R_3 независимо представляет собой арильную группу, представленную формулой:

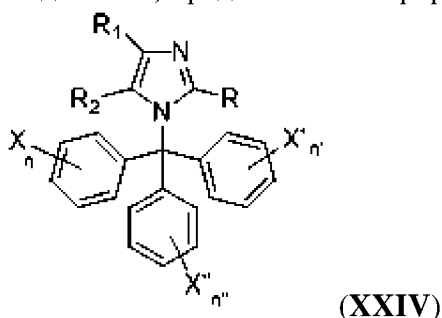


n является целым числом от 0 до 5, и каждый R' независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил; и

каждый X независимо выбран из водорода, необязательно замещенного алкила или необязательно замещенного арила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIV)

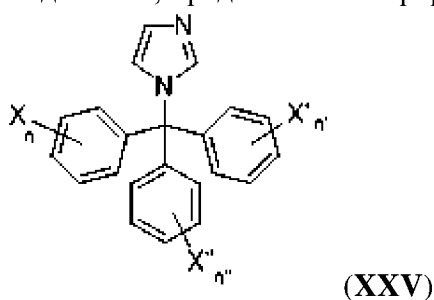


где каждый из R , R_1 , и R_2 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил;

каждый из X , X' и X'' независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный арил; и

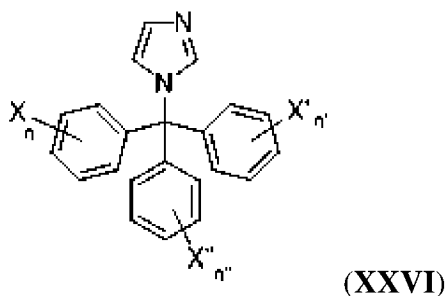
каждое из n , n' , и n'' независимо является целым числом от 1 до 5.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXV)



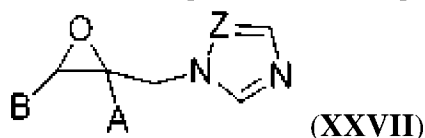
где X , X' , X'' , n , n' и n'' имеют значения, определенные для формулы (XXIV).

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVI)



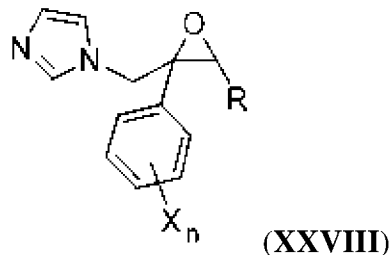
где X, X', X'', X''', n, n' и n'' имеют значения, определенные для формулы (XXIV).

52. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVII)



где A и B независимо выбраны из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного нафтила, необязательно замещенного бифенила и необязательно замещенного фенила, и Z представляет собой CH или N.

53. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXVIII)

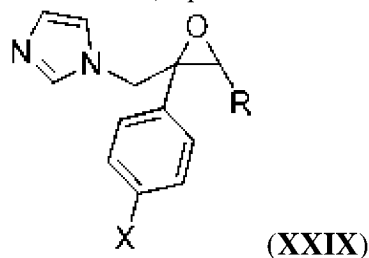


где R представляет собой необязательно замещенный арил, такой как фенил, пиридил, тетрагидропиридил, норборнил, C₃-C₁₂ циклоалкил или C₅-C₈ циклоалкенил, каждый из которых может быть незамещенным или замещенным от монозамещенного до тризамещенного галогеном, нитро, фенокси, алкилом, амином, алкокси, галогеналкокси или галогеналкилом;

каждый X независимо представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и

каждый n независимо является целым числом от 1 до 5.

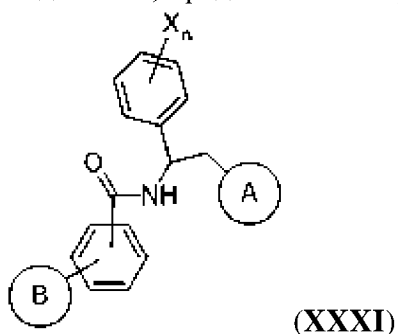
54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXIX)



где R и X соответствуют определениям для формулы (XXVIII).

55. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет

с собой соединение, представленное формулой (XXXI)

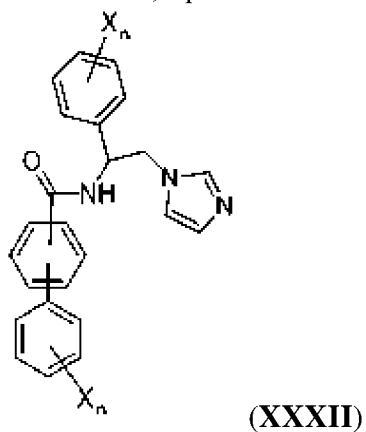


где каждое из колец A и B независимо необязательно замещено и необязательно конденсировано арилом, гетероарилом, циклоалкилом или гетероциклоалкилом;

каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил; и

n является целым числом от 1 до 5.

