

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190463** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.06.29

(22) Дата подачи заявки
2019.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/535* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/02 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ СО
СТАРЕНИЕМ НАРУШЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ CCR3-ИНГИБИТОРОВ**

(31) 62/737,017

(32) 2018.09.26

(33) US

(86) PCT/US2019/052995

(87) WO 2020/069008 2020.04.02

(71) Заявитель:
АЛКАХЕСТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Брайтуэйт Стивен П., Минами С.
Сакура, Николич Кароли, Ридж
Санкет В., Тейчерт Арнод Е. Дж. (US)

(74) Представитель:

Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Парамонова К.В.
(RU)

(57) Предложены способы облегчения нейродегенеративного заболевания с применением CCR3-модулирующих агентов. Предложенные способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества CCR3-модулирующего агента с сопутствующим улучшением познавательной функции, двигательной функции или другой функции, нарушенной вследствие нейродегенеративного заболевания. Когнитивные и двигательные заболевания, при которых когнитивная функция может быть улучшена способами по данному изобретению, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, глаукому, миотоническую дистрофию, сосудистую деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич.

A1

202190463

202190463

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

АССОЦИИРОВАННЫХ СО СТАРЕНИЕМ НАРУШЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ССР3-ИНГИБИТОРОВ

I. Перекрестная ссылка на родственные заявки

В соответствии с 35 U.S.C. § 119 (e), данная заявка испрашивает приоритет относительно даты подачи: предварительной заявки на патент США № 62/737017, поданной 26 сентября 2018 года, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

II. Введение

Нижеприведенная информация предлагается только в качестве общих положений и не предназначена для рассмотрения в качестве предшествующего уровня техники для данного изобретения.

Старение является важным фактором риска для многих заболеваний человека, включая когнитивные нарушения, рак, артрит, потерю зрения, остеопороз, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт. В дополнение к физиологической потере синапса в ходе естественного старения, потеря синапса является ранним патологическим явлением, общим для многих нейродегенеративных состояний, и наилучшим образом коррелирует с нейрональными и когнитивными нарушениями, ассоциированными с этими состояниями. Таким образом, старение остается единственным наиболее доминирующим фактором риска нейродегенеративных заболеваний, связанных с деменцией, таких как болезнь Альцгеймера (БА) (Bishop, N.A. et al., *Neural mechanisms of ageing and cognitive decline*. *Nature* 464(7288), 529-535 (2010); Heeden, T. et al., *Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience*. *Nat. Rev. Neurosci.* 5(2), 87-96 (2004); Mattson, M.P., et al., *Ageing and neuronal vulnerability*. *Nat. Rev. Neurosci.* 7(4), 278-294 (2006)). Старение влияет на все ткани и функции организма, включая центральную нервную систему, а снижение таких функций, как познание и двигательная активность, может серьезно повлиять на качество жизни.

Лечение когнитивных и двигательных нарушений, ассоциированных с нейродегенерацией, имеет ограниченный успех в предотвращении и устранении таких нарушений. Поэтому важно определить новые методы лечения для поддержания когнитивной целостности путем защиты от старения, борьбы с ним или устранения последствий старения. К сожалению, медикаментозное лечение когнитивных и двигательных нарушений сталкивается со значительными препятствиями. Например, считается, что для того, чтобы методы лечения с применением низкомолекулярных препаратов были эффективными при применении их по поводу снижения когнитивной функции и двигательной активности, такие препараты должны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Транспорт через ГЭБ является исключением, а не правилом, и 98% всех низкомолекулярных веществ не преодолевают его. (Pardridge, William M, *The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development*, *NeuroRx: The J. of the Am. Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2:3-14, 2005). В результате методы лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз (БАС), являются ограниченными; фактически, у пациентов с болезнью Альцгеймера один из самых высоких показателей неэффективности лечения при клиническом развитии любой нозологии (99,6% неэффективности за последние 20 лет). (*Id.*; and Burke, M., *Renewed focus on dementia checked by drug challenges*, *ChemistryWorld*, Jul. 3, 2014). Те ГЭБ-проходимые препараты, которые одобрены для лечения когнитивных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, например, донепезил, проявляют временные эффекты и не действуют у всех пациентов. (Banks, W.A., *Drug Delivery to the Brain in Alzheimer's Disease: Consideration of the Blood-brain Barrier*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 64(7):629-39 (2012); и Burke, M. *выше*). Точно так же леводопа, которая купирует симптомы болезни Паркинсона, такие как двигательный дефицит, и проникает через ГЭБ, в конечном итоге теряет свою

эффективность. Дополнительным препятствием для препаратов, которые проникают через ГЭБ, является то, что превращение соединений в более липофильные (что делает их более проникающими через ГЭБ) также часто приводит к повышению выведения из крови, что обуславливает снижение биодоступности. Следовательно, увеличение липофильности смещает площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (AUC), сводя к минимуму поглощение головным мозгом. (Pardridge, William M, *выше*).

III. Сущность изобретения

Данное изобретение преодолевает эти недостатки. Например, Соединение 1, соединение по данному изобретению, проявляло неспособность проникать через ГЭБ в значительных концентрациях, но при этом неожиданно приводило к ослаблению интенсивности симптомов, ассоциированных с возрастной нейродегенерацией и возрастным снижением двигательной активности. Таким образом, механизм действия соединений по данному изобретению может быть направлен на периферическую нервную систему, исключая то, что считалось требованием к эффективным лекарственным средствам когнитивного действия, *то есть* действовать непосредственно на центральную нервную систему. И хотя соединения согласно некоторым вариантам осуществления данного изобретения могут проникать через ГЭБ в значительных концентрациях, их антагонистическая способность по отношению к пути CCL11/CCR3 предлагает альтернативный механизм действия по сравнению с современной терапией когнитивных и двигательных дефектов.

Соединения по данному изобретению действуют как антагонисты с-с мотива хемокинового рецептора 3 (CCR3), рецептора эотаксина-1. Эотаксин-1 (CCL11) представляет собой белок, уровень которого повышается в плазме крови при старении и который вызывает снижение когнитивной функции. (Villeda *et al.*, *The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function*, *Nature*, 477(7362):90-94 (2011)). Эотаксин/СС11 действует главным образом на связанный с G-белком рецептор CCR3, который экспрессируется на эозинофилах на периферии, а также на нейронах и глиальных клетках центральной нервной системы. (Xia, M, *et al.*, *Immunohistochemical Study of the β -Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 and Their Ligands in the Normal and Alzheimer's Disease Brains*, *Am. J. Pathol.* 153(1):31-37 (1998)). При болезни Альцгеймера наблюдается повышение уровня CCR3 в ЦНС. (*там же*) Таким образом, можно ожидать, что когнитивные эффекты антагонизации CCR3 при болезни Альцгеймера и связанных с ней нарушениях будут опосредованы центрально расположенным взаимодействием эотаксин-1/CCR3. Однако Соединение 1 (соединение по данному изобретению) неожиданно привело к улучшению когнитивной функции и стимулированию нейрогенеза, несмотря на его неспособность проникать через ГЭБ в значительных концентрациях.

Предлагаются способы лечения пациентов с нарушениями, ассоциированными со старением, нейродегенеративными заболеваниями и ассоциированным снижением когнитивной и двигательной активности, в том числе в качестве примера, но без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, глаукома, миотоническая дистрофия, сосудистая деменция, прогрессирующий надъядерный паралич и тому подобное. Аспекты указанных способов включают модуляцию CCR3, основного рецептора CCL11/эотаксина-1, путем введения терапевтически эффективного количества антагонистов CCR3 по данному изобретению. Указанные способы включают введение эффективной терапевтической дозы антагонистов CCR3 субъектам или пациентам, а также мониторинг конкретных клинических критериев. Также включены способы лечения нейродегенеративного заболевания и ассоциированного с ним снижения

когнитивной функции и двигательной активности с помощью агента, который действует периферически, то есть не проникает через гематоэнцефалический барьер в значительных концентрациях, но демонстрирует улучшение при заболевании, такое как улучшение когнитивных функций или двигательной активности.

Также предложены способы применения диагностического или сопутствующего диагностического теста применительно к описанным нарушениям, ассоциированным со старением. В качестве примера, но не ограничиваясь этим, такая диагностика или сопутствующая диагностика включают устройства, которые могут определять или обнаруживать наличие подгруппы лейкоцитов от субъекта. Диагностическое или сопутствующее диагностическое устройство также может определять или обнаруживать наличие, относительную или абсолютную концентрацию, относительное или абсолютное количество эозинофилов из крови или тканей субъекта. Такие диагностические или сопутствующие диагностические устройства можно применять совместно с

IV. Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в этом описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка был(а) конкретным и индивидуальным образом включена посредством ссылки.

V. Краткое описание графических материалов

На **Фиг. 1А** продемонстрировано количество даблкортин (DCX)-положительных клеток в гиппокампе: 2-месячных и 18-месячных мышей C57BL/6, которым вводили IgG (n=18 для обеих групп); 18-месячных мышей, которым вводили Соединение 1 в течение 2 недель либо в высокой (n=16), либо в низкой дозе (n=31); и 18-месячных мышей, которым вводили Соединение 1 («Соед 1») в течение 4 недель в низкой дозе (n=16). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС, где * P < 0,05, *** P 0,001.

На **Фиг. 1В** продемонстрировано количество 5-бром-2'-дезоксигуанидин (BrdU)-положительных клеток в гиппокампе: 2-месячных и 18-месячных мышей C57BL/6, которым вводили IgG (n=19 для обеих групп); 18-месячных мышей, которым вводили Соединение 1 в течение 2 недель либо в высокой (n=16), либо в низкой дозе (n=24). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС, где *** P < 0,001.

На **Фиг. 2А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на время, проведенное молодыми и старыми мышами C57BL/6 в новом (N) по сравнению со знакомым/старым («F» или «O») ответвлением во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта. 2-месячные мыши получали в течение 2 недель IgG (n=18). 18-месячным мышам вводили: IgG в течение 2 недель (n=18); Соединение 1 в высокой дозе в течение 2 недель (n=15); Соединение 1 в низкой дозе в течение 2 недель (n=31); или Соединение 1 в низкой дозе в течение 4 недель (n=16). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС, где ** P < 0,05, *** P 0,01.

На **Фиг. 2В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на общее число посещений молодыми и старыми мышами C57BL/6 нового (N) по сравнению со знакомым/старым («F» или «O») ответвлением во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта. 2-месячные мыши получали в течение 2 недель IgG (n=18). 18-месячным мышам вводили: IgG в течение 2 недель (n=18); Соединение 1 в высокой дозе в течение 2 недель (n=15); Соединение 1 в низкой дозе в течение 2 недель (n=31); или Соединение 1 в низкой дозе в течение 4 недель (n=16). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС, где * P < 0,05, ** P 0,01, *** P 0,001.

На **Фиг. 3** продемонстрировано влияние Соединения 1 на попытки проникновения («количество посещений») в новые и знакомые ответвления мышами C57BL/6 во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта. Количество посещений каждого ответвления наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью парного t-критерия. Мыши 3-месячного возраста (n=15) получали инфузию носителя (нос) подкожно с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Мышам в возрасте 16,5 месяцев подкожно вводили либо носитель (нос, n=16), либо Соединение 1 в дозе 50 мг/мл 1 (n=16) с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$.

На **Фиг. 4А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на среднее время, затрачиваемое мышами C57BL/6 на поиск целевого отверстия во время теста с прохождением лабиринта Барнеса. Среднее время наносили на график для каждой группы воздействия. Мыши 3-месячного возраста (n=18) получали инфузию носителя (нос) подкожно с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Мышам в возрасте 16,5 месяцев подкожно вводили либо носитель (нос, n=15), либо Соединение 1 в дозе 50 мг/мл 1 (n=15) с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 4В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на разницу во времени задержки до обнаружения целевого отверстия между последним и первым испытанием последнего дня теста с прохождением лабиринта Барнеса мышами C57BL/6. Разницу наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью непарного t-критерия. Мыши 3-месячного возраста (n=18) получали инфузию носителя (нос) подкожно с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Мышам в возрасте 16,5 месяцев подкожно вводили либо носитель (нос, n=15), либо Соединение 1 в дозе 50 мг/мл 1 (n=15) с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 5** продемонстрировано влияние Соединения 1 на нейрогенез у мышей C57BL/6 путем обнаружения BrdU-положительных клеток во всех срезах зубчатой извилины. Количество клеток, положительных по BrdU из зубчатой извилины, наносили на график для каждой группы воздействия, и данные подвергали анализу с помощью непарного t-критерия между группами мышей в возрасте 16,5 месяцев. Мыши 3-месячного возраста (n=17) получали инфузию носителя (нос) подкожно с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Мышам в возрасте 16,5 месяцев подкожно вводили либо носитель (нос, n=17), либо Соединение 1 в дозе 50 мг/мл 1 (n=17) с помощью мини-насоса Alzet (0,5 мкл/час) в течение четырех недель с одной заменой. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$.

На **Фиг. 6** продемонстрированы уровни Соединения 1, обнаруженные в СМЖ мышей C57BL/6 как в молодой (n=2), так и в старой группах (n=3) (уровни в обеих группах были ниже 10 нМ). Уровни Соединения 1 определяли с помощью масс-спектрометрии.

На **Фиг. 7** продемонстрировано распределение (измеренное как площадь под кривой (AUC)) для Соединения 1 в тканях мыши C57BL/6J01aHsd в течение времени. Соединение помечали меткой углерода-14, и измерения проводили через 1, 24 и 168 часов.

На **Фиг. 8** продемонстрированы фармакокинетические профили Соединения 1 после перорального (п/о) приема. В плазме крови самцов 2-месячных мышей C57BL/6, получавших 30 мг/кг или 150 мг/кг через

пероральный зонд, измеряли уровни Соединения 1 через 20 минут, 2 часа, 8 часов и 12 часов после введения. Концентрацию в плазме после введения препарата наносили на график с течением времени.

На **Фиг. 9** продемонстрировано влияние Соединения 1 на поисковое предпочтение во время теста "открытого поля" у молодых мышей C57BL/6. Поисковое предпочтение наносили на график как отношение времени, проведенного на периферии, по сравнению со временем, проведенным в центре; и данные подвергали однофакторному анализу ANOVA. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=11); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=12); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1 или «gmE») в/бр (n=14); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=14). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; $**P < 0,01$.

На **Фиг. 10А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на время, проведенное в новых, по сравнению со знакомыми, ответвлениях во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у молодых мышей C57BL/6. Время, проведенное в новых, по сравнению со знакомыми, ответвлениях, наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью парного t-критерия. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=13); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=14); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1) в/бр (n=15); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=15). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; $**P < 0,01$.

На **Фиг. 10В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на соотношение времени, проведенного в новом, по сравнению со знакомым, ответвлении во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у молодых мышей C57BL/6. Соотношения наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью апостериорного критерия Крускала-Уоллиса ANOVA. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=12); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=14); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1) в/бр (n=15); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=15). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; $* P < 0,05$.

На **Фиг. 10С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на соотношение числа входов в новое, по сравнению со знакомым, ответвление во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у молодых мышей C57BL/6. Соотношения наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью t-критерия, сравнивая воздействие носителя и рекомбинантного мышинового CCL11. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=13); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=14); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1) в/бр (n=15); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=15). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; $* P < 0,05$.

На **Фиг. 11А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на среднее время задержки до обнаружения целевого отверстия во время теста с прохождением лабиринта Барнеса молодыми мышами C57BL/6. Средние показатели времени задержки наносили на график в виде единиц времени для каждой группы воздействия в каждом испытании. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=13); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=14); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1) в/бр (n=15); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=15). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 11В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на время задержки до обнаружения целевого отверстия в ходе теста с прохождением лабиринта Барнеса молодыми мышами C57BL/6. Показатели времени задержек, усредненные по последним трем испытаниям для каждой группы воздействия, наносили на график, и данные подвергали анализу с помощью непарного t-критерия. 2-месячным мышам вводили: носитель п/о, два раза в сутки (n=13); Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг (n=14); носитель п/о, два раза в сутки плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (эотаксин-1) в/бр (n=15); или Соединение 1 п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг плюс рекомбинантный мышинный CCL11 (n=15). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$.

На **Фиг. 12А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на память на новое ответвление в Y-подобном лабиринте, оцененное по количеству входов, осуществленных в новое ответвление с учетом всех входов. 24-месячным мышам вводили Соединение 1, п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг, или носитель. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; ** $P < 0,01$.

На **Фиг. 12В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на общее расстояние, пройденное в Y-подобном лабиринте, в качестве показателя двигательной активности. 24-месячным мышам вводили Соединение 1, п/о, два раза в сутки, 30 мг/кг, или носитель. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$.

На **Фиг. 13А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на попытки проникновения («количество посещений») в новые и знакомые ответвления, осуществляемые 24-месячными мышами C57BL/6 во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта. Количество посещений каждого ответвления наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью парного t-критерия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта. Все мыши получали 5 дней подряд инъекции BrdU в концентрации 50 мг/кг, в/бр, непосредственно перед началом лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ при сравнении между новым и знакомым ответвлением, по парному t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 13В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на соотношение числа входов в новое, относительно знакомого, ответвление во время теста прохождения Y-подобного лабиринта у 24-месячных мышей. Соотношения наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью t-критерия, сравнивая воздействие носителя и Соединения 1. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта. Все мыши получали 5 дней подряд инъекции BrdU в концентрации 50 мг/кг, в/бр, непосредственно перед началом лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ по сравнению с контролем, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 13С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на время, проведенное в новых, по сравнению со знакомыми, ответвлениях во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у 24-месячных мышей C57BL/6. Время, проведенное в новых, по сравнению со знакомыми, ответвлениях, наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью парного t-критерия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта. Все мыши получали 5 дней подряд инъекции BrdU в концентрации 50 мг/кг, в/бр, непосредственно перед началом

лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ при сравнении между новым и знакомым ответвлением, по парному t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 13D** продемонстрировано влияние Соединения 1 на соотношение времени, проведенного в новом, по сравнению со знакомым, ответвлении во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у 24-месячных мышей C57BL/6. Соотношения наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью t-критерия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта. Все мыши получали 5 дней подряд инъекции BrdU в концентрации 50 мг/кг, в/бр, непосредственно перед началом лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ по сравнению с контролем, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 13E** продемонстрировано влияние Соединения 1 на среднюю скорость во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у 24-месячных мышей C57BL/6. Средние показатели скорости наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью t-критерия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта. Все мыши получали 5 дней подряд инъекции BrdU в концентрации 50 мг/кг, в/бр, непосредственно перед началом лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ по сравнению с контролем, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 14A** продемонстрировано влияние Соединения 1 на среднее время, затрачиваемое 24-месячными мышами C57BL/6 на поиск целевого отверстия во время теста с прохождением лабиринта Барнеса. Среднее время наносили на график для каждой группы воздействия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением лабиринта Барнеса. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$ по сравнению с контролем, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 14B** продемонстрировано влияние Соединения 1 на показатели скорости 24-месячных мышей C57BL/6 во время теста с прохождением лабиринта Барнеса, усредненные по всем испытаниям для каждой группы воздействия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест с прохождением лабиринта Барнеса. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$ по сравнению с контролем, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 15A** продемонстрировано влияние Соединения 1 на пройденное расстояние во время теста "открытого поля" у 24-месячных мышей C57BL/6. Среднее пройденное расстояние наносили на график для каждой группы воздействия. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя мышам подвергали тестированию в "открытом поле". Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 15B** продемонстрировано влияние Соединения 1 на скорость во время теста "открытого поля" у 24-месячных мышей C57BL/6. Средние показатели скорости мышам наносили на график для каждой группы воздействия.

Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2

раза в сутки) в течение 21 дня. Три недели спустя мышей подвергали тестированию в "открытом поле". Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 16А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на уровни цитокина TNF-альфа в плазме 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию к определению более низких уровней воспалительных цитокинов у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 16В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на уровни цитокина IL6 в плазме 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию к определению более низких уровней воспалительных цитокинов у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 16С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на уровни цитокина IL1бета в плазме 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию к определению более низких уровней воспалительных цитокинов у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 16D** продемонстрировано влияние Соединения 1 на уровни цитокина IL5 в плазме 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию к определению более низких уровней воспалительных цитокинов у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 16Е** продемонстрировано влияние Соединения 1 на уровни цитокина IL17 в плазме 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию к определению более низких уровней воспалительных цитокинов у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 17** продемонстрировано влияние Соединения 1 на активированную микроглию у 24-месячных мышей C57Bl/6. Мышам 23-месячного возраста вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1, подкожно 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 21 дня. Наблюдали тенденцию более низких уровней CD68+ активированной микроглии у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель.

На **Фиг. 18** продемонстрировано влияние Соединения 1 на процентное содержание эозинофилов среди общего количества лейкоцитов (WBC) у 24-месячных мышей C57Bl/6, получавших физиологический раствор в качестве контроля или 30 мг/кг Соединения 1 в течение 3 недель 2 р/сут, п/к. Соединение 1 уменьшало эндогенное, связанное с возрастом повышение уровня эозинофилов в крови.

На **Фиг. 19** продемонстрировано влияние Соединения 1 на процентное содержание эозинофилов среди общего количества лейкоцитов (WBC) у 3-месячных бесшерстных мышей, получавших физиологический раствор в качестве контроля или 30 мг/кг Соединения 1 в течение 2 недель 2 р/сут, п/о. Соединение 1 уменьшало индуцированное оксазолоном повышение уровня эозинофилов в крови.

На **Фиг. 20** продемонстрировано влияние Соединения 1 на результаты теста на вращающемся барабане при исследовании координации движений. 24-месячным мышам C57 в течение 4 недель вводили непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса. Лучшие результаты отмечались у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель, в соответствии с биномиальным критерием, * $P < 0,05$.

На **Фиг. 21** продемонстрировано влияние Соединения 1 на результаты теста с прохождением Т-подобного лабиринта при исследовании памяти. 24-месячным мышам C57 в течение 4 недель вводили непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса. Лучшие результаты отмечались у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель, в соответствии с биномиальным критерием, * $P < 0,05$.

На **Фиг. 22А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на каловыделение в течение ночи. 24-месячным мышам C57 в течение 4 недель вводили непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса. Вес гранул фекалий измеряли в течение ночи. Мыши, получавшие Соединение 1, выделяли достоверно меньшее количество кала по сравнению с мышами, получавшими носитель, по t-критерию Стьюдента, * $P < 0,05$.

На **Фиг. 22В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на употребление питьевой воды в течение ночи. 24-месячным мышам C57 в течение 4 недель вводили непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса. Общее количество выпитой воды измеряли в течение ночи. Мыши, получавшие Соединение 1, выпивали достоверно больше воды по сравнению с мышами, получавшими носитель, по t-критерию Стьюдента, * $P < 0,05$.

На **Фиг. 22С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на употребление пищи в течение ночи. 24-месячным мышам C57 в течение 4 недель вводили непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса. Общее количество съеденной пищи измеряли в течение ночи. По показателю общего потребления пищи в течение ночи между двумя группами каких-либо различий не было.

На **Фиг. 23** продемонстрировано влияние Соединения 1 (Соед 1) на количество CD68-положительной (CD68+) активированной микроглии в головном мозге трехмесячных мышей, получавших LPS, и получавших Соединение 1 в течение 18 дней. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали пониженную CD68+ иммунореактивность и, следовательно, меньший глиоз.

На **Фиг. 24А и 24В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на беспокойство в тесте «открытого поля» у мышей трехмесячного возраста, получавших LPS в/бр в течение 4 недель и получавших Соединение 1 перорально 2 р/сут (два раза в сутки) в течение 1 недели. Применение LPS повышало предпочтение периферии в "открытом поле", что указывает на повышенное беспокойство. Применение соединения 1 снижало уровень беспокойства, вызванного LPS, в "открытом поле". Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 25А и 25В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на количество входов в новые и знакомые ответвления во время теста с прохождением Y-подобного лабиринта у 3-месячных мышей C57BL/6, получавших LPS. Количество посещений каждого ответвления наносили на график для каждой группы воздействия и подвергали анализу с помощью парного t-критерия. 3-месячным мышам вводили в/бр либо носитель, либо LPS в течение 6 недель, а также носитель в качестве контроля или Соединение 1 п/о 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 3 недель. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали достоверное предпочтение новому ответвлению, тогда как для мышей, получавших носитель, этого не наблюдалось.

Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $***P < 0,01$, * $P < 0,05$, при сравнении между новым и знакомым ответвлением, по парному t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 26А и 26В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на мРНК IL-1бета в головном мозге 3-месячных мышей C57BL/6, получавших LPS и/или Соединение 1. Мышам в/бр вводили либо носитель в качестве контроля, либо LPS в течение 7 недель, а также вводили носитель или Соединение 1 перорально 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 4 недель. Ткани собирали, и РНК получали из тканей коры головного мозга. Уровни мРНК IL-1 бета измеряли с помощью кПЦР, а данные представляли относительно носителя в качестве контроля. Наблюдалась тенденция к увеличению уровней мРНК IL-1 бета при введении LPS и достоверное снижение при введении Соединения 1. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 27А, 27В и 27С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на активацию микроглии в гиппокампе у мышей C57BL/6 3-месячного возраста, получавших LPS и/или Соединение 1. Мышам в/бр вводили либо носитель в качестве контроля, либо LPS в течение 7 недель, а также вводили носитель или Соединение 1 перорально 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 4 недель. Ткани собирали и срезы мозга подвергали иммуногистохимии для выявления CD68, маркера активированной микроглии. Наблюдалась тенденция к повышению уровней CD68 при воздействии LPS и устойчивая тенденция к снижению при воздействии Соединением 1. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фиг. 28А, 28В и 28С** продемонстрировано влияние Соединения 1 на общее количество микроглию в гиппокампе у мышей C57BL/6 3-месячного возраста, получавших LPS и/или Соединение 1. Мышам в/бр вводили либо носитель в качестве контроля, либо LPS в течение 7 недель, а также вводили носитель или Соединение 1 перорально 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 4 недель. Ткани собирали и срезы мозга подвергали иммуногистохимии для выявления Iba1, маркера активированной микроглии. Наблюдалось достоверное повышение Iba1 при воздействии LPS и тенденция к снижению при воздействии Соединением 1. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; $***P < 0,001$, * $P < 0,05$, по t-критерию Стьюдента.

На **Фиг. 29А и 29В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на общее количество астроцитов в гиппокампе у мышей C57BL/6 3-месячного возраста, получавших LPS и/или Соединение 1. Мышам в/бр вводили либо носитель в качестве контроля, либо LPS в течение 7 недель, а также вводили носитель или Соединение 1 перорально 2 р/сут (2 раза в сутки) в течение 4 недель. Ткани собирали и срезы мозга подвергали иммуногистохимии для выявления GFAP, маркера для астроцитов. Наблюдалась тенденция к снижению при воздействии Соединением 1. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС.

На **Фигуре 30** представлена схема дозирования для трех групп мышей C57BL/6, получавших: (1) контроля как для LPS, так и для Соединения 1; (2) LPS плюс контрольный носитель для Соединения 1; или (3) LPS плюс Соединение 1. Все три группы получали контроль, LPS или Соединение 1 в течение трех последовательных одновременных дней. На графике показаны результаты гистологического анализа головного мозга мышей в острой модели LPS-индуцированного воспаления. Микроглиоз измеряли путем определения процента Iba-1-положительной области в гиппокампах. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, $***P < 0,001$; для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

На **Фигуре 31** представлена схема дозирования для трех групп мышей C57BL/6, получавших: контрольные носители; носитель и LPS; или Соединение 1. На графике показаны результаты гистологического

анализа головного мозга мышей в острой модели LPS-индуцированного воспаления. Микроглиоз измеряли путем определения процента Iba-1-положительной области в гиппокампах. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; * $P < 0,05$, **** $P < 0,0001$; для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

На **Фигуре 32** представлена временная шкала исследуемого лечения для МРТР-модели болезни Паркинсона на мышах. Исследование включало 2 группы; в первой группе тестировали походку и мелкую кинематическую двигательную функцию после 10 дней лечения, в то время как во второй группе тестировали инфильтрацию иммунных клеток после 3 дней лечения.

На **Фигуре 33А** представлена корреляционная тепловая карта, описывающая степень корреляции для девяти параметров передвижения в тесте походки и кинематическом тесте мелкой моторики мышей C57BL/6J после десяти дней лечения Соединением 1 в день исследования 11. Представлены десять главных компонентов, показывающих корреляцию исходных параметров в наборах данных. Чем больше интенсивность для каждого параметра, тем сильнее параметр вовлечен в соответствующий главный компонент. Красный цвет представляет собой положительную корреляцию, а синий цвет представляет собой отрицательную корреляцию по отношению к 10 отдельным главным компонентам (ось X). Левая ось Y показывает общие группировки для отдельных переменных на правой оси Y. Например, «LC» относится к координации между конечностями, «Tail В» относится к основанию хвоста.

На **Фигуре 33В** показаны навыки мелкой моторики и свойства походки мышей C57BL/6J на день исследования 11 после 10 дней лечения Соединением 1. Это проиллюстрировано как общая оценка анализа походки мышей C57BL/6J, получавших МРТР. Различия между группами воздействия по каждому из 10 главных компонентов были объединены в комбинированную оценку, и показано отличие от контрольной группы, получавшей носитель. Наблюдалось достоверное различие в общей оценке походки при обработке МРТР (* $p < 0,05$), при этом больше не наблюдалось достоверное различие при лечении Соединением 1.

На **Фигуре 34** представлен просвет для пальца передней лапы (одно из свойств походки, оцененных в анализе главных компонентов) мышей C57BL/6J на день исследования 11 после 10 дней лечения Соединением 1. Мыши C57BL/6J на день исследования 11 после 10 дней лечения Соединением 1. Данные представлены как среднее значение \pm СОС (Группа 1: Носитель + Носитель, $n=15$; Группа 2: МРТР + Носитель, $n=14$; Группа 3: МРТР + Соединение 1 (30 мг/кг), $n=13$). Значения статистической значимости: * $p < 0,05$. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + Носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 35** представлена скорость замаха передней лапы (одно из свойств походки, оцененных в анализе главных компонентов) мышей C57BL/6J на день исследования 11 после 10 дней лечения Соединением 1. Данные представлены как среднее значение \pm СОС (Группа 1: Носитель + Носитель, $n=15$; Группа 2: МРТР + Носитель, $n=14$; Группа 3: МРТР + Соединение 1 (30 мг/кг), $n=13$). Значения статистической значимости: * $p < 0,05$. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + Носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 36** представлен диапазон движений голеностопного сустава (одно из свойств походки, оцененных в анализе главных компонентов) мышей C57BL/6J на день исследования 11 после 10 дней лечения Соединением 1. Данные представлены как среднее значение \pm СОС (Группа 1: Носитель + Носитель, $n=15$; Группа 2: МРТР + Носитель, $n=14$; Группа 3: МРТР + Соединение 1 (30 мг/кг), $n=13$). Значения статистической значимости: * $p < 0,05$. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 37** представлено кратковременное влияние МРТР и Соединения 1 на перемещение Т-клеток в головной мозг после 3 дней лечения Соединением 1. Представлено общее количество CD3-положительных Т-клеток, подсчитанное в черном веществе из 3 срезов по 30 мкм для каждой мыши. Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; ***P<0,001; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Сидака для множественных сравнений.

На **Фигурах 38А и 38В** представлено кратковременное влияние МРТР и Соединения 1 на микроглиоз после 3 дней лечения Соединением 1. На **Фигуре 38А** представлена степень CD68-положительной области, измеренная в полосатом теле (n=7 для физиологического солевого раствора + носитель; n=8 для МРТР + носитель; n=7 для МРТР + Соединение 1). На **Фигуре 38В** представлена степень CD68-положительной области, измеренная в компактном слое черного вещества (n=7 для физиологического солевого раствора + носитель; n=8 для МРТР + носитель; n=8 для МРТР + Соединение 1). Приведенные данные представляют собой среднее значение \pm СОС; **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Сидака для множественных сравнений.

На **Фигуре 39** приведены уровни эотаксина-1 в плазме у 6-месячных трансгенных мышей линии 61 со сверхэкспрессией синуклеина. Уровни эотаксина-1 (CCL11) у нетрансгенных (NTg) по сравнению с трансгенными мышами линии 61 со сверхэкспрессией синуклеина (Tg) наносили на график при концентрациях пг/мл.

На **Фигуре 40** представлены результаты теста с подвешиванием на проволоке на трансгенных по синуклеину мышах линии 61 (трансгенных (Tg) и нетрансгенных (nTg) животных из одного помета). Показано среднее время для подвешивания на проволоке на группу, при этом животные из группы С (нетрансгенные, получавшие носитель), проявляли значительно более длительное время подвешивания на проволоке. Животные из группы А (трансгенные, получавшие Соединение-1) проявляли значительно более длительное время подвешивания на проволоке по сравнению с группой В (трансгенные, получавшие носитель). Данные представлены как среднее значение \pm СОС всех животных на группу; ***P<0,001; апостериорный критерий Данна; *P<0,05 критерий Манна-Уитни для группы А по сравнению с группой В).

На **Фигуре 41** представлены результаты теста силы захвата на трансгенных по синуклеину мышах линии 61 (трансгенные (Tg) и нетрансгенные (nTg) животные из одного помета). Показана средняя максимальная сила захвата [г] на группу. Животные из группы А и С (трансгенные, получавшие Соединение 1, и нетрансгенные, получавшие носитель, соответственно) показали значительно более высокую силу захвата по сравнению с группой В (трансгенные, получавшие носитель). Данные представлены как среднее значение \pm СОС всех животных на группу. Группы сравнивали с трансгенными животными, получавшими носитель (группа В); однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Бонферрони.

На **Фигуре 42** представлено количество мышей из каждой группы воздействия, которые смогли успешно пройти по балансирному брусу в тесте прохода по брусу. N=15 мышей в Группе А, 14 мышей в Группе В и 15 мышей в группе С (группы, описанные на Фигуре 40). Все мыши смогли пройти по самому легкому брусу в Исследовании 1, в то время как ни одна мышь из группы лечения В не смогла пройти по самому сложному брусу в Исследовании 5. (Исследование 1=прямоугольный брус 13 мм; Исследование 2=прямоугольный брус 10 мм; Исследование 3=цилиндрический брус 28 мм; Исследование 4=цилиндрический брус 16 мм; Исследование 5=цилиндрический брус 11 мм).

На **Фигуре 43** представлены результаты пяти исследований для соскальзываний при проходе по брусу для трех групп мышей (группа А, трансгенная, получавшая Соединение 1; группа В, трансгенная, получавшая

носитель; и группа С, нетрансгенная, получавшая носитель). В анализ были включены только мыши, которые полностью прошли по бусу. Графики представляют среднее количество соскальзываний [n] на группу, и каждый график представляет одно исследование (1-5). Данные представляют собой среднее значение + СОС всех животных на группу. Группы сравнивали с группой В; однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Бонферрони. Не удалось провести статистический анализ для Исследования 5, так как ни одна мышь из группы В не смогла пройти по бусу.

На **Фигурах 44А и 44В** представлено число эозинофилов из периферической крови. На **Фигуре 44А** представлено процентное содержание эозинофилов (от всех лейкоцитов) в периферической крови из трех групп мышей (Tg Cmpd 1=трансгенные, получавшие Соединение 1; Tg Veh=трансгенные, получавшие носитель; nTG Veh=нетрансгенные, получавшие носитель). Данные сравнивали с помощью t-критерия. На **Фигуре 44В** представлено абсолютное число эозинофилов в периферической крови из трех групп мышей (Tg Cmpd 1=трансгенные, получавшие Соединение 1; Tg Veh=трансгенные, получавшие носитель; nTG Veh=нетрансгенные, получавшие носитель). Данные сравнивали с помощью t-критерия.

На **Фигурах 45А-45G** представлено влияние Соединения 1 на нейровоспаление. На **Фигуре 45А** представлена CD68-положительная область, определенная количественно в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 12 и 15, соответственно). На **Фигуре 45В** представлена CD68-положительная область, определенная количественно в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 11 и 16, соответственно). На **Фигуре 45С** представлена Iba-1-положительная область, определенная количественно в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 13 и 16, соответственно). На **Фигуре 45D** представлена Iba1-положительная область, определенная количественно в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 11 и 16, соответственно). Данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05. На **Фигуре 45Е** представлена GFAP-положительная область, количественно определенная в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 13 и 15, соответственно). На **Фигуре 45F** представлена GFAP-положительная область, количественно определенная в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 13 и 15, соответственно). На **Фигуре 45G** представлена Iba-1-положительная область, определенная количественно в компактном слое черного вещества нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1. Данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05.

На **Фигурах 46А и 46В** представлено влияние Соединения 1 на уровни цитокинов IL-4 и IL-6 в кровотоке у: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 15 и 17, соответственно). На **Фигуре 46А** представлены уровни IL-4, измеренные в терминальной плазме сердца всех трех групп. На **Фигуре 46В** представлены уровни IL-6, измеренные в терминальной плазме сердца всех трех групп. Приведенные данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05, **P<0,01; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Даннета для множественных сравнений.

На **Фигурах 47А-47D** представлено влияние Соединения 1 на маркеры, индуцированные ЕАЕ, в мозжечках мышей C57BL/6. ЕАЕ приводил к увеличению CD3- и CD8-положительных инфильтрирующих Т-клеток в мозжечке. На **Фигуре 47А** показано увеличение количества CD3-положительных инфильтрирующих Т-клеток в мозжечке, которое значительно уменьшается после лечения Соединением 1 в течение 9 дней. На **Фигуре 47В** показано увеличение количества CD8-положительных инфильтрирующих цитотоксических Т-клеток в мозжечке, которое значительно уменьшается после лечения Соединением 1 в течение 9 дней. На **Фигуре 47С** показано значительное увеличение Iba-1-положительной области в мозжечке после ЕАЕ, которая значительно уменьшилась в мозжечке после 9 дней лечения. На **Фигуре 47D** показано значительное увеличение CD68-положительной области в мозжечке после ЕАЕ, которая значительно уменьшилась в мозжечке после 9 дней лечения. Приведенные данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05, **P<0,01; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Даннета для множественных сравнений.

На **Фигуре 48** приведены концентрации эотаксина-1 человека в протеомном скрине. Относительные концентрации эотаксина-1 человека измеряли в коммерчески доступном анализе на основе аффинности (SomaLogic). На график наносили результаты измерения образцов плазмы от каждого из 18-, 30-, 45-, 55- и 66-летних доноров.

На **Фигуре 49А** продемонстрировано влияние Соединения 1 на ингибирование изменения формы эозинофилов. Цельную кровь людей, получавших Соединение 1, инкубировали с рекомбинантным эотаксином, чтобы вызвать изменение формы эозинофилов. Данные ингибирования изменения формы наносили на график в зависимости от концентрации Соединения 1 в плазме.

На **Фигуре 49В** продемонстрировано влияние Соединения 1 на интернализацию CCR3. Цельную кровь от людей, получавших Соединение 1, инкубировали с рекомбинантным эотаксином для запуска интернализации CCR3 и метили антителом анти-CCR3. Данные ингибирования интернализации CCR3 с помощью Соединения 1 наносили на график в зависимости от концентрации Соединения 1 в плазме.

VI. Подробное описание

Аспекты данного изобретения включают способы лечения ассоциированных со старением нарушений/нейродегенеративных заболеваний. Ассоциированное со старением нарушение может проявляться несколькими различными путями, например, как ассоциированное со старением когнитивное нарушение и/или физиологическое нарушение, например, в виде поражения центральных или периферических органов тела, например, но не ограничиваясь этим: поражение клеток, поражение тканей, дисфункция органов, ассоциированное со старением сокращение продолжительности жизни и канцерогенез, при этом конкретные органы и ткани, представляющие интерес, включают, но не ограничиваются ими, кожу, нейрон, мышцы, поджелудочную железу, мозг, почку, легкое, желудок, кишечник, селезенку, сердце, жировую ткань, яички, яичник, матку, печень и кость; в виде сниженного уровня нейрогенеза и др.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ассоциированное со старением нарушение представляет собой ассоциированное со старением нарушение когнитивных способностей у индивидуума, то есть ассоциированное со старением когнитивное нарушение. Под когнитивными способностями, или «познанием», подразумеваются умственные процессы, которые включают внимание и концентрацию, изучение сложных задач и понятий, память (получение, сохранение и извлечение новой информации в краткосрочной и/или долгосрочной форме), обработку информации (работа с информацией, собранной пять основными органами чувств), визуально-пространственная функция (визуальное восприятие, восприятие глубины, использование ментальных образов, копирование рисунков, конструирование объектов

или фигур), воспроизведение и понимание языка, беглость речи (поиск слов), решение проблем, принятие решений и исполнительные функции (планирование и расстановка приоритетов). Под термином «снижение когнитивной функции» подразумевается постепенное снижение одной или большего количества из этих способностей, например, снижение памяти, языковых способностей, мышления, суждения и т. д. Под термином «нарушение когнитивных способностей» и «когнитивные нарушения» подразумевается снижение когнитивных способностей по сравнению со здоровым человеком, например, со здоровым человеком соответствующего возраста, или по сравнению со способностями человека в более ранний момент времени, например, за 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет или 10 лет или более до оценки. Ассоциированные со старением когнитивные нарушения включают нарушения когнитивных способностей, которые обычно ассоциированы со старением, включая, например, когнитивные нарушения, связанные с естественным процессом старения, например, легкое когнитивное нарушение (ЛКН); и когнитивные нарушения, ассоциированные с расстройством, связанным со старением, то есть расстройством, которое наблюдается с возрастающей частотой при возрастном старении, например, нейродегенеративное состояние, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, глаукома, миотоническая дистрофия, сосудистая деменция и тому подобное.

Под термином «лечение» подразумевается, что достигается по меньшей мере ослабление интенсивности одного или большего количества симптомов, ассоциированных с возрастным нарушением, поражающим субъекта, при этом термин "ослабление" применяется в широком смысле для обозначения по меньшей мере уменьшения величины параметра, например, симптома, ассоциированного с нарушением, подлежащим лечению. Таким образом, лечение также включает ситуации, когда патологическое состояние или по меньшей мере ассоциированные с ним симптомы полностью ингибируются, например, предотвращаются или прекращаются, например, завершаются, так что взрослое млекопитающее больше не страдает от нарушения, или по меньшей мере от симптомов, которые характеризуют нарушение. В некоторых случаях термины «лечение», «воздействие» и тому подобное относятся к получению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома, и/или терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или нежелательного эффекта, относящегося к указанному заболеванию. «Лечение» может представлять собой любое лечение заболевания у субъекта и включает: (а) профилактику возникновения заболевания у субъекта, который, возможно, предрасположен к заболеванию, но у которого это заболевание еще не диагностировано; (б) подавление заболевания, то есть прекращение его развития; и (с) облегчение течения заболевания, то есть регресс заболевания. Лечение может привести к различным физическим проявлениям, например, к модуляции экспрессии генов, усилению нейрогенеза, омоложению тканей или органов и т. д. Лечение продолжающегося заболевания, когда лечение стабилизирует или уменьшает нежелательные клинические симптомы пациента, реализуется в некоторых вариантах осуществления данного изобретения. Такое лечение может выполняться до полной потери функции пораженных тканей. Рассматриваемое лекарственное средство можно вводить во время симптоматической стадии заболевания, и, в некоторых случаях, после симптоматической стадии заболевания.