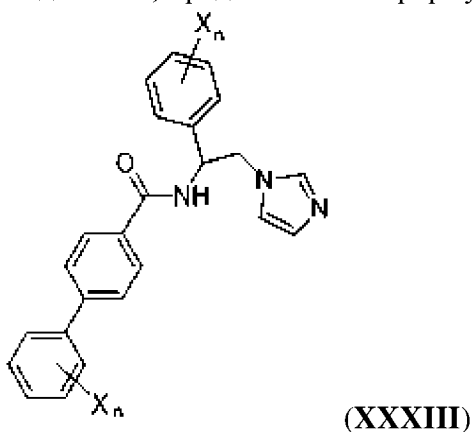
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXII)



где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил; и

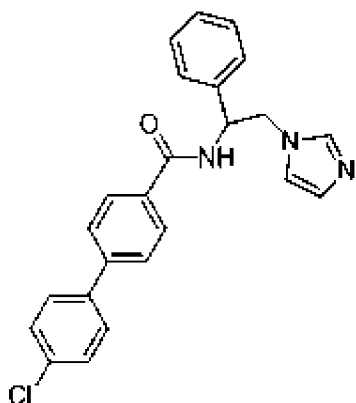
каждый n независимо является целым числом от 1 до 5.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIII)

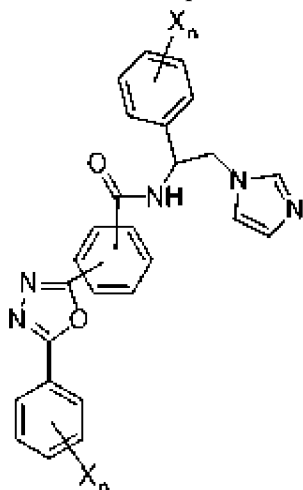


где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXII).

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой:



59. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIV)

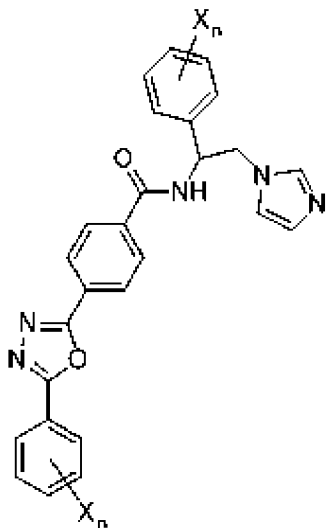


(XXXIV)

где каждый X независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный алкил; и

каждый n независимо является целым числом от 1 до 5.

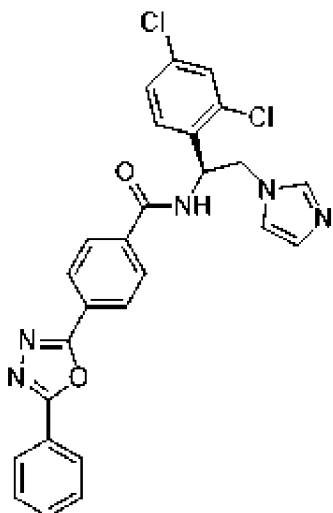
60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXV)



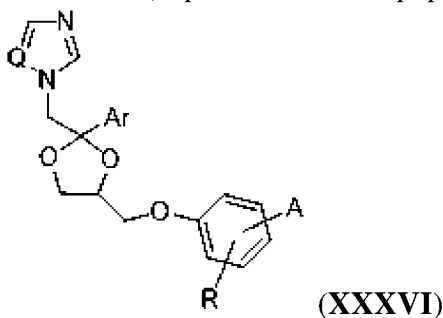
(XXXV)

где каждый X и n соответствуют определениям для формулы (XXXIV).

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой:



62. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXVI)



где Q выбран из группы, состоящей из CH и N;

Ar представляет собой optionally замещенную, optionally конденсированную арильную группу, такую как optionally конденсированная, optionally замещенная фенильная группа, например, фенильная группа, имеющая от 1 до 3 заместителей, например от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси;

A выбран из группы, состоящей из:

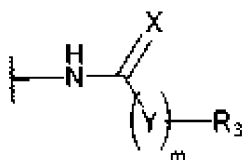
(a) изотиоцианатной группы $-N=C=S$;

(b) аминогруппы формулы



где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

(c) группы формулы

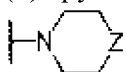


где X выбран из группы, состоящей из O и S, Y выбран из группы, состоящей из O и NH, m является целым числом 0 или 1, и R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, моно- и дигалоген-(низшего алкила), фенила и замещенного фенила, причем указанный замещенный фенил имеет от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси, необязательно при условии, что:

i) когда упомянутый X представляет собой S, тогда упомянутый Y представляет собой NH, а упомянутый m представляет собой 1; и

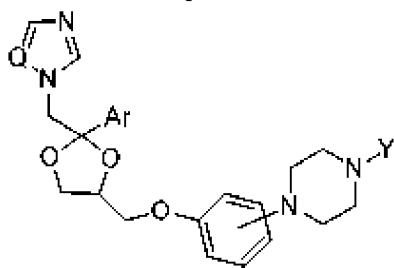
ii) когда указанный Y представляет собой O, а указанный m равен 1, тогда указанный R₃ не является водородом; и

(d) группы формулы



где Z выбран из группы, состоящей из прямой связи, CH₂, O и N-R₄, где R₄ выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, гидроксид (низшего алкила), (низшего алкилокси)-низшего алкила, низшего алканойла, низшего алкилсульфонил, фенилметилсульфонил, низшего алкилоксикарбонил, низшего алкилоксикарбонилметил, феноксикарбонил, аминокарбонил, моно- и ди(низшего алкила)аминокарбонил, аминокарбонилметил, (низшего алкила)аминокарбонилметил, (низшего алкила)аминотиоксометил, (низшего алкилтио)тиоксометил, фенила, фенилметил, бензоила и замещенного бензоила, указанный замещенный бензоил представляет собой бензоил, имеющий от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила и низшего алкилокси и R выбран из группы, состоящей из водорода и нитро, необязательно при условии, что когда указанный R представляет собой нитро, тогда указанный A представляет собой амина.

63. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXVII)



(XXXVII)

где Q выбран из группы, состоящей из N и CH;

Ar выбран из группы, состоящей из фенила, тиенила, галогентенила и замещенного фенила, причем замещенный фенил имеет от 1 до 3 заместителей, каждый

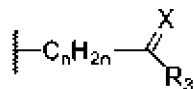
независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси и трифторметила; и

группа Y выбрана из группы, состоящей из:

группы формулы $-\text{SO}_2\text{R}_1$, где R_1 выбран из группы, состоящей из трифторметила и арила;

группы формулы $-\text{алк}-\text{R}_2$, в которой алк выбран из группы, состоящей из низшего алкилена и низшего алкенилена и R_2 выбран из группы, состоящей из циано, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила, 1-пиперидинила, арилокси и арила, при условии, что алк является отличным от метилена, когда R_2 представляет собой фенил;

группы формулы

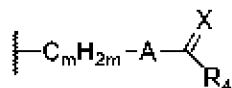


где n является целым числом от 0 до 6 включительно, X представляет собой O или S, и R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, моно-, ди- и тригалогеннизшего алкила, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, аминонизшего алкила, моно- и ди(низшего алкил)аминонизшего алкила, (1-пирролидинил)низшего алкила, (1-морфолинил)низшего алкила, (1-пиперидинил)низшего алкила, арила, арилнизшего алкила, арилнизшего алкенила и низшего алкилоксикарбонилнизшего алкилокси, необязательно при условии, что:

(i) указанный n отличается от 0 или 1, когда указанный R_3 представляет собой amino или низший алкиламино; и

(ii) указанный n отличается от 0, когда указанный R_3 представляет собой ди(низший алкил)амино или арил; и

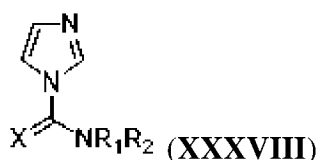
группы формулы



где m является целым числом от 1 до 6 включительно, A представляет собой O или NH, X представляет собой O или S и R_4 выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, низшего алкилокси, арила, арилокси, арилнизшего алкила, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, ариламино, моно- и ди(арилнизшего алкил)амино, 1-пирролидинила, 1-морфолинила и 1-пиперидинила;

где указанный арил выбран из группы, состоящей из фенила, замещенного фенила, тиенила, галогенила, низшего алкилтиенила и пиридинила, указанный замещенный фенил имеет от 1 до 3 заместителей, каждый независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкилокси, галогена, amino, моно- и ди(низшего алкил)амино, низшего алкилкарбониламино, нитро и трифторметила.

64. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное (XXXVIII)

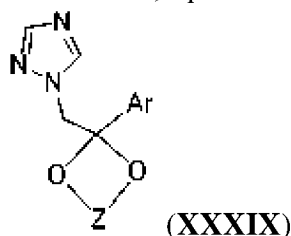


где X представляет собой кислород или серу, R_1 представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, и R_2 представляет собой необязательно замещенный фенил, фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил, при условии, что, когда R_1 представляет собой метил или фенил, R_2 представляет собой замещенный фенил или необязательно замещенный фенилалкил, фенилалкенил, феноксиалкил или фенилтиоалкил.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что X выбран из группы, состоящей из кислорода и серы, R_1 выбран из группы, состоящей из алкила с 1-10 атомами углерода, алкенила с 3 или 4 атомами углерода, алкинила с 3-5 атомами углерода, циклоалкила с 3-10 атомами углерода, необязательно замещенного фенила, фенилалкила формулы $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы $\text{PhO}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 2 до 5, и фенилтиоалкила формулы $\text{PhS}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила, и R_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенилалкила формулы $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 1 до 5, фенилалкенила с 9-11 атомами углерода, феноксиалкила формулы $\text{PhO}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 2 до 5, и фенилтиоалкила формулы $\text{PhS}(\text{CH}_2)_n$, где n равно от 2 до 5, где замещенное фенильное ядро имеет по меньшей мере один заместитель выбранный из группы, состоящей из галогена, алкокси с 1 или 2 атомами углерода, алкила с 1-4 атомами углерода, тригалогенметила, циано, метилтио, нитро и метилсульфонила.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой прохлораз.

67. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XXXIX)



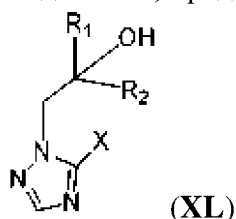
где Z представляет собой алкилен, выбранный из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{алкил})-$, где алкил имеет от 1 до около 10 атомов углерода; и

Ar представляет собой необязательно конденсированную, необязательно

замещенную арильную группу, такую как необязательно конденсированный, необязательно замещенный фенил, тиенил, нафтил или флуоренил, например, фенил, тиенил, галогенил, нафтил и флуоренил, каждая из которых необязательно содержит один или более (например, от 1 до 3) заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего алкилокси, циано и нитро.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой пропиконазол.

69. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XL)

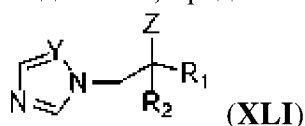


где R_1 и R_2 каждый независимо выбран из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного ароксиалкила, необязательно замещенного арила, и необязательно замещенного гетероарила; и

X представляет собой -SH, -SR₃, -SO-R₃, -SO₂-R₃ или -SO₃H, где R₃ представляет собой алкил, который необязательно замещен одним или более галогеновыми фрагментами (например, фтором и/или хлором), алкенил, который необязательно замещен одним или более галогеновыми фрагментами (например, фтором и/или хлором), необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный арил.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой протиоконазол или протиоконазол-дестио.

71. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLI)



где R_1 представляет собой -CH=CH-X, -C≡C-X или -CH₂-CH₂-X, где X представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил или необязательно замещенный арил, аралкил, арилокси алкил или гетероцикл;

R_2 представляет собой алкил, циклоалкил (например, циклопропил, цикlopентил или циклогексил) или необязательно замещенный арил;

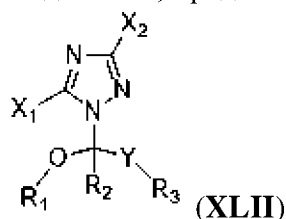
Z представляет собой Cl, CN или OR₃, где R₃ представляет собой водород, ацетил, алкил, алкенил или аралкил; и

Y представляет собой =N- или =CH-,

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой тебуконазол.

73. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLII)



где X_1 представляет собой водород или алкильную группу,

X_2 представляет собой водород или алкильную группу,

R_1 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

R_2 представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенную арильную или аралкильную группу,

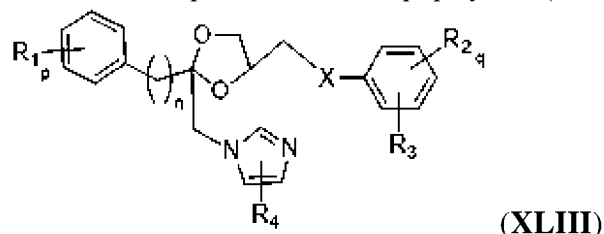
R_3 представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или необязательно замещенный арил или аралкильную группу, и

Y представляет собой кето-группу или функциональное кето-производное.

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой триадименол.

75. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой соединение, представленное формулой (XLIII)



где n равно 2 или 3;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1 или 2;

X представляет собой кислород или $S(O)_t$ где t равно 0, 1 или 2;

каждый R_1 независимо представляет собой галоген, низший алкил, низший алкокси или трифторметил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген или низший алкил;

R_3 представляет собой нитро или $-N(R_5)R_6$, где

R_5 представляет собой водород или низший алкил;

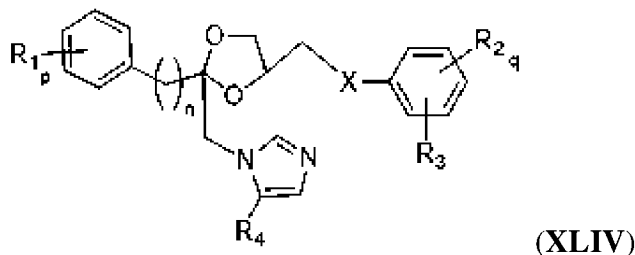
R_6 представляет собой водород, низший алкил, низший алкилсульфонил или $-C(Y)R_7$, где Y представляет собой кислород или серу и R_7 представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или $-N(R_8)R_9$, где R_8 представляет собой водород или

низший алкил и R_9 представляет собой водород, низший алкил или низший алкоксикарбонил; или

R_5 и R_6 вместе с N представляют собой пирролидино, пиперидино, морфолино, тиоморфолино или пиперазино, где пиперазино необязательно замещен в положении 4 на $-C(O)R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси или амино; и

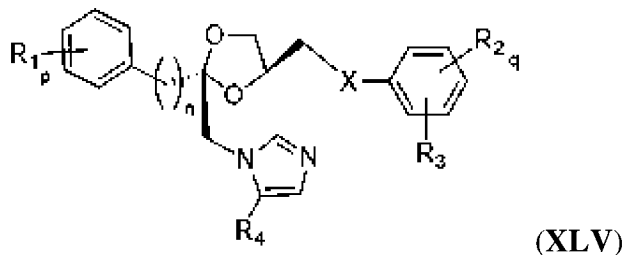
R_4 представляет собой водород или необязательно замещенный низший алкил; или его фармацевтически приемлемую соль, сложный или простой эфир.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что соединение, представленное формулой (XLIII), представляет собой соединение, представленное формулой (XLIV)



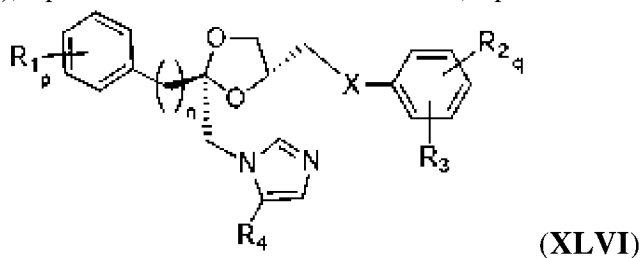
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, n, p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

77. Способ по п. 75, отличающийся тем, что соединение, представленное формулой (XLIII), представляет собой соединение, представленное формулой (XLV)



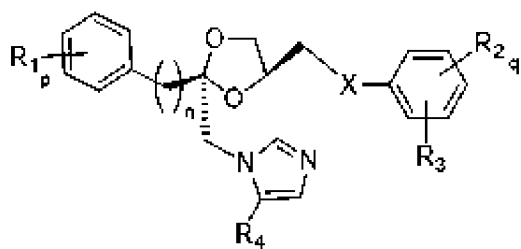
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, n, p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