В некоторых случаях, когда ассоциированное со старением нарушение представляет собой ассоциированное со старением снижение когнитивной функции, лечение с помощью способов по данному изобретению замедляет или ослабляет прогрессирование ассоциированного со старением снижения

когнитивной функции. Другими словами, когнитивные способности у индивидуума снижаются медленнее, если они вообще наблюдаются, после лечения с помощью описанных способов, по сравнению с периодом до или в отсутствие лечения с помощью описанных способов. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению стабилизирует когнитивные способности индивидуума. Например, прогрессирование снижения когнитивной функции у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции, останавливается после лечения с помощью описанных способов. В качестве другого примера, снижение когнитивной функции у индивидуума, например, у индивидуума в возрасте 40 лет или старше, который, как прогнозируют, страдает от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции, предотвращается после лечения с помощью описанных способов. Другими словами, никаких (дальнейших) когнитивных нарушений не наблюдается. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению уменьшает или устраняет когнитивные нарушения, например, как это наблюдается при улучшении когнитивных способностей у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции. Другими словами, когнитивные способности индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции, после лечения с помощью описанных способов, становятся лучшими, чем до лечения с помощью описанных способов, то есть они улучшаются после лечения. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению устраняет когнитивные нарушения. Другими словами, когнитивные способности индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции, восстанавливаются, например, до уровня, наблюдаемого в период времени, когда индивидууму было около 40 лет или меньше, после лечения с помощью описанных способов, например, что подтверждается улучшением когнитивных способностей у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной функции.

В некоторых случаях, когда ассоциированное со старением нарушение представляет собой ассоциированное со старением нарушение или снижение двигательной активности, лечение с помощью способов по данному изобретению замедляет или ослабляет прогрессирование ассоциированного со старением нарушения или снижения двигательной активности. Другими словами, двигательные способности у индивидуума снижаются медленнее, если они вообще наблюдаются после лечения с помощью описанных способов, по сравнению с периодом до или в отсутствие лечения с помощью описанных способов. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению стабилизирует двигательные способности индивидуума. Например, прогрессирование снижения двигательной функции у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения двигательной функции, останавливается после лечения с помощью описанных способов. В качестве другого примера, снижение двигательной функции у индивидуума, например, у индивидуума в возрасте 40 лет или старше, который, как прогнозируют, страдает от ассоциированного со старением снижения двигательной функции, предотвращается после лечения с помощью описанных способов. Другими словами, никаких (дальнейших) двигательных нарушений не наблюдается. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению уменьшает или устраняет двигательные нарушения, например, как это наблюдается при улучшении координации движений или двигательных способностей у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения двигательной функции. Другими словами, двигательные способности индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения двигательной функции, после лечения с помощью описанных способов, становятся лучшими, чем до лечения с помощью описанных способов, то есть они улучшаются после лечения. В некоторых случаях лечение с помощью способов по данному изобретению устраняет двигательные нарушения. Другими словами,

координация движений или двигательные способности индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения двигательной функции, восстанавливаются, например, до уровня, наблюдаемого в период времени, когда индивидууму было около 40 лет или меньше, после лечения с помощью описанных способов, например, что подтверждается улучшением координации движений или двигательных способностей у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения двигательной функции.

В некоторых случаях лечение взрослого млекопитающего в соответствии со способами по данному изобретению приводит к изменению центрального органа, например, органа центральной нервной системы, такого как головной мозг, спинной мозг и т. д., при этом указанное изменение может проявляться несколькими различными путями, например, как описано более подробно ниже, включая, но не ограничиваясь этим, молекулярным, структурным и/или функциональным, например, в виде усиленного нейрогенеза.

Предлагаются способы лечения дисфункции, вызванной нейродегенеративным заболеванием, при этом указанный способ включает введение соединений по формулам, описанным ниже. Вариант осуществления данного изобретения включает способ улучшения когнитивной функции или двигательной активности у субъектов из заболеванием, ассоциированным с головным мозгом, ассоциированным с когнитивной функцией или двигательными нарушениями, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по химическим формулам, описанным ниже. Дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают способ усиления нейрогенеза у субъектов с заболеванием, ассоциированным с головным мозгом или когнитивной функцией, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по химическим формулам, описанным ниже. Дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают способ облегчения или лечения симптомов заболеваний, ассоциированным с головным мозгом или когнитивной функцией, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по химическим формулам, описанным ниже. Дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают способы облегчения симптомов заболевания, ассоциированного с центральной нервной системой, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества агента, главным образом периферического действия, по химическим формулам, описанным ниже. Дальнейшие дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают способы улучшения двигательной активности у субъекта с возрастной двигательной дисфункцией, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по химическим формулам, описанным ниже. Способы по данному изобретению могут также включать мониторинг улучшения состояния при возрастном заболевании, включая, например, улучшение когнитивных функций, двигательной активности, нейрогенеза и тому подобного у субъекта, у которого диагностировано одно или большее количество таких заболеваний или дисфункций.

Дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают введение терапевтически эффективного количества соединения, при этом указанное соединение находится в форме сокристаллов или солей по формулам, описанным ниже. Дополнительные варианты осуществления данного изобретения включают введение терапевтически эффективного количества соединения, при этом указанное соединение находится в форме отдельных оптических изомеров, смеси отдельных энантиомеров, рацемата или энантиомерно чистых соединений. Дополнительные варианты осуществления данного изобретения также включают введение терапевтически эффективного количества соединения, при этом указанное соединение находится в форме фармацевтических композиций и составов, дополнительно обсуждаемых ниже.

Дополнительные варианты осуществления данного изобретения, с помощью которых лечат нарушение или снижение двигательной функции, ассоциированное со старением, включают модифицирующие агенты, которые ингибируют путь эотаксин/CCR3. Такие модифицирующие агенты включают не только соединения по формулам, описанных ниже, но и другие агенты, ингибирующие эотаксин и CCR3. Рассматриваемые модифицирующие агенты включают в качестве примера, а не ограничения: соединения формул, описанных ниже, и другие низкомолекулярные ингибиторы CCR3 (например, производные бипипердина, описанные, например, в патенте США № 7705153, производные циклического амина, описанные, например, в публикации U.S. 7576117 и антагонисты CCR3, описанные в публикации Pease JE и Horuk R, Expert Opin Drug Discov (2014) 9 (5): 467-83, все из которых включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме); антиэотаксиновые антитела; антитела анти-CCR3; аптамеры, которые ингибируют экспрессию или функцию либо эотаксина, либо CCR3 (способы получения таких аптамеров включают пат. США №№ 5270163, 5840867, 6180348); антисмысловые олигонуклеотиды или siРНК, которые ингибируют экспрессию или функцию либо эотаксина, либо CCR3 (например, как описано в патенте США № 6822087); растворимый белок рецептора CCR3 (например, приманки); и тому подобное.

Также предложены способы применения диагностического теста или сопутствующего диагностического теста применительно к описанным нарушениям, ассоциированным со старением. Один вариант такого диагностического или сопутствующего диагностического теста представляет собой диагностический тест *in vitro*. Вариант реализации диагностического теста *in vitro* представляет собой сопутствующее устройство, используемое с конкретным терапевтическим средством. Варианты реализации конкретного терапевтического средства включают, например, но не ограничиваются ими, низкомолекулярный ингибитор CCR3, антитело к CCR3, низкомолекулярные ингибиторы лиганда CCR3 эотаксина-1, антитело к эотаксину-1 и антисмысловую РНК к эотаксину-1 или CCR3.

В качестве примера, но не ограничиваясь этим, такая диагностика или сопутствующая диагностика включает определение или обнаружение наличия подгруппы лейкоцитов от субъекта. Диагностика или сопутствующая диагностика также может представлять собой определение наличия, относительной или абсолютной концентрации, относительного или абсолютного количества эозинофилов из крови, тканей или других подобных образцов субъекта. Кровь может быть получена, например, с помощью венепункции или других сходных способов. Другие образцы могут включать, например, но не ограничиваясь этим, мокроту, спинномозговую жидкость или биопсии тканей.

Способы обнаружения или определения наличия, абсолютной или относительной концентрации или относительного или абсолютного количества лейкоцитов, таких как эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, базофилы и моноциты, известны обычным специалистам в данной области техники. Способы определения наличия, абсолютной или относительной концентрации или относительного или абсолютного количества эозинофилов также известны обычным специалистам в данной области техники. См. Walsh GM, *Eosinophils—Methods and Protocols* ISBN:9781493910151, которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки. Такие способы включают, например, но не ограничиваясь этим: (1) общий анализ крови с дифференцировкой по 5 компонентам с использованием гематологического анализатора (см., например, O'Neil et al., *Laboratory Hematology* 7:116–124 (2001) и лабораторные методы Центров профилактики и контроля заболеваний США (доступно по адресу https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2013-2014/labmethods/CBC_H_MET_COMPLETE_BLOOD_COUNT.pdf); (2) количественное определение числа эозинофилов в мокроте с использованием препарата мазка, окрашенного гематоксилином и эозином (H и E)

(см., например, Bandyopadhyay A, et al. *Lung India*. 2013 Apr-Jun; 30(2): 117–123); (3) количественное определение эозинофилов методом проточной цитометрии с использованием антител, специфичных к различным иммунным клеткам, например, CD45, CD125, CD193, F4/80 и Siglec-8 (Abcam, Сан-Франциско, Калифорния, США) ((см., например, Yu Y-R A et al., *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Jan; 54(1): 13–24 и Cossarizza A, et al., *Eur. J. Immunol*. 2017 47:1584-1797); (4) количественное определение автофлуоресценции эозинофилов с использованием проточной цитометрии (см., например, Guenther G et al., *J Immunol* May 1, 2015, 194 (1 Supplement) 206.12 и Thureau AM et al., *Cytometry* 23:159-58 (1996)); (5) выделение эозинофилов из цельной крови с использованием декстрана 70, Ficoll-Paque и разделение клеток на основе антител в коллоидных растворах магнитных частиц (см., например, Munoz NM, et al., *Nature Protocols*, 2613-20 (2006); Akuthota P, et al., *Curr Protoc Immunol* 98(1): pp. 7.31.1-7.31.8, 2012; и Akuthota P, et al., *Methods Mol Biol* 1178:13-20 (2014)); (6) гистологическое окрашивание путем общего окрашивания (эозин или аналогичный краситель) или окрашивания на основе антител против специфического для эозинофилов белка (главный основной белок (МБР), катионный белок эозинофилов (ЕСР), пероксидаза эозинофилов (ЕРО), нейротоксин, происходящий из эозинофилов (EDN), SiglecF (или Siglec8), помимо прочих) (см., например, Koller DY et al., *Allergy* 54(10):1094-9 (1999) и Akuthota P., Capron K., Weller P.F. (2014) *Eosinophil Purification from Peripheral Blood*. In: Walsh G. (ред.) *Eosinophils. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 1178. Humana Press, New York, NY); (7) гистологическое окрашивание процессов, пространственно связанных с эозинофилами, таких как дегрануляция, внеклеточных ловушек эозинофилов (ЕЕТ) и/или специфических белков (например, галектин 10), помимо прочих.

Диагностические или сопутствующие диагностические устройства могут включать способы для определения наличия, абсолютной или относительной концентрации или относительного или абсолютного количества эозинофилов. Путем определения наличия, абсолютной или относительной концентрации или относительного или абсолютного количества эозинофилов устройства можно применять с другими способами согласно настоящему изобретению. В качестве примера, но не ограничиваясь этим, другие способы могут включать способы лечения ассоциированных со старением нарушений/нейродегенеративного заболевания, перечисленных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации ассоциированное со старением нарушение представляет собой ассоциированное со старением нарушение когнитивных способностей индивидуума, то есть ассоциированное со старением нарушение. Такие ассоциированные со старением нарушения могут включать, например, но не ограничиваясь ими, нейродегенеративное состояние, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, множественный склероз, глаукому, миотоническую дистрофию, сосудистую деменцию и тому подобное. Такие ассоциированные со старением нарушения могут включать когнитивные нарушения и/или двигательное нарушение или угасание.

Вариант реализации настоящего изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано ассоциированное со старением нарушение, с применением терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых в настоящей заявке, в сочетании с диагностическим или сопутствующим диагностическим устройством. Другой вариант реализации настоящего изобретения включает лечение указанного субъекта с применением терапевтически эффективного количества Соединения 1, раскрытого в настоящей заявке, в сочетании с диагностическим устройством. Указанные варианты реализации устройств можно применять, например, для определения или обнаружения наличия, абсолютной или относительной концентрации, или абсолютного или относительного количества

эозинофилов в образце крови или ткани субъекта. Согласно другому варианту реализации этап обнаружения или определения наличия, абсолютной или относительной концентрации, или абсолютного или относительного количества эозинофилов в образце крови или ткани субъекта выполняют до, во время или после лечения.

Экспериментальные фигуры в настоящей заявке показывают, что модель сверхэкспрессии синуклеина при болезни Паркинсона на млекопитающих приводит к уменьшению количества эозинофилов, которое восстанавливается до уровней у нетрансгенных мышей при лечении Соединением 1, это свидетельствует о благоприятной иммунной модуляции в этой модели болезни Паркинсона. Это также свидетельствует о том, что определение уровней эозинофилов у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших Соединение 1, может быть биомаркером заболевания, включая определение уровня прогрессирования, стаза или регресса заболевания, а также эффективности лечения. (См., например, **Фигуры 44А и 44В**).

Согласно другому варианту реализации этап обнаружения или определения наличия, абсолютной или относительной концентрации или абсолютного или относительного количества эозинофилов в образце крови или ткани субъекта, у которого диагностирована болезнь Паркинсона, выполняют до, во время или после лечения. Другой вариант реализации включает определение наличия, абсолютной или относительной концентрации или абсолютного или относительного количества в образце крови или ткани субъекта, у которого диагностирована болезнь Паркинсона, перед лечением Соединением согласно настоящему изобретению, таким как Соединение 1, для того чтобы получить исходную концентрацию или количество. Согласно другому варианту реализации этап обнаружения или определения уровней эозинофилов после лечения впоследствии выполняют, чтобы сравнить такие уровни с исходной концентрацией или количеством эозинофилов так, чтобы контролировать эффективность лечения. Сравнение таких уровней может показать увеличение или уменьшение количества или концентрации эозинофилов по сравнению с исходным условием. Другой вариант реализации настоящего изобретения включает этап наблюдения за прогрессированием заболевания или нарушения путем сравнения количества или концентрации эозинофилов, причем, если количество увеличивается после лечения, происходит улучшение прогрессирования заболевания. Согласно другому варианту реализации улучшение может включать увеличение на 1-5% по сравнению с исходным количеством или концентрацией эозинофилов в крови или ткани субъекта, увеличение на 5-10%; увеличение на 11-15%; увеличение на 16-20%; увеличение на 21-25%; увеличение на 26-30%; увеличение на 31-35%; увеличение на 36-40%; увеличение на 41-45%; увеличение на 46-50%; увеличение на 51-55%; увеличение на 56-60%; увеличение на 61-65% - 66-70%; увеличение на 71-75%; увеличение на 76-80%; увеличение на 81-85%; увеличение на 86-90%; увеличение на 91-95%; увеличение на 96-100%; и увеличение на 1-1,5×, 1,5-2×, 2-2,5×, 2,5-3×, 3-3,5×, 3,5-4×, 4-4,5×, 4,5-5×, 5-5,5×, 5,5-6×, 6-6,5×, 6,5-7×, 7-7,5×, 7,5-8×, 8-8,5×, 8,5-9×, 9-9,5×, 9,5-10× и более 10×.

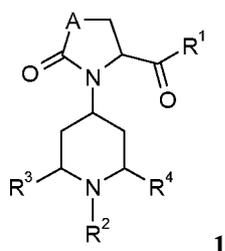
Другой вариант реализации настоящего изобретения включает диагностику болезни Паркинсона путем определения исходного количества или концентрации эозинофилов в крови или ткани субъекта и сравнение со стандартными количествами или концентрациями эозинофилов в популяции без болезни Паркинсона, которая имеет нормальное число эозинофилов. В данной области техники известно, что число эозинофилов представляет собой количество эозинофилов в организме. Для взрослых нормальное число эозинофилов составляет от 30 до 350, но может быть до 500 миллиметров кубических (мм³) в крови. (См. Medical News Today, декабрь 2018 г., доступный по адресу: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323868.php>, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки). Число более 500 мм³ в крови считается эозинофилией. Число эозинофилов, которое ниже нормы, возникает при некоторых заболеваниях, таких как алкоголизм и чрезмерное сохранение кортизола. (*Id.*) Аспект настоящего изобретения обнаруживает или

определяет количества или концентрации эозинофилов у субъекта с подозрением на болезнь Паркинсона. Если количество или концентрация эозинофилов у субъекта ниже нормы (например, 30 мм³ в крови), то результат может быть использован лицом, осуществляющим уход, для определения диагноза заболевания.

a. Соединения

Способы по данному изобретению дополнительно включают введение субъекту следующих соединений. В группах, радикалах или фрагментах, определенных в данном разделе «Соединения», количество атомов углерода, которое часто указано перед группой, например, C₁₋₆ алкил, означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Обычно для групп, содержащих две или более подгрупп, которые описаны в данном разделе «Соединения», последняя названная группа представляет собой точку присоединения радикала, например, «тиоалкил» означает одновалентный радикал формулы HS-Alk-. Если ниже не указано иное, следует руководствоваться традиционными определениями терминов, и во всех формулах и группах предусмотрены и достигнуты обычные стабильные валентности атомов.

Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где



1

A представляет собой CH₂, O или N-C₁₋₆-алкил;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C₃₋₆-циклоалкила, где необязательно один атом углерода заменен атомом азота, причем указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, галогена, CN, SO₂-C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила;
- C₉ или 10-бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены атомами азота, и указанная кольцевая система связана через атом азота с основной структурой формулы 1, и при этом указанная кольцевая система необязательно замещена одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, NO₂, галогена, CN, NHSO₂-C₁₋₆-алкила, метоксифенила;
- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COO-C₁₋₆-алкила, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-алкил)бензимидазолила, необязательно замещенного галогеном или CN;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксиадиазолом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкилен-ОН, C₂₋₆-алкенилен-ОН, C₂₋₆-алкинилен-ОН, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, СО-пиридинила, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-алкила, N(SO₂-C₁₋₆-алкил)(CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂) O-C₁₋₆-алкила, O-пиридинила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-ОН, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила и =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-ОН или триадилол, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом N или O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₄-алкилен-ОН, ОН, =O;

или

R^{1.1} представляет собой фенил, где два соседних остатка вместе образуют пяти- или шестичленное карбоциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, причем указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₄-алкилом или =O;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₆-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-алкила, CONH₂, O-C₁₋₆-алкила, галогена, CN, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂ или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила;
- гетероарила, необязательно замещенного пяти- или шестичленным карбоциклическим неароматическим кольцом, содержащим, независимо друг от друга, два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;
- ароматического или неароматического C₉ или 10-бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены на N, O или S, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₆-алкил)₂, CONH-C₁₋₆-алкила, =O;
- гетероциклического неароматического кольца, необязательно замещенного пиридином;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₆-алкилом;

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-фенил, C₁₋₄-алкилен-фуранил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-O-C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-галогеналкил или пяти- или шестичленное карбоциклическое

неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, необязательно замещенное 4-циклопропилметилпиперазином;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.2.3} представляет собой пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;

R^{1.3} выбран из фенила, гетероарила или индолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, фенила, гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкилен-фенила, C₁₋₆-алкилен-нафтила и C₁₋₆-алкилен-гетероарила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1 (выше), где

A представляет собой CH₂, O или N-C₁₋₄-алкил;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкилен-ОН, C₂₋₆-алкенилен-ОН, C₂₋₆-алкинилен-ОН, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, CO-пиридинила, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-алкила, N(SO₂-C₁₋₆-алкил)(CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂) O-C₁₋₆-алкила, O-пиридинила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-ОН, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-ОН или триазазол, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом N или O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₄-алкилен-OH, OH, =O;

или

R^{1.1} представляет собой фенил, где два соседних остатка вместе образуют пяти- или шестичленное карбоциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, причем указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₄-алкилом или =O;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₆-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-алкила, CONH₂, O-C₁₋₆-алкила, галогена, CN, SO₂N(C₁₋₄-алкил)₂ или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила;
- гетероарила, необязательно замещенного пяти- или шестичленным карбоциклическим неароматическим кольцом, содержащим, независимо друг от друга, два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-фенил, C₁₋₄-алкилен-фуранил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-O-C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-галогеналкил или пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, необязательно замещенное 4-циклопропилметилпиперазинилом;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.2.3} представляет собой пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;

R^{1.3} выбран из фенила, гетероарила или индолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, фенила, гетероарила; причем в некоторых случаях R^{1.3} выбран из фенила, пирозолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, фенила, пирролидинила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкилен-фенила, C₁₋₆-алкилен-нафтила и C₁₋₆-алкилен-тиофенила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1 (выше), где

A представляет собой CH₂, O или N-C₁₋₄-алкил;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₁₋₆-галогеналкила, C₁₋₆-алкилен-ОН, C₂₋₆-алкенилен-ОН, C₂₋₆-алкинилен-ОН, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, СО-пиридинила, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-алкила, N(SO₂-C₁₋₆-алкил)(CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂) O-C₁₋₆-алкила, O-пиридинила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-ОН, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-ОН или триадиазолил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или **R^{1.1.1}** и **R^{1.1.2}** вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом N или O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₄-алкилен-ОН, ОН, =O;

или

R^{1.1} представляет собой фенил, где два соседних остатка вместе образуют пяти- или шестичленное карбоциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, причем указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₄-алкилом или =O;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкилен-фенила, C₁₋₆-алкилен-нафтила и C₁₋₆-алкилен-тиофенила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH_2 , O или N- C_{1-4} -алкил;

R¹ выбран из

- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, $\text{COR}^{1.2.3}$, COO-C_{1-6} -алкила, CONH_2 , O- C_{1-6} -алкила, галогена, CN, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила;
- гетероарила, необязательно замещенного пяти- или шестичленным карбоциклическим неароматическим кольцом, содержащим, независимо друг от друга, два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, CONH-C_{1-6} -алкил, =O;
- пиперидинила, необязательно замещенного пиридинилом;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C_{1-6} -алкилом;

R^{1.2.1} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-4} -алкилен-фенил, C_{1-4} -алкилен-фуранил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-4} -алкилен-O- C_{1-4} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил или пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце, необязательно замещенное 4-циклопропилметилпиперазинилом;

R^{1.2.2} представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

R^{1.2.3} представляет собой пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце;

R² выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкилен-фенила, C_{1-6} -алкилен-нафтила и C_{1-6} -алкилен-тиофенила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, O- C_{1-6} -алкила, O- C_{1-6} -галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C_{1-4} -алкил;

R⁴ представляет собой H, C_{1-4} -алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1 (выше), где

A представляет собой CH_2 , O или N- C_{1-4} -алкил;

R¹ выбран из

- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, $\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, $\text{COR}^{1.2.3}$, COO-C_{1-6} -алкила, CONH_2 , O- C_{1-6} -алкила, галогена, CN, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила;
- гетероарила, необязательно замещенного пяти- или шестичленным карбоциклическим неароматическим кольцом, содержащим, независимо друг от друга, два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце;

R^{1.2.1} представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкилен- C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-4} -алкилен-фенил, C_{1-4} -алкилен-фуранил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-4} -алкилен-O- C_{1-4} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил или пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце, необязательно замещенное 4-циклопропилметилпиперазином;

R^{1.2.2} представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

R^{1.2.3} представляет собой пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO_2 , которые заменяют атом углерода в кольце;

R² выбран из группы, состоящей из C_{1-6} -алкилен-фенила, C_{1-6} -алкилен-нафтила и C_{1-6} -алкилен-тиофенила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, O- C_{1-6} -алкила, O- C_{1-6} -галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C_{1-4} -алкил;

R⁴ представляет собой H, C_{1-4} -алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH_2 , O или N- C_{1-4} -алкил;

R¹ выбран из

- $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$;

R^{1.3} выбран из фенила, пирозолила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, фенила, пирролидинила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкилен-фенила, C₁₋₆-алкилен-нафтила и C₁₋₆-алкилен-тиофенила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или N-C₁₋₄-алкил;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C₃₋₆-циклоалкила, где необязательно один атом углерода заменен атомом азота, причем указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, галогена, CN, SO₂-C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила;
- C₉ или 10-бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены атомами азота, и указанная кольцевая система связана через атом азота с основной структурой формулы 1, и при этом указанная кольцевая система необязательно замещена одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, NO₂, галогена, CN, NHSO₂-C₁₋₆-алкила, м-метоксифенила;
- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COO-C₁₋₆-алкила, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-алкил)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-OH, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-OH или тиадиазолил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₆-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₆-алкила, CONH₂, O-C₁₋₆-алкила, галогена, CN, CO-пирролидинила, CO-морфолинила или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₆-алкил)₂, CONH-C₁₋₆-алкил, =O;
- пиперидинила, необязательно замещенного пиридином;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₆-алкилом,

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила;

R² выбран из C₁₋₆-алкилен-фенила или C₁₋₆-алкилен-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

- R¹** выбран из
- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
 - NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
 - NHCH₂-R^{1.3};
 - NH-циклогексила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, галогена;
 - NH-пирролидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂-C₁₋₄-алкила, COO-C₁₋₄-алкила;
 - пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NHSO₂-C₁₋₄-алкила, м-метоксифенила;
 - дигидроиндолила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила или тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, O-C₁₋₄-алкила, NO₂, галогена;
 - группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COO-C₁₋₄-алкила, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-алкил)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;
 - или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила, SO₂-C₁₋₄-алкила, SO₂-C₁₋₄-алкилен-OH, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₄-алкила, SO₂N(C₁₋₄-алкил)₂, галогена, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, NHC₁₋₄-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₄-алкилен-OH или тиадиазолил, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил, SO₂C₁₋₄-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

- R^{1.2}** выбран из
- пиридинила, придазинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₄-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₄-алкила, CONH₂, O-C₁₋₄-алкила, галогена, CO-пирролидинила, CO-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила,

оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила;

- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₄-алкил)₂, CONH-C₁₋₄-алкил, =O;
- пиперидинила, необязательно замещенного пиридином;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₄-алкилом,

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-галогеналкила;

R² выбран из C₁₋₆-алкилен-фенила или C₁₋₆-алкилен-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, O-C₁₋₄-галогеналкила, галогена; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-пиперидинила, необязательно замещенного пиридином;
- NH-циклогексила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, F;
- NH-пирролидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂Me, COO-t-Bu;

- пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из $\text{NH}\text{SO}_2\text{-n-Bu}$, м-метоксифенила;
- дигидроиндолила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила или тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, COOMe, CF_3 , OMe, NO_2 , F, Br;
- группы, выбранной из $\text{NHCH(пиридинил)CH}_2\text{COOMe}$, $\text{NHCH(CH}_2\text{OMe)бензимидазолила}$, необязательно замещенного атомом Cl;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

$\text{R}^{1.1}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF_3 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{CH}_2\text{NHCONH-циклогексила}$, CN, $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2Et , $\text{SO}_2\text{-циклопропила}$, $\text{SO}_2\text{-пиперидинила}$, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-морфолинила, $\text{CH}_2\text{-пиридинила}$ или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

$\text{R}^{1.1.1}$ представляет собой H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, циклопропил, $\text{CH}_2\text{-i-Pr}$, $\text{CH}_2\text{-t-Bu}$, $\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, $\text{CH}_2\text{CO-азетидинил}$, $\text{CH}_2\text{-циклопропил}$, $\text{CH}_2\text{-циклобутил}$, $\text{CH}_2\text{-пиранил}$, $\text{CH}_2\text{-тетрагидрофуранил}$, $\text{CH}_2\text{-фуранил}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или тиadiaзолил, необязательно замещенный группой Me;

$\text{R}^{1.1.2}$ представляет собой H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et ;

или $\text{R}^{1.1.1}$ и $\text{R}^{1.1.2}$ вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH_2OH ;

$\text{R}^{1.2}$ выбран из

- пиридинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиadiaзолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH_2COOEt , $\text{CONR}^{1.2.1}\text{R}^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, CONH_2 , OMe, Cl, Br, CO-пирролидинила, CO-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe_2 , CONHMe , =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe ,

$\text{R}^{1.2.1}$ представляет собой H, Me;

$\text{R}^{1.2.2}$ представляет собой H, Me;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, циклопентила, OMe, OCHF₂;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}
- NHR^{1.2},

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, циклопропил, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиадиазолил, необязательно замещенный группой Me;

R^{1.1.2} представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

или **R^{1.1.1}** и **R^{1.1.2}** вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- пиридинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, триазазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, триазазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe,

R^{1.2.1} представляет собой H, Me;

R^{1.2.2} представляет собой H, Me;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, Pr, Bu, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или триазазолил, необязательно замещенный группой Me;

R^{1.1.2} представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом О, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- пиридинила, пирролила, пиазолила, изоксазолила, тиазолила, триадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиазолила, триазиолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe,

R^{1.2.1} представляет собой H, Me;

R^{1.2.2} представляет собой H, Me;

R^{1.3} выбран из фенила, пиазолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, циклопентила, OMe, OCHF₂;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt,

OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, Bu, Pr, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиadiaзолил, необязательно замещенный группой Me;

R^{1.1.2} представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, Bu, Pr, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиadiaзолил, необязательно замещенный группой Me;

$R^{1.1.2}$ представляет собой H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et ;

или $R^{1.1.1}$ и $R^{1.1.2}$ вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH_2OH ;

R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH_2 , O или NMe;

R^1 выбран из

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

$R^{1.1}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF_3 , CH_2CONMe_2 , $CH_2NHCONH$ -циклогексила, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $SO_2CH_2CH_2OH$, SO_2Et , SO_2 -циклопропила, SO_2 -пиперидинила, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-морфолинила, CH_2 -пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NMe, =O;

и $R^{1.1.1}$ и $R^{1.1.2}$ вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH_2OH ;

R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH_2 , O или NMe;

R^1 выбран из

- $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$;

$R^{1.1}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, F, Cl;

$R^{1.1.1}$ представляет собой H, Me, Et, Bu, Pr, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиadiaзолил, необязательно замещенный группой Me;

$R^{1.1.2}$ представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R^1 выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

$R^{1.1}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt;

$R^{1.1.1}$ представляет собой H, Me, Et, Bu, Pr, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиadiaзолил, необязательно замещенный группой Me;

$R^{1.1.2}$ представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R^1 выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

$R^{1.1}$ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним остатком, выбранным из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, и дополнительно одним остатком, выбранным из группы, состоящей из СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

$R^{1.1.1}$ представляет собой H, Me, Et, Bu, Pr, циклопропил, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиадиазолил, необязательно замещенный группой Me;

$R^{1.1.2}$ представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H;

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R^1 выбран из

- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};

$R^{1.2}$ выбран из

- пиридинила, придазинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe,

$R^{1.2.1}$ представляет собой H, Me;

$R^{1.2.2}$ представляет собой H, Me;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};

R^{1.2} выбран из пиридинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиadiaзолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, n-Pr, i-Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, CO-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;

R^{1.2.1} представляет собой H, Me;

R^{1.2.2} представляет собой H, Me;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, циклопентила, OMe, OCHF₂;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NH-пиперидинила, необязательно замещенного пиридинилом;
- NH-циклогексила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, F;
- NH-пирролидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂Me, COO-t-Bu;
- пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NHSO₂-n-Bu, м-метоксифенила;
- дигидроиндолила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила или тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R¹** выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R²** является таким, как

определено в таблице 1, представленной ниже; R^3 представляет собой H; R^4 представляет собой, и $R^{1.2}$ выбран из

- пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, n-Bu, циклопропила, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, $CONH_2$, OMe, Cl, Br, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- пирролила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, COOMe, COOEt;
- пиразолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, циклопропила, COOEt, СО-пирролидинила;
- изоксазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, COOEt;
- тиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CH_2COOEt , $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$;
- тиадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из COOEt;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe_2 , $CONHMe$, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой $NHCOMe$,

и

$R^{1.2.1}$ представляет собой H или Me;

$R^{1.2.2}$ представляет собой H или Me.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где A представляет собой CH_2 , O или NMe , R^1 выбран из $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; R^3 представляет собой H; R^4 представляет собой, и $R^{1.2}$ выбран из

- пиридинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, n-Bu, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, $CONH_2$, OMe, Cl, Br;
- пирролила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, COOMe, COOEt;
- пиразолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, циклопропила, COOEt, СО-пирролидинила;
- изоксазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, COOEt;
- тиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$;

- триазазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из COOEt;

- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;

и

R^{1.2.1} представляет собой H или Me;

R^{1.2.2} представляет собой H или Me.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы **1**, где

- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, i-Pr, n-Bu, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой пирролил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, COOMe, COOEt; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой пирролил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, циклопропила, COOEt, CO-пирролидинила; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой изоксазол, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, COOEt; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой триазолил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой триазазолил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из COOEt; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.
- **A** представляет собой CH₂, O или NMe, **R**¹ выбран из NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R**³ представляет собой H; **R**⁴ представляет собой H; R^{1.2} представляет собой

бензотиазолил, индазолил, дигидроиндолил, инданил, тетрагидрохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O; R^{1.2.1} представляет собой H или Me, и R^{1.2.2} представляет собой H или Me.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где все группы являются такими, как определено выше, за исключением того, что R^{1.3} выбран из

- фенила, необязательно замещенного группой OCHF₂;
- пиразолила, необязательно замещенного группой Me или Et;
- изоксазолила, необязательно замещенного группой Pr;
- пиримидинила, необязательно замещенного двумя группами OMe;
- индолила;
- оксадиазолила, необязательно замещенного циклопентилом.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где все группы являются такими, как определено выше, за исключением того, что A представляет собой CH₂.

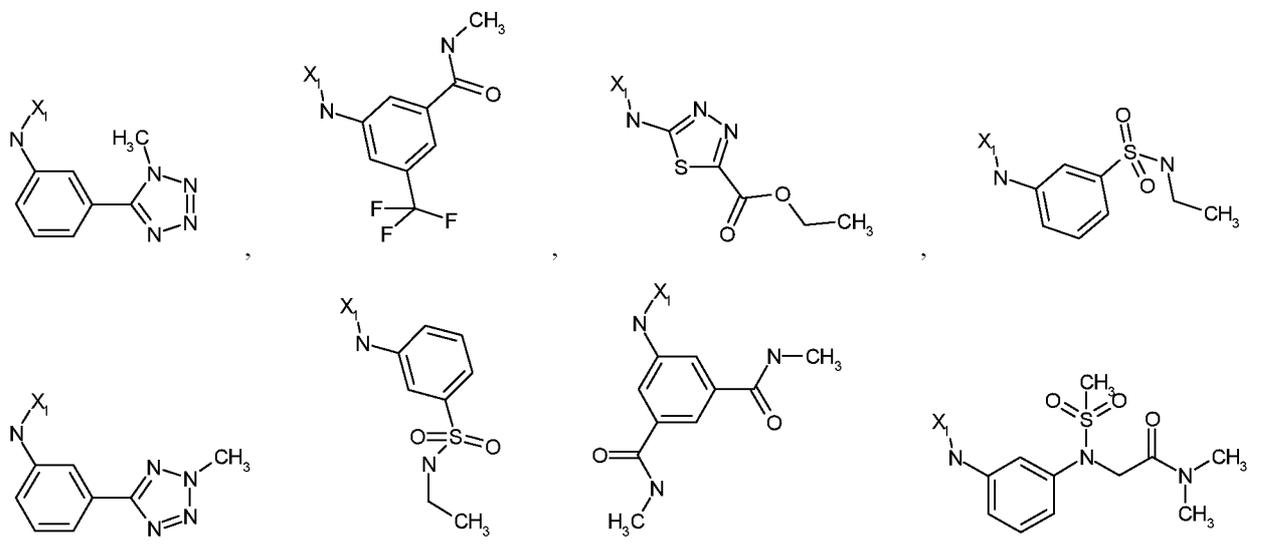
Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где все группы являются такими, как определено выше, за исключением того, что A представляет собой O.

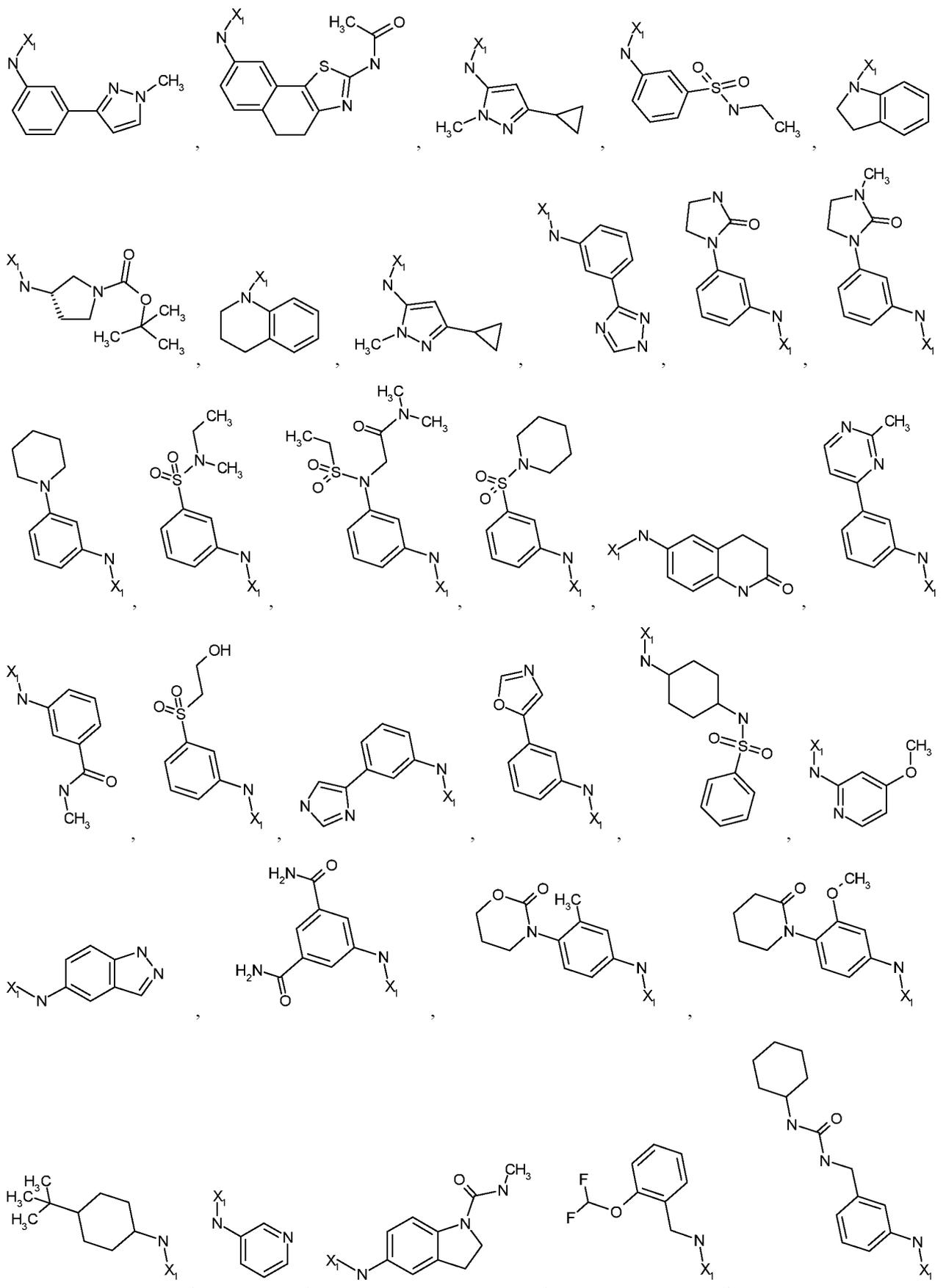
Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где все группы являются такими, как определено выше, за исключением того, что A представляет собой NMe.