78. Способ по п. 75, отличающийся тем, что соединение, представленное формулой (XLIII), представляет собой соединение, представленное формулой (XLVI)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, n, p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

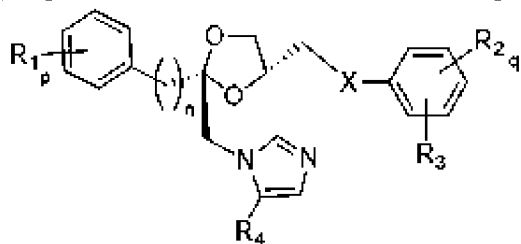
79. Способ по п. 75, отличающийся тем, что соединение, представленное формулой (XLIII), представляет собой соединение, представленное формулой (XLVII)



(XLVII)

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

80. Способ по п. 75, отличающийся тем, что соединение, представленное формулой (XLIII), представляет собой соединение, представленное формулой (XLVIII)



(XLVIII)

где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , n , p и q соответствуют определениям для формулы (XLIII).

81. Способ по п. 75, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой азаланстат.

82. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 выбран из группы, состоящей из LEK-935, CP-320626, итраконазола, позаконазола, ципроконазола, вориконазола, флуконазола, клотримазола, фентиконазола, эпоксиконазола, кетоконазола, равуконазола, изавуконазола, голотурина А, теасапонины, капсикозина, бетулафолиентриола, прохлораза, пропиконазола, протиоконазола, протиоконазола-дестио, тебуконазола, триадименола, азаланстата и их вариантов.

83. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP51A1 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с CYP51A1 и/или ингибирует каталитическую активность CYP51A1.

84. Способ по п. 13, отличающийся тем, что ингибитор CYP61A1 представляет собой молекулу интерферирующей РНК.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что молекула интерферирующей РНК представляет собой короткую интерферирующую РНК, микро РНК или короткую шпилечную РНК.

86. Способ по любому из пп. 1-5 и 8-85, отличающийся тем, что нервно-мышечное расстройство представляет собой боковой амиотрофический склероз, и после введения пациенту ингибитора CYP51A1 у пациента проявляется один или более, или все из следующих ответов:

- (i) улучшение состояния по оценке с использованием функциональной шкалы оценки бокового амиотрофического склероза или пересмотренной версии ALSFRS;
- (ii) увеличение медленной жизненной емкости;
- (iii) уменьшение декрементных ответов, проявляемых пациентом при повторной стимуляции нервов;

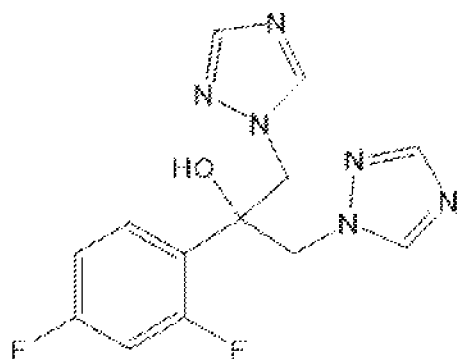
- (iv) улучшение мышечной силы;
- (v) улучшение качества жизни;
- (vi) уменьшение частоты и/или тяжести мышечных судорог; и/или
- (vii) уменьшение агрегации TDP-43.

87. Набор, содержащий ингибитор CYP51A1 и инструкцию по применению, причем в инструкции по применению указано, что пользователь набора должен ввести ингибитор CYP51A1 пациенту в соответствии со способом по любому из пп. 1-5 и 8-85.