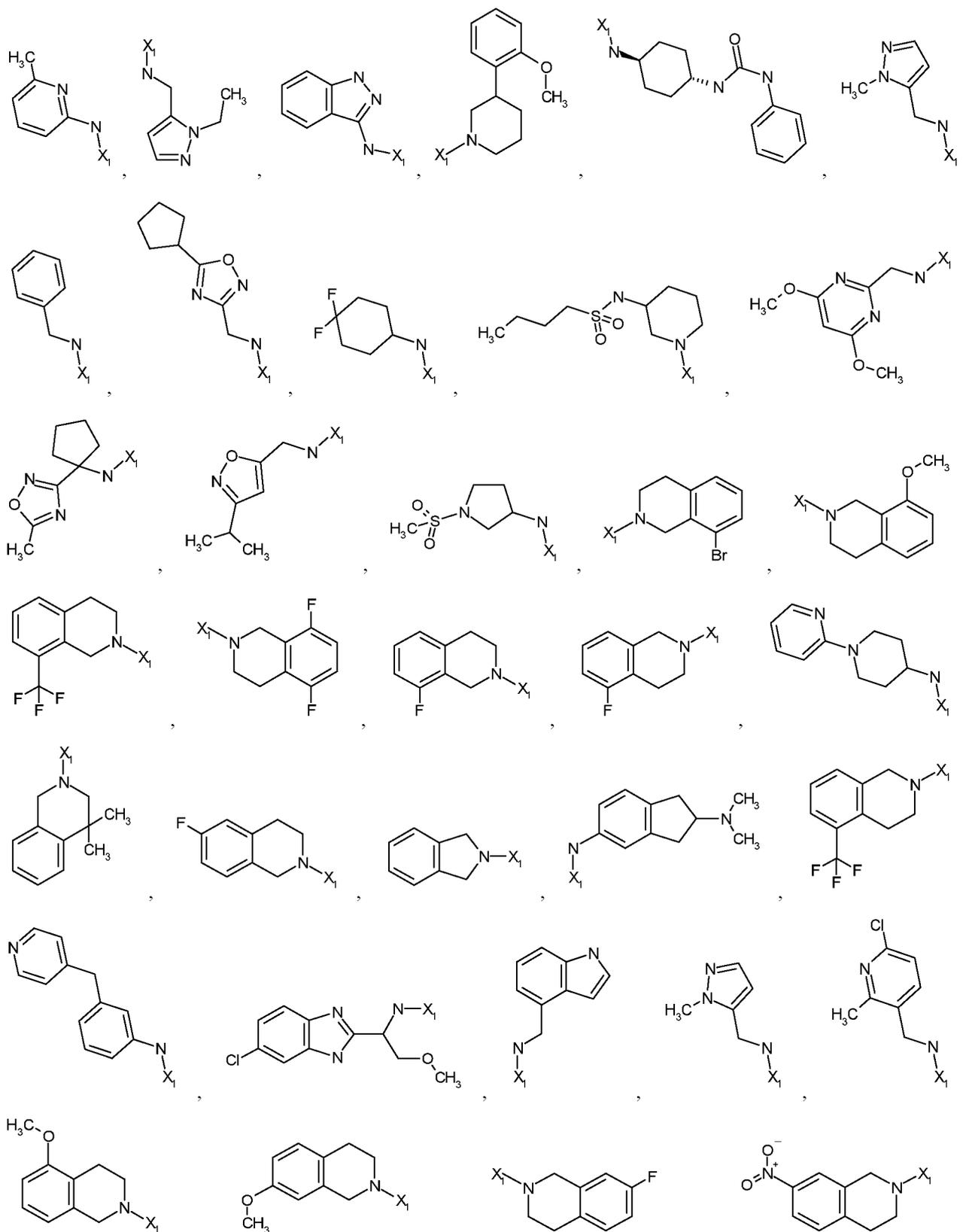
Другой вариант реализации данного изобретения представляют собой соединения формулы 1, где

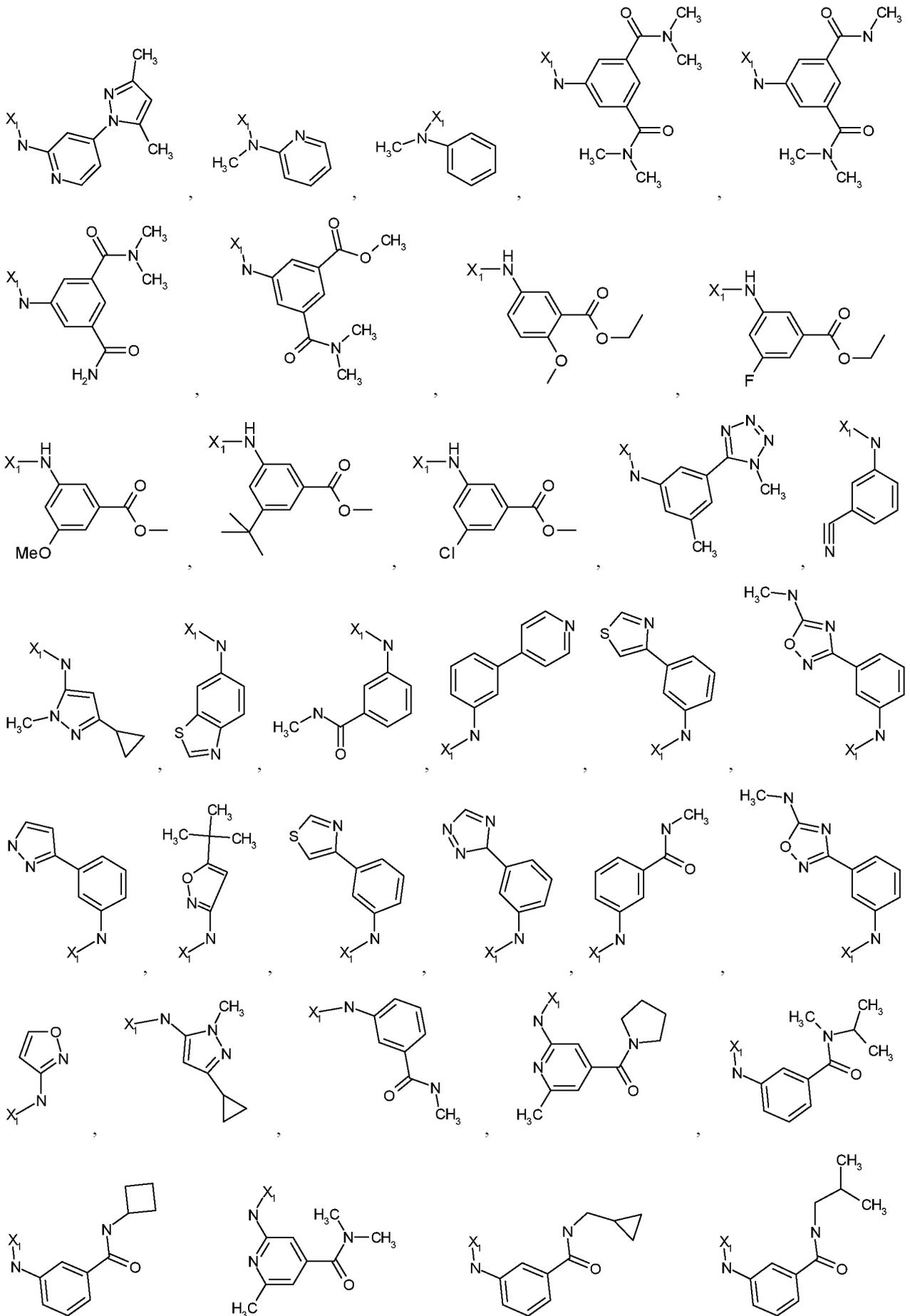
A представляет собой CH₂, O или NMe;

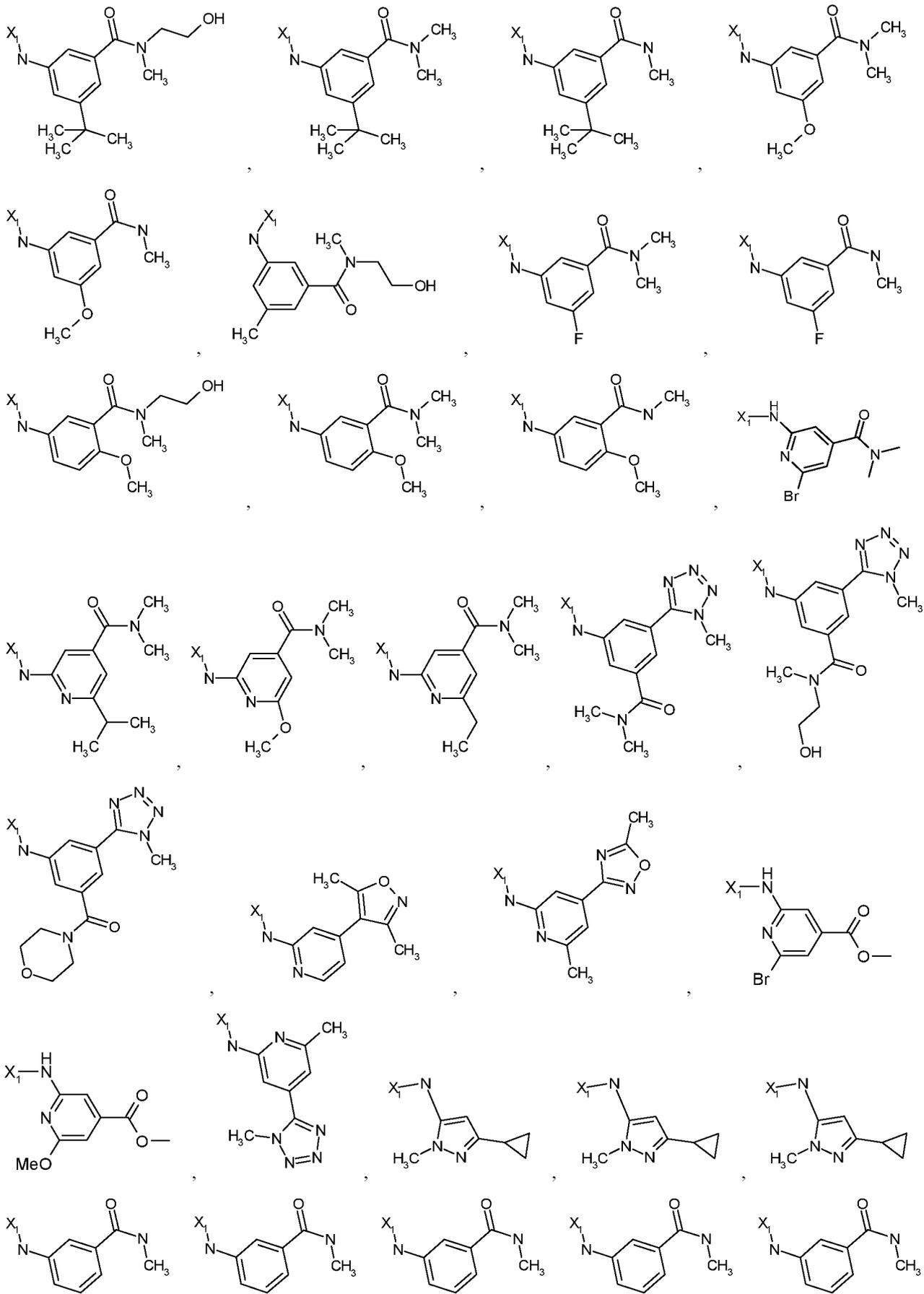
R¹ выбран из

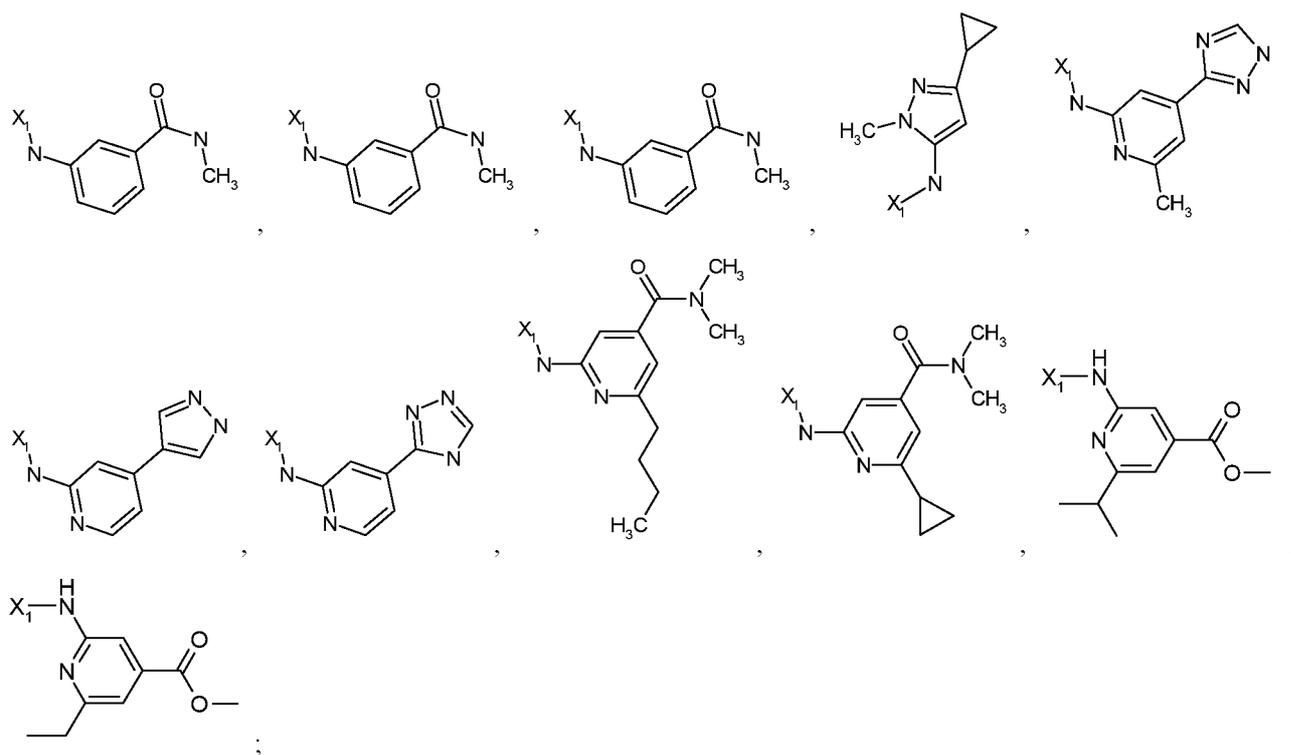




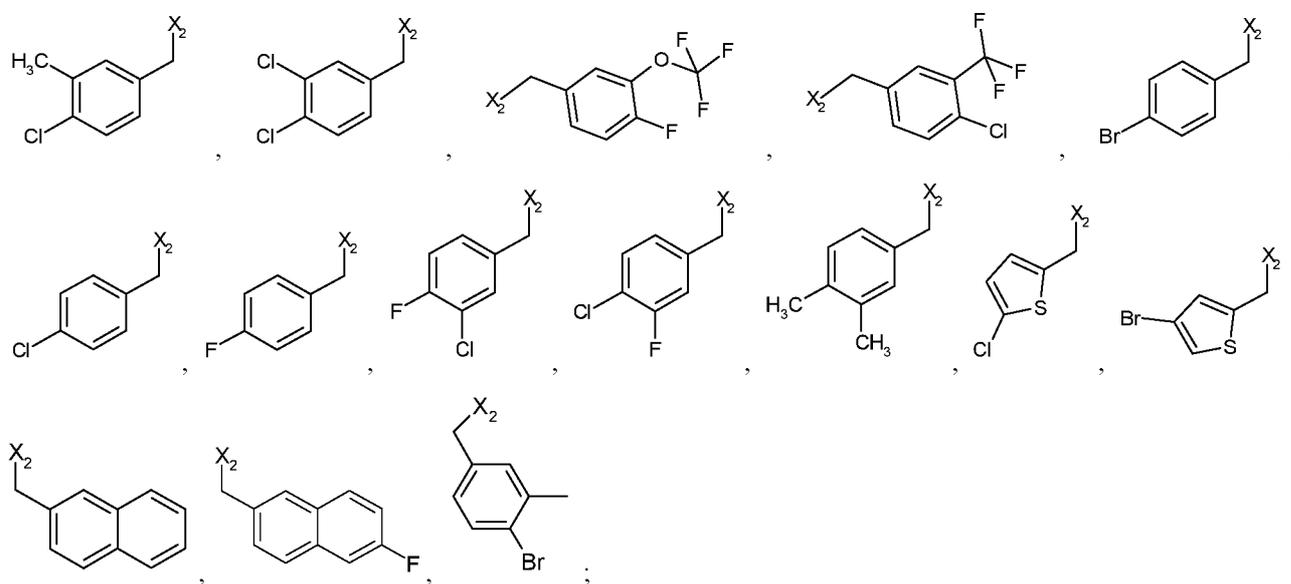








R² выбран из

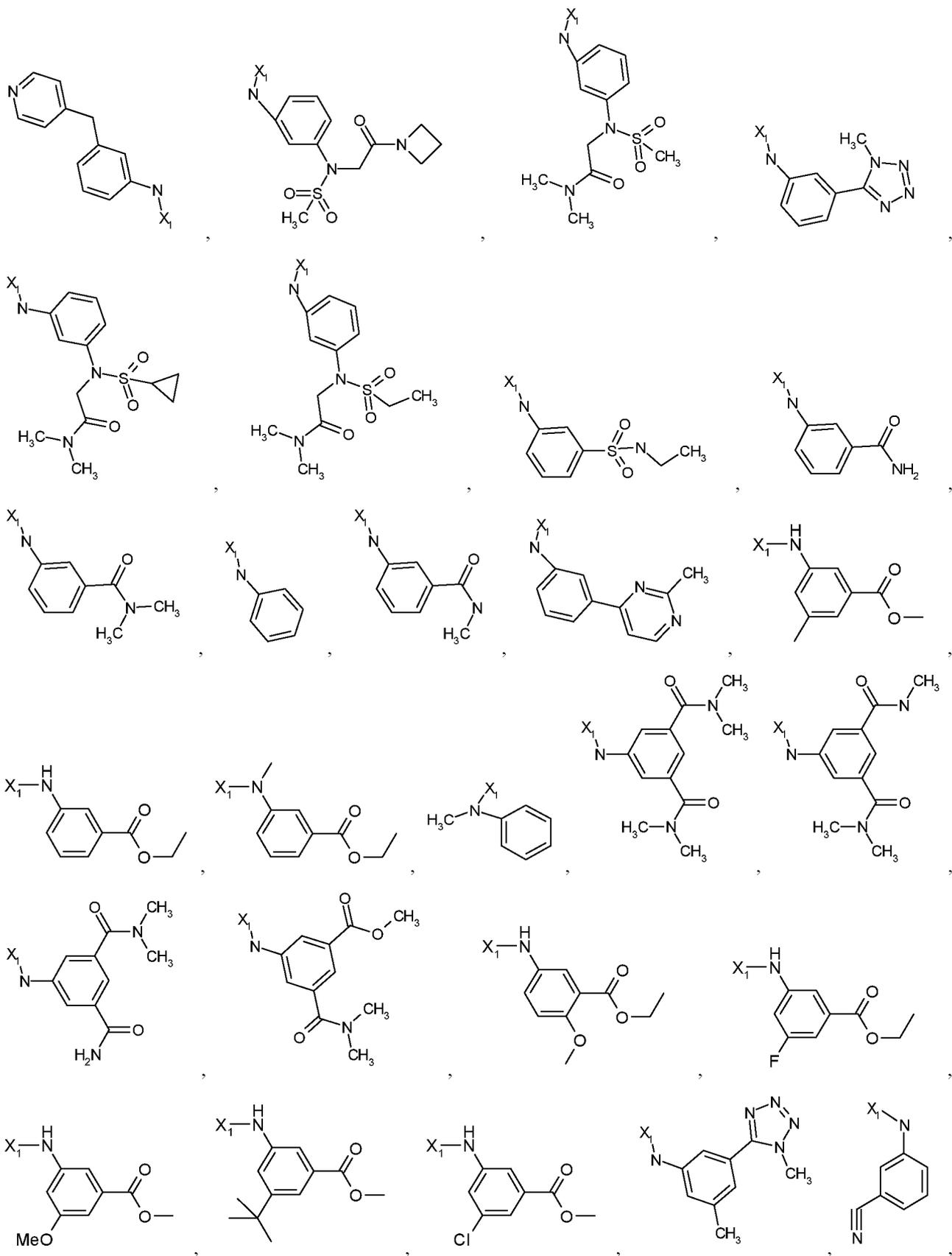


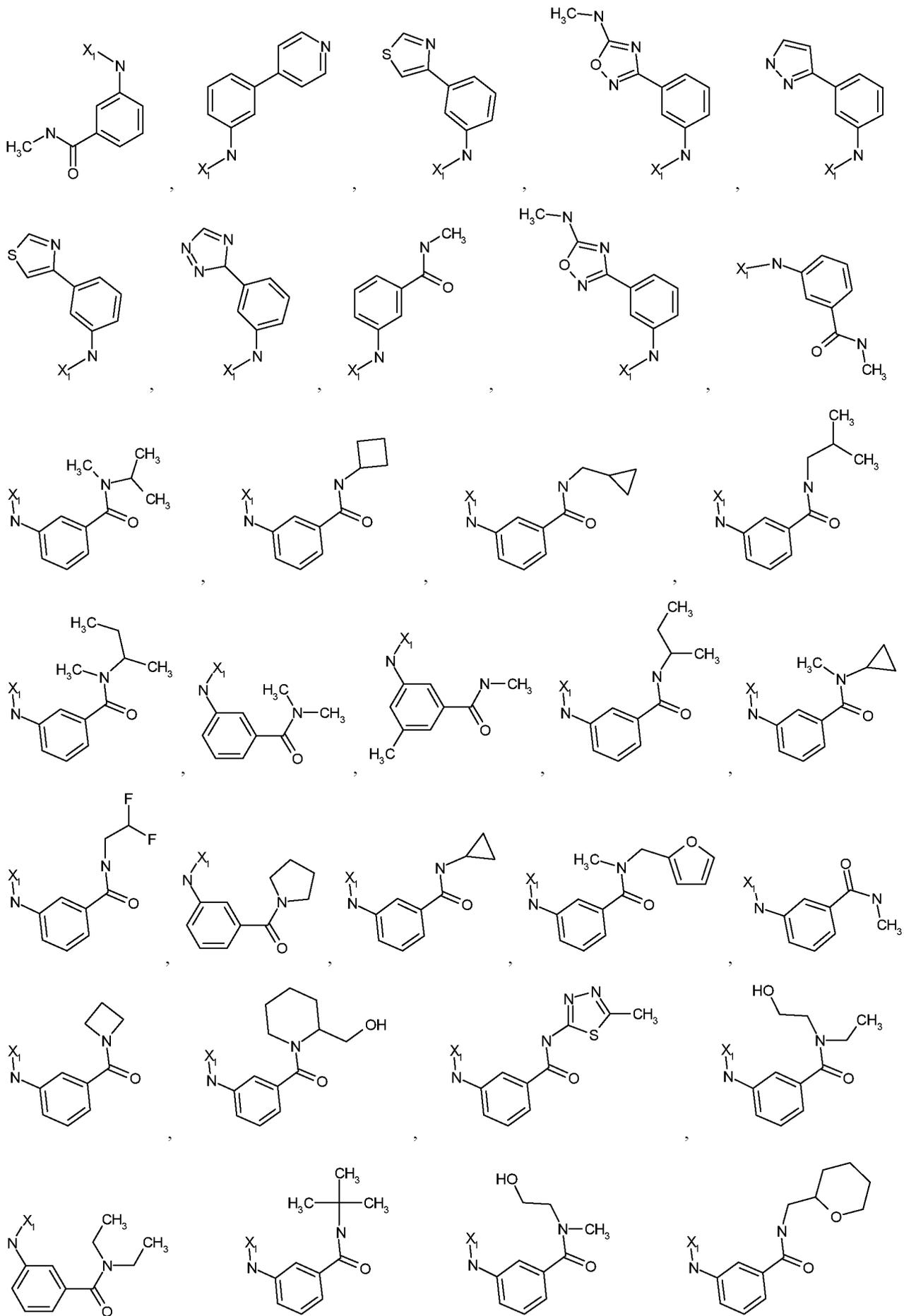
R³ представляет собой H;

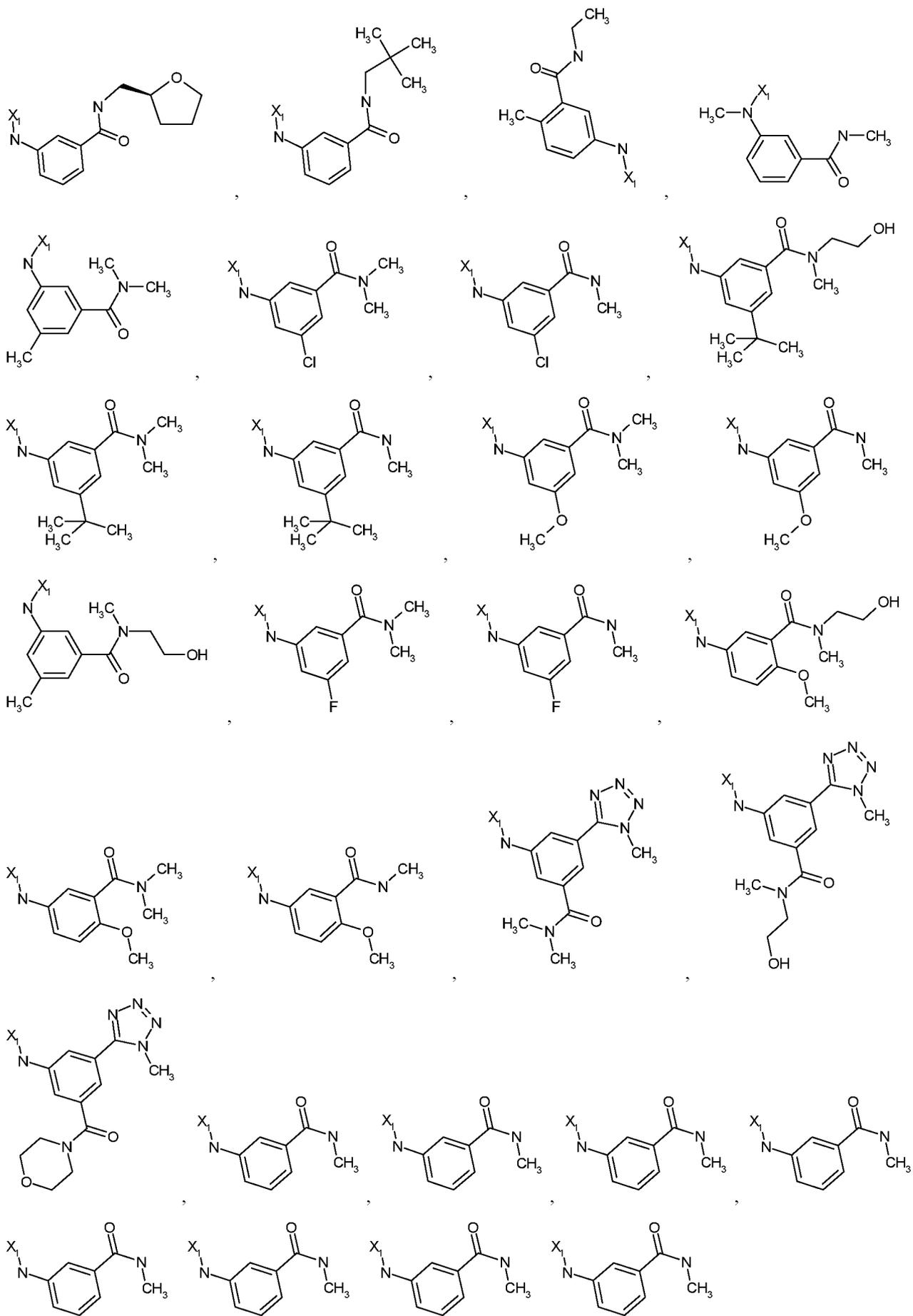
R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

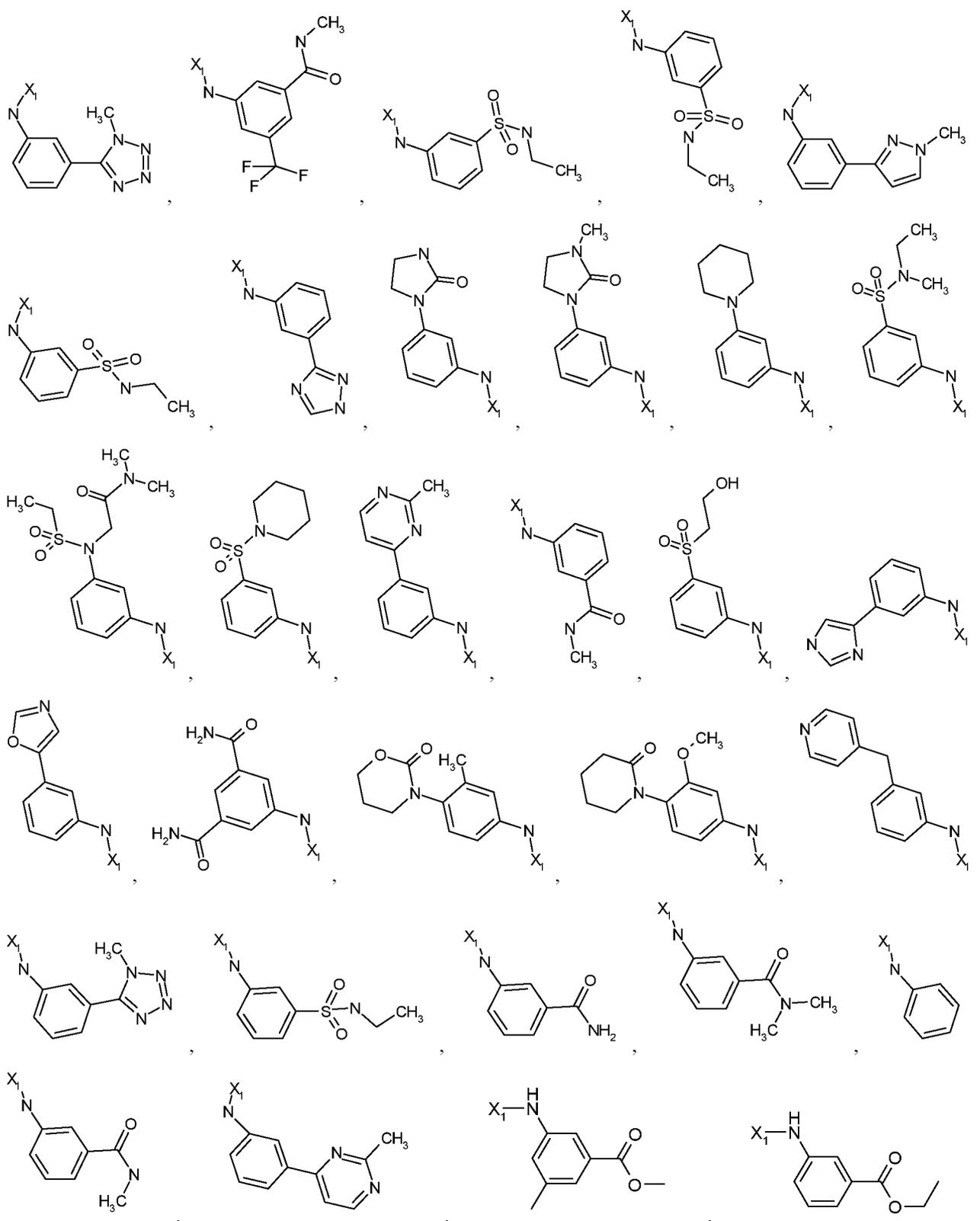
Другой вариант реализации данного изобретения представляет собой соединения формулы 1, где **A** является таким, как определено выше; **R³** представляет собой H; **R⁴** представляет собой H; и **R²** является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; и **R¹** выбран из

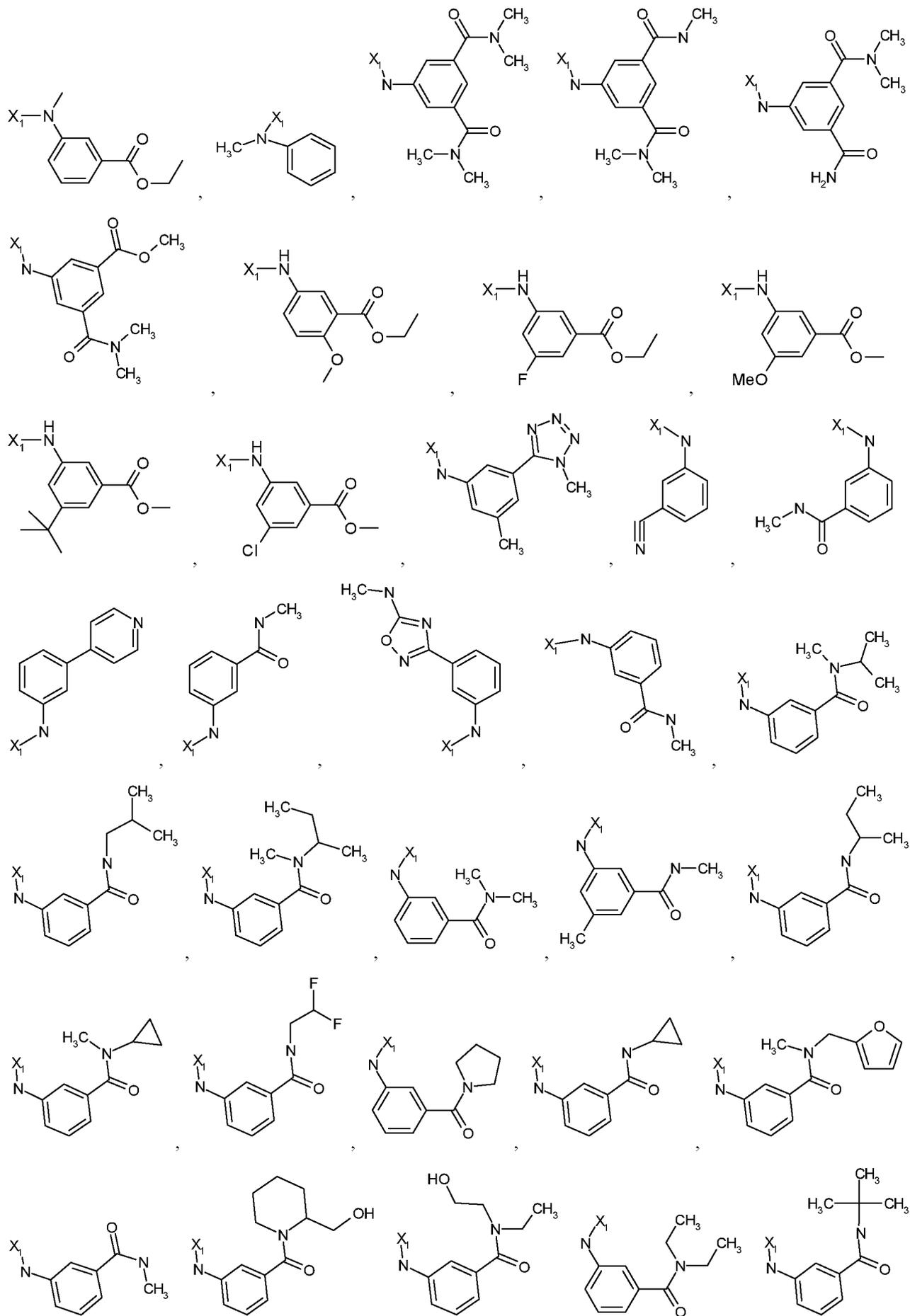


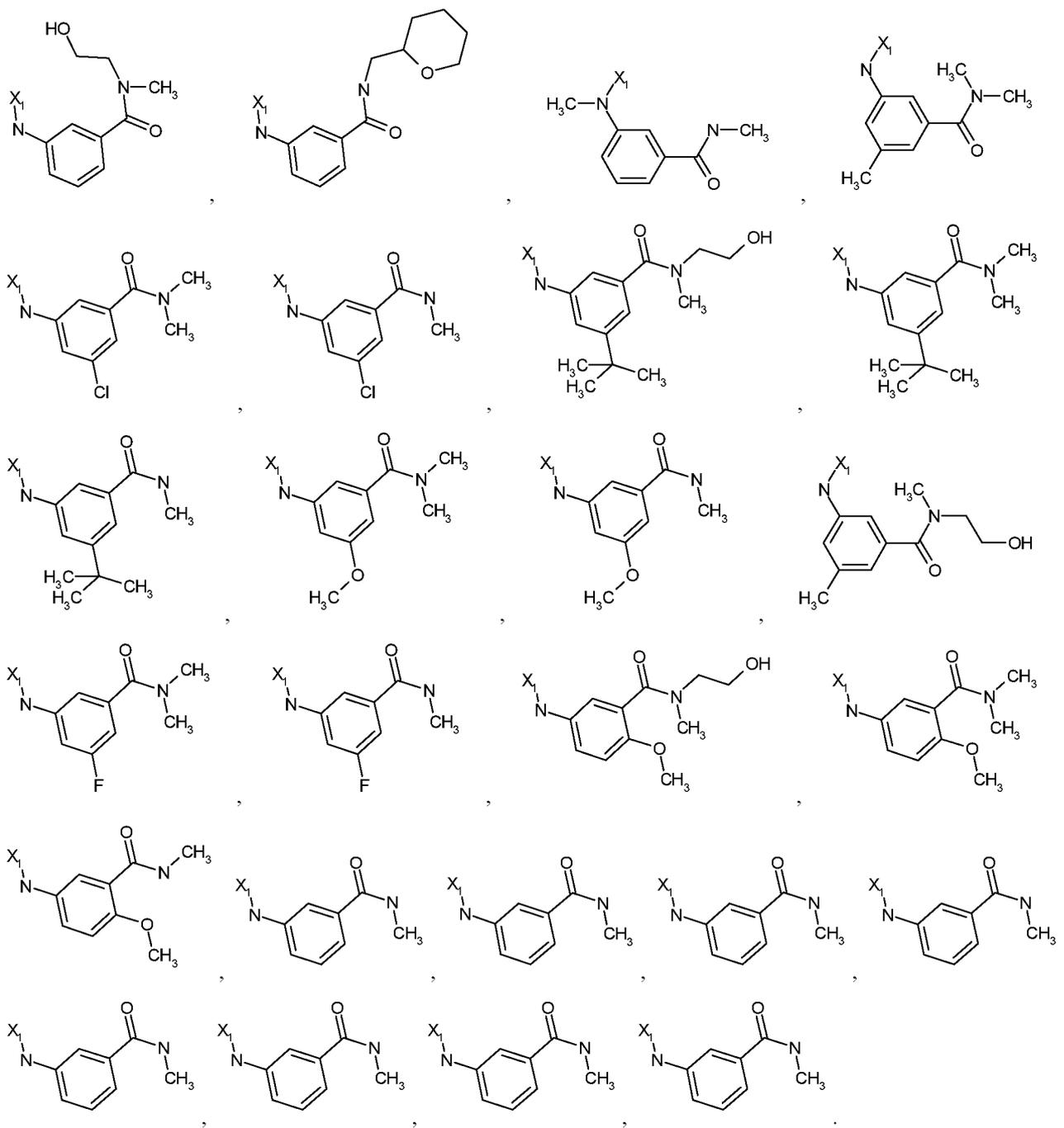




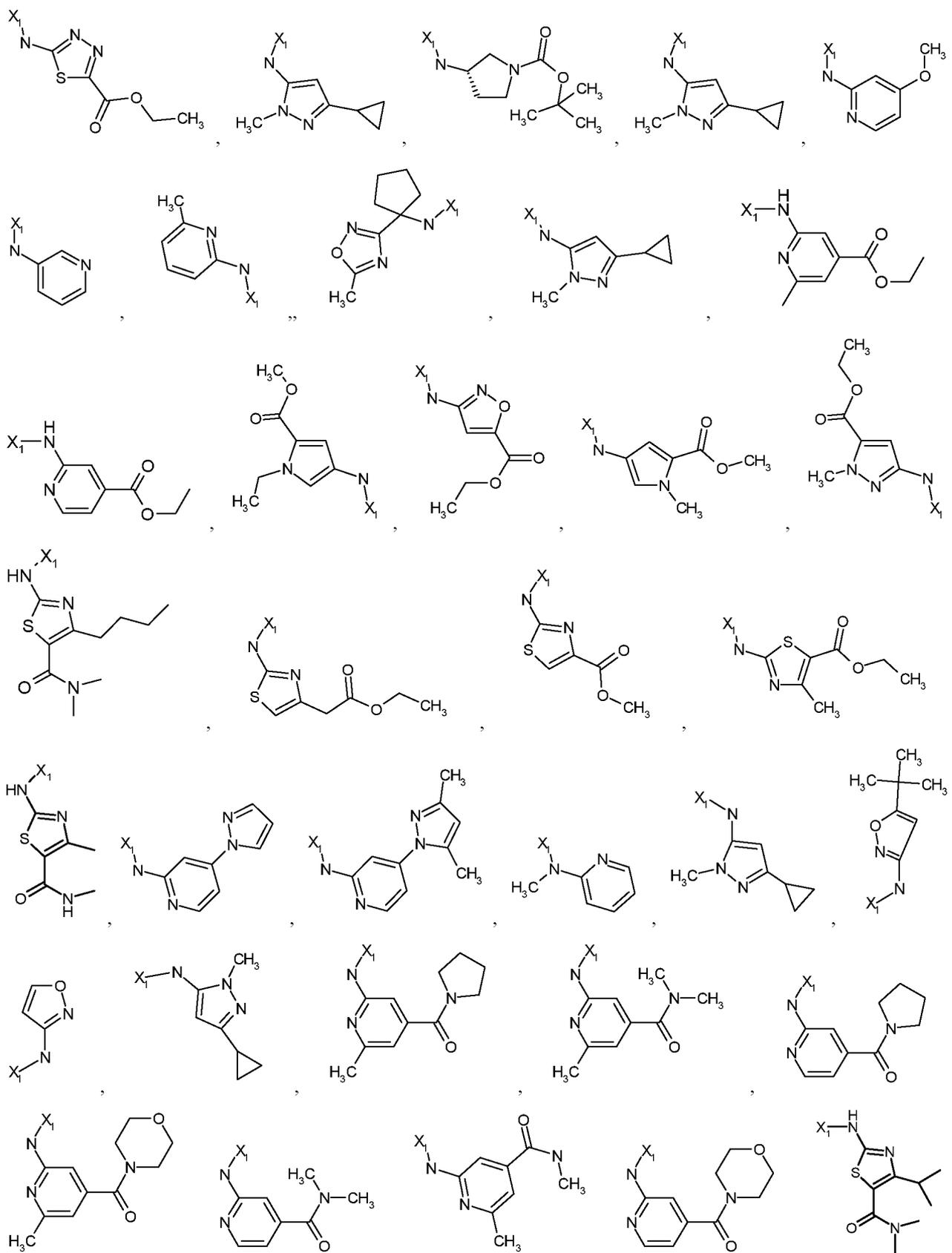
Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где **A** является таким, как определено выше; **R³** представляет собой H; **R⁴** представляет собой H; и **R²** является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; и **R¹** выбран из