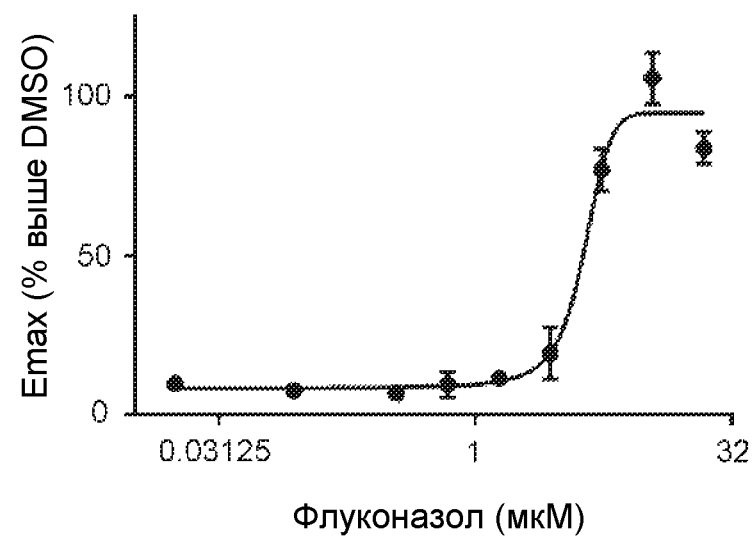
По доверенности

ФИГ. 1А

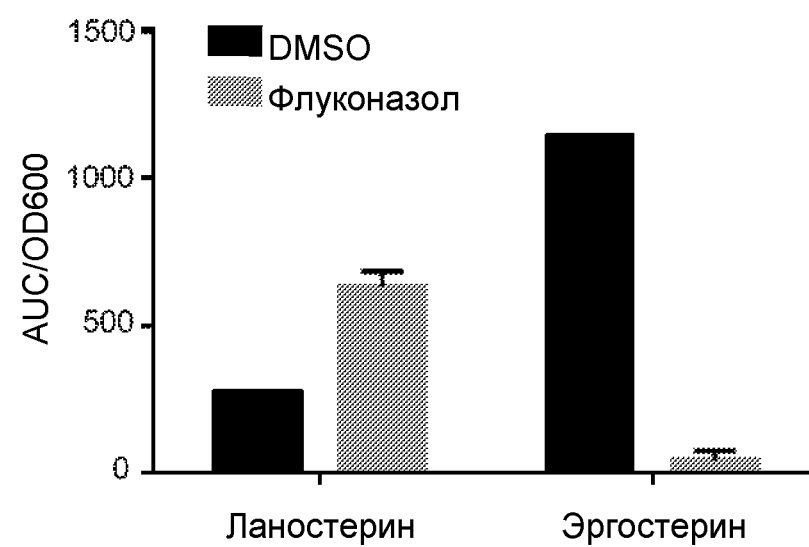
Флуконазол



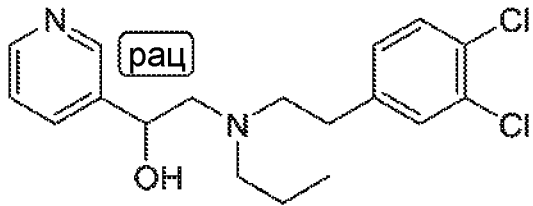
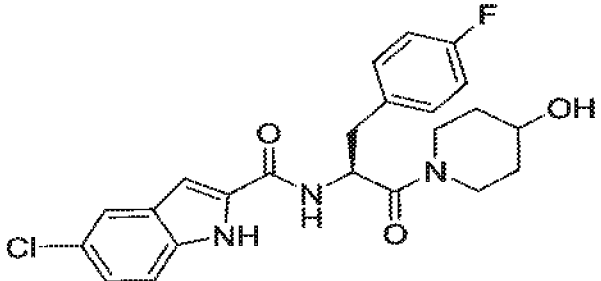
ФИГ. 1В