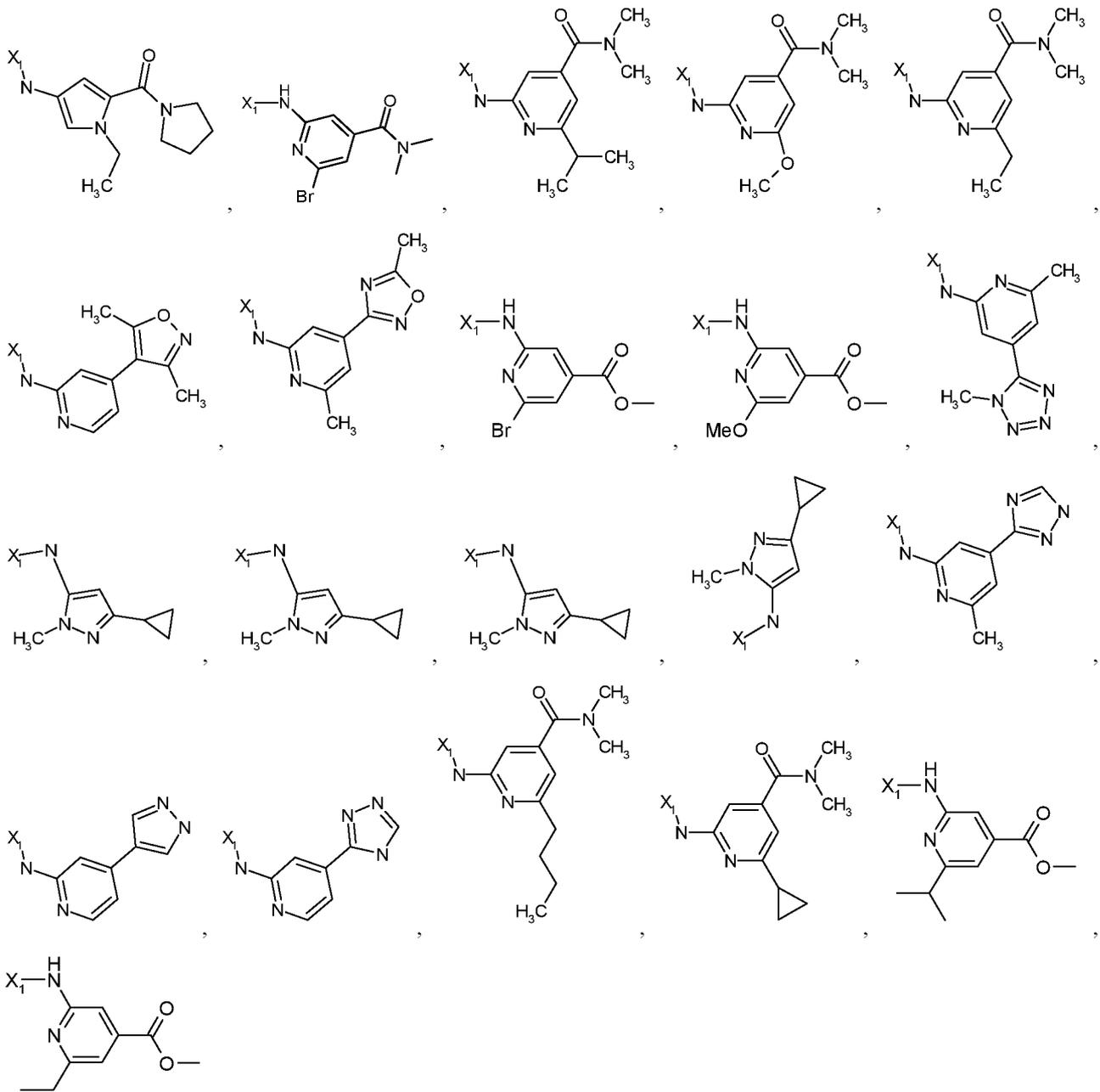


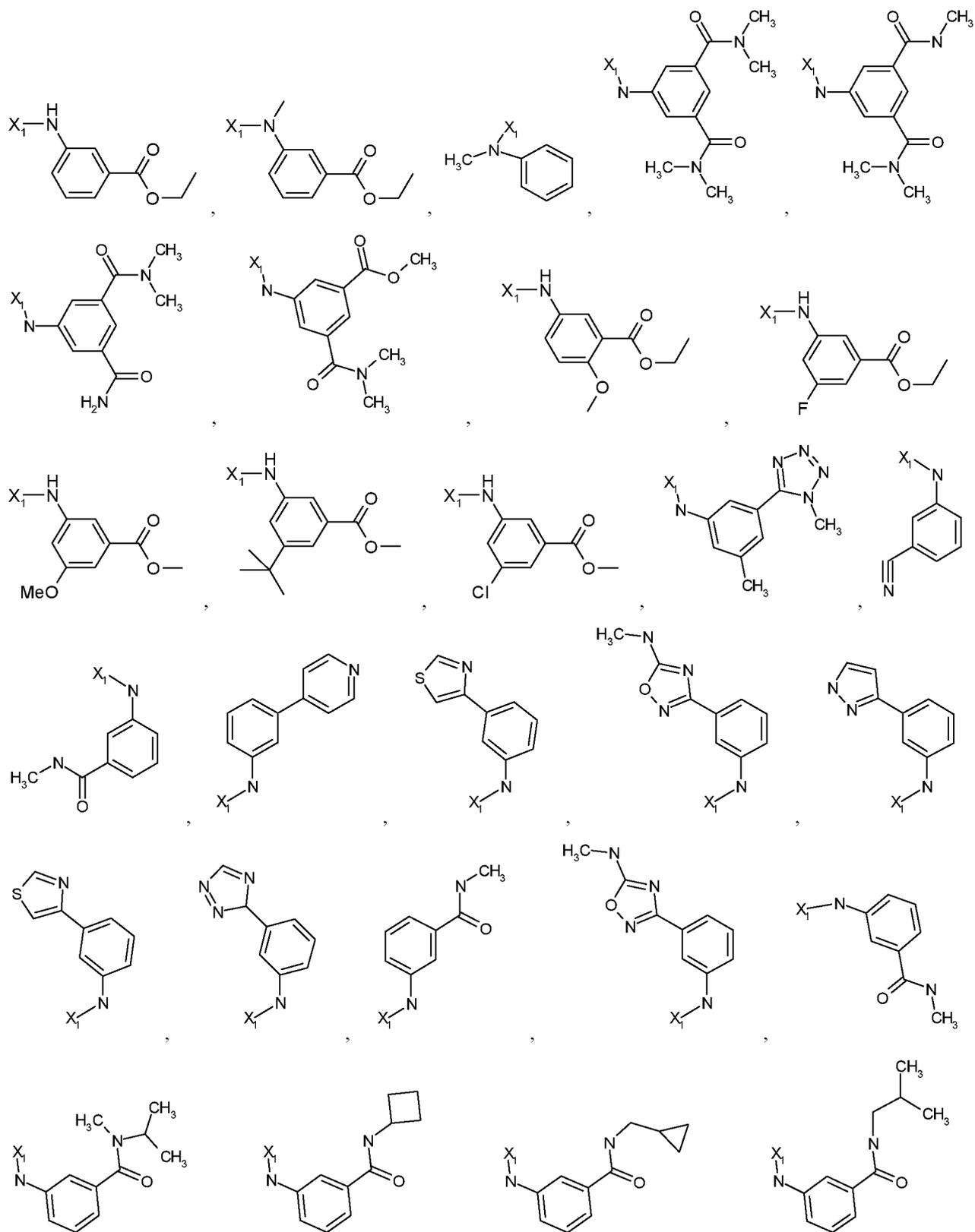


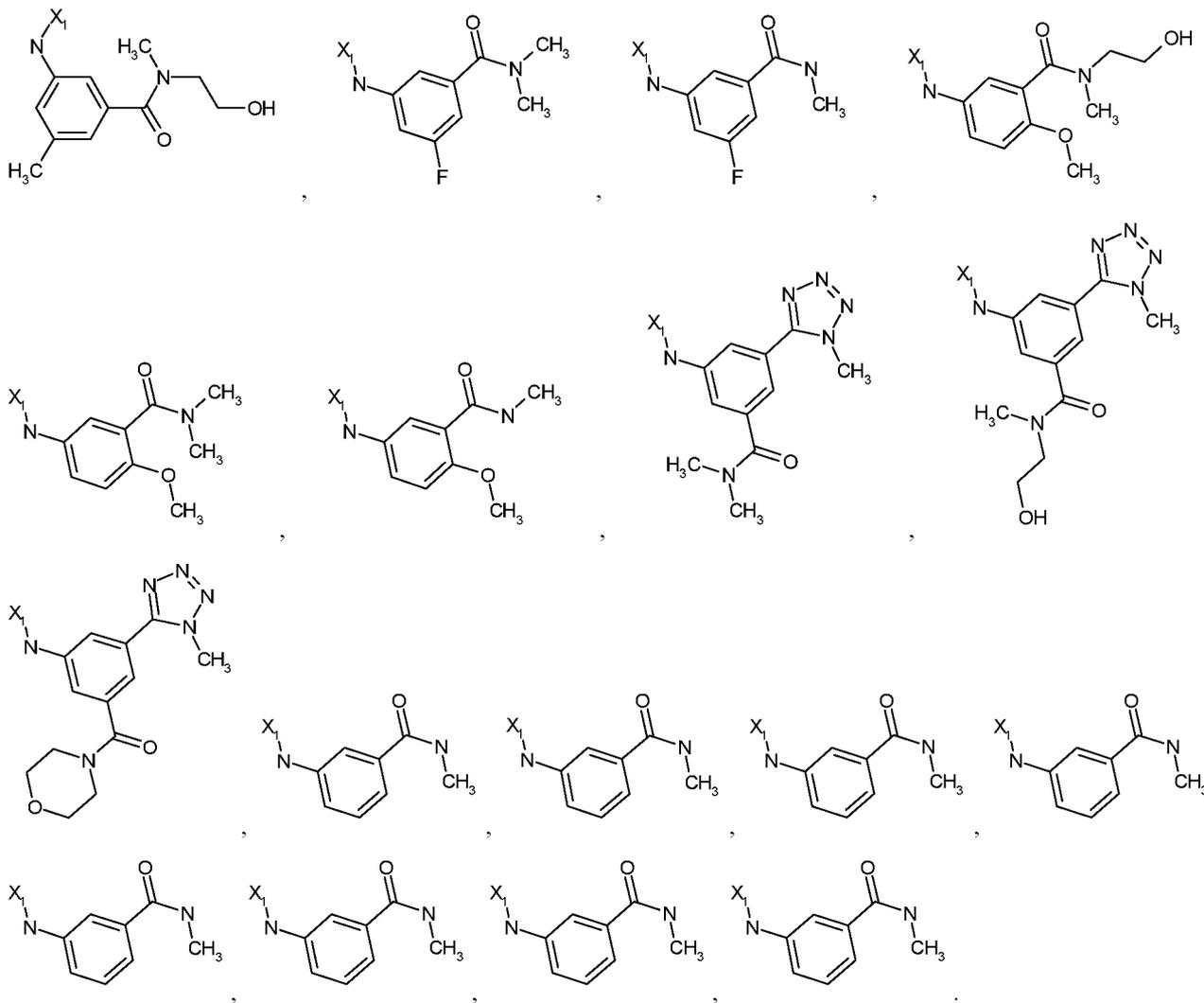


Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где **A** является таким, как определено выше; **R³** представляет собой H; **R⁴** представляет собой H; и **R²** является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R¹** выбран из

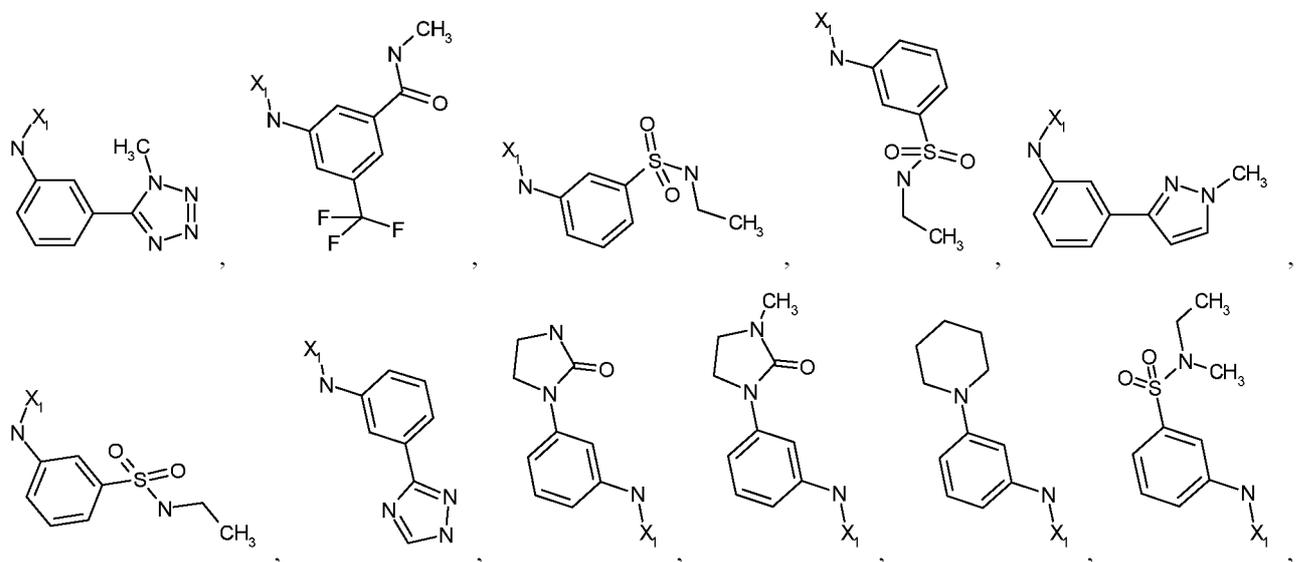


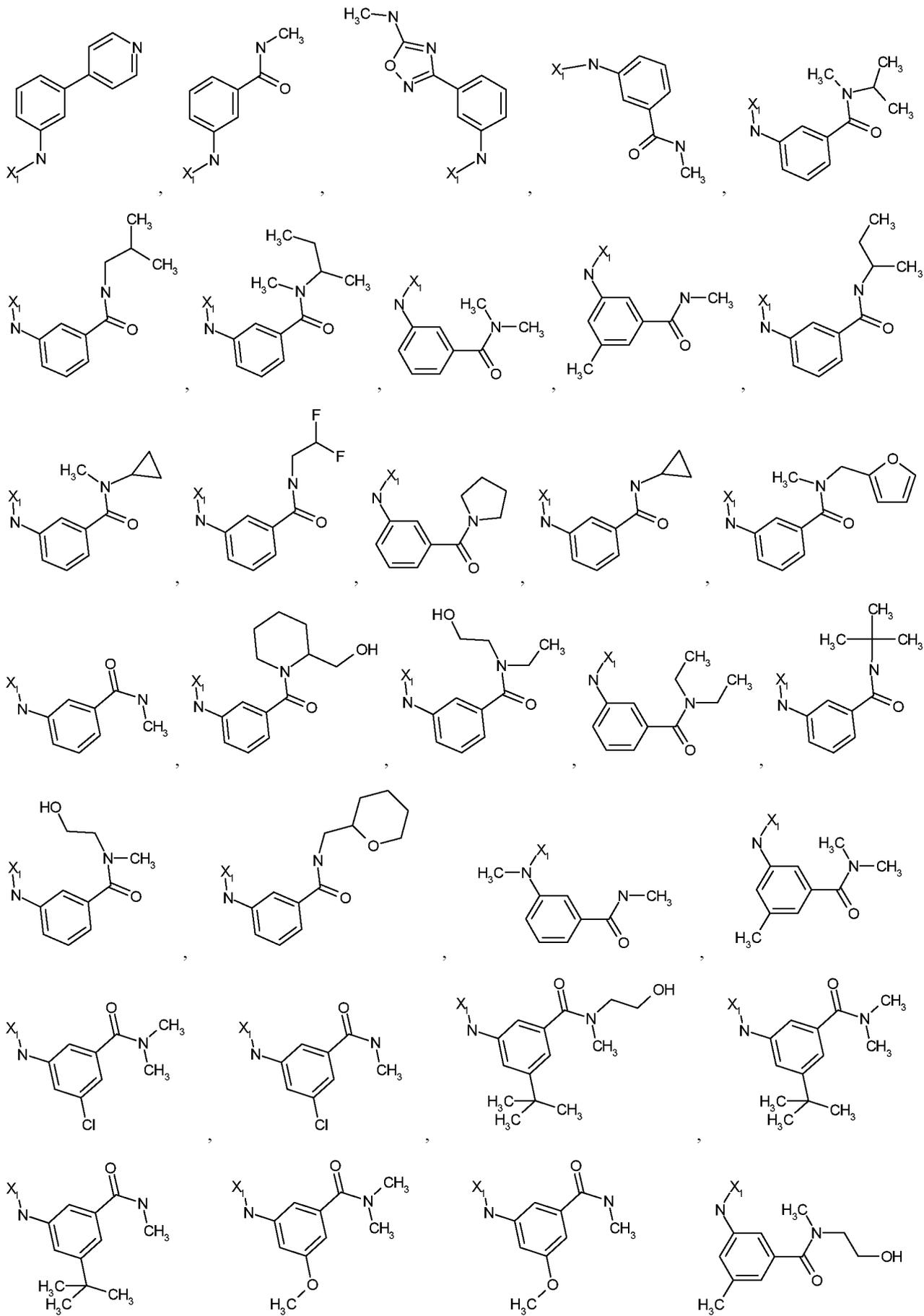


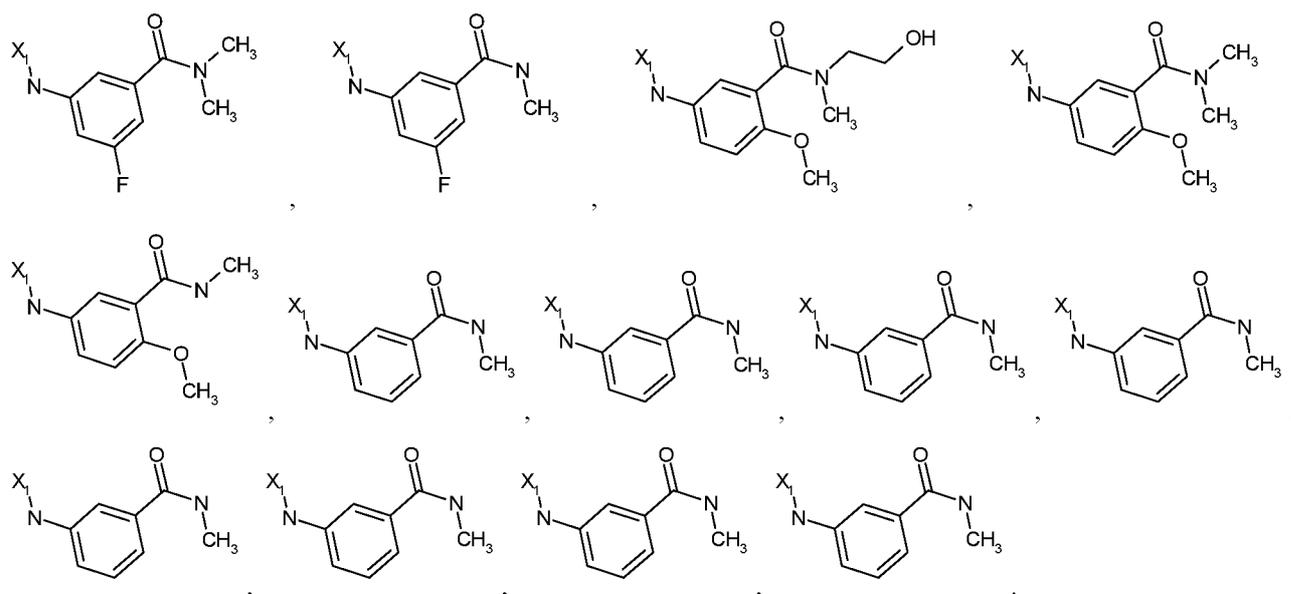




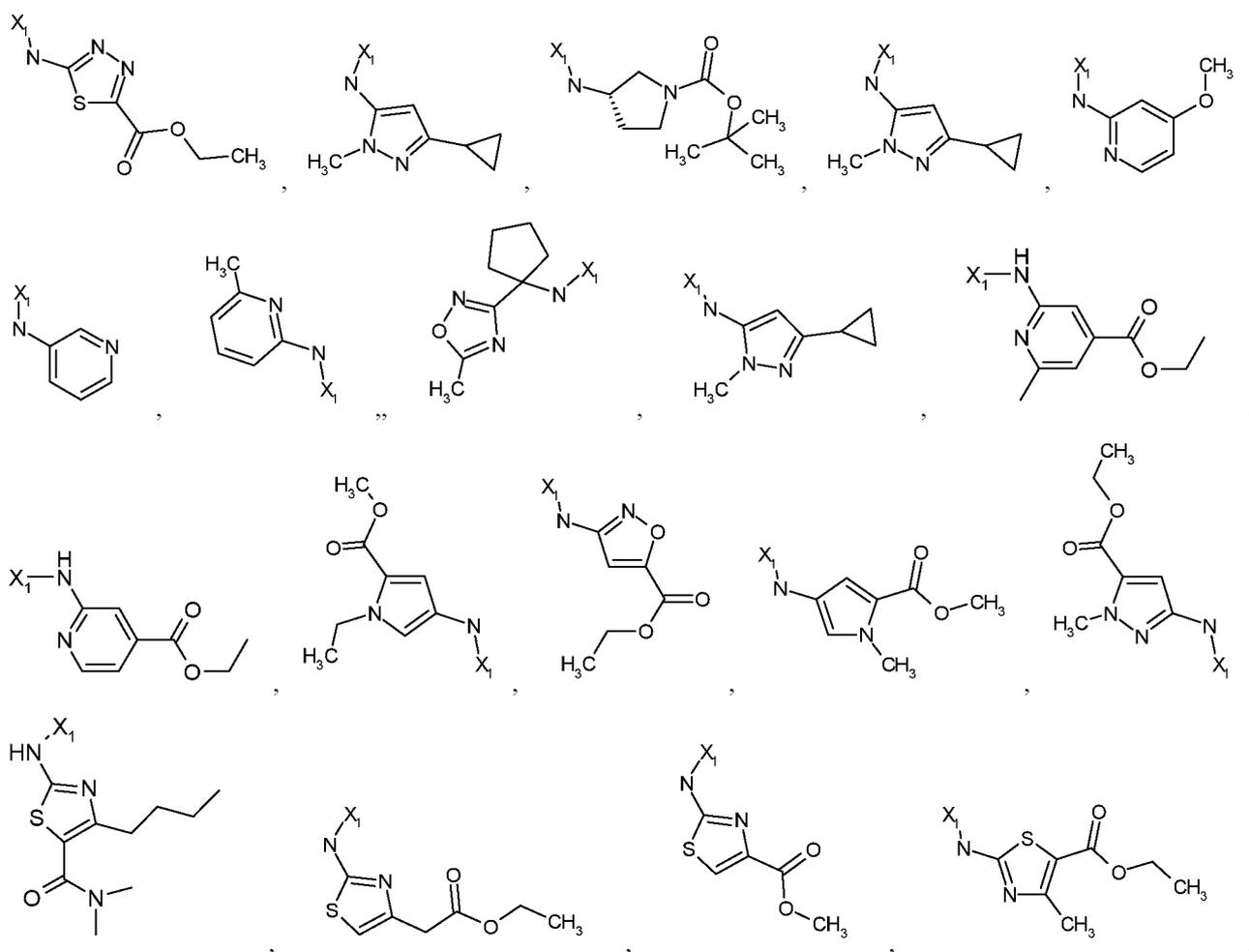
Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где **A** является таким, как определено выше; **R³** представляет собой H; **R⁴** представляет собой H; и **R²** является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; и **R¹** выбран из

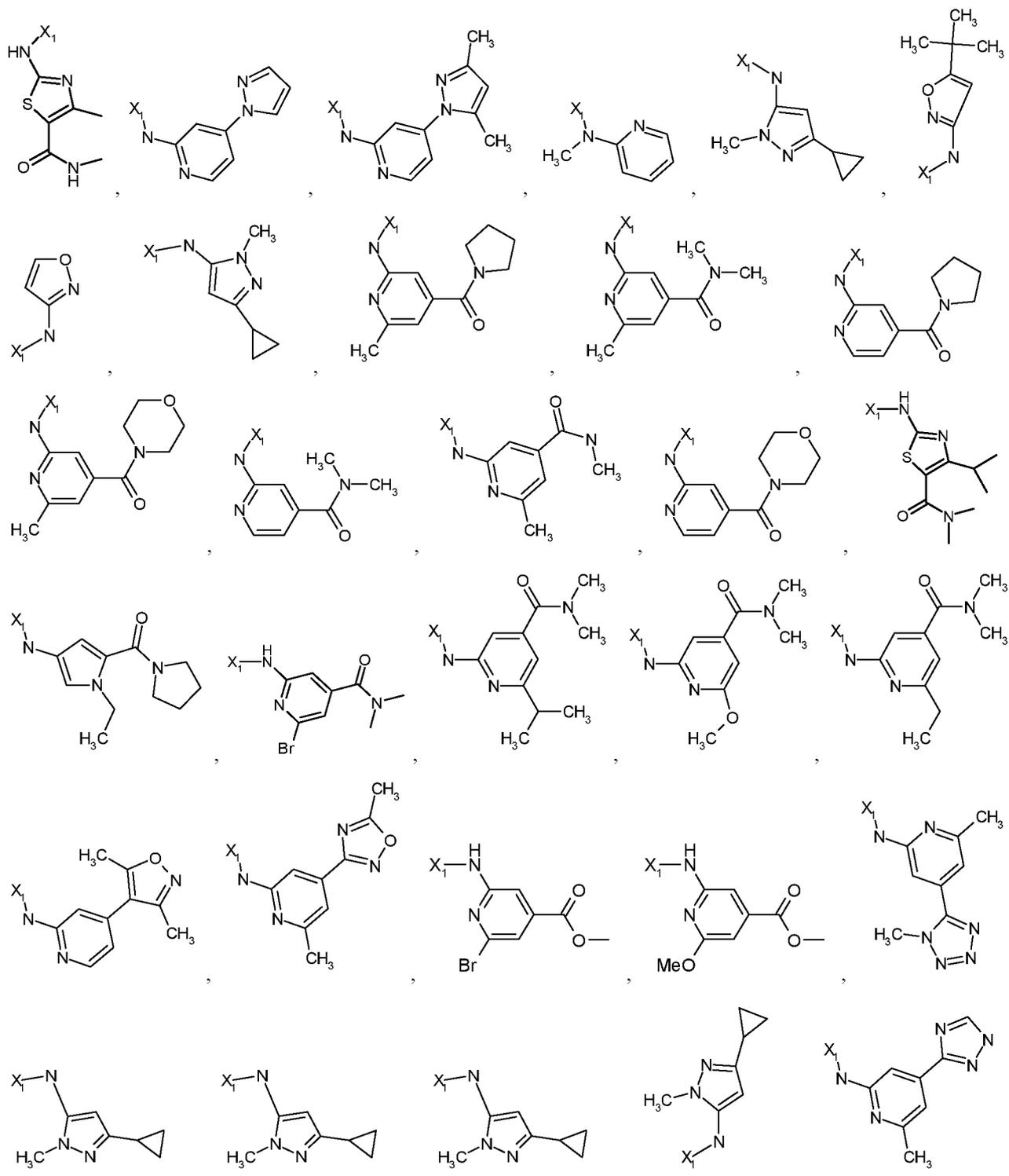






Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, где **A** является таким, как определено выше; **R³** представляет собой H; **R⁴** представляет собой H; и **R²** является таким, как определено в таблице 1, представленной ниже; **R¹** выбран из





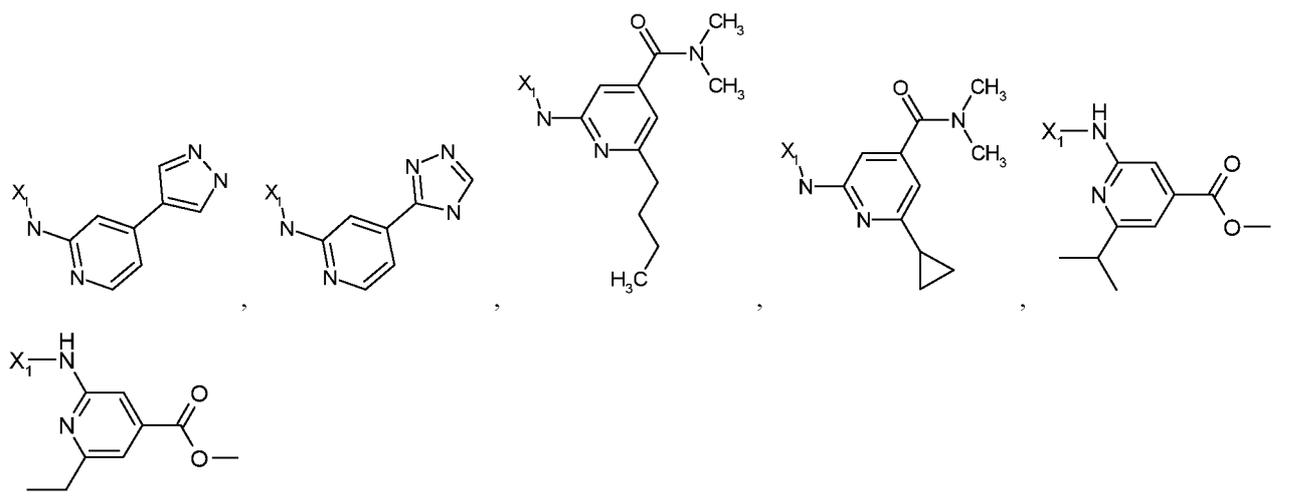
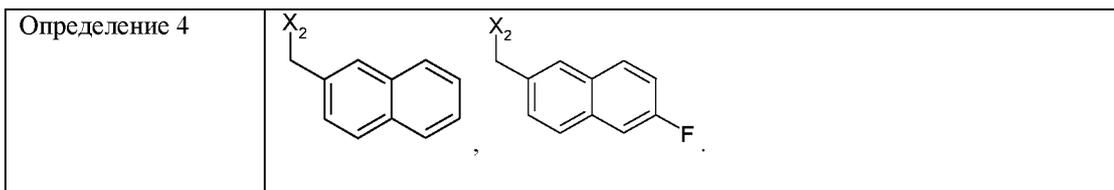


Таблица 1: R^2 представляет собой одну из групп, изображенных ниже в определениях 1 – 4:

<p>Определение 1</p>	
<p>Определение 2</p>	
<p>Определение 3</p>	

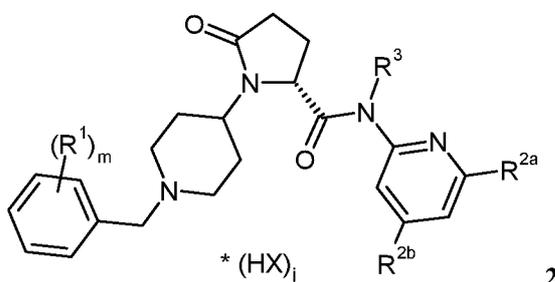


Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, причем соединения формулы 1 представлены в форме отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов, например, в форме энантиомерно чистых соединений.

Другой вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту соединений формулы 1, причем соединения формулы 1 представлены в форме их солей присоединения кислот с фармакологически приемлемыми кислотами, а также необязательно в форме сольватов и/или гидратов.

b. Сокристаллы и соли

Дополнительные варианты реализации данного изобретения дополнительно включают введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2 (ниже). Обычно для групп, содержащих две или более подгруппы, в данном разделе «Сокристаллы и соли» первая названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель «С₁₋₃-алкил-арил» означает арильную группу, которая связана с С₁₋₃-алкильной группой, последняя из которых связана с центральной структурой или с группой, к которой присоединен данный заместитель.



где

R¹ представляет собой С₁₋₆-алкил, С₁₋₆-галогеналкил, О-С₁₋₆-галогеналкил, галоген;

m равен 1, 2 или 3; и в некоторых случаях равен 1 или 2;

R^{2a} и R^{2b}, каждый независимо, выбраны из H, С₁₋₆-алкила, С₁₋₆-алкенила, С₁₋₆-алкинила, С₃₋₆-циклоалкила, СОО-С₁₋₆-алкила, О-С₁₋₆-алкила, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, галогена;

R^{2b.1} представляет собой H, С₁₋₆-алкил, С₀₋₄-алкил-С₃₋₆-циклоалкил, С₁₋₆-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, С₁₋₆-алкил;

или R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой С₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода;

R³ представляет собой H, С₁₋₆-алкил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида, бромида, йодида, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, бензоата, цитрата, салицилата, фумарата, тартрата, дибензоилтартрата, оксалата, сукцината, бензоата и п-толуолсульфоната; и в некоторых случаях из хлорида или дибензоилтартрата;

j равен 0, 0,5, 1, 1,5 или 2; и в некоторых случаях 1 или 2;

с соединением, образующим сокристалл, выбранным из группы, состоящей из оротовой кислоты, гиппуровой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты, D-пироглутаминовой кислоты, никотиновой кислоты, L-(+)-аскорбиновой кислоты, сахарина, пиперазина, 3-гидрокси-2-нафтойной кислоты, муциновой (галактаровой) кислоты, памоевой (эмбоновой) кислоты, стеариновой кислоты, холевой кислоты, дезоксихолевой кислоты, никотинамида, изоникотинамида, сукцинамида, урацила, L-лизина, L-пролина, D-валина, L-аргинина, глицина, в некоторых случаях из аскорбиновой кислоты, муциновой кислоты, памоевой кислоты, сукцинамида, никотиновой кислоты, никотинамида, изоникотинамида, l-лизина, l-пролина.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включают введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкенил, C₁₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, O-C₁₋₆-алкил, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил;

R^{2a.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{2b} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкенил, C₁₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, COO-C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил, CONR^{2b.1}R^{2b.2}, галоген;

R^{2b.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₀₋₄-алкил-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

или R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой C₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, O-C₁₋₆-алкил, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} представляет собой C₁₋₆-алкил;

R^{2a.2} представляет собой H;

R^{2b} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, O-C₁₋₆-алкил, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} представляет собой C₁₋₆-алкил, C₀₋₄-алкил-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

или R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой C₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, O-C₁₋₄-алкил, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} представляет собой C₁₋₄-алкил;

R^{2a.2} представляет собой H;

R^{2b} представляет собой H, C₁₋₄-алкил, O-C₁₋₄-алкил, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} представляет собой C₁₋₄-алкил, C₀₋₄-алкил-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой C₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₄-алкил,

R^{2b} представляет собой H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} представляет собой C₁₋₄-алкил, C₀₋₄-алкил-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой C₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R¹ представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, O-C₁₋₆-галогеналкил, галоген;

m равен 1 или 2;

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R^{2b} представляет собой H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} представляет собой C₁₋₄-алкил, C₀₋₄-алкил-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или $R^{2b.1}$ и $R^{2b.2}$ вместе представляют собой C_{3-6} -алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или дибензоилтартрата;

j равен 1 или 2.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

$R^{2b.2}$ представляет собой C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{0-4} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{1-4} -галогеналкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

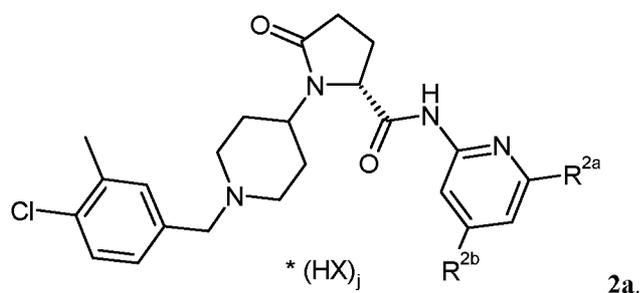
и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где

$R^{2b.1}$ и $R^{2b.2}$ вместе представляют собой C_{3-6} -алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X и j являются такими, как определено выше, и соединение, образующее сокристалл, выбрано из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, муциновой кислоты, памоевой кислоты, сукциамида, никотиновой кислоты, никотинамида, изоникотинамида, l-лизина, l-пролина или их гидратов или гидрохлоридов.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2а, где R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X и j являются такими, как определено выше.



Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2а, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

$R^{2b.2}$ представляет собой C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2а, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{0-4} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-4} -алкил; в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2а, где

R^{2a} представляет собой H, C₁₋₄-алкил; в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} представляет собой C₁₋₄-галогеналкил;

R^{2b.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил; в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2а, где

R^{2b.1} и R^{2b.2} вместе представляют собой C₃₋₆-алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Свободные основания соединений формулы 2 (j=0) часто являются аморфными, и их используют в процессе получения сокристалла, тем не менее, в некоторых случаях в процессе получения сокристалла используют соли соединений формулы 2. Таким образом, другой аспект данного изобретения представляют собой соли соединений формулы 2, где R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ являются такими, как определено выше для сокристаллов, и

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида, бромида, йодида, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, бензоата, цитрата, салицилата, fumarата, тартрата, дибензоилтартрата, оксалата, сукцината, бензоата и п-толуолсульфоната; в некоторых случаях из хлорида или дибензоилтартрата;

j равен 0, 0,5, 1, 1,5 или 2; в некоторых случаях 1 или 2.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту сокристаллов соединений формулы 2, где R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ являются такими, как определено выше для сокристаллов, и

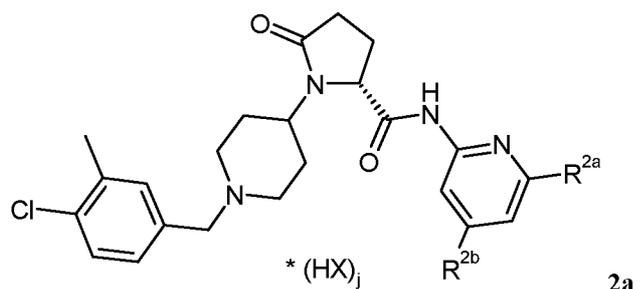
X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или дибензоилтартрата;

j равен 1 или 2.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы 2, где R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ являются такими, как определено выше для солей, и X представляет собой хлорид, и j равен 2.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы 2, где R¹, m, R^{2a}, R^{2b}, R³ являются такими, как определено выше для солей, и X представляет собой дибензоилтартрат, и j равен 1.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы 2а, где R^{2a}, R^{2b}, R³, X и j являются такими, как определено выше.



Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях метил, этил, пропил;

$R^{2b.2}$ представляет собой C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{0-4} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где

R^{2a} представляет собой H, C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях метил, этил, пропил;

R^{2b} представляет собой H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ представляет собой C_{1-4} -галогеналкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-4} -алкил, в некоторых случаях H, метил, этил, пропил;

и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где

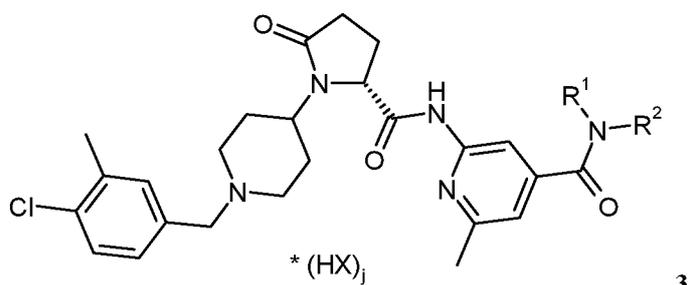
$R^{2b.1}$ и $R^{2b.2}$ вместе представляют собой C_{3-6} -алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода, и остальные остатки являются такими, как определено выше.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 являются такими, как определено выше для солей, и X представляет собой хлорид, и j равен 2.

Другой аспект данного изобретения дополнительно включает введение субъекту солей соединений формулы **2a**, где R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 являются такими, как определено выше для солей, и X представляет собой дибензоилтарtrat, и j равен 1. Другой аспект данного изобретения представляют собой соли соединений формулы **2a**, где R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 являются такими, как определено выше для солей, и X представляет собой (S)-(S)-(+)-2,3-дибензоилтарtrat, и j равен 1.

c. Композиции

Дополнительные варианты реализации данного изобретения дополнительно включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы **3**



где

R^1 представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{0-4} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -галогеналкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или $\frac{1}{2}$ дибензоилтарtrата;

j равен 1 или 2.

Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы **3**, где

R^1 представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или $\frac{1}{2}$ дибензоилтарtrата;

j равен 1 или 2.

Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы 3, где

R¹ представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил;

R² представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или 1/2 дибензоилтартрата, такой как хлорид;

j равен 1 или 2, в некоторых случаях 2.

Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы 3, где

R¹ представляет собой H, метил, этил, пропил, бутил;

R² представляет собой H, метил;

X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или 1/2 дибензоилтартрата, такой как хлорид;

j равен 1 или 2, в некоторых случаях 2.

Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы 3, где

R¹ представляет собой H, метил;

R² представляет собой H, метил;

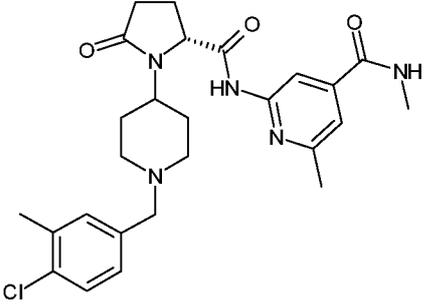
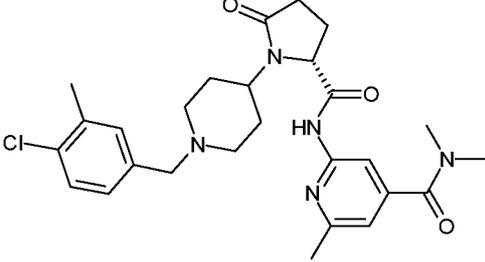
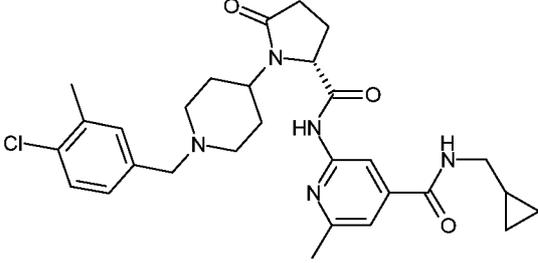
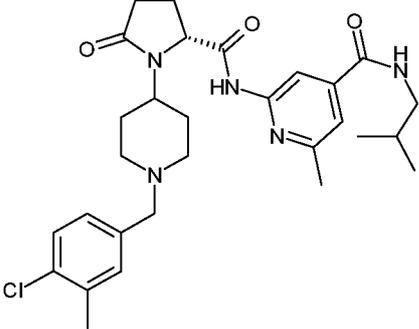
X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида или 1/2 дибензоилтартрата, такой как хлорид;

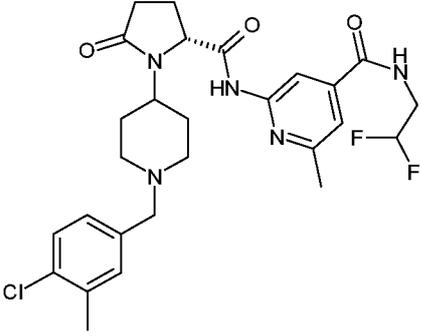
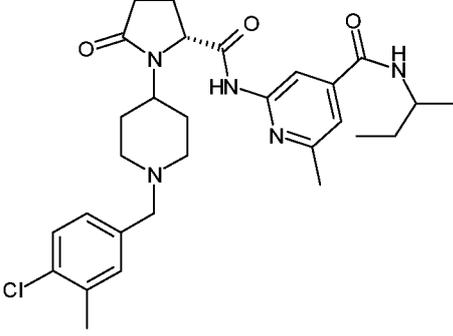
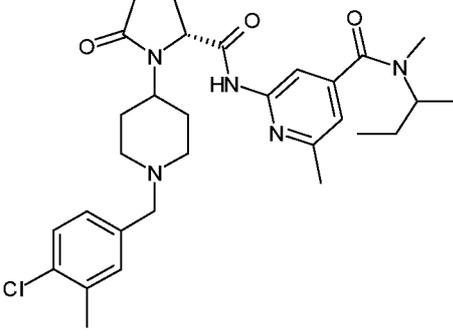
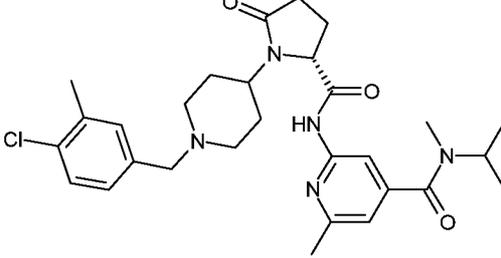
j равен 1 или 2, в некоторых случаях 2.

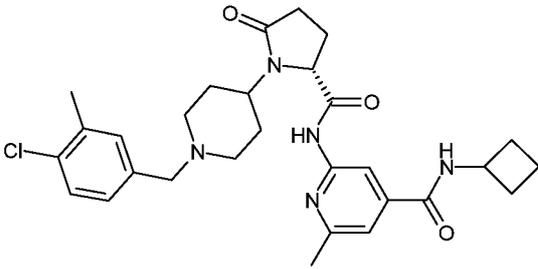
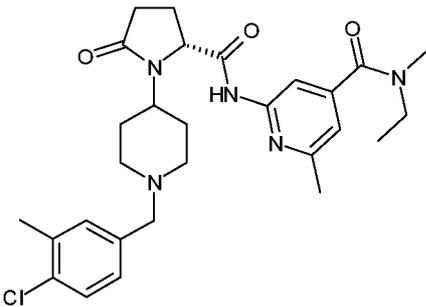
Один вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения, описанные в таблице 2, в форме гидрохлорида. Дополнительный вариант реализации данного изобретения дополнительно включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединения, описанные в таблице 2, в форме дигидрохлорида.

Таблица 2

N	Структура
---	-----------

N	Структура
1	
2	
3	
4	

N	Структура
5	
6	
7	
8	

N	Структура
9	
10	

Другой объект данного изобретения представляет собой введение субъекту фармацевтической лекарственной формы соединений, описанных выше, причем указанная лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, которая может быть доставлена перорально.

Другой объект данного изобретения представляет собой введение субъекту фармацевтической лекарственной формы соединений, описанных выше, которая представлена в форме таблетки, капсулы, пеллет, порошка или гранул.

Другой объект данного изобретения представляет собой введение субъекту фармацевтических лекарственных форм, описанных выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Другой объект данного изобретения представляет собой применение описанных выше фармацевтических лекарственных форм для получения лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания или патологического состояния, выбранного из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, болезни Хантингтона, амиотрофического бокового склероза, рассеянного склероза, глаукомы, миотонической дистрофии, сосудистой деменции и прогрессирующего надъядерного паралича.