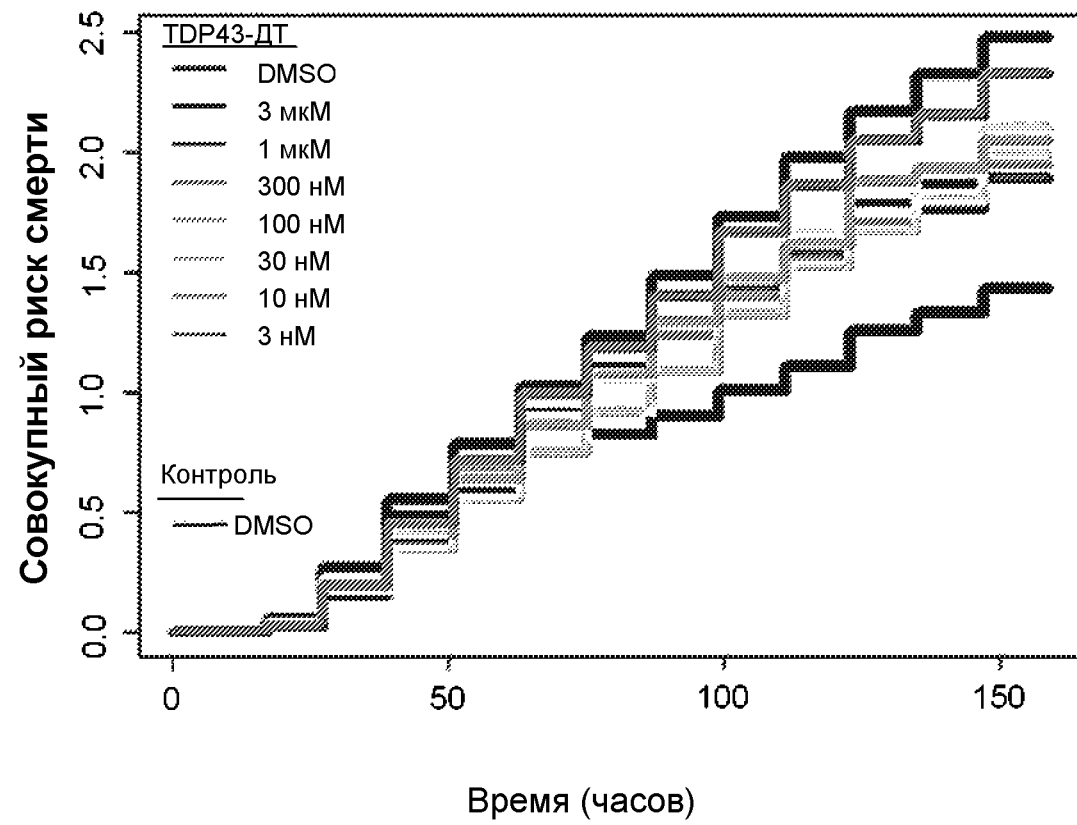
ФИГ. 1С



ФИГ. 2

ИД лит. источника	Структура
LK-935	
CP-320626	

ФИГ. 3А

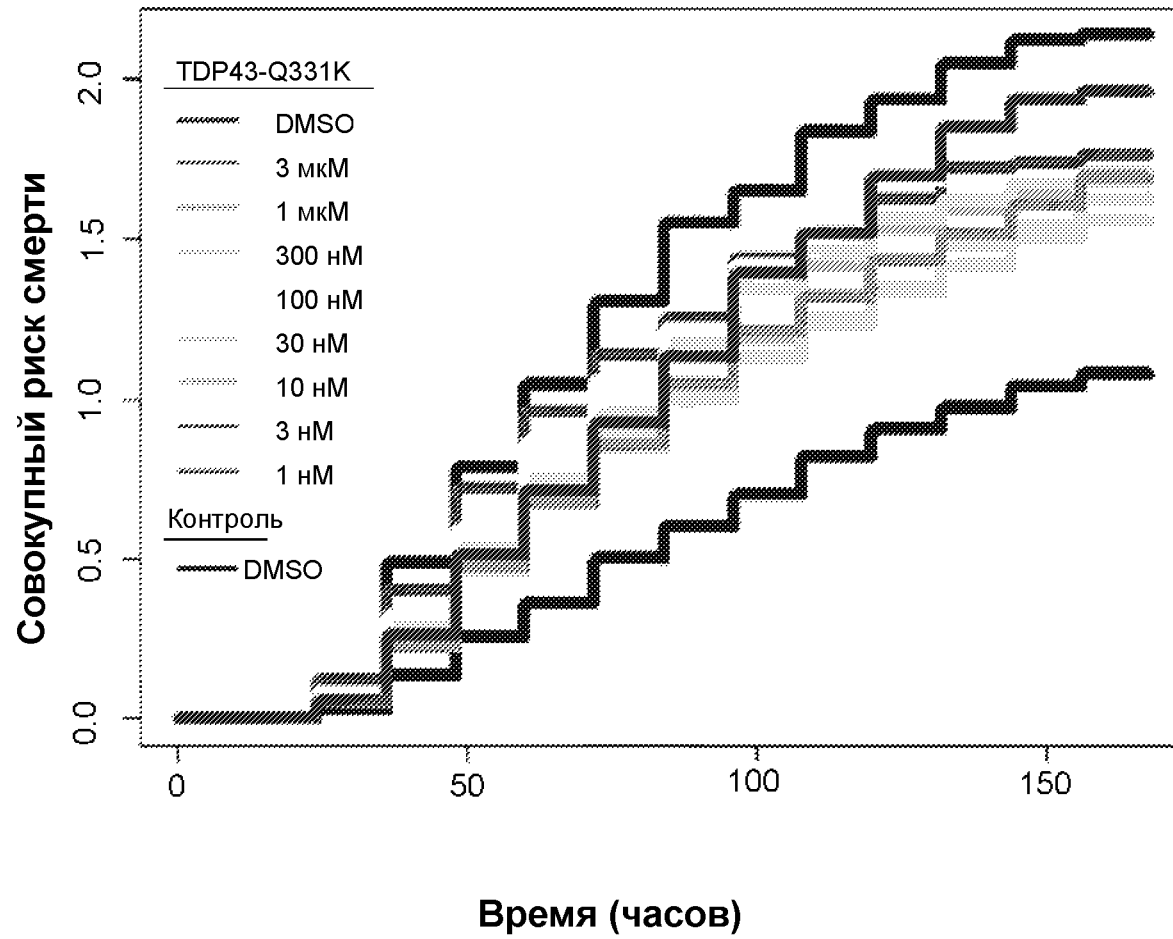


ФИГ. 3В

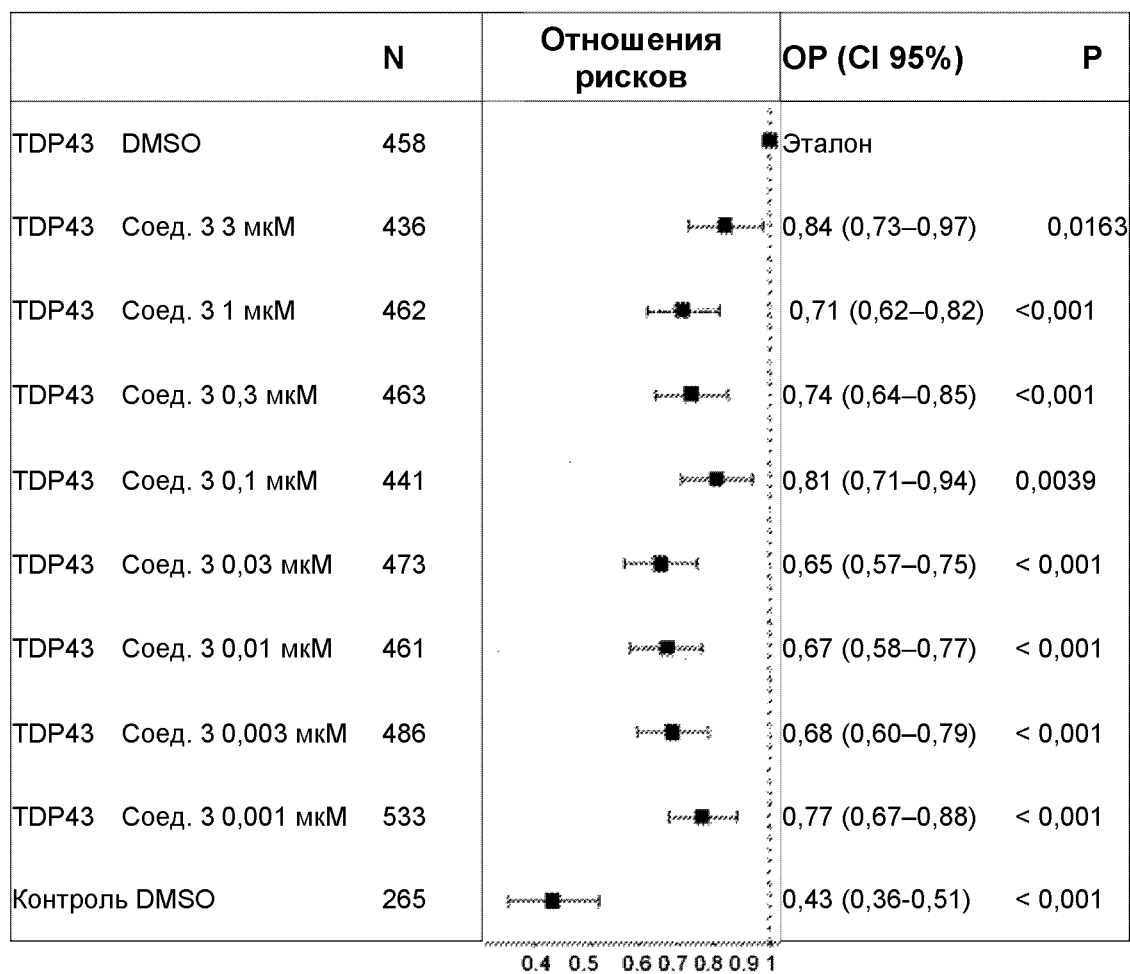
	N	Отношения рисков	ОР (CI 95%)	P
TDP43 DMSO	594		Эталон	
TDP43 Соед. 3	531		0,83 (0,74, 0,94)	0,004305
TDP43 Соед. 3 1мкМ	664		0,81 (0,72, 0,91)	<0,001
TDP43 Соед. 3 0,3 мкМ	542		0,81 (0,72, 0,92)	< 0,001
TDP43 Соед. 3 0,1мкМ	496		0,75 (0,66, 0,86)	<0,001
TDP43 Соед. 3 0,03 мкМ	499		0,84 (0,74, 0,95)	0,006877
TDP43 Соед. 3 0,01 мкМ	510		0,83 (0,73, 0,94)	0,003250
TDP43 Соед. 3 0,003 мкМ	482		0,92 (0,81, 1,04)	0,186217
Контроль DMSO	524		0,61 (0,54, 0,70)	< 0,001