Другой объем данного изобретения представляет собой способ лечения и/или предупреждения заболевания или патологического состояния, выбранного из нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, глаукома, миотоническая дистрофия, сосудистая деменция и прогрессирующий надъядерный паралич, характеризующийся тем, что эффективное количество описанной выше фармацевтической лекарственной формы перорально вводят субъекту или пациенту один раз, два раза, три раза или несколько раз в сутки.

d. Лекарственные формы/ингредиенты

Твердые фармацевтические композиции, готовые для применения/проглатывания, полученные из соединений формулы 3, включают порошки, гранулы, pellets, таблетки, капсулы, жевательные таблетки, диспергируемые таблетки, пастилки и лепешки. Подробно:

- **Капсульные** лекарственные формы по данному изобретению содержат порошкообразное промежуточное соединение для соединения формулы 3, промежуточную смесь, содержащую такое порошкообразное промежуточное соединение, pellets или гранулы, полученные традиционным влажным, сухим гранулированием или гранулированием из расплава, или экструзией из расплава, или распылительной сушкой пригодной промежуточной смеси, которой наполнены обычные капсулы, например, твердые желатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ.
- **Капсульные** лекарственные формы, описанные выше, могут также содержать порошкообразное промежуточное соединение для соединения формулы 3 в уплотненной форме.
- **Капсульные** лекарственные формы по данному изобретению содержат соединение формулы 3, суспендированное или разбавленное в жидкости или смеси жидкостей.
- **Таблеточные** лекарственные формы по данному изобретению включают такие таблетки, полученные прямым прессованием пригодной готовой смеси или таблетированием pellets или гранул, полученных обычным влажным, сухим гранулированием или гранулированием из расплава, или экструзией из расплава, или распылительной сушкой пригодной промежуточной смеси.

Другой объект данного изобретения представляет собой лекарственную форму, в которую добавлен pH-регулирующий или буферный агент для повышения стабильности активного ингредиента. pH-регулирующий/буферный агент может представлять собой основную аминокислоту, которая содержит аминогруппу и имеет щелочные характеристики (изоэлектрическая точка, pI: 7,59—10,76), такую как, например, L-аргинин, L-лизин или L-гистидин. Буферный агент в контексте данного изобретения представляет собой L-аргинин. L-аргинин оказывает особенно пригодный стабилизирующий эффект на композиции по данному изобретению, например, благодаря подавлению химического разложения соединений формулы 3.

Таким образом, в одном варианте реализации данное изобретение относится к фармацевтической композиции (например, к пероральной твердой лекарственной форме, в частности, к таблетке), содержащей соединение формулы 3 и L-аргинин для стабилизации композиции, в частности, от химического разложения; а также одно или более фармацевтических вспомогательных веществ.

Обычно фармацевтические вспомогательные вещества, используемые по данному изобретению, представляют собой традиционные материалы, такие как целлюлоза и ее производные, D-маннит, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал в качестве наполнителя, коповидон в качестве связующего вещества, кросповидон в качестве разрыхлителя, стеарат магния в качестве смазывающего вещества, коллоидный безводный диоксид кремния в качестве скользящей добавки, гипромеллозу в качестве агента для пленочного покрытия, полиэтилен в качестве пластификатора, диоксид титана, красный/желтый оксид железа в качестве пигмента и тальк, и т.д.

Более подробно, фармацевтические вспомогательные вещества могут представлять собой первый и второй разбавитель, связующее вещество, разрыхлитель и смазывающее вещество; дополнительный разрыхлитель и дополнительный скользящий агент представляют собой дополнительную опцию.

- Разбавители, пригодные для фармацевтической композиции по данному изобретению, представляют собой порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу в различных кристаллических модификациях, безводный двухосновной фосфат кальция, дигидрат двухосновного фосфата кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, крахмал или модифицированный крахмал (например, предварительно желатинизированный или частично гидролизованный) или ксилит. Среди таких разбавителей в некоторых случаях используют маннит и микрокристаллическую целлюлозу.
- Разбавители, которые находят применение в качестве второго разбавителя, представляют собой вышеупомянутые разбавители маннит и микрокристаллическую целлюлозу.
- Смазывающие вещества, пригодные для фармацевтической композиции по данному изобретению, представляют собой тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия, гидрированное касторовое масло или стеарат магния. В некоторых случаях смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.
- Связующие вещества, пригодные для фармацевтической композиции по данному изобретению, представляют собой коповидон (сополимеризаты винилпирролидона с другими виниловыми производными), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), предварительно желатинизированный крахмал, стеариновую-пальмитиновую кислоту, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (Н-ГПЦ), и в некоторых лекарственных формах используют коповидон и предварительно желатинизированный крахмал. Вышеупомянутые связующие, предварительно желатинизированный крахмал и Н-ГПЦ, демонстрируют дополнительные свойства разбавителя и разрыхлителя, и их также можно использовать в качестве второго разбавителя или разрыхлителя.
- Разрыхлители, пригодные для фармацевтической композиции по данному изобретению, представляют собой кукурузный крахмал, кросповидон, полакрилин калия, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (Н-ГПЦ) или предварительно желатинизированный крахмал, например, кроскармеллозу натрия.
- В качестве необязательной скользящей добавки можно использовать коллоидный диоксид кремния. Иллюстративная композиция по данному изобретению содержит разбавитель маннит, микрокристаллическую целлюлозу в качестве разбавителя с дополнительными разрыхляющими свойствами, связующее вещество коповидон, разрыхлитель кроскармеллозу натрия и стеарат магния в качестве смазывающего агента.

Типичные фармацевтические композиции содержат (% по массе)

10-50% активный ингредиент

20-88% разбавитель 1,

5-50% разбавитель 2,

1-5% связующее вещество,

1-15% разрыхлитель и

0,1-5% смазывающее вещество.

Фармацевтические композиции согласно некоторым вариантам реализации изобретения содержат (% по массе)

10-50% активный ингредиент

20-75% разбавитель 1,

5-30% разбавитель 2,

2-30% связующее вещество,

1-12% разрыхлитель и

0,1-3% смазывающее вещество.

Фармацевтические композиции согласно некоторым вариантам реализации изобретения содержат (% по массе)

10-90% активный ингредиент

5-70% разбавитель 1,

5-30% разбавитель 2,

0-30% связующее вещество,

1-12% разрыхлитель и

0,1-3% смазывающее вещество.

Фармацевтические композиции согласно некоторым вариантам реализации изобретения содержат (% по массе)

10-50% активный ингредиент

20-75% разбавитель 1,

5-30% разбавитель 2,

2-30% связующее вещество,

0,5-20% буферный агент,

1-12% разрыхлитель и

0,1-3% смазывающее вещество.

Фармацевтические композиции согласно некоторым вариантам реализации изобретения содержат (% по массе)

30-70% активный ингредиент

20-75% разбавитель 1,

5-30% разбавитель 2,

2-30% связующее вещество,

0,5-20% буферный агент,

1-12% разрыхлитель и

0,1-3% смазывающее вещество.

В некоторых случаях используют фармацевтические композиции, содержащие 10-90% активного ингредиента, например, 30-70% активного ингредиента (% по массе).

Таблеточная лекарственная форма по данному изобретению может быть без покрытия или с покрытием, например, с пленочным покрытием, которое получают с применением пригодных покрытий, не оказывающих известный негативный эффект на свойства растворения готовой лекарственной формы. Например, таблетки могут быть обеспечены защитным слоем для защиты от среды, окружающей пациента и персонал клиники, а также для защиты от действия влаги, посредством растворения высокомолекулярного полимера, такого как поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза, вместе с пластификаторами, смазывающими веществами и необязательно пигментами и поверхностно-активными веществами в воде или органическом растворителе, таком как ацетон, и разбрызгивания полученной смеси на сердцевину таблеток в устройстве для нанесения покрытия, такого как дражировочный котел или устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое с перегородкой Вурстера.

Кроме того, на таблетки можно наносить такие агенты, как пчелиный воск, шеллак, ацетат-фталат целлюлозы, поливинилацетат-фталат, зеин, пленкообразующие полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза и полимерные метакрилаты, при условии, что такое покрытие не оказывает существенный эффект на распад/растворение лекарственной формы и что стабильность лекарственной формы с покрытием не ухудшена.

После нанесения пленочного покрытия на лекарственную форму, на фармацевтическую лекарственную форму с защитным покрытием может быть нанесено сахарное покрытие. Сахарное покрытие может содержать сахарозу, декстрозу, сорбит и т.п. или их смеси. При необходимости в сахарный раствор могут быть добавлены окрашивающие агенты или замутняющие агенты.

Твердые лекарственные формы по данному изобретению обычно гигроскопичны. Они могут быть упакованы в ПВХ блистеры, ПВДХ блистеры или влагостойкий упаковочный материал, такой как блистерные упаковки из алюминиевой фольги, алюминиевые контурные ячейковые упаковки, прозрачные или матовые полимерные блистеры с пакетом, полипропиленовые тубы, стеклянные бутылки и ПЭВД бутылки, необязательно содержащие устройство с функцией защиты от детей, или могут иметь средство для контроля первого вскрытия. Первичный упаковочный материал может содержать осушающий агент, такой как молекулярное сито или силикагель, для улучшения химической стабильности АФИ. Можно использовать матовую упаковку, такую как окрашенные блистерные материалы, тубы, бутылки из коричневого стекла или т.п., для увеличения срока годности АФИ благодаря снижению фоторазложения.

e. Дозы

Диапазон доз для соединения формулы 3 обычно составляет от 100 до 1000 мг, в частности, от 200 до 900 мг, от 300 до 900 мг или от 350 до 850 мг, или от 390 до 810 мг. Можно вводить одну или две таблетки, при этом в некоторых случаях используют две таблетки для приема суточной пероральной дозы, составляющей 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 мг, и в некоторых случаях используют дозу 350, 400, 450, 750, 800, 850.

Указанный диапазон доз может быть обеспечен одной таблеткой или двумя таблетками; в некоторых случаях вводят две таблетки, каждая из которых содержит половину дозы.

Прием активного ингредиента можно осуществлять до трех раз в сутки, например, один или два раза в сутки. Конкретная дозировка составляет 400 мг или 800 мг.

f. Использованные термины и определения

Термины, специально не оговоренные в данном разделе, следует понимать в том значении, которое понимается специалистами в данной области техники в свете данного описания и контекста. Однако при использовании в данном описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и в их отношении соблюдены следующие требования.

Термин «около» означает на 5% больше или меньше от указанного значения. Так, около 100 минут можно также понимать как от 95 до 105 минут.

В случае, если соединение по данному изобретению изображено в форме химического названия и в виде формулы, при наличии несоответствия следует руководствоваться формулой. Звездочка может быть использована в субформулах для обозначения связи, которая соединена с центральной структурой описанной молекулы.

При отсутствии специального указания, в тексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения, данная химическая формула или название включает таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантимеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных соотношениях отдельных энантимеров, смеси диастереомеров или смеси любых вышеуказанных форм, в которых существуют такие изомеры и энантимеры, а также их соли, включая фармацевтически приемлемые соли и сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты солей указанных соединений.

Термин «замещенный» в данном контексте означает, что любой один или более атомов водорода у обозначенного атома заменены на выбор из указанной группы, при условии, что не превышена нормальная валентность обозначенного атома, и что такая замена приводит к устойчивому соединению.

Термин «необязательно замещенная» в контексте данного изобретения означает вышеупомянутую группу, необязательно замещенную низкомолекулярной группой. Примеры низкомолекулярных групп, рассматриваемых как химически значимые, представляют собой группы, состоящие из 1-200 атомов. Интерес представляют собой такие группы, которые не оказывают отрицательного действия на фармакологическую эффективность соединений. Например, указанные группы могут включать:

- Неразветвленные или разветвленные углеродные цепи, необязательно прерванные гетероатомами, необязательно замещенные кольцами, гетероатомами или другими обычными функциональными группами.
- Ароматические или неароматические кольцевые системы, состоящие из атомов углерода и необязательно гетероатомов, которые, в свою очередь, могут быть замещены функциональными группами.
- Множество ароматических или неароматических кольцевых систем, состоящих из атомов углерода и необязательно гетероатомов, которые могут быть связаны одной или более углеродными цепями, необязательно прерванными гетероатомами, которые необязательно замещены гетероатомами или другими обычными функциональными группами.

Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Данное изобретение включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая соли

присоединения кислот. Пригодные соли включают соли, образованные с органическими или неорганическими кислотами. Такие соли присоединения кислот обычно являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли фармацевтически неприемлемых солей могут быть пригодны для получения и очистки рассматриваемых соединений. Также могут быть получены соли присоединения оснований, и они могут быть фармацевтически приемлемыми. Более полный обзор получения и выбора солей представлен в публикации *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Цюрих, Швейцария, 2002).

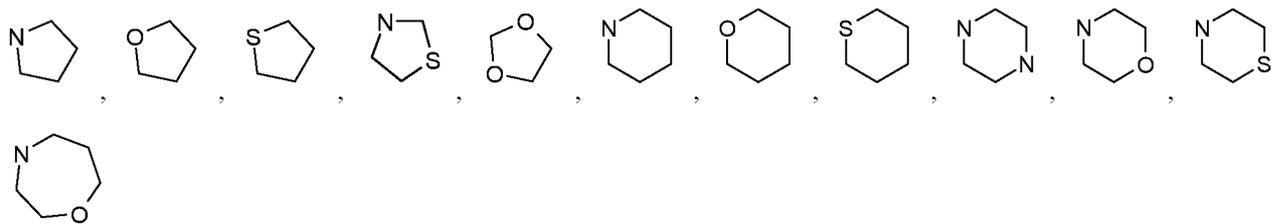
Термин «терапевтически приемлемая соль» в данном контексте означает соли или цвиттер-ионные формы соединений, описанных в данном документе, которые являются растворимыми или диспергируемыми в воде или масле и являются терапевтически приемлемыми, как описано в данном документе. Соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или отдельно посредством взаимодействия соответствующего соединения в форме свободного основания с пригодной кислотой. Иллюстративные соли присоединения кислот включают ацетат, адипинат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, фумарат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гепаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитилсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеcanoат. Кроме того, основные группы в соединениях, описанных в данном документе, могут быть квартернизованы метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенетилбромидами. Примеры кислот, которые могут быть использованы для получения терапевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли также могут быть получены путем координирования соединений с ионами щелочных металлов или щелочноземельных металлов. Таким образом, данное изобретение предусматривает натриевые, калиевые, магниевые и кальциевые соли соединений, описанных в данном документе, и т.п.

Соли присоединения оснований могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений посредством взаимодействия карбокси-группы с пригодным основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком, или с органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также катионы нетоксичных четвертичных аминов, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N,N-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин и N,N'-дибензилэтилендиамин. Другие иллюстративные органические амины, пригодные для получения солей присоединения оснований, включают этилендиамин, этаноламин, диэтианоламин, пиперидин и пиперазин.

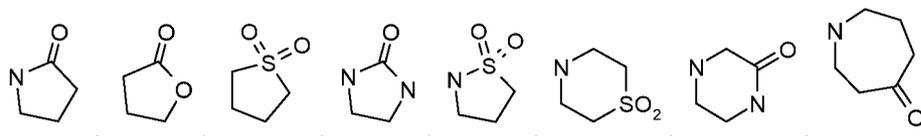
Хотя соединения по данному изобретению можно вводить в виде исходного химического вещества, они также могут быть представлены в виде фармацевтической композиции. Соответственно, в данном документе предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более определенных

соединений, описанных в данном документе, или одну или более фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, пролекарств, амидов или их сольватов, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно с одним или более другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(-и) должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими компонентами композиции и не должен быть вредным для реципиента. Правильный состав зависит от выбранного способа введения. Можно использовать любой из общеизвестных способов, носителей и вспомогательных веществ, пригодных и известных в данной области; например, описанных в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences. Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно получать любым известным в данной области техники способом, например, стандартным смешиванием, растворением, гранулированием, приготовлением драже, растиранием в порошок, эмульгированием, инкапсулированием, заливкой или прессованием.

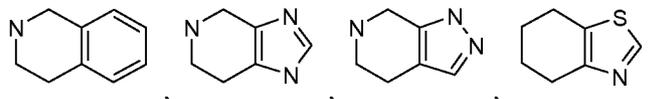
«Гетероциклические кольца» («het») включают пяти-, шести- или семичленные насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, или 5-10-членные бициклические гетерокольца, которые могут содержать один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота; указанное кольцо может быть связано с молекулой через атом углерода или, при его наличии, через атом азота. Ниже приведены примеры пяти-, шести- или семичленных насыщенных или ненасыщенных гетероциклических колец:



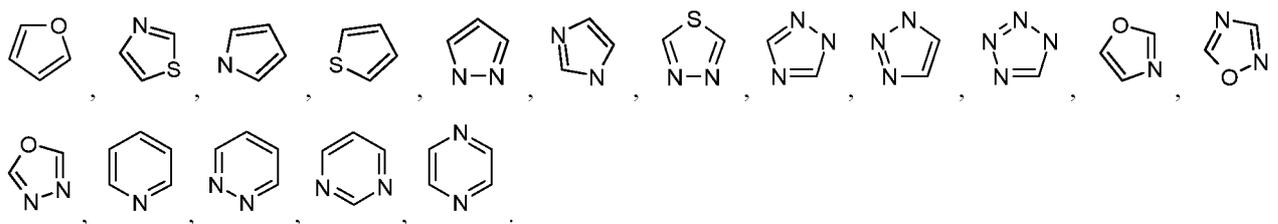
Если не указано иное, гетероциклическое кольцо может содержать кето-группу. Примеры включают:



Примеры 5-10-членных бициклических гетероколец представляют собой пирролизин, индол, индолизин, изоиндол, индазол, пурин, хинолин, изохинолин, бензимидазол, бензофуран, бензопиран, бензотиазол, бензонотиазол, пиридопиримидин, птеридин, пиримидопиримидин,



Несмотря на то, что термин «гетероциклические кольца» включает гетероциклические ароматические группы, термин «гетероциклические ароматические группы» («гетероарил») означает пяти- или шестичленные гетероциклические ароматические группы, или 5-10-членные бициклические гетероарильные кольца, которые могут содержать один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и которые содержат достаточное количество сопряженных двойных связей, образующих ароматическую систему. Кольцо может быть связано с молекулой через атом углерода или, при его наличии, через атом азота. Ниже приведены примеры пяти- или шестичленных гетероциклических ароматических групп:



Примеры 5-10-членных бициклических гетероарильных колец включают пирролизин, индол, индолизин, изоиндол, индазол, пурин, хинолин, изохинолин, бензимидазол, бензофуран, бензопиран, бензотиазол, бензоизотиазол, пиридопиримидин, птеридин, пиримидопиримидин,

Термин «галоген» в данном контексте означает галогенный заместитель, выбранный из фтора, хлора, брома или йода.

Термин «C₁₋₆-алкил» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, а термин "C₁₋₄-алкил» означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых случаях присутствуют алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Их примеры включают: метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *изо*-пентил, *нео*-пентил или гексил. Для вышеупомянутых групп могут быть также необязательно использованы сокращения Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu и т.д. Если не указано иное, то определения пропил, бутил, пентил и гексил включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Так, например, пропил включает *n*-пропил и *изо*-пропил, бутил включает *изо*-бутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил и т.д.

Термин «C₁₋₆-алкилен» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, а термин "C₁₋₄-алкилен» означает разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых случаях присутствуют алкиленовые группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Примеры включают: метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен или гексилен. Если не указано иное, то определения пропилена, бутилена, пентилена и гексилена также включают все возможные изомерные формы соответствующих групп с таким же количеством атомов углерода. Так, например, пропил включает также 1-метилэтилен, и бутилен включает 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен.

Термин «C₂₋₆-алкенил» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкенильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, и термин «C₂₋₄-алкенил» означает разветвленные и неразветвленные алкенильные группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода, при условии, что они содержат по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых случаях использованы алкенильные группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают: этенил или винил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. Если не указано иное, то определения пропенил, бутенил, пентенил и гексенил включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Так, например, пропенил включает 1-пропенил и 2-пропенил, бутенил включает 1-, 2- и 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и т.д.

Термин «C₂₋₆-алкенилен» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, а термин «C₂₋₄-алкенилен» означает разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. В

некоторых случаях присутствуют алкениленовые группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают: этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен или гексенилен. Если не указано иное, то определения пропенилена, бутенилена, пентенилена и гексенилена включают все возможные изомерные формы соответствующих групп с таким же количеством атомов углерода. Так, например, пропенил также включает 1-метилэтенилен, и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен.

Термин «C₂₋₆-алкинил» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкинильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, а термин «C₂₋₄-алкинил» означает разветвленные и неразветвленные алкинильные группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода, при условии, что они содержат по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых случаях присутствуют алкинильные группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают: этинил, пропирил, бутинил, пентинил или гексинил. Если не указано иное, то определения пропирил, бутинил, пентинил и гексинил включают все возможные изомерные формы соответствующих групп. Так, например, пропирил включает 1-пропирил и 2-пропирил, бутинил включает 1-, 2- и 3-бутинил, 1-метил-1-пропирил, 1-метил-2-пропирил и т.д.

Термин «C₂₋₆-алкинилен» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкиниленовые группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, а термин «C₂₋₄-алкинилен» означает разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. В некоторых случаях присутствуют алкиниленовые группы, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают: этинилен, пропилилен, 1-метилэтинилен, бутинилен, 1-метилпропилилен, 1,1-диметилэтинилен, 1,2-диметилэтинилен, пентинилен, 1,1-диметилпропилилен, 2,2-диметилпропилилен, 1,2-диметилпропилилен, 1,3-диметилпропилилен или гексинилен. Если не указано иное, то определения пропилилена, бутинилена, пентинилена и гексинилена включают все возможные изомерные формы соответствующих групп с таким же количеством атомов углерода. Так, например, пропирил включает также 1-метилэтинилен, и бутинилен включает 1-метилпропилилен, 1,1-диметилэтинилен, 1,2-диметилэтинилен.

Термин «C₃₋₆-циклоалкил» (в том числе как часть других групп) в данном контексте означает циклические алкильные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, причем в некоторых случаях такие группы представляют собой циклические алкильные группы, содержащие от 5 до 6 атомов углерода. Примеры включают: циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «C₁₋₆-галогеналкил» (в том числе как часть других групп) означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, где один или более атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из фтора, хлора или брома, таким как фтор и хлор, например, фтор. Термин «C₁₋₄-галогеналкил» означает, соответственно, разветвленные и неразветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, где один или более атомов водорода заменены таким же образом, как указано выше. В некоторых случаях присутствует C₁₋₄-галогеналкил. Примеры включают: CH₂F, CHF₂, CF₃.

Термин «C_{1-n}-алкил», где n представляет собой целое число от 2 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический насыщенный разветвленный или линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n атомов C. Например, термин «C₁₋₅-алкил» включает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-

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

Термин « C_{1-n} -галогеналкил», где n представляет собой целое число от 2 до n , отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический насыщенный разветвленный или линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до n атомов С, где один или более атомов водорода заменены на атом галогена, выбранный из фтора, хлора или брома, такой как фтор или хлор, например, фтор. Примеры включают: CH_2F , CHF_2 , CF_3 .

Термин « C_{1-n} -алкилен», где n представляет собой целое число от 2 до n , отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический неразветвленный или разветвленный двухвалентный алкильный радикал, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин « C_{1-4} -алкилен» включает $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Термин « C_{2-n} -алкенил» используют для группы, определение которой приведено в описании для « C_{1-n} -алкила», содержащей по меньшей мере два атома углерода, если по меньшей мере два из указанных атомов углерода указанной группы связаны друг с другом двойной связью.

Термин « C_{2-n} -алкинил» используют для группы, определение которой приведено в описании для « C_{1-n} -алкила», содержащей по меньшей мере два атома углерода, если по меньшей мере два из указанных атомов углерода указанной группы связаны друг с другом тройной связью.

Термин « C_{3-n} -циклоалкил», где n представляет собой целое число от 4 до n , отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает циклический насыщенный неразветвленный углеводородный радикал, содержащий от 3 до n атомов С. Например, термин « C_{3-7} -циклоалкил» включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Следует отметить, что в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включает ссылку на множественное число, если из контекста очевидно не следует иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает множество таких клеток, и ссылка на «пептид» включает ссылку на один или более пептидов и их эквивалентов, например, полипептидов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

«Индивидуум, страдающий или имеющий риск возникновения возрастного нарушения когнитивных функций» означает индивидуума, возраст которого составляет примерно более 50% от его ожидаемой продолжительности жизни, например, более 60%, например, более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или даже 99% от его ожидаемой продолжительности жизни. Возраст индивидуума зависит от рассматриваемого животного вида. Таким образом, указанный процент основан на прогнозируемой продолжительности жизни рассматриваемого вида. Например, среди людей такие индивидуумы представляют собой индивидуумов, возраст которых составляет 50 лет или более, например, 60 лет или более, 70 лет или более, 80 лет или более, 90 лет или более, и обычно не старше 100 лет, например, 90 лет, т.е. возраст которых составляет от около 50 до 100, например, 50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100 лет или более, или любой возраст от 50 до 1000, и которые страдают от возрастного патологического состояния, как описано ниже, например, нарушения когнитивной функции, связанного с процессом естественного старения; индивидуумов,

возраст которых составляет около 50 лет или более, например, 60 лет или более, 70 лет или более, 80 лет или более, 90 лет или более, и обычно не старше 100 лет, т.е. возраст которых составляет от около 50 до 100, например, 50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100 лет, которые только начали проявлять симптомы возрастного патологического состояния, например, нарушения когнитивных функций; индивидуумов любого возраста, которые страдают от нарушения когнитивных функций вследствие возрастного заболевания, как описано ниже, и индивидуумов любого возраста, у которых диагностировано возрастное заболевание, которое обычно сопровождается нарушением когнитивных функций, при этом индивидуум еще не начал проявлять симптомы нарушения когнитивных функций. Соответствующий возраст для субъектов, не представляющих собой, является известным и предусмотрен в настоящем документе.

Как указано в других местах данного документа, в некоторых случаях субъектом является млекопитающее. Виды млекопитающих, которых можно лечить предложенными способами, включают собак и кошек; лошадей; коров; овец; и т.д., а также приматов, включая людей. Рассматриваемые способы, композиции и реагенты также можно использовать для животных моделей, включая мелких млекопитающих, например, мышинных, зайцеобразных и т.д., например, в экспериментальных исследованиях.

В данном контексте и как описано выше, «лечение» относится к любому из (i) предупреждения заболевания или расстройства или (ii) уменьшения или исключения симптомов заболевания или расстройства. Лечение можно осуществлять профилактически (до начала заболевания) или терапевтически (после начала заболевания). Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предупреждения заболевания или его симптома, и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного исцеления заболевания и/или неблагоприятного эффекта, связанного с заболеванием. Таким образом, термин «лечение» в данном контексте включает любое лечение возрастного заболевания или расстройства у млекопитающего и включает: (a) предупреждение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не имеет подтвержденного диагноза; (b) замедление заболевания, то есть остановку его развития; или (c) облегчение заболевания, т.е. инициацию регрессии заболевания. Лечение может приводить к многочисленным различным физическим проявлениям, например, к модулированию генной экспрессии, омоложению ткани или органов, и т.д. Терапевтический агент можно вводить до, во время или после начала заболевания. Особый интерес представляет собой лечение текущего заболевания, когда лечение стабилизирует или уменьшает нежелательные клинические симптомы у пациента. Такое лечение можно осуществлять до полной потери функции в пораженных тканях. Терапевтический препарат можно вводить субъекту на симптоматической стадии заболевания, и в некоторых случаях после симптоматической стадии заболевания.

В некоторых вариантах реализации патологическое состояние, подлежащее лечению, представляет собой возрастное ухудшение когнитивной способности у индивидуума. Под когнитивной способностью или «когнитивной функцией» понимают умственные процессы, которые включают внимание и концентрацию, обучающие комплексные задачи и концепции, память (запоминание, сохранение и воспроизведение новой информации за короткий и/или продолжительный период времени), обработку информации (работу с информацией, полученной через пять чувств), функцию пространственного зрения (визуальное восприятие, глубину восприятия, использование ментальной визуализации, копирование изображений, построение объектов или форм), речеобразование и понимание речи, беглость речи (подбор слов), решение проблем, принятие решений и исполнительные функции (планирование и расстановку приоритетов). Под «снижением когнитивных функций» понимают прогрессирующее снижение одной или более из указанных способностей,

например, ухудшение памяти, разговорных навыков, мышления, составления оценки и т.д. Под «нарушением когнитивной способности» и «нарушением когнитивных функций» понимают снижение когнитивной способности по сравнению со здоровым индивидуумом, например, со здоровым индивидуумом такого же возраста, или по сравнению со способностью данного индивидуума в более ранний момент времени, например, на 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет или 10 лет раньше, или более. Под «возрастным нарушением когнитивной функции» понимают нарушение когнитивной способности, которое обычно связано со старением, включая, например, нарушение когнитивной функции, связанное с процессом естественного старения, например, легкое когнитивное нарушение (MCI); и когнитивное нарушение, связанное с возрастным расстройством, то есть с расстройством, которое чаще встречается по мере старения, например, с нейродегенеративным патологическим состоянием, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз, глаукома, миотоническая дистрофия, сосудистая деменция, прогрессирующий надъядерный паралич, атаксия, ассоциированная немощь и т.п.

г. Комбинации

Соединения общей формулы 1 можно использовать отдельно или в комбинации с другими активными веществами формулы 1 по данному изобретению. Соединения общей формулы 1 также можно необязательно объединять с другими фармакологически активными веществами. Они включают агонисты $\beta 2$ -адренорецептора (краткосрочного и долгосрочного действия), анти-холинергические препараты (краткосрочного и долгосрочного действия), противовоспалительные стероиды (пероральные и местные кортикостероиды), кромогликат, метилксантин, диссоциированные миметики глюкокортикостероидов, ингибиторы PDE3, ингибиторы PDE4, ингибиторы PDE7, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, агонисты дофамина, антагонисты PAF, производные липоксина A4, модуляторы FPRL1, антагонисты рецептора LTB4 (BLT1, BLT2), антагонисты H1-гистаминовых рецепторов, антагонисты H4-гистаминовых рецепторов, двойные антагонисты H1/H3-гистаминовых рецепторов, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы нерецепторных тирозинкиназ, таких как, например, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK или ITK, ингибиторы MAP-киназ, например, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 или SAP, ингибиторы пути передачи сигналов NF- κ B, например, ингибиторы киназы IKK2, ингибиторы iNOS, ингибиторы MRP4, ингибиторы биосинтеза лейкотриена, например, ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO), ингибиторы, ингибиторы sPLA2, ингибиторы лейкотриен-A4-гидролазы или ингибиторы FLAP, нестероидные противовоспалительные агенты (NSAID), антагонисты CRTH2, модуляторы рецептора DP1, антагонисты тромбоксанового рецептора, дополнительные антагонисты CCR3, антагонисты CCR4, антагонисты CCR1, антагонисты CCR5, антагонисты CCR6, антагонисты CCR7, антагонисты CCR8, антагонисты CCR9, антагонисты CCR30, антагонисты CXCR3, антагонисты CXCR4, антагонисты CXCR², антагонисты CXCR1, антагонисты CXCR5, антагонисты CXCR6, антагонисты CX3CR3, антагонисты нейрокинина (NK1, NK2), модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора, ингибиторы сфингозин-1-фосфатлиазы, модуляторы аденозинового рецептора, такие как, например, агонисты A2a, модуляторы пуринергических рецепторов, такие как, например, ингибиторы P2X7, активаторы гистондеацетилазы (HDAC), антагонисты брадикинина (BK1, BK2), ингибиторы TACE, модуляторы PPAR-гамма, ингибиторы киназы Rho, ингибиторы интерлейкин-1-бета-превращающего фермента (ICE), модуляторы Toll-подобного рецептора (TLR), ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, антагонисты VLA-4, ингибиторы ICAM-1, агонисты SHIP, антагонисты рецептора GABA_A, ингибиторы ENaC, модуляторы меланокортинового рецептора (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), антагонисты CGRP, антагонисты эндотелина, антагонисты TNF α , анти-TNF антитела, анти-GM-

CSF антитела, анти-CD46 антитела, анти-IL-1 антитела, анти-IL-2 антитела, анти-IL-4 антитела, анти-IL-5 антитела, анти-IL-13 антитела, анти-IL-4/IL-13 антитела, анти-TSLP антитела, анти-OX40 антитела, мукорегуляторы, иммунотерапевтические агенты, соединения против отечности дыхательных путей, соединения от кашля, ингибиторы VEGF, а также комбинации двух или трех активных веществ.

В некоторых вариантах реализации другие активные вещества представляют собой бетаагонисты, антихолинергические препараты, кортикостероиды, ингибиторы PDE4, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, ингибиторы CRTH2, ингибиторы 5-LO, антагонисты гистаминового рецептора и ингибиторы SYK, а также комбинации двух или трех активных веществ, т.е.:

- Бетаагонистов с кортикостероидами, ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4,
- Антихолинергетиков с бетаагонистами, кортикостероидами, ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4,
- Кортикостероидов с ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4,
- Ингибиторов PDE4 с ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4,
- Ингибиторов CRTH2 с антагонистами LTD4.

В указанных вариантах реализации соединения, которые образуют комбинацию, вводят субъекту совместно. Термины «совместное введение» и «в комбинации» включают введение двух или более терапевтических агентов одновременно, параллельно или последовательно, без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте реализации данные агенты присутствуют в клетке или в организме субъекта в одно и то же время или проявляют свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. В одном варианте реализации терапевтические агенты представлены в одной композиции или в одной единичной лекарственной форме. В других вариантах реализации терапевтические агенты представлены в разных композициях или в разных единичных лекарственных формах. В некоторых вариантах реализации первый агент можно вводить до (например, за несколько минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго терапевтического агента. «Одновременное введение» известного терапевтического препарата с фармацевтической композицией по данному изобретению означает введение данного соединения и второго агента в такое время, что и известное лекарственное средство, и композиция по данному изобретению оказывают терапевтическое действие. Такое одновременное введение может включать параллельное введение (т.е. в одно время), введение лекарства до или после относительно введения рассматриваемого соединения. Способы введения указанных двух агентов могут варьироваться, и иллюстративные способы введения более подробно описаны ниже. Специалисты в данной области техники могут без труда определить соответствующее время, последовательность и дозы введения для конкретных препаратов и соединений по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации соединения (например, рассматриваемое соединение и по меньшей мере одно дополнительное соединение) вводят субъекту в пределах двадцати четырех часов относительно друг друга, например, в пределах 12 часов относительно друг друга, в пределах 6 часов относительно друг друга, в пределах 3 часов относительно друг друга или в пределах 1 часа относительно друг друга. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в пределах 1 часа относительно друг друга. В некоторых вариантах реализации соединения вводят по существу одновременно.

Под по существу одновременным введением понимают, что указанные соединения вводят субъекту в пределах около 10 минут или менее относительно друг друга, например, 5 минут или менее, или 1 минуты или менее относительно друг друга.

«Сопутствующая диагностика» или «сопутствующее диагностическое устройство» означает диагностическое устройство или инструмент визуализации *in vitro*, который обеспечивает информацию, которая имеет существенное значение для безопасного и эффективного применения соответствующего терапевтического продукта. Применение диагностического сопутствующего устройства *in vitro* с конкретным терапевтическим продуктом оговаривается в инструкциях по применению в маркировке как устройства, так и соответствующего терапевтического продукта, а также в маркировке любых дженериковых эквивалентов и биоподобных эквивалентов терапевтического продукта.

Сопутствующее диагностическое тестирование может быть в нескольких формах, включая, в качестве примера, но не ограничиваясь этим: тест, который осуществляет скрининг семейных генетических паттернов и состояний, диагностика которых затруднена; прогностические тесты, предсказывающие будущее течение заболевания; лечебно-диагностический тест для указания ответа пациента на назначенную терапию; контрольные тесты, которые оценивают эффективность и соответствующее дозирование назначенной терапии; и тесты рецидива, анализирующие риск рецидива заболевания у пациента. См. Agarwal A, et al., *Pharmgenomics Pers Med.* 8:99-110 (2015), которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

h. Фармацевтические формы

Пригодные препараты для введения соединений формулы 1 и сокристаллов или солевых форм формул 2 и 2a включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы и порошки и т.д. Содержание фармацевтически активного соединения(-ий) должно составлять от 0,05 до 90% мас., например, от 0,1 до 50% мас. композиции в целом. Пригодные таблетки можно получать, например, смешиванием активного вещества (веществ) с известными вспомогательными веществами, например, с инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, со связующими веществами, такими как крахмал или желатин, со смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или с агентами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки с покрытием можно получать, соответственно, нанесением покрытия на сердцевину, полученную так же, как таблетки, с использованием веществ, обычно используемых для получения покрытий на таблетках, например, коллидона или шеллака, гуммикрабика, талька, диоксида титана или сахара. Для достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости, сердцевина также может состоять из нескольких слоев. Таким же образом, покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно благодаря использованию вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации по данному изобретению, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например, ароматический агент, такой как ванилин или экстракт апельсина. Они также могут содержать вспомогательные или вещества или загустители суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксибензоаты.

Растворы получают обычным способом, например, с добавлением изотонических агентов, консервантов, таких как п-гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов с этилендиаминтетрауксусной кислотой, необязательно с применением эмульгаторов и/или диспергаторов, а в случае использования воды в качестве разбавителя можно необязательно использовать, например, органические растворители в качестве солюбилизаторов или добавок для повышения растворимости, и растворы можно переносить во флаконы или ампулы для инъекций, или в бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие одно или более активных веществ или комбинации активных веществ, можно получать, например, смешиванием активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и их упаковкой в желатиновые капсулы.

Пригодные суппозитории можно получать, например, смешиванием с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль, или их производные.

Вспомогательные вещества, которые можно использовать, включают, например, воду, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, тонко диспергированная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, сульфит-спиртовая барда, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Для перорального приема таблетки, очевидно, могут содержать, помимо указанных носителей, такие добавки, как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат дикальция вместе с различными дополнительными веществами, такими как крахмал, например, картофельный крахмал, желатин и т.п. Для получения таблеток также можно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий активные вещества можно комбинировать с различными усилителями вкуса или окрашивающими агентами, помимо вышеупомянутых вспомогательных веществ.

Для введения соединений формулы **1** или сокристаллов или солевых форм формул **2** и **2a**, можно использовать препараты или фармацевтические композиции, которые пригодны для ингаляции. Препараты для ингаляций включают порошки для ингаляций, аэрозоли с дозированным впрыском, содержащие газ-вытеснитель, или растворы для ингаляций, не содержащие газ-вытеснитель. В пределах объема данного изобретения термин «растворы для ингаляций, не содержащие газ-вытеснитель» включает также концентраты или стерильные растворы для ингаляций, готовые для применения. Лекарственные формы, которые можно использовать по данному изобретению, более подробно описаны ниже в следующей части описания.

Порошки для ингаляций, которые можно использовать по данному изобретению, могут содержать соединение формулы **1** или сокристаллы или солевую форму формул **2** и **2a** либо в чистом виде, либо в смеси с пригодными физиологически приемлемыми вспомогательными веществами.

Если активные вещества соединений формулы **1** или сокристаллы или солевые формы формул **2** и **2a** присутствуют в смеси с физиологически приемлемыми вспомогательными веществами, то для получения таких порошков для ингаляций по данному изобретению можно использовать следующие физиологически приемлемые вспомогательные вещества: моносахариды (например, глюкозу или арабинозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, мальтозу), олиго- и полисахариды (например, декстраны), полиспирты (например, сорбит, маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси указанных

вспомогательных веществ. В некоторых случаях используют моно- или дисахариды, такие как лактоза или глюкоза, например, в форме их гидратов, например, лактозу, такую как моногидрат лактозы.

В пределах объема порошков для ингаляций по данному изобретению указанные вспомогательные вещества имеют максимальный средний размер частиц до 250 мкм, например, от 10 до 150 мкм, и включая значения от 15 до 80 мкм. Иногда может быть уместным добавление к вспомогательному веществу, упомянутому выше, более мелких фракций вспомогательного вещества со средним размером частиц от 1 до 9 мкм. Такие вспомогательные вещества с меньшим размером частиц также выбирают из группы возможных вспомогательных веществ, перечисленных выше. Наконец, для получения порошков для ингаляций по данному изобретению в смесь вспомогательных веществ добавляют микронизированное активное вещество соединений формулы 1 или сокристаллы или солевые формы формул 2 и 2а, например, со средним размером частиц от 0,5 до 10 мкм, включая значения от 1 до 5 мкм. Способы получения порошков для ингаляций по данному изобретению посредством измельчения и микронизации, и окончательного смешивания ингредиентов друг с другом известны из уровня техники.

Порошки для ингаляций по данному изобретению можно вводить с помощью ингаляторов, известных из уровня техники.

Аэрозоли для ингаляций, содержащие газ-вытеснитель, по данному изобретению могут содержать соединение формулы 1 или сокристаллы или солевую форму формул 2 и 2а, растворенную в газе-вытеснителе, или в дисперсной форме. Соединения формулы 1 или сокристаллы или солевые формулы формул 2 и 2а могут находиться в отдельных композициях или в общей композиции, в которой либо оба они растворены, либо оба диспергированы, либо в каждом случае растворен только один компонент, а другой диспергирован. Газы-вытеснители, которые можно использовать для получения аэрозолей для ингаляции, известны из уровня техники. Пригодные газы-вытеснители выбраны из углеводородов, таких как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галоуглеводородов, таких как фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Вышеуказанные газы-вытеснители можно использовать по отдельности или в смеси друг с другом. В некоторых случаях газы-вытеснители представляют собой галогенированные производные алканов, выбранные из TG134a и TG227, и их смеси.

Аэрозоли для ингаляций, содержащие газ-вытеснитель, также могут содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, смазывающее вещества и регуляторы pH. Все указанные ингредиенты известны в данной области техники.

Аэрозоли для ингаляций, содержащие газ-вытеснитель, по данному изобретению, упомянутые выше, можно вводить с помощью ингаляторов, известных в данной области техники (MDI=ингаляторы отмеренных доз).

Кроме того, активные вещества, представляющие собой соединения формулы 1 или сокристаллы или солевые формы формул 2 и 2а по данному изобретению, можно вводить в форме растворов и суспензий для ингаляций, не содержащих газ-вытеснитель. Используемый растворитель может быть водным или спиртовым, таким как этанольный раствор. Растворитель может представлять собой воду в чистом виде или смесь воды и этанола. Относительное содержание этанола в сравнении с водой не имеет ограничения, но максимальное содержание в некоторых случаях составляет до 70 процентов по объему, например, до 60 процентов по объему, и включая значения до 30 процентов по объему. Остальной объем составляет вода. Растворы или суспензии, содержащие соединения формулы 1 или сокристаллы или солевую форму формул 2 и 2а, доводят до pH от 2 до 7, например, от 2 до 5, с помощью пригодных кислот. pH можно регулировать с помощью кислот, выбранных из

неорганических или органических кислот. Примеры особенно пригодных неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. Примеры особенно пригодных органических кислот включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту и т.д. В некоторых случаях неорганические кислоты представляют собой хлористоводородную кислоту и серную кислоту. Также можно использовать кислоты, которые уже образовали соль присоединения кислоты с одним из активных веществ. Среди органических кислот в некоторых случаях используют аскорбиновую кислоту, фумаровую кислоту и лимонную кислоту. При необходимости можно использовать смеси вышеуказанных кислот, в частности, в случае кислот, обладающих другими свойствами, помимо подкисляющего действия, например, представляющих собой ароматизаторы, антиоксиданты или комплексообразующие агенты, таких как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Согласно настоящему изобретению, в некоторых случаях для регулирования pH используют хлористоводородную кислоту.

При необходимости в указанных композициях может быть опущено добавление эдетовой кислоты (ЭДТК) или одной из ее известных солей, эдетата натрия, в качестве стабилизатора или комплексообразующего агента. Другие варианты реализации могут содержать указанное соединение или указанные соединения. В одном варианте реализации содержание относительно эдетата натрия составляет менее 100 мг/мл, например, менее 50 мг/100 мл, и включая значение менее 20 мг/100 мл. В некоторых случаях используют растворы для ингаляций, в которых содержание эдетата натрия составляет от 0 до 10 мг/100 мл. В растворы для ингаляций, не содержащие газ-вытеснитель, можно добавлять соразтворители и/или другие вспомогательные вещества, такие как те, которые содержат гидроксильные группы или другие полярные группы, например, спирты, в частности, изопропиловый спирт, гликоли, в частности, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, эфиргликоль, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и сложные эфиры полиоксиэтиленовых жирных кислот. Термин «вспомогательные вещества и добавки» в данном контексте означает любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является активным веществом, но которое можно составлять в композицию с активным веществом или веществами в физиологически пригодном растворителе для улучшения качественных свойств композиции активного вещества. В некоторых вариантах реализации такие вещества не оказывают фармакологического эффекта, или в контексте предполагаемой терапии не оказывают заметного или по меньшей мере нежелательного фармакологического эффекта. Вспомогательные вещества и добавки включают, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты, поливинилпирролидон, другие стабилизаторы, комплексообразующие агенты, антиоксиданты и/или консерванты, которые обеспечивают или увеличивают срок годности готовой фармацевтической композиции, ароматизаторы, витамины и/или другие добавки, известные в данной области техники. Добавки также включают фармакологически приемлемые соли, такие как хлорид натрия, в качестве изотонических агентов.

В некоторых вариантах реализации вспомогательные вещества включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, например, при условии, что ее уже не использовали для регулирования pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и подобные витамины и провитамины, встречающиеся в организме человека.

Для защиты композиции от заражения патогенами можно использовать консерванты. Пригодные консерванты представляют собой те, которые известны в данной области техники, в частности, хлорид ацетилпиридиния, хлорид бензалкония или бензойную кислоту или бензоаты, такие как бензоат натрия, в

концентрации, известной из уровня техники. Консерванты, упомянутые выше, могут присутствовать в концентрациях до 50 мг/100 мл, например, от 5 до 20 мг/100 мл.

В некоторых вариантах реализации предложенные композиции содержат, помимо растворителя-воды и соединений формулы 1 или сокристаллов или солевых форм формул 2 и 2а, только хлорид бензалкония и эдетат натрия. В одном варианте реализации эдетат натрия отсутствует.

Доза соединений по данному изобретению, естественно, сильно зависит от способа введения и реципиента, подлежащего лечению. При введении посредством ингаляции соединения формулы 1 или сокристаллы или солевые формы формул 2 и 2а характеризуются высокой эффективностью даже в дозах в диапазоне нескольких мкм. Соединения формулы 1 или сокристаллы или солевые формы формул 2 и 2а также можно эффективно использовать в диапазоне доз более нескольких мкм. Например, доза составлять несколько грамм.

В другом аспекте данное изобретение относится к вышеупомянутым фармацевтическим композициям как таковым, которые характеризуются тем, что они содержат соединение формулы 1 или сокристаллы или солевую форму формул 2 и 2а, в частности, к вышеуказанным фармацевтическим композициям, которые можно вводить посредством ингаляции.

Следующие примеры композиций иллюстрируют данное изобретение, не ограничивая его объем:

i. Примеры фармацевтических композиций

A)	<u>Таблетки</u>	<u>на одну таблетку</u>
	активное вещество 1, 2 или 2а	100 мг
	лактоза	140 мг
	мансовый крахмал	240 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
	стеарат магния	5 мг
	<hr/>	
		500 мг

Тонкоизмельченное активное вещество, лактозу и часть мансового крахмала смешивают друг с другом. Смесь просеивают, затем смачивают раствором поливинилпирролидона в воде, замешивают, гранулируют влажным способом и сушат. Полученные гранулы, оставшийся мансовый крахмал и стеарат магния просеивают и смешивают друг с другом. Смесь прессуют в таблетки требуемой формы и размера.

B)	<u>Таблетки</u>	<u>на одну таблетку</u>
	активное вещество 1, 2 или 2а	80 мг
	лактоза	55 мг

маисовый крахмал	190 мг
микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
поливинилпирролидон	15 мг
карбоксиметилкрахмал натрия	23 мг
стеарат магния	2 мг
<hr/>	
	400 мг

Тонкоизмельченное активное вещество, часть кукурузного крахмала, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают друг с другом, смесь просеивают и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом и водой с получением гранулята, который сушат и просеивают. Добавляют карбоксиметилкрахмал натрия и стеарат магния и перемешивают, и прессуют смесь с получением таблеток требуемого размера.

С) Раствор для ампул

активное вещество 1, 2 или 2а	50 мг
хлорид натрия	50 мг
вода для инъекций	5 мл

Активное вещество растворяют в воде при его собственном рН или необязательно при рН от 5,5 до 6,5 и добавляют хлорид натрия с получением изотонического раствора. Полученный раствор фильтруют для удаления пирогенов и в асептических условиях переносят фильтрат в ампулы, которые затем стерилизуют и запаивают. Ампулы содержат 5 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества.

Д) Дозированный аэрозоль

активное вещество 1, 2 или 2а	0,005
сорбитантриолеат	0,1
монофтортрихлорметан и TG134a : TG227 2:1	до 100

Суспензию переносят в обычный аэрозольный баллончик с дозирующим клапаном. Предпочтительно, при каждом нажатии высвобождается 50 мкл суспензии. При необходимости активное вещество также может высвобождаться в более высоких дозах (например, 0,02% мас.).

E)	<u>Растворы (в мг/100 мл)</u>	
	активное вещество 1, 2 или 2a	333,3 мг
	хлорид бензалкония	10,0 мг
	ЭДТК	50,0 мг
	HCl (1 н.)	до pH 2,4

Такой раствор может быть получен обычным способом.

F)	<u>Порошок для ингаляций</u>	
	активное вещество 1, 2 или 2a	12 мкг
	моногидрат лактозы	до 25 мг

Порошок для ингаляций получают обычным способом посредством смешивания отдельных ингредиентов.

j. Показания

Предлагаются способы улучшения когнитивных функций или других симптомов когнитивного заболевания посредством лечения субъекта/пациента, у которого диагностировано заболевание, ассоциированное с нарушением когнитивной функции. Аспекты указанных способов включают модулирование CCR3, например, с помощью CCR3-модулирующего агента, путем, достаточным для лечения у пациента заболевания, ассоциированного с нарушением когнитивной функции. Указанные способы включают лечение заболевания, ассоциированного с нарушением когнитивной функции, с помощью перорально вводимой и биодоступной композиции, включая композицию соединения формулы **1**, сокристалл или соль формул **2** или **2a**, или композицию формулы **3**, описанную выше. Как изложено выше и более подробно описано ниже, различные нарушения, ассоциированные со старением, например, заболевания, ассоциированные с нарушением когнитивной функции, можно лечить посредством вариантов осуществления данного изобретения. В некоторых случаях, патологическим состоянием, подлежащем лечению, является заболевание, ассоциированное с нарушением когнитивной функции, которое связано с нейродегенерацией, например, о чем свидетельствует нейронное нарушение, такое как одно или большее количество из следующих состояний: сниженная нейрогенерация, например, что проявляется в уменьшении количества BrdU или EdU-положительных клеток, Ki67-положительных клеток и Dcx-положительных клеток по сравнению с непораженной тканью. Композицию, которая модулирует CCR3, можно вводить пациенту/субъекту, у которого диагностировано заболевание, ассоциированное с нарушением когнитивной функции, такое как (в качестве примера, а не ограничения): легкое когнитивное нарушение (ЛКН); болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; лобно-височная деменция (ЛВД); болезнь Хантингтона; боковой амиотрофический склероз (БАС); рассеянный склероз (РС); глаукома; миотоническая дистрофия; слабоумие; прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП);

атаксия; мультисистемная атрофия; и слабость; которые дополнительно описаны ниже. Способы по данному изобретению могут дополнительно включать мониторинг снижения темпов прогрессирования нейродегенеративного заболевания посредством измерения когнитивного или физического улучшения.

Предлагаются способы улучшения координации движений, функций или ослабления других симптомов двигательных нарушений путем лечения субъекта/пациента, у которого диагностированы двигательные нарушения. Аспекты указанных способов включают модулирование CCR3, например, с помощью CCR3-модулирующего агента, путем, достаточным для лечения у пациента двигательного нарушения. Указанные способы включают лечение двигательного нарушения с помощью перорально вводимой и биодоступной композиции, включая композицию соединения формулы 1, сокристалл или соль формул 2 или 2a, или композицию формулы 3, описанную выше. Как изложено выше и более подробно описано ниже, различные нарушения, ассоциированные со старением, например, двигательные нарушения, можно лечить посредством вариантов осуществления данного изобретения. В некоторых случаях, патологическим состоянием, подлежащем лечению, является двигательное нарушение, которое связано с нейродегенерацией, например, о чем свидетельствует нейронное нарушение, такое как одно или большее количество из следующих состояний: сниженная нейрогенерация, например, что проявляется в уменьшении количества BrdU или EdU-положительных клеток, Ki67-положительных клеток и Dcx-положительных клеток по сравнению с непораженной тканью. Композицию, которая модулирует CCR3, можно вводить пациенту/субъекту с диагнозом двигательного нарушения, такого как (в качестве примера, а не ограничения): болезнь Паркинсона; паркинсонизм; деменция с тельцами Леви; атаксия; дистония; шейная дистония; хорез; болезнь Хантингтона, множественная системная атрофия; спастичность; прогрессирующий надъядерный паралич; поздняя дискинезия; синдром Туретта; а также тремор; которые дополнительно описаны ниже. Способы по данному изобретению могут дополнительно включать мониторинг снижения темпов прогрессирования нейродегенеративного заболевания посредством измерения когнитивного или физического улучшения.

Легкое когнитивное нарушение (ЛКН) представляет собой незначительное нарушение когнитивной функции, которое проявляется в виде проблем с памятью или другими психическими функциями, такими как планирование, следование инструкциям или принятие решений, которые со временем ухудшились, в то время как общая психическая функция и повседневная деятельность не нарушаются. Таким образом, несмотря на то, что значительной гибели нейронов обычно не происходит, нейроны в стареющем мозге уязвимы к сублетальным возрастным изменениям в структуре, синаптической целостности и молекулярном процессинге в синапсе, которые нарушают когнитивную функцию. Индивидуумы, страдающие от или имеющие риск развития когнитивного нарушения, ассоциированного со старением, которые получают пользу от лечения соединениями по данному изобретению, например, посредством способов, описанных в данном документе, также включают индивидуумов любого возраста, которые страдают от когнитивного нарушения из-за расстройства, ассоциированного со старением; и включают индивидуумов любого возраста, у которых диагностировано ассоциированное со старением расстройство, которое обычно сопровождается когнитивными нарушениями, когда у человека еще не проявились симптомы когнитивного нарушения. Примеры таких ассоциированное со старением расстройств включают, но не в качестве ограничения, перечисленные ниже патологические состояния.

Болезнь Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера характеризуется прогрессирующей, неотвратимой потерей когнитивной функции, ассоциированной с чрезмерным количеством сенильных бляшек в коре головного мозга

и подкоркового серого вещества, в дополнение к избыточным β -амилоидным и нейрофибриллярным клубкам, состоящим из белка тау. Типовая форма этой болезни поражает людей старше 60 лет, и ее частота увеличивается с возрастом. На долю этого заболевания приходится более 65% случаев деменции у пожилых людей.

Причина болезни Альцгеймера не известна. Болезнь протекает в семьях примерно в 15-20% случаев. Остальные, так называемые спорадические случаи характеризуются некоторыми генетическими ассоциациями. Заболевание имеет аутосомно-доминантный генетический профиль в большинстве случаев раннего дебюта и в некоторых случаях позднего дебюта, но с изменчивым проявлением в старшем возрасте. Активный интерес для исследователей представляют факторы окружающей среды.

В ходе заболевания, синапсы и, в конечном итоге, нейроны гибнут в коре головного мозга, гиппокампе и подкорковых структурах (включая избирательную потерю клеток в базальном ядре Мейнерта), голубоватом пятне (locus coeruleus) и дорзальном ядре шва (nucleus raphe dorsalis). Снижается церебральное потребление глюкозы и перфузия в некоторых областях головного мозга (кора теменной и височной доли на ранней стадии заболевания, префронтальная кора на поздней стадии заболевания). В патогенезе болезни Альцгеймера играют роль нейритные или сенильные бляшки (состоящие из нейритов, астроцитов и глиальных клеток вокруг амилоидного ядра) и нейрофибриллярные клубки (состоящие из парных спиральных нитей). Сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки встречаются при нормальном старении, но они гораздо более распространены у людей с болезнью Альцгеймера.

Болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой идиопатическое, медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся медленными и уменьшенными по амплитуде движениями (брадикинезия), ригидностью мышц, тремором в покое (дистония), застыванием мышц и постуральной неустойчивостью. Первоначально считалось, что в первую очередь это двигательное нарушение, но в последнее время доказано, что БП вызывает депрессию и эмоциональные изменения. БП также может влиять на познание, поведение, сон, вегетативную функцию и сенсорную функцию. К наиболее распространенным когнитивным нарушениям относятся нарушение внимания и концентрации, рабочей памяти, исполнительной функции, языковых навыков и зрительно-пространственной функции. Характерной чертой БП являются симптомы, связанные со снижением двигательной функции, которые обычно предшествуют тем, которые связаны с когнитивными нарушениями, что помогает в диагностике заболевания.

При первичной болезни Паркинсона пигментированные нейроны черной субстанции, голубоватого места и других групп дофаминергических клеток ствола мозга дегенерируют. Причина такого состояния не известна. Потеря нейронов черной субстанции, которые выступают в хвостатое ядро и скорлупу, приводит к истощению нейротрансмиттера дофамина в этих областях. Начало заболевания обычно наступает после 40 лет, с повышением частоты заболеваемости в старших возрастных группах.

Болезнь Паркинсона ежегодно диагностируется примерно у 60 000 американцев и в настоящее время поражает около миллиона американцев. Хотя БП не смертельна само по себе, ее осложнения являются четырнадцатой основной причиной смерти в Соединенных Штатах. В настоящее время БП является неизлечимой, и лечение обычно назначают для контроля симптомов, а в более поздних, тяжелых случаях показано хирургическое вмешательство.

Варианты лечения БП включают введение фармацевтических препаратов, помогающих справиться с двигательным дефицитом. Эти варианты увеличивают или заменяют нейротрансмиттер, дофамин, у концентрации которого у пациентов с БП в головном мозге низкие. К таким препаратам относятся:

карбидопа/леводопа (которые генерируют большее количество дофамина в головном мозге); апоморфин, прамипексол, ропинирол и ротинготин (агонисты дофамина); селегилин и разагилин (ингибиторы МАО-В, которые предотвращают расщепление дофамина); энтакапон и толкапон (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы [COMT], которые обеспечивают доступность большего количества леводопы в головном мозге); бензтропин и тригексифенидил (антихолинергические средства); и амантадин (контролирует тремор и ригидность). Физические упражнения/физическая терапия также обычно назначаются с целью поддержки физической и умственной функции.

Однако, существующие варианты лечения направлены только на купирование симптомов БП; они не приводят к выздоровлению и не могут предотвратить прогрессирование заболевания. Кроме того, современные препараты характеризуются тенденцией к снижению эффективности на поздней стадии БП. Наиболее часто назначаемый препарат, леводопа, обычно приводит к нежелательным эффектам в течение 5-10 лет после начала приема препарата. Эти нежелательные эффекты могут быть серьезными и могут приводить к двигательным флуктуациям и непредсказуемым качаниям в движении между приемом доз, а также к подергиванию/судорожному сокращению (дискинезия), которыми трудно управлять и которые даже являются такими же инвалидизирующими, как собственные симптомы БП. Таким образом, остается потребность в новых методах лечения с новыми механизмами действия, которые можно вводить одновременно или в комбинации с современными лекарственными средствами для лечения БП.

Паркинсонизм. Вторичный паркинсонизм (также называемый атипичной болезнью Паркинсона или Паркинсон плюс) является результатом потери или вмешательства в действие дофамина в базальных ганглиях, вызванных другими идиопатическими дегенеративными заболеваниями, лекарствами или экзогенными токсинами. Наиболее частой причиной вторичного паркинсонизма является прием антипсихотических препаратов или резерпина, которые вызывают паркинсонизм путем блокирования дофаминовых рецепторов. Менее распространенные причины включают отравление угарным газом или марганцем, гидроцефалию, структурные поражения (опухоль, инфаркты, поражающие средний мозг или базальные ганглии), субдуральную гематому и дегенеративные расстройства, в том числе нигростриатную дегенерацию. Некоторые нарушения, такие как прогрессирующий надядерный паралич (ПНП), множественная системная атрофия (МСА), кортикобазальная дегенерация (КБД) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ), могут характеризоваться симптомами паркинсонизма до появления типовых симптомов, необходимых для постановки специфического диагноза, и, следовательно, могут быть обозначены как «Паркинсонизм».

Оценка прогрессирования БП

Для оценки прогрессирования БП применяются несколько рейтинговых шкал. Наиболее широко применяемые шкалы включают Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона (UPDRS, которая была введена в 1987 году) (J. Rehabil Res. Dev., 2012 49(8): 1269-76), и оценочную шкалу Хёна и Яра (Neurology, 1967 17(5): 427-42). Дополнительные шкалы включают шкалу UPDRS, обновленную Международным обществом изучения двигательных расстройств (MDS) (MDS-UPDRS), а также Шкалу повседневной активности Шваба и Ингланда (ADL).

Шкала UPDRS оценивает в общей сложности 31 параметр, которые подразделены на три подшкалы: (1) мышление, поведение и настроение; (2) повседневная активность; и (3) оценка двигательной активности. Шкала Хёна и Яра классифицирует БП на пять этапов с дискретными подстадиями: 0 - нет признаков заболевания; 1 - симптомы только с одной стороны; 1,5 - симптомы с одной стороны, но также с участием шеи и позвоночника; 2 - симптомы с обеих сторон без нарушения равновесия; 2,5 - легкие симптомы с обеих сторон,

с восстановлением при проведении теста на устойчивость; 3 - нарушение равновесия с легкой или умеренной тяжестью болезни; 4 - тяжелая инвалидизация, но способность ходить или стоять без посторонней помощи; 5 - нуждаются в инвалидном кресле или прикованы к постели без посторонней помощи. Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда классифицирует БП по процентам (от 100% - полная независимость до 10% - полная зависимость).

Лобно-височная деменция. Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой патологическое состояние, возникающее в результате прогрессирующего истощения лобной доли мозга. Со временем дегенерация может прогрессировать до височной доли. Находясь на втором месте после болезни Альцгеймера (БА) по распространенности, ЛВД составляет 20% случаев пресенильной деменции. Симптомы подразделяются на три группы в зависимости от функций пораженных лобной и височной долей.

Поведенческий вариант ЛВД (повЛВД), с симптомами, включая летаргию и аспонтанность, с одной стороны, и расторможенность, с другой; прогрессирующую небеглую афазию (PNFA), при которой наблюдается нарушение беглости речи из-за затруднения артикуляции, фонологических и/или синтаксических ошибок, но понимание слова сохраняется; и семантическую деменцию (СД), при которой пациенты свободно владеют фонологией и синтаксисом, но испытывают возрастающие трудности с именами и пониманием слов. Другие когнитивные симптомы, общие для всех пациентов с ЛВД, включают нарушение исполнительной функции и способности к концентрации внимания. Другие когнитивные способности, включая восприятие, пространственные навыки, память и праксис, как правило, остаются неизменными. ЛВД может быть диагностирована путем наблюдения за атрофией лобной доли и/или передней височной доли при структуральном МРТ-сканировании.

Существует целый ряд форм ЛВД, любую из которых можно лечить или предотвращать с помощью способов и композиций по данному изобретению. Например, одной из форм лобно-височной деменции является семантическая деменция (СД). СД характеризуется потерей семантической памяти как в вербальной, так и в невербальной областях. Пациенты с СД часто жалуются на трудности с подбором слов. Клинические признаки включают беглую афазию, аномию, нарушение понимания значения слова и ассоциативную визуальную агнозию (неспособность подбирать семантически связанные изображения или объекты). По мере прогрессирования заболевания, поведенческие и личностные изменения часто аналогичны тем, которые наблюдаются при лобно-височной деменции, хотя описаны случаи «чистой» семантической деменции с небольшим количеством поздних поведенческих симптомов. Структуральная МРТ показывает характерный паттерн атрофии височных долей (преимущественно слева), с поражением больше нижних областей чем верхних, и большей атрофией передней части височной доли, чем задней.

В качестве другого примера, другой формой лобно-височной деменции является болезнь Пика (ПиБ, также РсD). Определяющей характеристикой заболевания является накопление тау-белков в нейронах, которые накапливаются в окрашиваемых серебром сферических скоплениях, известных как «тельца Пика». Симптомы включают потерю речи (афазия) и деменцию. Пациенты с орбитофронтальной дисфункцией могут стать агрессивными и проявлять неприемлемое поведение в социуме.

Они могут красть или демонстрировать навязчивые или повторяющиеся стереотипические элементы поведения. Пациенты с дорсомедиальной или дорсолатеральной лобной дисфункцией могут демонстрировать отсутствие беспокойства, апатию или снижение спонтанности. Пациенты могут продемонстрировать отсутствие самоконтроля, нарушенное самосознание и неспособность оценить смысл.

Пациенты с уменьшением количества серого вещества в двусторонней заднелатеральной орбитофронтальной коре и правой передней островковой доле большого мозга могут демонстрировать изменения в привычках питания, такие как патологическое пристрастие к сладкому. У пациентов с большим очаговым уменьшением количества серого вещества в переднелатеральной орбитофронтальной коре может развиться гиперфагия. Несмотря на то, что некоторые из симптомов могут быть первоначально смягчены, болезнь прогрессирует, и пациенты часто умирают в течение двух - десяти лет.

Болезнь Хантингтона. Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное нарушение, характеризующееся развитием эмоциональных, поведенческих и психических расстройств; потерей интеллектуального или когнитивного функционирования; и нарушением двигательной активности (двигательные нарушения). Классические признаки БХ включают развитие хорей - произвольных, быстрых, нерегулярных, резких движений, которые могут поражать лицо, руки, ноги или туловище, а также снижение когнитивных функций, включая постепенную потерю способности обработки мыслей и приобретенных интеллектуальных способностей. Могут наблюдаться нарушения памяти, абстрактного мышления и суждения; неправильное восприятие времени, места или идентичности (дезориентация); повышенное возбуждение; и изменения личности (дезинтеграция личности). Хотя симптомы обычно проявляются в течение четвертого или пятого десятилетий жизни, возраст, при котором заболевание дебютирует, является переменным и включает период от раннего детства до пожилого возраста (например, седьмое или восьмое десятилетие).

БХ передается в семьях как аутосомно-доминантный признак. Указанное нарушение возникает в результате ненормально длинных последовательностей или «повторений» закодированных инструкций в гене на хромосоме 4 (4p16.3). Прогрессирующая потеря функции нервной системы, наблюдаемая при БХ, является результатом потери нейронов в определенных областях головного мозга, включая базальные ганглии и кору головного мозга.

Боковой амиотрофический склероз. Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой быстро прогрессирующее, неизбежно смертельное неврологическое заболевание, поражающее двигательные нейроны. Мышечная слабость и атрофия, а также признаки дисфункции клеток передних рогов первоначально отмечаются чаще всего в кистях и реже в ступнях. Место возникновения является случайным, а прогрессирование - асимметричным. Спазмы являются распространенным явлением и могут предшествовать слабости. Редко пациент выживает на протяжении 30 лет; 50% умирают в течение 3 лет от начала заболевания, 20% живут 5 лет и 10% живут 10 лет.

Диагностические особенности включают начало заболевания в середине или конце взрослой жизни и прогрессирующее, генерализованное нарушение двигательной активности без сенсорных отклонений. Скорость нервной проводимости не нарушается до поздней стадии заболевания. Недавние исследования документировали также проявление когнитивных нарушений, в частности, снижение непосредственной вербальной памяти, зрительной памяти, языковых навыков и исполнительных функций.

Уменьшение площади клетки, количества синапсов и общей длины синапсов было зарегистрировано даже в визуально обычных нейронах пациентов с БАС. Предполагается, что когда пластичность активной зоны достигает своего предела, продолжающаяся потеря синапсов может привести к функциональным нарушениям. Стимулирование формирования или новые синапсы, или предотвращение потери синапсов может поддерживать функцию нейронов у этих пациентов.

Рассеянный склероз. Рассеянный склероз (РС) характеризуется различными симптомами и признаками дисфункции ЦНС, с ремиссиями и повторяющимися обострениями. Наиболее распространенными симптомами являются парестезии в одной или нескольких конечностях, в туловище, или на одной стороне лица; слабость или неловкость движений ноги или руки; или нарушения зрения, например, частичная слепота и боль в одном глазу (ретробульбарный неврит зрительного нерва), мутность зрения или скотомы. Общие когнитивные нарушения включают нарушения памяти (получение, сохранение и извлечение новой информации), внимания и концентрации (особенно рассеяное внимание), обработки информации, исполнительных функций, визуально-пространственных функций и беглости речи. Распространенными ранними симптомами являются паралич мышц глаза, приводящий к двоению зрения (диплопия), кратковременная слабость одной или нескольких конечностей, небольшая скованность или необычная утомляемость конечности, незначительные нарушения походки, трудности с контролем опорожнения мочевого пузыря, головокружение и легкие эмоциональные нарушения; все вышеперечисленное указывает на рассеянное поражение ЦНС и часто возникает за месяцы или годы до того, как заболевание распознается. Избыточное количество тепла может усиливать симптомы и признаки заболевания.

Течение заболевания очень разнообразное, непредсказуемое, и у большинства пациентов ремиттирующее. Вначале, месяцы или годы ремиссии могут разделять эпизоды обострения, особенно когда заболевание начинается с ретробульбарного неврита зрительного нерва. Тем не менее, некоторые пациенты имеют частые приступы и быстро становятся нетрудоспособными; у некоторых пациентов течение заболевания может быть быстро прогрессирующим.

Глаукома. Глаукома является распространенным нейродегенеративным заболеванием, которое поражает ганглиозные клетки сетчатки (ГКС). Современные данные подтверждают существование разобщенных процессов дегенерации в синапсах и дендритах, в том числе в ГКС. Последние данные также указывают на корреляцию между когнитивными нарушениями у пожилых людей и глаукомой (Yochim BP, et al. Prevalence of cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms among older adults with glaucoma. J Glaucoma. 2012;21(4):250-254).

Миотоническая дистрофия. Миотоническая дистрофия (МД) представляет собой аутосомно-доминантное мультисистемное нарушение, характеризующееся дистрофической мышечной слабостью и миотонией. Молекулярный дефект представляет собой расширенный тринуклеотидный (CTG) повтор в 3'-нетранслируемой области гена миотонин-протеинкиназы на хромосоме 19q. Симптомы могут возникнуть в любом возрасте, а диапазон клинической тяжести является широким. Миотония заметна в мышцах кисти, а птоз является распространенным признаком даже при легком течении. В тяжелых случаях отмечается выраженная периферическая мышечная слабость, часто с катарактой, преждевременным облысением, характерным выражением лица (hatchet), аритмией сердца, атрофией яичек и эндокринными нарушениями (например, сахарный диабет). Умственная отсталость часто встречается при тяжелых врожденных формах, в то время как связанное со старением снижение когнитивных функций лобной и височной доли, особенно языковых и исполнительных функций, наблюдается при легких формах нарушения у взрослых. Лица с тяжелой формой заболевания умирают в возрасте немного старше 50 лет.

Деменция. Термин "деменция" описывает класс нарушений, характеризующихся симптомами расстройства мышления и социальных способностей в достаточно серьезной степени, препятствуя повседневному функционированию. Другие случаи деменции в дополнение к деменции, наблюдаемой на более

поздних стадиях ассоциированных со старением нарушений, обсуждаемых выше, включают сосудистую деменцию и деменцию с тельцами Леви, описанные ниже.

При сосудистой деменции, или «мультиинфарктной деменции», когнитивные нарушения вызваны нарушениями кровоснабжением мозга, как правило, серией небольших инсультов, или иногда одним большим инсультом, предшествующим или сопровождаемым другими меньшими инсультами. Сосудистые поражения могут быть результатом диффузного цереброваскулярного заболевания, такого как заболевание мелких сосудов, или очаговых поражений, или того и другого. Пациенты, страдающие сосудистой деменцией, имеют острое или подострое когнитивное нарушение после острого цереброваскулярного состояния, после которого наблюдается прогрессирующее снижение когнитивных функций. Когнитивные нарушения сходны с теми, которые наблюдаются при болезни Альцгеймера, включая нарушения языковых навыков, памяти, сложной зрительной обработки или исполнительных функций, хотя связанные с этим изменения в головном мозге обусловлены не патологией БА, а хроническим снижением кровотока в мозге, что в конечном итоге приводит к деменции. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и нейровизуализация посредством позитронно-эмиссионной томографии (PET) могут применяться для подтверждения диагноза мультиинфарктной деменции в сочетании с оценками, включающими исследование психического статуса.

Деменция с тельцами Леви.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ), также известная под множеством других названий, включая деменцию телец Леви, диффузную болезнь с тельцами Леви, корковую болезнь телец Леви и сенильную деменцию типа Леви, представляет собой тип деменции, которая анатомически характеризуется наличием телец Леви (скопления альфа-синуклеина и белка убиквитина) в нейронах, обнаруживаемых при посмертном гистологическом исследовании мозга. Главная особенность этого заболевания - снижение когнитивных способностей, особенно исполнительного функционирования. Бдительность и кратковременная память будут возрастать и снижаться.

Постоянные или повторяющиеся зрительные галлюцинации с яркими и подробными картинками часто являются ранним диагностическим симптомом. ДТЛ часто путают на ранних стадиях с болезнью Альцгеймера и/или сосудистой деменцией, однако отличительной особенностью является то, что болезнь Альцгеймера обычно начинается довольно постепенно, тогда как ДТЛ часто имеет быстрое или острое начало. Симптомы ДТЛ также включают двигательные симптомы, сходные с симптомами болезни Паркинсона. ДТЛ отличается от деменции, которая иногда возникает при болезни Паркинсона, по периоду времени, в течение которого возникают симптомы деменции относительно симптомов болезни Паркинсона. Диагноз болезни Паркинсона с деменцией (БПД) можно установить, если деменция начинается более чем через год после дебюта болезни Паркинсона. Диагноз ДТЛ устанавливают, когда когнитивные симптомы начинаются одновременно или в течение года после симптомов болезни Паркинсона.

Лечение ДТЛ является сложным процессом и требует многопланового подхода. (Neurology, 2017 89:1-13). Типовые методы лечения паркинсонизма, такие как допаминергические и антихолинэргические препараты, могут усугубить симптомы нарушения когнитивных и поведенческих функций. Оптимальное лечение обычно включает как фармакологический (физические упражнения, обучение когнитивным навыкам и обучение, ориентированное на уход), так и нефармакологический подход. При наличии симптомов нарушения когнитивных функций можно вводить ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, ривастигмин, донепезил), так же как и антагонист рецептора NMDA, мемантин. При психоневрологических симптомах ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут улучшить состояние при апатии и галлюцинациях. К сожалению,

антипсихотические препараты повышают риск смертности у пациентов с ДТЛ. Симптомы нарушения двигательной активности менее чувствительны к дофаминергическому лечению у пациентов с ДТЛ и могут повысить риск развития психоза. Можно применять леводопу, но только в низких пороговых дозах, следовательно, существует явная потребность в разработке новых средств для лечения ДТЛ.

Прогрессирующий надъядерный паралич. Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) представляет собой заболевание головного мозга, которое вызывает серьезные и прогрессирующие проблемы с контролем походки и равновесия, а так же сложных движений глаз и проблемы с мышлением. Одним из классических признаков заболевания является неспособность правильно прицелиться при взгляде, что происходит из-за поражений в области мозга, которая координирует движения глаз. Некоторые люди описывают этот эффект как расплывчатость зрения. Пациенты часто демонстрируют изменения настроения и поведения, включая депрессию и апатию, а также прогрессирующую легкую деменцию. Длинное название расстройства указывает на то, что указанное заболевание начинается медленно и продолжает ухудшаться ("прогрессирующий") и вызывает слабость ("паралич"), повреждая определенные части мозга выше гороховидных структур, называемых ядрами, которые контролируют движения глаз ("надъядерный"). ПНП был впервые описан как отдельное расстройство в 1964 году, когда три ученых опубликовали статью, в которой это заболевание отличалось от болезни Паркинсона. Это патологическое состояние иногда упоминается как синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского, отражая объединенные имена ученых, которые описали указанное расстройство. Хотя ПНП быстро прогрессирует, от самого ПНП пациенты не умирают.

Атаксия. Пациенты с атаксией имеют нарушения координации, поскольку у них поражаются определенные области нервной системы, которые контролируют движение и равновесие. Атаксия может поражать пальцы, кисти рук, предплечья, ноги, тело, речь и движения глаз. Слово "атаксия" часто используется для описания симптома нарушения координации, который может быть связан с инфекциями, травмами, другими заболеваниями или дегенеративными изменениями в центральной нервной системе. Термин "атаксия" также используется для обозначения группы специфических дегенеративных заболеваний нервной системы, называемых наследственными и спорадическими атаксиями, которые являются основными патологиями, представляющими интерес для Национального фонда атаксии.

Мультисистемная атрофия. Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой дегенеративное неврологическое расстройство. МСА ассоциирована с дегенерацией нервных клеток определённых участков головного мозга. Эта дегенерация клеток вызывает проблемы с движением, равновесием и другими вегетативными функциями организма, такими как контроль над опорожнением мочевого пузыря или регуляция кровяного давления.

Причины МСА неизвестны, и не удалось выявить никаких конкретных факторов риска. Около 55% случаев возникает у мужчин, с типичным возрастом дебюта заболевания за несколько лет до 50 или немногим старше 60 лет. МСА часто характеризуется теми же симптомами, что и болезнь Паркинсона. Тем не менее, пациенты с МСА, как правило, демонстрируют минимальный ответ на допаминные препараты, применяемые для лечения болезни Паркинсона.

Дистония. Дистония представляет собой патологическое состояние, которое включает в себя длительные непроизвольные сокращения мышц. Такие сокращения могут проявляться скручивающими, повторяющимися движениями. Это расстройство может повлиять на все тело или отдельные части тела, и называется генерализованной дистонией или фокальной дистонией (соответственно). Дистония шеи может вызывать длительные или интермиттирующие сокращения мышц шеи. От дистонии лекарственных средств не

существует. Современные методы лечения включают карбидопу-леводопу, тригексифенидил, бензтропин, тетрабеназин, диазепам, клоназепам, баклофен, физиотерапию, логопедию, растяжку, массаж и инвазивную хирургию.

Старческая астения. Синдром старческой астении («Старческая астения») представляет собой гериатрический синдром, характеризующийся функциональным и физическим ослаблением, включая снижение подвижности, мышечную слабость, медлительность, плохую выносливость, низкую физическую активность, недоедание и непроизвольную потерю веса. Такое ослабление часто сопровождается и является следствием таких заболеваний, как когнитивная дисфункция и рак. Однако старческая астения может возникать даже без других заболеваний. Люди, страдающие от старческой астении, имеют повышенный риск неблагоприятного прогноза при переломах, случайных падениях, сопутствующей патологии с инвалидизацией и преждевременной смертностью. (C. Buigues, et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial, *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 932). Кроме того, индивидуумы, страдающие от старческой астении, имеют более высокий уровень расходов на поддержание своего здоровья. (там же)

Общие признаки старческой астении могут быть определены с помощью определенных типов тестов. Например, непреднамеренная потеря веса включает потерю не менее 10 фунтов или более 5% веса тела в предыдущем году; мышечную слабость можно определить по уменьшенной силе захвата в самых низких 20% на исходном уровне (с учетом пола и ИМТ); физическую медлительность можно определить по времени, необходимом для ходьбы на расстоянии 15 футов; плохую выносливость можно определить с помощью самооценки индивидуумом истощения; и низкую физическую активность можно измерить с помощью стандартизированной анкеты. (Z. Palace et al., *The Frailty Syndrome, Today's Geriatric Medicine* 7(1), at 18 (2014)).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, способы и композиции по данному изобретению находят применение для замедления прогрессирования когнитивного, моторного или другого возрастного нарушения, ассоциированного со старением. Другими словами, когнитивные, двигательные и другие способности у индивидуума снижаются медленнее после лечения с помощью описанных способов, по сравнению с периодом до или в отсутствие лечения с помощью описанных способов. В некоторых таких случаях рассматриваемые способы лечения включают измерение прогрессирования снижения когнитивных, двигательных или других связанных с возрастом способностей после лечения и определение того, что прогрессирование снижения указанных способностей замедляется. В некоторых таких случаях определение производится путем сравнения с эталонным показателем, например, скоростью снижения способности у индивидуума до начала лечения, например, что определяется путем измерения когнитивных, двигательных или других связанных с возрастом способностей в два или большем количестве моментов времени до введения рассматриваемого препарата.

Способы и композиции по данному изобретению также находят применение для стабилизации когнитивных, моторных или других способностей индивидуума, например индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной способности, или индивидуума, который имеет риск развития ассоциированного со старением снижения когнитивной способности. Например, индивидуум может демонстрировать некоторое ассоциированное со старением когнитивное нарушение, при этом прогрессирование когнитивного нарушения, наблюдаемое до лечения с помощью описанных способов, будет остановлено после лечения с помощью описанных способов. В качестве другого примера, индивидуум может подвергаться риску развития ассоциированного со старением снижения когнитивной способности (например, индивидуум может быть в возрасте 50 лет или старше или у него может быть диагностировано расстройство,

ассоциированное со старением), и когнитивные способности индивидуума по существу не изменяются, то есть снижение когнитивной способности не может быть обнаружено, после лечения с помощью описанных способов по сравнению с предшествующим лечением с помощью описанных способов.

Способы и композиции по данному изобретению также находят применение при снижении когнитивных, моторных или других связанных с возрастом нарушений у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением нарушения. Другими словами, у индивидуума после лечения с помощью описанных способов сниженная способность повышается. Например, когнитивная способность у индивидуума повышается, например, в 2 раза или более, в 5 раз или более, в 10 раз или более, в 15 раз или более, в 20 раз или более, в 30 раз или более или в 40 или более раз, включая 50-кратное или более, 60-кратное или более, 70-кратное или более, 80-кратное или более, 90-кратное или более, или 100-кратное или более повышение, после лечения с помощью описанных способов относительно когнитивных способностей, которые наблюдаются у индивидуума до лечения с помощью описанных способов.

В некоторых случаях лечение с помощью описанных способов и композиции восстанавливает когнитивные, двигательные или другие способности у индивидуума, страдающего от ассоциированного со старением снижения когнитивной или моторной функций, например, до уровня, наблюдаемого в период времени, когда индивидууму было около 40 лет или меньше. Другими словами, когнитивные или двигательные нарушения подавляются.

k. Способы диагностики и мониторинга улучшения состояния при нейродегенеративно-ассоциированном заболевании

Специалист в данной области техники должен понимать, что среди множества способов диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания и улучшения состояния при нейродегенеративно-ассоциированном заболевании у субъектов, страдающих нейродегенеративным заболеванием, можно применять следующие типы оценок как отдельно, так и в комбинации. Следующие типы способов представлены в качестве примеров и не ограничиваются перечисленными способами. Специалист в данной области техники должен понимать, что при осуществлении данного изобретения на практике могут быть пригодны и другие способы мониторинга заболевания. Эти способы также предусмотрены способами данного изобретения.

i. *Общая когнитивная функция*

Способы по изобретению дополнительно включают в себя способы мониторинга воздействия лекарственного средства или лечения на субъекта при лечении когнитивных нарушений и/или возрастной деменции, при этом указанный способ включает сравнение когнитивной функции до и после лечения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что существуют хорошо известные способы оценки когнитивной функции. Например, и не в качестве ограничения, указанный способ может включать оценку когнитивной функции на основе анамнеза болезни, семейного анамнеза, физических и неврологических осмотров клиницистами, которые специализируются на деменции и когнитивной функции, лабораторных тестах и нейропсихологической оценке. Дополнительные варианты осуществления, которые рассматриваются в данном изобретении, включают в себя: оценку сознания, например, применение шкалы комы Глазго (EMV); обследование психического статуса, включая Сокращенную шкалу оценки психического статуса (AMTS) или Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) (Folstein et al., J. Psychiatr. Res 1975; 12: 1289-198); совокупную оценку высших функций; измерение внутричерепного давления, например, с помощью обследования глазного дна.

В одном варианте осуществления данного изобретения, результаты обследования периферической нервной системы могут применяться для оценки когнитивной функции, включая любой параметр из следующих: обоняние, поля зрения и острота зрения, движения глаз и зрачков (симпатическая и парасимпатическая нервная система), сенсорная функция лица, сила мышц лица и плечевого пояса, слух, вкус, движение и рефлексы глотки, движения языка, что может проверяться индивидуально (например, острота зрения может быть проверена с помощью таблицы Снеллена; неврологический молоток применяется для оценки рефлексов, включая нижнечелюстной рефлекс, рефлекс из сухожилия двуглавой мышцы и триглавой мышцы, рефлекс из сухожилия коленного сустава, ахиллов рефлекс и подошвенный рефлекс (то есть симптом Бабинского); мышечная сила - часто по шкале MRC от 1 до 5; мышечный тонус и признаки ригидности.

ii. *Рассеянный склероз*

В дополнение к мониторингу ослабления интенсивности симптомов, ассоциированных с когнитивной функцией, можно отслеживать прогрессирование или ослабление нейродегенерации, ассоциированной с рассеянным склерозом (РС), с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, а не ограничения, мониторинг можно проводить с помощью таких методик, как: мониторинг спинномозговой жидкости (СМЖ); магнитно-резонансная томография (МРТ) для выявления поражений и формирования демиелинизирующих бляшек; исследования с вызванным потенциалом; а также мониторинг походки.

Анализ СМЖ может быть выполнен, например, посредством люмбальной пункции для получения данных о давлении, внешнемо виде и составе СМЖ. Нормальные значения обычно варьируются в следующих диапазонах:: давление (70-180 мм H₂O);; внешний вид прозрачный и бесцветный; общий белок (15 - 60 мг/100 мл); уровень IgG составляет 3-12% от общего белка; уровень глюкозы составляет 50 - 80 мг/100 мл; количество клеток составляет 0-5 лейкоцитов при отсутствии эритроцитов; хлорид (110 - 125 мг-экв/л). Измененные результаты могут указывать на наличие или прогрессирование РС.