0.6 0.7 0.8 0.9 1

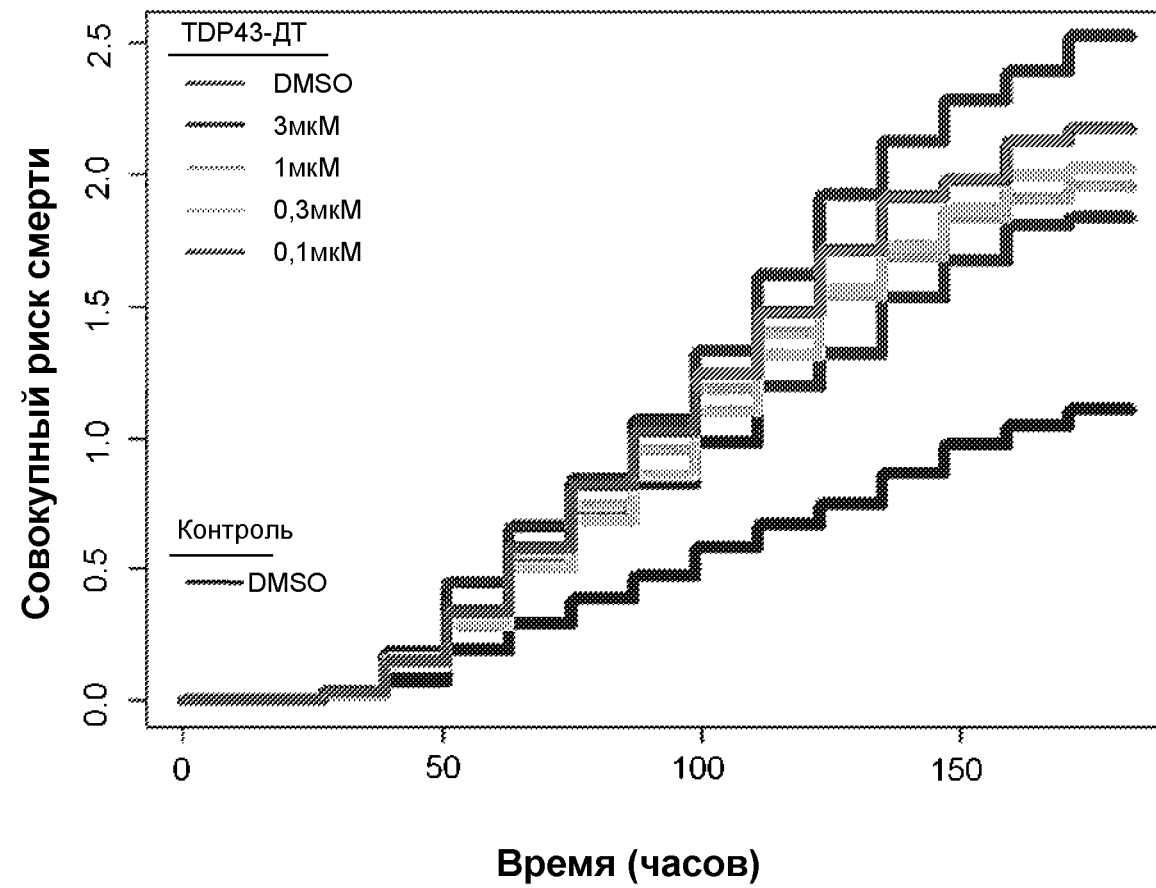
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