МРТ является еще одной методикой, которая может быть выполнена для мониторинга прогрессирования или улучшения состояния при заболевании. Типовые критерии мониторинга РС с помощью МРТ включают появление пятнистых участков аномального белого вещества в полушарии головного мозга и паравентрикулярных областях, поражений, присутствующих в мозжечке и/или стволе головного мозга, а также в шейных или грудных областях спинного мозга.

Вызванные потенциалы могут применяться для мониторинга прогрессирования и улучшения состояния при РС у субъектов. Вызванные потенциалы измеряют замедление электрических импульсов, таких как визуальный вызванный ответ (VER), слуховой вызванный ответ ствола мозга (BAER) и соматосенсорный вызванный ответ (SSER). Аномальные ответы могут свидетельствовать о том, что скорость проводимости в центральных сенсорных путях снижается.

Мониторинг походки также можно применять для оценки прогрессирования и улучшения состояния пациентов с РС. РС часто сопровождается ухудшением подвижности и измененной походкой отчасти из-за усталости. Мониторинг можно выполнять, например, с помощью мобильных устройств для мониторинга, которые одевают на субъектов. (Moon, Y., *et al.*, *Monitoring gait in multiple sclerosis with novel wearable motion sensors*, PLOS One, 12(2):e0171346 (2017)).

iii. *Болезнь Хантингтона*

В дополнение к мониторингу ослабления интенсивности симптомов, ассоциированных с когнитивной функцией, можно отслеживать прогрессирование или ослабление нейродегенерации, ассоциированной с болезнью Хантингтона (БХ), с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, а не ограничения, мониторинг можно проводить с помощью таких методик, как: оценка моторной функции; поведения; функциональная оценка; а также визуализация.

Примеры двигательной функции, которая может отслеживаться как признак прогрессирования или улучшения состояния при заболевании, включают хорею и дистонию, ригидность, брадикинезию, глазодвигательную дисфункцию и изменения походки/равновесия. Методики выполнения мониторинга этих признаков хорошо известны специалистам в данной области техники. (См. Tang C, *et al.*, *Monitoring Huntington's disease progression through preclinical and early stages*, *Neurodegener Dis Manag* 2(4):421-35 (2012)).

Наличие психиатрических симптомов БХ предоставляет возможности для мониторинга прогрессирования и улучшения состояния при заболевании. Например, психиатрическая диагностика может быть выполнена, чтобы определить, страдает ли субъект депрессией, раздражительностью, ажитацией, беспокойством, апатией и психозом с паранойей. (*там же*)

Функциональную оценку можно также использовать для мониторинга прогрессирования или улучшения состояния. Сообщалось о методиках оценки с помощью общей функциональной шкалы (*там же*), и в некоторых группах пациентов с БХ балл часто снижается на один пункт в год.

МРТ или ПЭТ могут также использоваться для мониторинга прогрессирования или улучшения состояния при заболевании. Например, при БХ наблюдается потеря стриарных проекционных нейронов, при этом у субъектов можно контролировать изменение количества таких нейронов. Методики определения нейрональных изменений у субъектов с БХ включают визуализацию связывания с рецептором дофамина D₂. (*там же*)

iv. БАС

В дополнение к мониторингу ослабления интенсивности симптомов, ассоциированных с когнитивной функцией, можно отслеживать прогрессирование или ослабление нейродегенерации, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, а не ограничения, мониторинг можно проводить с помощью таких методик, как: функциональная оценка; определение мышечной силы; измерение дыхательной функции; измерение потерь нижних мотонейронов (LMN); и измерение дисфункции верхних мотонейронов (UMN).

Функциональная оценка может быть выполнена с помощью функциональной шкалы, хорошо известной специалистам в данной области техники, такой как шкала функциональной оценки БАС (ALSFRS-R), которая оценивает симптомы, связанные с бульбарной функцией, конечностями и дыханием. Данные о скорости изменений полезны для прогнозирования выживаемости, а также прогрессирования или улучшения состояния. Другое измерение включает Комбинированную оценку функции и выживаемости (CAFS), ранжирование клинических исходов у субъектов путем сочетания времени выживания с изменениями в ALSFRS-R. (Simon NG, *et al.*, *Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *Ann Neurol* 76:643-57 (2014)).

Мышечную силу можно проверить и определить количественно с помощью комбинированного подсчета баллов при Мануальном мышечном тестировании (ММТ). Это влечет за собой усреднение измерений, полученных от нескольких групп мышц, с применением шкалы оценки силы мышц, разработанной

Советом по исследованиям в области медицины (MRC). *(там же)* Среди других методик, можно применять ручную динамометрию (HHD). *(там же)*

Дыхательную функцию можно оценить с помощью портативных спирометрических устройств, используемых для получения показателя форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) на исходном уровне, чтобы спрогнозировать прогрессирование или улучшение состояния при заболевании. Кроме того, для мониторинга прогрессирования / улучшения состояния можно определять и применять показатели максимального давления на вдохе, давления на вдохе через нос (SNIP) и вечернюю ФЖЕЛ. *(там же)*

Потеря нижних мотонейронов является еще одним показателем, который можно применять для мониторинга прогрессирования заболевания или улучшения состояния при БАС. Нейрофизиологический индекс можно определить путем измерения сложных потенциалов активности мышц (СМАР) при исследованиях проводимости двигательного нерва, в число параметров которых входят амплитуда СМАР и частота F-волны. *(там же и de Carvalho M, et al., Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 23:344–352, (2000))*. Также можно оценить количество единиц нижних мотонейронов (MUNE). При анализе MUNE, оценивается число остаточных моторных аксонов, снабжающих мышцу, посредством оценки вклада отдельных двигательных единиц в максимальный ответ СМАР, что применяется для определения прогрессирования или улучшения состояния при заболевании. *(Simon NG, et al., выше)*. Дополнительные методики определения потери LMN включают анализ возбудимости нервов, электроимпедансную миографию и использование ультразвукового исследования мышц для выявления изменений толщины мышц. *(там же)*

Дисфункция верхних мотонейронов является еще одним показателем, который можно применять для мониторинга прогрессирования заболевания или улучшения состояния при БАС. Методики определения дисфункции включают проведение МРТ- или ПЭТ-сканирования головного и спинного мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию; и определение уровней биомаркеров в спинномозговой жидкости (СМЖ).

v. *Глаукома*

В дополнение к мониторингу ослабления интенсивности симптомов, ассоциированных с когнитивной функцией, можно отслеживать прогрессирование или ослабление нейродегенерации, ассоциированной с глаукомой, с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, а не ограничения, мониторинг можно проводить с помощью таких методик, как: определение внутриглазного давления; оценка состояния диска зрительного нерва или головки зрительного нерва на предмет поражений; оценка поля зрения при потере периферического зрения; и визуализация диска зрительного нерва и сетчатки для топографического анализа.

vi. *Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП)*

В дополнение к мониторингу ослабления интенсивности симптомов, ассоциированных с когнитивной функцией, можно отслеживать прогрессирование или ослабление нейродегенерации, ассоциированной с прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП), с помощью методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве примера, а не ограничения, мониторинг можно проводить с помощью таких методик, как: функциональная оценка (шкала оценки повседневной деятельности или ADL); оценка двигательной активности; определение психиатрических симптомов; и объемная и функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ).

Уровень функции субъекта с точки зрения независимости, частичной зависимости от других или полной зависимости может быть полезен для определения прогрессирования или улучшения состояния при

заболевании. (См. Duff, K, *et al.*, *Functional impairment in progressive supranuclear palsy*, *Neurology* 80:380-84, (2013)). Шкала оценки прогрессирующего надядерного паралича (PSPRS) - это шкала оценки, которая включает двадцать восемь измерений в шести категориях: повседневная деятельность (согласно анамнезу); поведение; бульбарные функции, глазодвигательные функции, движения конечностей и походка/средняя линия. Получаемый результат варьируется от 0 до 100 баллов. Шесть параметров оцениваются от 0 до 2 баллов, а двадцать два параметра оцениваются от 0 до 4 баллов с общей суммой 100 баллов. Баллы PSPRS являются практическими измерениями и надежными показателями выживаемости пациентов. Они также чувствительны к прогрессированию заболевания и пригодны для мониторинга прогрессирования или улучшения состояния при заболевании. (Golbe LI, *et al.*, *A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy*, *Brain* 130:1552-65, (2007)).

Раздел ADL из UPDRS (Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) также можно применять для количественной оценки функциональной активности у пациентов с ПНП. (Duff K, *et al.*, выше). Аналогичным образом для оценки независимости можно применять Шкалу повседневной активности Шваба и Ингланда (SE-ADL). (*там же*) Кроме того, разделы шкалы UPDRS, касающиеся двигательной функции, являются пригодными в качестве надежного параметра для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ПНП. Раздел, касающийся двигательной функции, может содержать, например, 27 различных параметров для количественной оценки двигательной функции у пациентов с ПНП. Примеры таких параметров включают тремор в покое, ригидность, постукивание пальцами, положение тела и походку). Прогрессирование или улучшение состояния субъекта также можно оценить с помощью нейропсихологической оценки на исходном уровне, выполняемой обученным медицинским персоналом, с применением опросника для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI) с целью определения частоты и степени выраженности отклонений в поведении (например, бред, галлюцинации, агитация, депрессия, беспокойство, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность и нарушение двигательного поведения). (*там же*)

Для мониторинга прогрессирования и улучшения состояния при заболевании можно также выполнять функциональную МРТ (фМРТ). фМРТ представляет собой методику, использующую МРТ для измерения изменений мозговой активности в определенных областях головного мозга, обычно основанную на притоке крови в эти области. Считается, что приток крови коррелирует с активацией области мозга. Пациентам с нейродегенеративными нарушениями, такими как ПНП, можно проводить тесты на физическую или психическую активность до или во время сканирования в МРТ-сканере. В качестве примера, а не ограничения, тесты могут быть хорошо известным подходом для контроля силы, при котором пациентов просят сделать усилие рукой, наиболее пораженной в результате ПНП, и с помощью фМРТ сразу после проведения теста измеряют максимальное произвольное сокращение (MVC). Burciu, RG, *et al.*, *Distinct patterns of brain activity in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease*, *Mov. Disord.* 30 (9): 1248-58 (2015)).

Объемная МРТ представляет собой методику, при которой с помощью МРТ-сканеров определяют различия в объеме в определенной области мозга. Это может быть осуществлено, например, путем сопоставления различных нарушений или путем определения различий в объеме области мозга у пациента в динамике. Объемная МРТ может применяться для определения прогрессирования заболевания или улучшения состояния при нейродегенеративных нарушениях, таких как ПНП. Эта методика хорошо известна специалистам в данной области техники. (Messina D, *et al.*, *Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(3):172-76 (2011)). Примеры областей головного мозга, которые могут быть измерены, включают, но не ограничиваются

ими, внутричерепной объем, кору головного мозга, кору мозжечка, таламус, хвостатое тело, путамен, паллидум, гиппокамп, миндалевидное тело, боковые желудочки, третий желудочек, четвертый желудочек и ствол головного мозга.

vii. *Нейрогенез*

Существуют сообщения о неинвазивных методах оценки нейрогенеза. (Tamura Y. *et al.*, J. Neurosci. (2016) 36(31):8123-31). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), выполняемая с радиоизотопным индикатором [¹⁸F]FLT, в сочетании с ингибитором переноса веществ через ГЭБ пробенезидом, позволяет накапливать радиоизотопный индикатор в нейрогенных областях мозга. Такая визуализация позволяет оценить нейрогенез у пациентов, которые получают лечение по поводу нейродегенеративного заболевания.

viii. *Болезнь Паркинсона и двигательная функция*

Для оценки прогрессирования БП применяются несколько рейтинговых шкал. Наиболее широко применяемые шкалы включают Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона (UPDRS, которая была введена в 1987 году) (J. Rehabil Res. Dev., 2012 49(8): 1269-76), and the Hoehn and Yahr scale (Neurology, 1967 17(5): 427-42). Дополнительные шкалы включают шкалу UPDRS, обновленную Международным обществом изучения двигательных расстройств (MDS) (MDS-UPDRS), а также Шкалу повседневной активности Шваба и Ингланда (ADL).

Шкала UPDRS оценивает в общей сложности 31 параметр, которые подразделены на три подшкалы: (1) мышление, поведение и настроение; (2) повседневная активность; и (3) оценка двигательной активности. Шкала Хёна и Яра классифицирует БП на пять этапов с дискретными подстадиями: 0 - нет признаков заболевания; 1 - симптомы только с одной стороны; 1,5 - симптомы с одной стороны, но также с участием шеи и позвоночника; 2 - симптомы с обеих сторон без нарушения равновесия; 2,5 - легкие симптомы с обеих сторон, с восстановлением при проведении теста на устойчивость; 3 - нарушение равновесия с легкой или умеренной тяжестью болезни; 4 - тяжелая инвалидизация, но способность ходить или стоять без посторонней помощи; 5 - нуждаются в инвалидном кресле или прикованы к постели без посторонней помощи. Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда классифицирует БП по процентам (от 100% - полная независимость до 10% - полная зависимость).

Общую двигательную функцию можно оценить с помощью широко применяемых шкал, включая Шкалу оценки общей двигательной функции (GMF). С помощью указанной шкалы анализируют три компонента: зависимость, боль и небезопасность. (Aberg AC, *et al.* (2003) Disabil. Rehabil. 2003 May 6;25(9):462-72.). Двигательную функцию также можно оценить с помощью датчиков мониторинга в домашних условиях или одеваемых датчиков. Например: походка (скорость передвижения, изменчивость, ригидность ноги) может быть измерена с помощью акселерометра; осанка (наклон туловища) - с помощью гироскопа; движение ног - с помощью акселерометра; движение рук - с помощью акселерометра и гироскопа; тремор (амплитуда, частота, длительность, асимметрия) - с помощью акселерометра; падение - с помощью акселерометра; застывание походки - с помощью акселерометра; дискинезия - с помощью акселерометра, гироскопа и инерционных датчиков; брадикинезия (продолжительность и частота) - с помощью акселерометра и гироскопа, и афазия (степень) - с помощью микрофона. (Pastorino M, *et al.*, Journal of Physics: Conference Series 450 (2013) 012055).

1. Реагенты, устройства и наборы

Также предлагаются реагенты, устройства и их наборы для реализации на практике одного или большего количества из вышеописанных способов. Описанные реагенты, устройства и их наборы могут сильно различаться. Реагенты и устройства, представляющие интерес, включают те, которые упомянуты выше в отношении способов введения соединений формулы 1 субъекту.

В дополнение к вышеупомянутым компонентам описанные наборы будут дополнительно включать в себя инструкции для практического применения описанных способов. Эти инструкции могут присутствовать в описанных наборах в различных формах, одна или большее количество из которых могут присутствовать в наборе. Одна из форм, в которой могут быть эти инструкции, представляет собой печатную информацию на пригодном носителе или субстрате, например, листе или фрагментах бумаги, на которых напечатана информация, в упаковке набора, во вкладыше в упаковку и т. д. Еще одним средством может быть считываемый компьютером носитель, например дискета, компакт-диск, портативная флеш-карта и т. д., на котором записана информация. Еще одним средством, которое может применяться, является адрес веб-сайта, который можно использовать в Интернет для доступа к информации на удаленном сайте. В наборах могут присутствовать любые удобные средства.

VII. Примеры

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, а не для ограничения.

а. Фармацевтический препарат

Фармацевтические композиции, которые вводят субъектам с когнитивным или нейродегенеративным заболеванием, которые состоят из описанных выше соединений, сокристаллов и солей, могут быть синтезированы, изготовлены и составлены с помощью примеров, описанных в публикациях патентных заявок США №№ 2013/0266646, 2016/0081998, патентов США №№ 8 278 302, 8 653 075, RE 45323, 8 742 115, 9 233 950 и 8 680 280, которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Кроме того, фармацевтические композиции могут быть получены, как описано в примерах ниже:

1. Составление таблеток - влажное гранулирование

Коповидон растворяют в этаноле при температуре окружающей среды для получения грануляционной жидкости. Активный ингредиент - антагонист CCR3, лактозу и часть кросповидона смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Предварительную смесь увлажняют грануляционной жидкостью и затем гранулируют. Влажный гранулят необязательно просеивают через сито с размером ячеек 1,6-3,0 мм. Гранулят сушат при 45 °C в пригодной для этого сушилке до остаточной влажности, соответствующей потере 1-3% при сушке. Высушенный гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Гранулят смешивают с частью кросповидона и микрокристаллической целлюлозы в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	28,500	30,0

Кросповидон	1,500	1,6
Лактоза	28,000	29,5
Коповидон	3,000	3,2
Всего (гранулят)	61,000	64,3
Микрокристаллическая целлюлоза	31,000	32,6
Кросповидон	2,500	2,6
Магния стеарат	0,500	0,5
Всего	95,000	100,000

2. Составление таблеток - влажное гранулирование

Активный ингредиент - антагонист ССR3, лактозу, часть мсс, полиэтиленгликоль, лактозу и часть кросповидона смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Полученную предварительную смесь нагревают в смесителе с большими сдвиговыми усилиями и затем гранулируют. Горячий гранулят охлаждают до комнатной температуры и просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Гранулят смешивают с частью кросповидона и микрокристаллической целлюлозы в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	28,500	30,0
Кросповидон	1,500	1,6
Лактоза	11,000	11,6
Полиэтиленгликоль	14,300	15,1
МСС	5,700	6,0

Всего (гранулят)	61,000	64,3
Микрокристаллическая целлюлоза	31,000	32,6
Кросповидон	2,500	2,6
Магния стеарат	0,500	0,5
Всего	95,000	100,000

3. Составление таблеток - гранулирование горячего расплава

Активный ингредиент - антагонист ССR3, маннит, полиэтиленгликоль и часть кросповидона смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Полученную предварительную смесь нагревают в смесителе с большими сдвиговыми усилиями и затем гранулируют. Горячий гранулят охлаждают до комнатной температуры и просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Гранулят смешивают с частью кросповидона и маннита в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	28,500	30,0
Кросповидон	1,500	1,6
Маннит	16,700	17,6
Полиэтиленгликоль	14,300	15,1
Всего (гранулят)	61,000	64,3
Маннит	31,000	32,6
Кросповидон	2,500	2,6
Магния стеарат	0,500	0,5

Всего	95,000	100,000
--------------	---------------	----------------

4. Составление таблеток - экструзия горячего расплава

Активный ингредиент - антагонист CCR3 и стеариново-пальмитиновую кислоту смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Предварительную смесь экструдуют в двухшнековый экструдер и затем гранулируют. Гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Гранулят смешивают с маннитом и кросповидоном в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	28,500	30,0
Стеариново-пальмитиновая кислота	27,500	28,9
Всего (гранулят)	56,000	58,9
Маннит	32,600	34,3
Кросповидон	5,600	5,9
Магния стеарат	0,800	0,9
Всего	95,000	100,000

5. Составление таблеток - экструзия горячего расплава

Активный ингредиент - антагонист CCR3 и стеариново-пальмитиновую кислоту смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Предварительную смесь экструдуют в двухшнековый экструдер и затем гранулируют. Гранулят просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм. Гранулятом непосредственно наполняют твердые капсулы. Можно получить следующую композицию капсулы:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка

Действующее вещество	70,000	70,0
Стеариново-пальмитиновая кислота	30,000	30,0
Всего (гранулят)	100,000	100,0
Капсула	90,000	-
Всего	190,000	100,000

6. Составление таблеток - вальцевание

Активный ингредиент - антагонист ССR3 часть маннита и кросповидона и стеарат магния смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Полученную предварительную смесь уплотняют с помощью роликового пресса и затем гранулируют. Необязательно, гранулят просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм. Гранулят смешивают с частью маннита и кросповидоном в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	28,500	30,0
Кросповидон	1,400	1,5
Маннит	34,600	36,4
Магния стеарат	0,500	0,5
Всего (гранулят)	65,000	68,4
Маннит	27,000	28,4
Коповидон	1,600	1,7
Кросповидон	0,950	1,0
Магния стеарат	0,450	0,5

Всего	95,000	100,000
--------------	---------------	----------------

7. Составление таблеток - вальцевание

Активный ингредиент - антагонист CCR3 и стеарат магния смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Полученную предварительную смесь уплотняют с помощью роликового пресса и затем гранулируют. Необязательно, гранулят просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм. Гранулят смешивают с маннитом и кроскармеллозой натрия в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	114,200	66,0
Магния стеарат	1,800	1,0
Всего (гранулят)	116,000	67,0
Маннит	51,000	29,5
Кроскармеллоза натрия	3,500	2,0
Магния стеарат	2,500	1,5
Всего	173,000	100,000

8. Составление таблеток - вальцевание

Активный ингредиент - антагонист CCR3 и стеарат магния смешивают в пригодном для этого смесителе для получения предварительной смеси. Полученную предварительную смесь уплотняют с помощью роликового пресса и затем гранулируют. Необязательно, гранулят просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм. Гранулят смешивают с микрокристаллической целлюлозой и кросповидоном в пригодном для этого смесителе. Стеарат магния добавляют к этой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 1,0 мм для удаления комков. Впоследствии конечную смесь готовят путем окончательного смешивания в пригодном для этого смесителе и прессуют в таблетки. Можно получить следующую композицию таблетки:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Действующее вещество	114,200	66,0
Магния стеарат	1,800	1,0
Всего (гранулят)	116,000	67,0
МСС	51,000	29,5
Кросповидон	3,500	2,0
Магния стеарат	2,500	1,5
Всего	173,000	100,000

9. Составление таблетки с покрытием

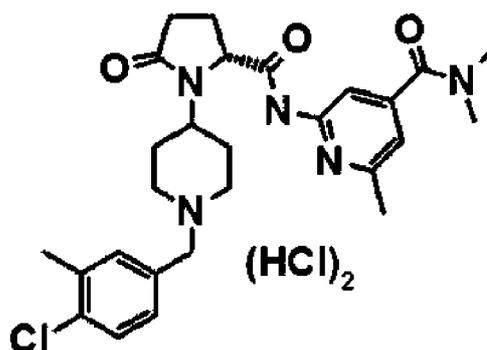
Ядра таблеток в соответствии с вышеупомянутыми составами могут применяться для изготовления таблеток с пленочным покрытием. Гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана и оксид железа суспендируют в очищенной воде в пригодном для этого смесителе при температуре окружающей среды для получения суспензии, применяемой для покрытия. Ядра таблеток покрывают суспензией для покрытия до увеличения веса примерно на 3% для получения таблеток с пленочным покрытием. Можно получить следующую композицию пленочного покрытия:

Компонент	мг/таблетка	%/таблетка
Гипромеллоза	2,40	48,0
Полиэтиленгликоль 6000	0,70	14,0
Диоксид титана	0,90	18,0
Тальк	0,90	18,0
Железа оксид красный	0,10	2,0
Очищенная вода (летучий компонент)	--	--

Всего	5,00	100,0
-------	------	-------

b. Составление введение составов

Исследуемый продукт по данному изобретению (Соединение 1) соответствовал следующей химической структуре:



СОЕДИНЕНИЕ 1

Специалисты в данной области техники должны понимать, что соединения, сокристаллы, соли и составы, описанные ранее в приведенных выше разделах, также можно применять в этих примерах.

Соединение 1 изготавливали в таблетках, покрытых пленочной оболочкой 100 мг, 200 мг и 400 мг, двояковыпуклой, круглой или овальной формы и бледно-красного цвета. Таблетки изготавливали способом сухой грануляции, при этом таблетки содержали микрокристаллическую целлюлозу, гидрофосфат, кроскармеллозу натрия, стеарат магния, поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк, красный оксид железа и желтый оксид железа в качестве неактивных ингредиентов. Таблетки плацебо, соответствующие исследуемому продукту, изготавливали методом прямого прессования, при этом эти таблетки содержали те же самые неактивные ингредиенты.

c. Доклинические примеры

1. Материалы и способы

(a) имплантация подкожного осмотического насоса

Мини-насосы Alzet заполняли, подготавливали и нумеровали по идентификатору мыши за день до имплантации, чтобы обеспечить праймирование при 37 °C и учесть "заслепленность" лечения. Насосы имплантировали области спины, немного позади лопаток и несколько латеральнее к средней линии. Мышей анестезировали 3-5% изофлураном с применением испарителя и регулятора в индукционной камере, затем переносили в место проведения процедуры и снабжали дыхательным контуром для поддержания анестезии с концентрацией изофлурана 1-3% . На глаза наносили офтальмологическую мазь для предотвращения высыхания роговицы. Мышам вводили подкожно мелоксикам 5 мг/кг. Шерсть удаляли из области разреза с помощью маленьких острых ножниц, и указанную область очищали путем чередующихся обработок с применением 70% изопропанола и бетадина. Делали надрез 0,5-1 см и вставляли гемостат, чтобы расширить

подкожную клетчатку и создать карман для насоса. Насос вставляли в карман, и закрывали рану зажимами для раны. Все хирургические инструменты автоклавились перед первым использованием в день операции. Затем инструменты стерилизовали в гласперленовом стерилизаторе между животными. Мышей помещали в чистую клетку для восстановления, частично помещенную на грелку, до полного восстановления и способности передвигаться. Мышей тестировали на предмет индукции анестезии методом щипка пальца задней лапы и мониторинга дыхания. Мышей контролировали после операции каждые 15 минут до восстановления. Мышам вводили вторую дозу мелоксикама на следующий день. Если наблюдались признаки инфекции, мышам получали подкожно 5 мг/кг Байтрила в сутки до исчезновения инфекции.

(b) Тест «открытого поля»

Тест «открытого поля» применяется для оценки общей двигательной активности и исследовательского поведения в новой среде. Перед тестированием мышей переносили в экспериментальную комнату по меньшей мере на 30 минут для адаптации к условиям экспериментальной комнаты (при слабом освещении). Испытательный полигон представляет собой квадратную зону 50 x 50 см. Мышей помещали в центр полигона и отслеживали течение 15 минут. Анализировали период времени, проведенный в периферийных и центральных зонах, а также поведение с подъемом на задние лапы. Между испытаниями для очистки всех поверхностей применяли 70% этанол.

(c) Y-подобный лабиринт

Тест с прохождением большого Y-подобного лабиринта оценивает кратковременную память об ознакомленности определенного контекста. Перед тестированием мышей переносили в экспериментальную комнату по меньшей мере на 30 минут для адаптации к условиям экспериментальной комнаты (при слабом освещении). Для начального тренировочного испытания мышь помещали в конец одного ответвления большого Y-подобного лабиринта, обозначенного как «стартовое ответвление» (длина ответвления: 15 дюймов). Третье ответвление лабиринта блокировали, что позволяло мышам свободно исследовать два из трех ответвлений («стартовое ответвление» и «знакомое ответвление») в течение 5 минут. Каждое ответвление содержит пространственные метки. Через час мышь опять помещали в лабиринт в «стартовое ответвление» и позволяли исследовать все три ответвления с разблокированным третьим ответвлением («новое ответвление»). Движения внутри и снаружи каждого ответвления отслеживали с помощью программного обеспечения для автоматического отслеживания (CleverSys). Тестирование проводили при слабом освещении, при этом между испытаниями аппарат очищали 70% этанолом.

(d) Лабиринт Барнеса

Модифицированный лабиринт Барнеса применяли для оценки пространственного функционирования/эпизодического обучения и памяти. Устройство лабиринта Барнеса состоит из круглой платформы диаметром 122 см с 40 выходными отверстиями, каждое диаметром 5 см, расположенными вдоль трех колец с разным расстоянием от центра платформы. К одному из отверстий прикреплена коробка для выхода, при этом все отверстия остаются открытыми. Яркий свет и поток воздуха применяли в лабиринте, чтобы обеспечить неблагоприятные стимулы для поощрения к побегу. Визуальные метки размещали на всех четырех сторонах лабиринта. Для мышей проводили серию из 4 или 5 испытаний с интервалами между испытаниями приблизительно 10 минут, при этом максимальная продолжительность каждого испытания

составляла 90 или 120 секунд. При каждом испытании мышей помещали в центр лабиринта. Через 10 секунд мышам позволяли исследовать территорию, и заканчивали испытание, если мышь обнаружила и вошла в коробку для выхода до окончания испытания. Мышей, которые не могли найти коробку для выхода, подвели к коробке, позволяли войти и давали 30 секунд, чтобы остаться, прежде чем вернуться в свою домашнюю клетку. Обучение проводили в течение 4 дней. Данные, которые записывали и анализировали, включали скорость, задержку выхода и пройденное расстояние.

Мышей разделяли на группы по 4-5 мышей в каждой, со сбалансированными группами воздействия. Например, для мышей Группы 1 проводили 4 испытания, затем для мышей Группы 2 проводили 4 испытания и так далее, пока все группы не завершали испытания. Между испытаниями для очистки всех поверхностей применяли 70% этанол.

(e) Вращающийся барабан

Мышей тренировали на вращающемся барабане в течение 3 испытаний по 100 секунд каждое, при этом вращающийся барабан являлся тестом на координацию движений. Успех или неудачу фиксировали в последнем испытании, при этом успех определялся удержанием на барабане до падения > 90 секунд. Для сравнения показателей успеха между контрольными и обработанными соединением мышами применяли биномиальный критерий.

(f) Т-подобный лабиринт

Водный лабиринт наполняли водой по меньшей мере за 24 часа до испытания, чтобы вода достигла комнатной температуры. Воду окрашивали белой латексной краской, чтобы животные были видны для отслеживания и для возможности применения скрытой платформы. Две разных визуальных метки помещали в конце обоих Т-ответвлений вставки Т-лабиринта. В день 1 для животных проводили 4 испытания, каждое с видимой платформой, и 30-минутным интервалом между испытаниями. Животным давали 60 секунд, чтобы добраться до платформы. Если они не достигали платформы за это время, их направляли к ней и оставляли на 5 секунд, перед тем, как снять с поддона. Целевые ответвления меняли после каждой третьей мыши, и для мышей обеих групп воздействия применяли одинаковое количество изменений правых и левых целевых ответвлений. После каждого испытания мышей помещали в пустую клетку с синими подстилками и давали им высохнуть под лампой красного света перед тем, как снова поместить в их домашнюю клетку. День 2 представлял собой день испытаний, когда животных подвергали одинаковому тесту, состоящему из 4 испытаний каждое и с интервалом между испытаниями 30 минут, но со скрытой платформой. Животных оценивали по правильному или неправильному выбору и по времени задержки до достижения платформы, при этом для сравнения показателей успеха между контрольными и обработанными соединением мышами применяли биномиальный критерий. Все испытания записывали с помощью TopScan.

(g) Количественное определение белка

Уровни белка CCL11 измеряли в плазме мышей методом сэндвич-ИФА. Плазму для анализа разводили в соотношении 1:10. (Набор для ИФА у мышей CCL11/Эотаксин Дуо (Mouse CCL11/Eotaxin Duo Set ELISA kit), R & D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота).

CCL11 человека в плазме человека измеряли с помощью анализа на основе аптамера SomaLogic (SOMAscan от SomaLogic, Inc., Боулдер, штат Колорадо). (Gold L, et al. (2010). Aptamer-Based Multiplexed Proteomic Technology for Biomarker Discovery. PLOS ONE 5(12): e15004.

Панели циркулирующих цитокинов в плазме мышей анализировали с помощью Lumindex. Обслуживание анализа Lumindex выполняла компания Eve Technologies (Калгари, Альберта, Канада).

(h) Количественная оценка мРНК

Быстрозамороженные полусферы рассекали по коре, гиппокампу, стриатуме и таламусу. Кору разделяли на три гомогенные части, и одну часть использовали для выделения РНК. РНК выделяли с помощью мини-набора ProLink RNA (Thermo Fisher Scientific # 12183025). кДНК получали с помощью набора Taqman RT (Thermo Fisher Sci # N8080234). колПЦР запускали на Quant Studio 6 с применением изготовленных на заказ мультиплексных праймеров Taqman для IL-1 бета и GAPDH. Все образцы собирали вместе на одном планшете и анализировали сначала на ddCT относительно их эндогенного контроля, а затем относительно контрольной группы.

(i) Количественное определение Соединения 1 с помощью ВЭЖХ/МС

Уровни соединений измеряли с помощью МС/МС с помощью Quintara (Хейворд, штат Калифорния).

(j) Анализ потока

Количество эозинофилов

200 мкл цельной крови собирали во время перфузии и отправляли в Отдел клинической патологии Charles River (Шрусбери, штат Массачусетс) для гематологического анализа с определением количества эозинофилов с помощью FACS (сортировщик клеток с активированной флуоресценцией).

Изменение формы эозинофилов (ESC)

ESC определяет изменение формы эозинофилов человека, активированных эотаксином-1 человека (PreProTech, Роки Хилл, штат Нью-Джерси), по сравнению с нативными эозинофилами. Изменение определяется как изменение в прямом светорассеянии, измеренном с помощью FACS (сортировщик клеток с активированной флуоресценцией). Среднее прямое светорассеяние популяции аутофлуоресценции (эозинофилов) для каждого образца определяли в сочетании со средним значением каждого набора образцов в трех повторениях. Методы определения ESC были ранее описаны и известны в данной области техники.

Интернализация рецепторов CCR3

Анализ интернализации рецепторов CCR3 основан на FACS и использует эотаксин-1 человека (PreProTech, Роки Хилл, штат Нью-Джерси), и антитело против CCR3 человека, меченное APC (R&D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота) или антитело IgG₂A изотипического контроля для мониторинга интернализации рецепторов CCR3 в эозинофилах человека, индуцированной эотаксином-1 человека, по сравнению с нативными эозинофилами. Медиану единиц интенсивности флуоресценции APC для каждого образца определяли вместе со средним значением каждого набора образцов в трех повторениях. Методы мониторинга интернализации рецептора CCR3 были ранее описаны и известны в данной области техники.

(к) Гистология

Мышей умерщвляли на следующий день после окончания тестирования поведения. Обезболивание индуцировали 2,2,2-трибромэтанолом, и мышей впоследствии транскардиально перфузировали 0,9% физиологическим раствором. Головной мозг рассекали и сагитально разрезают на две равные половины. Одну половину быстро замораживали для последующего применения в сухом льду, а другую половину фиксировали в 4% параформальдегиде в PBS для применения в иммуногистохимии. После двух дней фиксации полушария головного мозга переносили в 30% сахарозу в растворе PBS и заменяли через два дня. Полушария головного мозга рассекали на 30 мкм на микротоме при -22°C. Срезы мозга хранили в криопротекторной среде при -20°C до тех пор, пока они не потребуются для окрашивания. Блокирование осуществляли на свободно плавающих срезах в соответствующей сыворотке при 10% сыворотки в PBST 0,5%. Первичные антитела инкубировали в течение ночи при 4 °C. Для световой микроскопии применяли следующие антитела в данных концентрациях: DCX, 1: 200, Santa Cruz BioTech, CD68, 1: 1000. AbD Serotec. Вторичные биотинилированные антитела применяли на следующий день в концентрации 1: 300. Визуализация окрашивания была достигнута с помощью реакции с набором ABC (Vector) и диаминобензидином (Sigma). Дегидратация фиксированных срезов была достигнута с помощью этанола и ксилола. Изображения получали на световом микроскопе Leica при 5-кратном увеличении.

Для флуоресцентной микроскопии применяли следующие антитела в данных концентрациях: GFAP, 1:500, DAKO; Iba1, 1:1000, Wako; и BrdU, 1:500, AbCam. Протокол извлечения антигена требовался для BrdU (2N HCl, 37 °C, 30 мин) до блокирования. Соответствующие флуоресцентные вторичные антитела наносили на следующий день в концентрации 1: 300 в течение одного часа при комнатной температуре. Для покрытия препаратов применяли среду Prolong Gold Mounting Media. Изображения получали на световом микроскопе при 5-кратном увеличении.

2. Экспериментальные группы

Первая Экспериментальная группа (см. Фиг. 1 - 2): двухмесячным или 18-месячным мышам C57Bl/6 вводили либо контрольное антитело IgG путем в/бр инъекции, либо Соединение 1 подкожно с помощью осмотического насоса Alzet в течение 2 или 4 недель. В течение последней недели воздействия, в последний день перед перфузией мышам проводили тестирование их поведения. Все мыши получали 5 дней подряд в/бр инъекции BrdU в концентрации 150 мг/кг непосредственно перед началом воздействия.

Состав препарата. Клон 54447 контрольного IgG2A крысы (MAV006, R & D Systems) вводили в дозе 50 мкг/кг в стерильном физиологическом растворе. Соединение 1 готовили в 40% HP-β-циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, молодые контрольные мыши: молодые мыши C57Bl/6 (n=18) в возрасте 1-2 месяца получали 5 инъекций контрольного IgG путем внутрибрюшинной (в/бр) инъекции, по одной инъекции каждые 3 дня в течение 14 дней.
- Группа воздействия 2, старые контрольные мыши: Старые мыши C57Bl/6 (n=18) в возрасте 18 месяцев получали 5 инъекций контрольного IgG путем в/бр инъекции, по одной инъекции каждые 3 дня в течение 14 дней.

- Группа воздействия 3, Соединение 1 (доза 1) у старых мышей: Старые мыши C57BL/6 (n=16) в возрасте 18 месяцев получали инфузию ~ 50 мг/мл Соединения 1 с помощью мини-насоса Alzet, модель 2001 (1 мкл/час), в течение двух недель с одной заменой.
- Группа воздействия 4, Соединение 1 (доза 2) у старых мышей: Старые мыши C57BL/6 (n=16) в возрасте 18 месяцев получали инфузию ~ 50 мг/мл Соединения 1 с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение двух недель
- Группа воздействия 5, Соединение 1 (доза 2) у старых мышей: Старые мыши C57BL/6 (n=16) в возрасте 18 месяцев получали инфузию ~ 50 мг/мл Соединения 1 с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.

Четырехнедельное подкожное введение Соединения 1 18-месячным мышам увеличивало количество даблкортин-положительных клеток в гиппокампе, что является показателем нейрогенеза (см. **Фиг. 1А**). Более высокая доза Соединения 1 в течение 2 недель приводила к тенденции увеличения количества BrdU-положительных клеток в гиппокампе, что является маркером пролиферации клеток (см. **Фиг. 1В**). Низкий или высокий уровень инфузии Соединения 1 в течение 2 или 4 недель приводил к улучшению показателей прохождения Y-подобного лабиринта, теста на память (см. **Фиг. 2**, демонстрирующую процент времени, нормализованный к общему времени взаимодействия и количеству посещений - аналогичные эффекты также наблюдались при оценке общего потраченного времени). Проводили сравнения с контрольными группами (группы воздействия 1 и 2), которым вводили антитело IgG без соединения, а введение дозы и анализ поведения осуществляли параллельно.

Таким образом, введение Соединения 1 увеличивало количество Dcx и BrdU-положительных клеток, что указывает на то, что Соединение 1 увеличивало нейрогенез и выживаемость клеток, соответственно. Соединение 1 смогло улучшить память (когнитивную функцию), о чем свидетельствует улучшение показателей прохождения Y-подобного лабиринта.

Вторая Экспериментальная группа (см. **Фиг. 3 - 6**): мышам C57BL/6 трехмесячного или 16,5-месячного возраста подкожно вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1 с помощью осмотического насоса Alzet в течение 4 недель. В течение последней недели воздействия, в последний день перед перфузией мышам проводили тестирование их поведения. Все мыши получали 5 дней подряд в/бр инъекции BrdU в концентрации 150 мг/кг непосредственно перед началом воздействия.

Состав препарата. Соединение 1 готовили в 40% HP-β-циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, молодые контрольные мыши: Молодые мыши C57BL/6 (n=19) в возрасте 3 месяцев получали инфузию носителя с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.
- Группа воздействия 2, старые контрольные мыши: Старые мыши C57BL/6 (n=19) в возрасте 16 месяцев получали инфузию носителя с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.

- Группа воздействия 3, Соединение 1 (доза 2) у старых мышей: Старые мыши C57BL/6 (n=19) в возрасте 16 месяцев получали инфузию ~ 50 мг/мл Соединения 1 с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.

Четырехнедельное подкожное введение Соединения 1 мышам в возрасте 16,5 месяцев улучшало когнитивные способности в тесте с прохождением Y-подобного лабиринта по показателю памяти (см. **Фиг. 3**). 4-недельное введение Соединения 1 также имело тенденцию к улучшению показателей при прохождении лабиринта Барнеса, теста на гиппокамп-зависимую пространственную память (см. **Фиг. 4**). Тенденции к улучшению памяти также наблюдались при анализе среднего значения времени задержки за день для 4 испытаний, а также разницы между значениями времени задержки в испытаниях 13 и 16. Четырехнедельное введение Соединения 1 также достоверно увеличивало количество BrdU-положительных клеток в гиппокампе, что является индикатором нейрогенеза (см. **Фиг. 5**). Таким образом, Соединение 1 способно как улучшать выживаемость клеток, так и улучшать память (когнитивную функцию), о чем свидетельствуют результаты, полученные с помощью тестов с прохождением Y-подобного лабиринта и лабиринта Барнеса.

Уровни Соединения в спинномозговой жидкости у мышей

Спинномозговую жидкость (СМЖ) от групп 2-месячных «молодых» и 16,5-месячных «старых» мышей собирали и с помощью масс-спектрологии определяли уровни Соединения 1. На **Фиг. 6** продемонстрированы уровни соединения по данному изобретению, которые были обнаружены в СМЖ как в группе молодых, так и в группе старых мышей (оба уровня ниже 10 нМ). Эти уровни в СМЖ не приближаются к K_i для соединения у мышей (124 нМ, определяемого связыванием рецептора клеточной линии) и, следовательно, не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в значительных концентрациях. Для сравнения, уровни соединения по данному изобретению, которые были измерены в плазме молодых (2-месячных) и старых (18-месячных мышей), перфузированные в течение 2 и 4 недель соответственно при скорости 0,5 мкл/час в концентрации 50 мг/мл раствора, были достоверно выше (352 ± 31 нМ и 355 ± 43 нМ соответственно; значения являются средними \pm СОС), что дополнительно указывает на то, что соединение по данному изобретению не может проникать через ГЭБ в значительных количествах.

Эти данные демонстрируют, что Соединение 1 не действует непосредственно в ЦНС и, следовательно, действует периферически. Кроме того, та концентрация соединения, что проникает через ГЭБ, является недостаточной, чтобы быть эффективной. Кроме того, нет никакой разницы в проникновении через ГЭБ между молодыми и старыми мышами, что указывает на то, что эффекты, которые Соединение 1 проявляет на когнитивную способность и нейродегенерацию, не обусловлены различиями в проникновении через ГЭБ между двумя группами.

Уровни распределения соединения в тканях

Распределение Соединения 1 в тканях мышей определяли после перорального введения его самцам пигментированных мышей C57BL/6J01aHsd (Harlan Labs, BV), при этом Соединение 1 было помечено [14 C]-радиоактивной меткой («меченое соединение»). Меченое соединение вводили в дозе 10 мг/кг массы тела, что соответствует 17 мкмоль/кг. По одному животному умерщвляли через 1, 24 и 168 часов после введения. Концентрации радиоактивности в крови, плазме и в глазу измеряли с помощью жидкостной сцинтилляционной детекции (LSC). Концентрации в тканях и органах определяли методом автордиографии всего тела (QWBA).

Подготовку срезов всего тела животных проводили в соответствии с известными методиками (см. S. Ullberg *et al.*, Autoradiography in Pharmacology in: Int. Encyclopedia of Pharmacology, J. Cohen (Ed.), 1 (78): 221-39 (1971)), с помощью кристат микротомы Reichert-Jung CRYO MACROCUT или CRYO MACROCUT LEICA CM3600³.

Следующие срезы осуществляли на разных уровнях на всем протяжении тела залитого животного, при этом для количественной оценки радиоактивности срезы всего тела собирали на 5-7 уровнях: надпочечники; кровь; костный мозг; головной мозг; глаз (хрусталик); придатки яичка; жир (белый и бурый); гардерова железа; сердце; почки; печень; легкое; мышцы; гипофиз; поджелудочная железа; предстательная железа, спинной мозг; селезенка, слюнная железа; кожа; семенник; щитовидная железа; тимус; увеальный тракт. От каждого животного брали два среза каждого выбранного уровня, и эти срезы лиофилизировали в микротоме при температуре от -20 до -25 °С в течение минимум 48 часов.

На **Фиг. 7** изображена диаграмма значений, демонстрирующая площадь под кривой (AUC) для всех трех моментов времени, и количественно определяющая воздействие на каждую ткань меченого ROI после введения соединения. На **Фиг. 7** продемонстрировано, что Соединение 1 не преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в значительных уровнях.

Опять же, эти результаты демонстрируют, что, поскольку Соединение 1 не может проникать через ГЭБ в детектируемых уровнях, оно действует периферийным образом. Таким образом, эффекты Соединения 1 не оказывают непосредственного воздействия на центральную нервную систему, и оно преодолевает препятствия, которые были причиной неэффективности многих кандидатов в фармацевтические препараты, нацеленных на лечение заболеваний ЦНС.

Фармакокинетические профили при п/о введении доз

В плазме самцов 2-месячных мышей C57Bl/6 измеряли концентрации Соединения 1 в моменты времени 20 минут, 2 часа, 8 часов и 12 часов после перорального введения через зонд в 2 дозах: 30 мг/кг и 150 мг/кг. Было обнаружено, что доза 30 мг/кг была достаточной для достижения концентрации Соединения 1 большей чем 100 нМ в течение 8 часов (**Фиг. 8**).

Третья Экспериментальная группа (см. **Фиг. 9 - 11**): двухмесячным мышам C57Bl/6 вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1 с помощью перорального зонда два раза в сутки в течение 18 дней. В течение последней недели воздействия, в последний день перед перфузией мышам проводили тестирование их поведения. Все мыши получали 5 дней подряд в/бр инъекции BrdU в концентрации 150 мг/кг непосредственно перед началом воздействия.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP-β-циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °С.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1a, воздействие носителем: Молодые мыши C57Bl/6 (n=15) в возрасте 7 недель получали перорально (п/о) два раза в сутки (2 р/сут) раствора носителя в течение 18 дней, с только одной инъекцией в последний день, всего 35 инъекций.
- Группа воздействия 1b, воздействие Соединением 1: Молодые мыши C57Bl/6 (n=15) в возрасте 7 недель получали перорально (п/о) два раза в сутки (2 р/сут) Соединение 1 в дозе 30 мг/кг, в течение 18 дней, с только одной инъекцией в последний день, всего 35 инъекций.

- Группа воздействия 2a, воздействие носителем с gmCCL11: Молодые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 7 недель получали перорально (п/о) два раза в сутки (2 р/сут) раствора носителя в течение 18 дней, с только одной инъекцией в последний день, всего 35 инъекций. Мыши одновременно получали периферические инъекции (в/бр) gmCCL11, начиная с 1-го дня воздействия, каждые 3 дня, всего 5 инъекций.
- Группа воздействия 2b, воздействие Соединением 1 с gmCCL11: Молодые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 7 недель получали перорально (п/о) два раза в сутки (2 р/сут) Соединение 1 в дозе 30 мг/кг, в течение 18 дней, с только одной инъекцией в последний день, всего 35 инъекций. Мыши одновременно получали периферические инъекции (в/бр) gmCCL11, начиная с 1-го дня воздействия, каждые 3 дня, всего 5 инъекций.

Введение рекомбинантного мышинового CCL11 («gmE») достоверно ухудшало показатели беспокойства в тесте "открытого поля", но 2 недели перорального воздействия Соединением 1 два раза в сутки уменьшали беспокойство (см. **Фиг. 9**). gmCCL11 ухудшал память в тесте с прохождением Y-подобного лабиринта; однако мыши, которые получали Соединение 1, уже достоверно не отличались от контрольных мышей (см. **Фиг. 10**). gmCCL11 также ухудшал память в тесте с прохождением лабиринта Барнеса, а воздействие Соединением 1 достоверно улучшало показатели памяти (см. **Фиг. 11**). Таким образом, gmE усугублял как беспокойство в тесте "открытого поля", так и память, о чем свидетельствуют результаты, полученные в тестах с прохождением Y-подобного лабиринта и лабиринта Барнеса. Однако введение Соединения 1 смогло ослабить эти эффекты.

Четвертая Экспериментальная группа (см. **Фиг. 12**): 23-месячным мышам C57BL/6 вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1 с помощью перорального зонда два раза в сутки в течение 19 дней. После 11 дней воздействия, для мышей проводили тест с прохождением Y-подобного лабиринта.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP-β-циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, воздействие носителем: Старые мыши C57BL/6 (n=8) в возрасте 23 месяцев получали раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение 19 дней.
- Группа воздействия 2, воздействие Соединением 1: Старые мыши C57BL/6 (n=11) в возрасте 23 месяцев получали Соединение 1 в дозе 30 мг/кг два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение 19 дней.

Воздействие Соединением 1 достоверно улучшало показатели памяти в тесте с прохождением Y-подобного лабиринта. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали ненарушенную память в новых ответвлениях по количеству посещений (**Фиг. 12A**). Воздействие Соединением 1 также достоверно увеличивало расстояние, пройденное мышам во время теста (**Фиг. 12B**).

Пятая Экспериментальная группа (см. **Фиг. 13 - 17**): мышам C57BL/6 23-месячного возраста подкожно вводили либо контрольный носитель, либо Соединение 1 два раза в сутки в течение 21 дня. Три недели спустя для мышей проводили тест на поведение и умерщвляли на следующий день после последнего теста на поведение.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP-β-циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1b, воздействие носителем: Старые мыши C57BL/6 (n=9) в возрасте 23 месяцев получали раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут), подкожно (п/к), в течение 21 дня.
- Группа воздействия 4, воздействие Соединением 1: Старые мыши C57BL/6 (n=17) в возрасте 23 месяцев получали Соединение 1 в дозе 30 мг/кг два раза в сутки (2 р/сут), подкожно (п/к), в течение 21 дня.

Воздействие Соединением 1 достоверно улучшало показатели памяти в тесте с прохождением Y-подобного лабиринта и лабиринта Барнеса. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали ненарушенную память в новых ответвлениях как по количеству посещений (**Фиг. 13A-B**), так и по продолжительности времени, проведенного в новом ответвлении (**Фиг. 13C-D**). Воздействие Соединением 1 также достоверно увеличивало скорость мышей во время прохождения теста (**Фиг. 13E**). Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали достоверно лучшие результаты в лабиринте Барнеса по показателю пространственной памяти (**Фиг. 14A**), а также демонстрировали более высокую скорость во время прохождения теста (**Фиг. 14B**). Локомоторная активность также улучшалась в тесте "открытого поля", в ходе которого были отмечены сильные тенденции к улучшению показателей как пройденного расстояния, так и скорости (**Фиг. 15A и 15B**, соответственно).

Уровни воспалительных цитокинов измеряли с помощью анализа Lumiplex в плазме мышей (**Фиг. 16**). Наблюдались сильные тенденции к снижению уровня некоторых воспалительных маркеров, включая TNF α , IL6, IL1 бета, IL5 и IL17. Активированную микроглию также количественно определяли по окрашиванию ИГХ в гиппокампе мышей (**Фиг. 17**). Применение Соединения 1 характеризовалось сильной тенденцией к снижению микроглиоза.

Шестая Экспериментальная группа (см. Фиг. 18): мышам C57BL/6 23-месячного возраста вводили подкожно либо контрольный носитель, либо Соединение 1 два раза в сутки в течение 30 дней, а затем умерщвляли в день последней инъекции.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1a, воздействие носителем: Старые мыши C57BL/6 (n=9) в возрасте 23 месяцев получали раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут), подкожно (п/к), в течение 30 дней.
- Группа воздействия 3, воздействие Соединением 1: Старые мыши C57BL/6 (n=18) в возрасте 23 месяцев получали Соединение 1 в дозе 30 мг/кг два раза в сутки (2 р/сут), подкожно (п/к), в течение 30 дней.

Применение Соединения 1 характеризовалось сильной тенденцией к снижению содержания эозинофилов в крови согласно анализу FACS в подмножестве животных (n=2, 5) (**Фиг. 18**).

Седьмая Экспериментальная группа (см. Фиг. 19): 3-месячные бесшёрстные мыши получали оксазолон (Ox) через день и контрольный солевой раствор или Соединение 1 в дозе 30 мг/кг в течение 2 недель, 2 р/сут, п/о.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, воздействие носителем: 3-месячные бесшёрстные мыши (n=3) получали раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение 2 недель.
- Группа воздействия 2, воздействие носителем и воздействие оксазолоном: 3-месячные бесшёрстные мыши (n=6) получали раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение 2 недель.
- Группа воздействия 3, воздействие Соединением 1 и воздействием оксазолоном: 3-месячные бесшёрстные мыши (n=6) получали Соединение 1 в дозе 30 мг/кг, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение 2 недель.

Соединение 1 уменьшало индуцированное оксазолоном повышение содержания эозинофилов в крови согласно общему анализу крови (ОАК). N=3, 6, 8. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Соединение 1 резко снижало количество эозинофилов в крови в модели эозинофилии, индуцированной оксазолоном (**Фиг. 19**). Вышеизложенные данные демонстрируют, что ингибирование CCR3 может быть достаточным для нормализации уровней и функционирования эозинофилов, особенно при патологических состояниях, демонстрируя второй механизм (в дополнение к уменьшению воспаления головного мозга), с помощью которого Соединение 1 может быть эффективным в лечении потери нейронов и ассоциированного с этим двигательного и когнитивного дефицита.

Восьмая Экспериментальная группа (см. Фиг. 20 -22): Двадцатичетырехмесячные мыши C57 получали в течение 4 недель непрерывную инфузию Соединения 1 или носителя с помощью осмотического насоса Alzet, который имплантировали для непрерывной доставки этих двух веществ.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, старые контрольные мыши: Старые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 23 месяцев получали инфузию носителя с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.
- Группа воздействия 2, Соединение 1 (доза 2) у старых мышей: Старые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 23 месяца получали инфузию ~ 50 мг/мл Соединения 1 с помощью мини-насоса Alzet, модель 2002 (0,5 мкл/час), в течение четырех недель с одной заменой.

Мышей тестировали на вращающемся барабане на координацию движений. Успех или неудачу фиксировали в последнем испытании, при этом успех определялся удержанием на барабане до падения > 90 секунд. Лучшие результаты отмечались у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшими носитель, в соответствии с биномиальным критерием. N=15 каждый, * $p < 0,05$. Большой процент мышей, получавших Соединение 1, 47%, был способен удержаться на вращающемся барабане дольше 90 секунд, порог, когда только 20% мышей, получавших контрольный носитель, могли удержаться на вращающемся барабане после 3 последовательных испытаний (**Фиг. 20**). Эти результаты позволяют предположить, что соединение 1 влияет на двигательную функцию в моделях повышения эотаксина.

Мышей тестировали в Т-подобном лабиринте на предмет когнитивной функции (**Фиг. 21**). Фиксировали количество успешных или неудачных попыток отказаться от входа в правильное ответвление.

Лучшие результаты отмечались у мышей, получавших Соединение 1, по сравнению с мышами, получавшим носитель, в соответствии с биномиальным критерием. * $p < 0,05$.

Каловыделение измеряли путем взвешивания сухой массы фекальных гранул в течение ночи (Фиг. 22). Нарушение функции желудка является известным симптомом болезни Паркинсона. Потребление воды и пищи измеряли за один и тот же период времени. Мыши, получавшие Соединение 1, выделяли достоверно меньшее количество кала по сравнению с мышами, получавшими контрольный носитель. Они также характеризовались достоверно более высоким потреблением воды в течение ночи по сравнению с контрольными мышами. * $p < 0,05$. Эти результаты показывают, что недостаточность функции желудка может быть изменена при лечении Соединением 1.

Девятая Экспериментальная группа (см. Фиг. 23): Трехмесячным мышам C57 вводили одну дозу липополисахарида (ЛПС) 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно для индукции воспаления и вводили Соединение 1 в течение 18 дней.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, воздействие носителем: Молодые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 3 месяцев получали однократную инъекцию ЛПС и а также раствор носителя, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд, в течение 18 дней.
- Группа воздействия 2, воздействие Соединением 1: Молодые мыши C57BL/6 (n=15) в возрасте 3 месяцев получали однократную инъекцию ЛПС и раствор Соединения 1, 30 мг/кг, два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд, в течение 18 дней.

Срезы головного мозга иммуноокрашивали для выявления CD68+ активированной микроглии. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали пониженную CD68+ иммунореактивность (уменьшение количества активированной микроглии) в отличие от мышей, получавших носитель (солевой физиологический раствор) (Фиг. 23). N=9, 10, 8. * $p < 0,05$ по однофакторному анализу ANOVA.

Эти данные указывают на мощный противонейровоспалительный эффект Соединения 1, обладающего терапевтическим потенциалом для снижения индуцированной нейровоспалением токсичности для нейронов при заболеваниях, проявляющихся нейродегенерацией, когнитивными или двигательными нарушениями.

Десятая Экспериментальная группа (см. Фиг. 24 - 29): Трехмесячным мышам C57 ежедневно вводили дозу липополисахарида (ЛПС) 0,5 мг/кг в/бр для индукции воспаления и вводили Соединение 1 в течение длительного периода до 4 недель.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Коллифор в концентрации 10% добавляли в каждый раствор каждую неделю и хранили при 4 °C.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, воздействие носителем: 3-месячным мышам C57 (n=10) ежедневно вводили в/бр ЛПС в течение 7 недель, и раствор носителя - два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение периода до 4 недель.
- Группа воздействия 2, воздействие носителем и воздействие оксазолоном: 3-месячным мышам C57 (n=10) ежедневно вводили в/бр ЛПС в течение 7 недель, и раствор носителя - два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение периода до 4 недель.
- Группа воздействия 3, воздействие Соединением 1 и воздействие оксазолоном: 3-месячным мышам C57 (n=9) ежедневно вводили в/бр ЛПС в течение 7 недель, и Соединение 1, 30 мг/кг - два раза в сутки (2 р/сут) через пероральный зонд (п/о), в течение периода до 4 недель.

На **Фиг. 24А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 24В**. Беспокойство анализировали с помощью теста «открытого поля» после 1 недели введения Соединения 1 (**Фиг. 24В**). Введение ЛПС достоверно повышало беспокойство в тесте «открытого поля», а Соединение 1 сильно снижало повышенное беспокойство, * $p < 0,05$.

На **Фиг. 25А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 25В**. Когнитивные функции анализировали с помощью Y-подобного лабиринта после 3 недель введения Соединения 1 (**Фиг. 25В**). Мыши, получавшие ЛПС, не проявляли достоверного предпочтения к новому ответвлению. Однако мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали достоверное предпочтение новому ответвлению, подобно мышам, получавшим носитель, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

На **Фиг. 26А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 26В**. Уровни мРНК воспалительного цитокина IL-1бета измеряли с помощью количественной ПЦР через 4 недели после введения Соединения 1 (**Фиг. 26В**). У мышей, получавших ЛПС, наблюдалась тенденция к увеличению уровней IL-1 бета, а у мышей, получавших Соединение 1, наблюдалось достоверное снижение экспрессии IL-1 бета, * $p < 0,05$.

На **Фиг. 27А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 27В**. Срезы головного мозга иммуноокрашивали для выявления CD68+ активированной микроглии. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали резко сниженную CD68 + иммунореактивность (уменьшение количества активированной микроглии) в отличие от мышей, получавших только ЛПС (**Фиг. 27В**).

На **Фиг. 28А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 28В**. Срезы головного мозга иммуноокрашивали для выявления Iba1-положительной микроглии. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали резко сниженную Iba1 + иммунореактивность (уменьшение общего количества микроглии) в отличие от мышей, получавших только ЛПС (**Фиг. 28В**).

На **Фиг. 29А** приведена схема дозирования для десятой экспериментальной группы. Раздел схемы, выделенный квадратом, представляет моменты времени, в которые выполняли анализ на **Фиг. 29В**. Срезы головного мозга иммуноокрашивали для выявления GFAP-положительной астроглии. Мыши, получавшие Соединение 1, демонстрировали резко сниженную GFAP+ иммунореактивность (уменьшение общего количества астроцитов) в отличие от мышей, получавших только ЛПС (**Фиг. 29В**).

Эти данные указывают на мощный противонейровоспалительный эффект Соединения 1, обладающего терапевтическим потенциалом для снижения индуцированной нейровоспалением токсичности для нейронов при заболеваниях, проявляющихся нейродегенерацией, когнитивными или двигательными нарушениями.

Одиннадцатая экспериментальная группа (см. **Фигуру 30**): сорок пять (42) 2-месячных мышей C57BL/6 распределяли на три группы: контроли, получавшие носитель, мыши, получавшие носитель и LPS, и мыши, получавшие Соединение 1 и LPS. Носитель или соединение вводили перорально два раза в сутки (PO BID), в общей сложности 6 доз. Гистологические оценки выполняли в гиппокампе с использованием маркера микроглии Iba-1.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °C.

Состав LPS: состав LPS готовили при 0,55 мг/мл в физиологическом солевом растворе и дозировали при 5 мг/кг.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, контроли, получавшие носитель: молодые мыши C57BL/6 (n=13), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию физиологического солевого раствора с последующим введением носителя PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.
- Группа воздействия 2, обработка носителем и LPS: молодые мыши C57BL/6 (n=19), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию LPS (5 мг/кг), а затем носитель PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.
- Группа воздействия 3, обработка Соединением 1 и LPS: молодые мыши C57BL/6 (n=18), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию LPS (5 мг/кг), а затем Соединение 1 (30 мг/кг) PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.

Обработка тканей и гистология: Полушария головного мозга мышей нарезают на срезы по 30 мкм на микротоме при -22°C. Срезы головного мозга собирали последовательно в 12 пробирок так, что каждый 12 срез гиппокампа был представлен в конкретной пробирке. Срезы головного мозга хранили в криопротекторных средах при -20°C до тех пор, пока они не потребовались для окрашивания. Свободно плавающие срезы блокировали в соответствующей сыворотке при 10% сыворотки в 0,5% ФСБТ. Первичные антитела к Iba1 (Wako, 1:1000) инкубировали в течение ночи при 4°C. Соответствующие флуоресцентные вторичные антитела вносили на следующий день в концентрации 1:300 на один час при комнатной температуре. Для покрытия предметных стекол покровными стеклами использовали среды Prolong Gold Mounting.

Количественная оценка нейровоспаления: Iba-1-положительную область количественно определяли как процент области, представляющей интерес (ROI), вокруг всего гиппокампа с использованием пороговой фильтрации в программном обеспечении Image Pro Premier v9.2. Процент Iba-1-положительной области усредняли приблизительно из 5 срезов для каждой мыши. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

На **Фигуре 30** показаны результаты гистологического анализа головного мозга мышей в острой модели LPS-индуцированного воспаления. Выявлено значительное уменьшение LPS-индуцированного микроглиоза в

гиппокампах мышей, получавших Соединение 1 в течение трех дней, когда лечение как Соединением 1, так и LPS начинали в один и тот же день. Микроглиоз измеряли путем определения процента Iba-1-положительной области в гиппокампах. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия (*P<0,05; ***P<0,001).

Двенадцатая экспериментальная группа (см. **Фигуру 31**). Пятнадцать (15) 2-месячных мышей C57BL/6 распределяли на три группы: контроли, получавшие носитель, мыши, получавшие носитель и LPS, и мыши, получавшие Соединение 1 и LPS. Носитель или Соединение вводили перорально два раза в сутки (PO BID), в общей сложности 6 доз. Гистологические оценки выполняли на гиппокампе с использованием маркера микроглии Iba-1.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 M). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °C.

Состав LPS: состав LPS готовили при 0,55 мг/мл в физиологическом солевом растворе и дозировали при 5 мг/кг.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, контроли, получавшие носитель: молодые мыши C57BL/6 (n=13), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию физиологического солевого раствора, а затем через 72 часа получали носитель PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.
- Группа воздействия 2, обработка носителем и LPS: молодые мыши C57BL/6 (n=19), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию LPS (5 мг/кг), а затем через 72 часа получали носитель PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.
- Группа воздействия 3, обработка Соединением 1 и LPS: молодые мыши C57BL/6 (n=18), в возрасте 2 месяцев, получали однократную в/б инъекцию LPS (5 мг/кг), а затем через 72 часа получали Соединение 1 (30 мг/кг) PO BID в течение 3 дней, в общей сложности 6 инъекций.

Обработка тканей и гистология: Полушария головного мозга мышей нарезают на срезы по 30 мкм на микротоме при -22°C. Срезы головного мозга собирали последовательно в 12 пробирок так, что каждый 12 срез гиппокампа был представлен в конкретной пробирке. Срезы головного мозга хранили в криопротекторных средах при -20°C до тех пор, пока они не потребовались для окрашивания. Свободно плавающие срезы блокировали в соответствующей сыворотке при 10% сыворотки в 0,5% ФСБТ. Первичные антитела к Iba1 (Wako, 1:1000) инкубировали в течение ночи при 4°C. Соответствующие флуоресцентные вторичные антитела вносили на следующий день в концентрации 1:300 на один час при комнатной температуре. Для покрытия предметных стекол покровными стеклами использовали среды Prolong Gold Mounting.

Количественная оценка нейровоспаления: Iba-1-положительную область определяли количественно как процент ROI вокруг всего гиппокампа с использованием пороговой фильтрации в программном обеспечении Image Pro Premier v9.2. Процент Iba-1-положительной области усредняли приблизительно из 5 срезов для каждой мыши. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

На **Фигуре 31** показаны результаты гистологического анализа головного мозга мышей в острой модели LPS-индуцированного воспаления. Выявлено значительное уменьшение LPS-индуцированного микроглиоза в гиппокампах мышей, получавших Соединение 1 в течение трех дней, когда введение Соединения 1 начинали после введения LPS в течение предшествующих трех дней. Микроглиоз измеряли путем определения процента Iba-1-положительной области в гиппокампах. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия (* $P < 0,05$; *** $P < 0,001$).

3. Мышиная МРТР модель болезни Паркинсона

Мышиную модель с МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) применяли для определения уровня улучшения МРТР-индуцированного дефицита при паркинсонизме. МРТР представляет собой пролекарство MPP+, которое может вызывать постоянные симптомы болезни Паркинсона. MPP+ действует, уничтожая дофаминергические нейроны в области черной субстанции мозга.

Всего в эксперименте использовали семьдесят четыре (74) 8-недельных самца мышей C57BL/6J. Животных разделяли на две отдельные исследуемые группы, 12-дневную и 4-дневную исследуемые группы, и обе группы лечили одинаковым образом. Мышей разделяли на три группы внутри исследуемой группы так, что одна группа являлась контролем и получала носитель МРТР и носитель соединения, в то время как две другие группы получали МРТР два раза в сутки в дни 1 и 2 и в дополнение носитель соединения или Соединение 1 ежедневно (30 мг/кг) в дни 1-12 с однократной дозой в день 12 (**Фигура 32**). После десяти дней лечения на день исследования 11 двигательные функции мышей из 12-дневной исследуемой группы оценивали с помощью кинематического анализа мелкой моторики. На день 12 и на день 4 исследования проводили обработку ткани для оценки конечных точек. Образцы обрабатывали для измерений гематологии, иммуногистохимии и ВЭЖХ. Уровни дофамина (DA), 3,2-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованиллинаовой кислоты (HVA) в полосатом теле оценивали на день 12 с помощью ВЭЖХ. Иммунореактивность тирозингидроксилазы (TH) оценивали на основании срезов мозга, собранных через черное вещество.

Из-за большого количества девяноста семи индивидуальных параметров выполняли анализ главных компонентов (PCA). PCA объединил все данные параметров и выявил корреляции между различными параметрами, обеспечивая общее представление о характеристиках мелкой моторики и походки. **Фигура 33А** иллюстрирует визуализации десяти главных компонентов или РС, показывая, как исходные параметры коррелируют в наборах данных. Чем больше интенсивность (синий или красный) для каждого параметра, тем сильнее конкретный параметр вовлечен в соответствующий РС. Тепловая карта получена на основании PCA всех доступных данных параметров. Оценки РС представлены как общая оценка анализа походки на **Фигуре 33В**, основанная на различиях между Группой 2: МРТР + Носитель и Группой 1: мыши Носитель + Носитель во всех оценках РС.

На **Фигуре 34** показано свойство походки, такое как просвет для пальца передней лапы на день исследования 11. Группа, получавшая МРТР + носитель, проявила статистически значимое изменение просвета для пальца передней лапы по сравнению с группой, получавшей Носитель + Носитель. И группа, получавшая МРТР + Соединение 1, проявила положительную тенденцию по сравнению с группой, получавшей МРТР + Носитель. Данные представлены как среднее значение + СОС (группа 1: Носитель + Носитель, $n=15$; Группа 2: МРТР + Носитель, $n=14$; Группа 3: МРТР + Соединение 1, $n=13$). Значения статистической значимости: * $p < 0,05$. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + Носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 35** показано свойство походки, такое как скорость замаха передней лапы на день исследования 11. Группа, получавшая МРТР + носитель, проявила статистически значимое изменение скорости замаха передней лапы по сравнению с группой, получавшей Носитель + Носитель. И группа, получавшая МРТР + Соединение 1, проявила положительную тенденцию по сравнению с группой, получавшей МРТР + Носитель. Данные представлены как среднее значение + СОС (Группа 1: Носитель + Носитель, n=15; Группа 2: МРТР + Носитель, n=14; Группа 3: МРТР + Соединение 1 (30 мг/кг), n=13). Значения статистической значимости: *p<0,05. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + Носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 36** показано свойство походки, такое как диапазон движения голеностопного сустава на день исследования 11. Группа, получавшая МРТР + Носитель, проявила статистически значимое изменение диапазона движения голеностопного сустава по сравнению с группой, получавшей носитель + носитель. И группа, получавшая МРТР + Соединение 1, проявила положительную тенденцию по сравнению с группой, получавшей МРТР + носитель. Данные представлены как среднее значение + СОС (Группа 1: Носитель + Носитель, n=15; Группа 2: МРТР + Носитель, n=14; Группа 3: МРТР + Соединение 1 (30 мг/кг), n=13). Значения статистической значимости: *p<0,05. Группа 2: МРТР + Носитель по сравнению с Группой 1: Носитель + Носитель (непарный t-критерий).

На **Фигуре 37** представлено краткосрочное влияние МРТР и Соединения 1 на инфильтрацию Т-клеток в головной мозг. Представлено общее количество CD3-положительных Т-клеток, подсчитанное в черном веществе из трех срезов толщиной 30 мкм для каждой мыши в день исследования 4. Приведенные данные представляют собой среднее значение ± СОС; ***P<0,001; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Сидака для множественных сравнений. Мыши, получавшие МРТР + Соединение 1, как правило, имели меньшее количество CD3-положительных клеток, это указывает на тенденцию меньшей инфильтрации Т-клеток в головной мозг.

На **Фигуре 38** представлено краткосрочное влияние МРТР и Соединения 1 на микроглиоз в день исследования 4. На **Фигуре 38А** представлена степень CD68-положительной области, измеренная в полосатом теле из трех срезов толщиной 30 мкм для каждой мыши в день исследования 4. На **Фигуре 38В** представлена степень CD68-положительной области, измеренная в компактном слое черного вещества из трех срезов толщиной 30 мкм для каждой мыши в день исследования 4. Эти данные демонстрируют, что имеется выраженный микроглиоз в черном веществе, первичном месте потери нейронов, наблюдаемой при болезни Паркинсона, но не в полосатом теле, основной области мозга, куда проецируются нейроны из черного вещества, это позволяет предположить, что лечение влияет на центральное место патологии заболевания, но не на вторичные проекционные зоны.

4. Синуклеиновая трансгенная мышинная модель болезни Паркинсона

Синуклеиновую трансгенную мышинную модель применяли для определения эффектов хронического ингибирования ССR3 посредством Соединения 1 и его способности замедлять, останавливать или обращать вспять развитие симптомов, подобных симптомам при болезни Паркинсона. Эта модель, которая сверхэкспрессирует α -синуклеин человека, может проверить, может ли интервенционное лечение предотвратить индуцированные α -синуклеином поведенческие и патологические нарушения. Чтобы выбрать синуклеиновую оптимальную модель для тестирования, в качестве биомаркера измеряли уровни зотаксина в плазме на множественных синуклеиновых мышинных моделях при разных возрастах. Модели включали А53Т, DхJ9М и линию 61. В плазме 6-месячных синуклеиновых трансгенных мышей линии 61 методом ИФА определяли уровни зотаксина в качестве биомаркера. У мышей линии 61 (QPS Neuro, Грамбах, Австрия) в

возрасте 6 месяцев наблюдали трансген-индуцированное повышение уровня эотаксина (Фиг. 39), что свидетельствует о том, что уровни эотаксина в плазме могут служить подходящим клиническим биомаркером для выбора групп для лечения.

Тридцать три (33) 4,5-месячных самца мышей, трансгенных по альфа-синуклеину (линия 61), распределяли на две группы (Группа А, n=17, Соединение 1 1 мг/мл; Группа В, n=16, носитель) и группу из 15 нетрансгенных животных соответствующего возраста из того же помета (Группа С, носитель) и обрабатывали через их питьевую воду в течение 6 недель. Животные получали либо носитель, либо Соединение 1. Поведение животных оценивали в конце периода лечения. Впоследствии выполняли обработку тканей.

На **Фигуре 40** представлены результаты теста с подвешиванием на тросе. Показаны средние значения времени подвешивания на тросе на группу, при этом животные из группы С (нетрансгенные, получавшие носитель) проявляли значительно более длительное время подвешивания на тросе. Животные из Группы А (трансгенные, получавшие Соединение-1) проявляли значительно более длительное время подвешивания на тросе по сравнению с группой В (трансгенные, получавшие носитель). Данные представлены как среднее значение + СОС всех животных на группу; ***P<0,001; апостериорный критерий Данна; *P<0,05 критерий Манна-Уитни для группы А по сравнению с группой В. Эти данные демонстрируют очень значительную потерю способности держаться за трос у синуклеиновых мышей, которая была по меньшей мере частично восстановлена с помощью лечения Соединением 1.

На **Фигуре 41** представлены результаты теста на силу захвата. Показана средняя максимальная сила захвата [г] на группу. Животные из Группы А и Группы С (трансгенные, получавшие Соединение 1, и нетрансгенные, получавшие носитель, соответственно) показали значительно более высокую силу захвата по сравнению с Группой В (трансгенные, получавшие носитель). Данные представлены как среднее значение + СОС всех животных на группу. Группы сравнивали с трансгенными животными, получавшими носитель (группа В); однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Бонферрони. Эти данные демонстрируют статистически значимый дефицит силы передних конечностей у синуклеиновых мышей, который был полностью восстановлен с помощью лечения Соединением 1.

На **Фигуре 42** представлены результаты теста прохождения по балансировочному брусу. Показано количество животных на группу для каждого исследования, которые смогли полностью пройти по брусу. Ни одно животное из Группы В (трансгенные, получавшие носитель) не смогло пройти по пятому брусу (самый сложный), это указывает на то, что трансгенные мыши группы А, получавшие Соединение 1, выполняли тест лучше, чем трансгенные мыши Группы В, получавшие носитель, и имели улучшенные показатели в тесте прохождения по брусу, сопоставимые с таковыми нетрансгенных контрольных животных.

На **Фигуре 43** результаты пяти исследований прохождения по брусу представлены как соскальзывания или шаги, сделанные в каждом исследовании, для трех групп мышей (группа А, трансгенные, получавшие Соединение 1; группа В, трансгенные, получавшие носитель; и группа С, нетрансгенные, получавшие носитель). Графики представляют собой среднее количество соскальзываний [n] на группу, и каждый график представляет одно исследование (1-5). Данные представляют собой среднее значение + СОС всех животных на группу. Группы сравнивали с группой В; однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным критерием Бонферрони. Эти данные ясно показывают, что у мышей со сверхэкспрессией синуклеина сильно нарушена их способность пересекать брусы, и лечение Соединением 1 по меньшей мере частично устраняет этот эффект, показывая очень значительное улучшение двигательной функции.

На **Фигуре 44** представлено число эозинофилов из периферической крови. На **Фигуре 44А** представлен процент эозинофилов в периферической крови от трех групп мышей (Tg Cmpd 1=трансгенные, получавшие Соединение 1; Tg Veh=трансгенные, получавшие носитель; nTG Veh=нетрансгенные, получавшие носитель). Данные сравнивали с помощью t-критерия. На **Фигуре 44В** представлено абсолютное число эозинофилов в периферической крови от трех групп мышей (Tg Cmpd 1=трансгенные, получавшие Соединение 1; Tg Veh=трансгенные, получавшие носитель; nTG Veh=нетрансгенные, получавшие носитель). Данные сравнивали с помощью t-критерия. Эти данные демонстрируют, что модель болезни Паркинсона на основании сверхэкспрессии синуклеина приводит к уменьшению количества эозинофилов, которое восстанавливается до уровней у нетрансгенных мышей при лечении Соединением 1, это свидетельствует о благоприятной иммунной модуляции в этой модели болезни Паркинсона. Это также свидетельствует о том, что определение уровней эозинофилов у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших Соединение 1, может быть биомаркером заболевания, включая определение уровня прогрессирования, стаза или регресса заболевания, а также эффективности лечения.

На **Фигуре 45** представлено влияние Соединения 1 на нейровоспаление. На **Фигуре 45А** представлена CD68-положительная область, количественно определенная в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 12 и 15, соответственно). На **Фигуре 45В** представлена CD68-положительная область, количественно определенная в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 11 и 16, соответственно). На **Фигуре 45С** представлена Iba1-положительная область, определенная количественно в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 13 и 16, соответственно). На **Фигуре 45D** представлена Iba1-положительная область, количественно определенная в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 11 и 16, соответственно). Данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05. На **Фигуре 45Е** представлены GFAP-положительные астроциты, количественно определенные в гиппокампе: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 13 и 15, соответственно). На **Фигуре 45F** представлена GFAP-положительная область, количественно определенная в полосатом теле: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=15, 13 и 15, соответственно). Данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05. На **Фигуре 45G** представлена Iba-1-положительная область, количественно определенная в компактном слое черного вещества нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1.

Эти данные демонстрируют, что, несмотря на то, что сверхэкспрессия синуклеина не приводит к очень значительному микроглиозу, о чем свидетельствует CD68 и Iba1, или астроцитозу, о чем свидетельствует иммунореактивность GFAP, лечение Соединением 1 уменьшает микроглиоз на основании обоих маркеров и астроглиоз – на основании GFAP, потенциально оказывая общий противовоспалительный эффект, т.е. не только на один тип воспалительных клеток. Кроме того, влияние на полосатое тело было больше, чем на гиппокамп, это свидетельствует о том, что в областях, имеющих отношение к болезни Паркинсона,

специфически снижены маркеры микроглиоза и астроглиоза. Это дополнительно подтверждается влиянием Соединения 1 на обращение микроглиоза в компактном слое черного вещества.

На **Фигуре 46** представлено влияние Соединения 1 на уровни цитокинов IL-4 и IL-6 в кровотоке у: нетрансгенных мышей, получавших носитель; трансгенных мышей, получавших носитель; и трансгенных мышей, получавших Соединение 1 (n=14, 15 и 17, соответственно). На **Фигуре 46А** представлены уровни IL-4, измеренные в терминальной плазме сердца всех трех групп. На **Фигуре 46В** представлены уровни IL-6, измеренные в терминальной плазме сердца всех трех групп. Приведенные данные представляют собой среднее значение +/- СОС; *P<0,05, **P<0,01; однофакторный дисперсионный анализ, апостериорный критерий Даннета для множественных сравнений. Эти изменения ключевых цитокинов указывают на общее влияние лечения Соединением 1 на белки, участвующие в иммунной функции и воспалении.

5. Инфильтрация Т-клеток в головной мозг

(а) Обработка тканей и гистология

Мышей умерщвляли через два часа после последнего п/о введения на следующий день после 9 дней дозирования. Анестезию индуцировали с помощью 2,2,2-трибромэтанола. Затем у мышей проводили транскардиальную перфузию 1% ЭДТА в ФСБ, а затем 4% ПФА в ФСБ. Головные мозги извлекали путем диссекции, разрезали сагитально на две равные половины и фиксировали погружением в 4% ПФА в ФСБ. После двух дней фиксации полушария головного мозга переносили в 30% раствор сахарозы в ФСБ, который заменяли через двое суток. Плазму собирали и хранили на сухом льду.

Полушария головного мозга разрезали сагитально на срезы по 35 мкм на микротоме при -22°C. Срезы головного мозга собирали последовательно в 12 пробирок так, что каждый 12 срез головного мозга был представлен в конкретной пробирке. Срезы головного мозга хранили в криопротекторных средах при -20°C до тех пор, пока они не потребовались для окрашивания. Свободно плавающие срезы блокировали в соответствующей сыворотке при 10% сыворотки в 0,5% ФСБТ. Первичные антитела инкубировали в течение ночи при 4°C или комнатной температуре, как описано ниже.

Крысиное антитело к CD8a (63-0081-80, Thermo Fisher Scientific) использовали в концентрации 1:100 при комнатной температуре, крысиное антитело к CD3 (555273, BD Biosciences) использовали в концентрации 1:100 при комнатной температуре, кроличье антитело к Iba-1 (016-26721, Wako) использовали в концентрации 1:1000 при 4°C, крысиное антитело к CD68 (MCA1957, Bio-Rad) использовали при 1:1000 при 4°C, и меченый Dylight 448/594 лектин Lycopersicon Esculentum (Tomato) (DL-1177, Fisher Scientific) использовали в концентрации 1:200 при комнатной температуре. Соответствующие флуоресцентные вторичные антитела (Alexa-488/555/647, Invitrogen) вносили на следующий день в концентрации 1:300 на один час при комнатной температуре. Для покрытия предметных стекол покровными стеклами использовали среды Prolong Gold Mounting. Изображения регистрировали на сканере предметных стекол Hamamatsu Nanozoomer 2.0HT при 20-кратном увеличении.

(b) Количественная оценка инфильтрации Т-клеток

CD3- и CD8-положительные клетки подсчитывали на основании изображений, зарегистрированных на сканере предметных стекол Hamamatsu, из мозжечка. Общее количество CD3- и CD8-положительных клеток в мозжечке суммировали приблизительно из 5 срезов по 35 мкм каждый. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

(c) Количественная оценка нейровоспаления

Iba-1 и CD68-положительную область количественно определяли как процент ROI вокруг всего мозжечка с использованием пороговой фильтрации в программном обеспечении Image Pro Premier v9.2. Процент Iba-1 и CD68-положительной области усредняли приблизительно из 5 срезов для каждой мыши. Для проверки статистической значимости использовали стандартный однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннета для множественных сравнений между группами воздействия.

Группы воздействия

Двухмесячных мышей C57BL/6 распределяли на три группы воздействия: получавшие носитель контрольные животные, получавшие носитель животные с ЕАЕ (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, см. *Methods Mol Biol.* 2012; 900: 381–401, полностью включенную в настоящую заявку посредством ссылки) и получавшие Соединение 1 животные с ЕАЕ. ЕАЕ индуцировали в день 0 путем подкожной (п/к) инъекцией эмульсии MOG + CFA и внутривенной инъекции (в/в) коклюшного токсина (РТ). Дополнительную инъекцию РТ выполняли в день 2. Дозирование носителя или Соединения 1 выполняли через пероральный зонд (п/о) в день 0 и продолжали два раза в сутки (ВІD) до дня 9. Мышей умерщвляли через 2 часа после последней п/о дозы.

Состав препарата: Соединение 1 готовили в 40% HP- β -циклодекстрине и доводили до pH 6,5 с помощью NaOH (1 М). Раствор носителя составляли и регулировали по pH аналогичным образом. Растворы готовили свежими еженедельно и хранили при 4 °С.

Эмульсия ЕАЕ: MOG 35-55 (Anaspec AS-60130-5) восстанавливали в ФСБ при 4 мг/мл. M. Tuberculosis H37 Ra (Fisher Scientific DF3114-33-8) растворяли в неполном адыюванте Фрейда при 4 мг/мл. Эти два раствора затем эмульгировали с использованием стеклянных шприцев (Thermo Scientific Male Luer-LOK Priming Syringes 03-170-301) и 3-ходового запорного крана (Cadence 6001). Растворы готовили непосредственно перед дозированием.

Токсин коклюша: токсин коклюша (Sigma P7208-50UG) растворяли при 0,002 мг/мл в физиологическом солевом растворе и вводили 100 мкл в/в в день индукции и снова через два дня.

Группы воздействия:

- Группа воздействия 1, обработка носителем: молодые мыши C57BL/6 (n=5), в возрасте 2,5 месяцев, получали 100 мкл носителя PO BID в течение 9 дней, начиная через 2 часа после п/к инъекции физиологического солевого раствора, и только 1 инъекцию в первый и последний дни, в общей сложности 19 инъекций средства обработки.
- Группа воздействия 2, обработка носителем с ЕАЕ: молодые мыши C57BL/6 (n=10), в возрасте 2,5 месяцев, получали 100 мкл носителя PO BID в течение 9 дней, начиная через 2 часа после индукции ЕАЕ, и только 1 инъекцию в первый и последний дни, в общей сложности 19 инъекций средства обработки.
- Группа воздействия 3, обработка Соединением 1 с ЕАЕ: молодые мыши C57BL/6 (n=10), в возрасте 2,5 месяцев, получали 100 мкл Соединения 1 (30 мг/кг) PO BID в течение 9 дней, начиная через 2 часа после индукции ЕАЕ, и только 1 инъекцию в первый и последний дни, в общей сложности 19 инъекций средства обработки.

Индукция ЕАЕ привела к увеличению количества CD3- и CD8-положительных инфильтрирующих Т-клеток в мозжечке. Количество этих Т-клеток значительно уменьшилось при лечении Соединением 1. Индукция ЕАЕ также привела к значительному увеличению микроглиоза в мозжечке, который также значительно восстанавливался при лечении Соединением 1 через 9 дней. На **Фигуре 47А** показано увеличение

количества CD3-положительных инфильтрирующих Т-клеток в мозжечке, которое значительно уменьшается после лечения Соединением 1 в течение 9 дней. На **Фигуре 47В** показано увеличение количества CD8-положительных инфильтрирующих Т-клеток в мозжечке, которое значительно уменьшается после лечения Соединением 1 в течение 9 дней. На **Фигуре 47С** показано значительное увеличение Iba-1-положительной области в мозжечке после ЕАЕ, которая значительно уменьшилась в мозжечке после 9 дней лечения. На **Фигуре 47D** показано значительное увеличение CD68-положительной области в мозжечке после ЕАЕ, которая значительно уменьшилась в мозжечке после 9 дней лечения.

d. Примеры у людей

1. Уровни зотаксина и старение

Уровни зотаксина-1 человека определяли с помощью коммерчески доступного анализа на основе аффинности (SOMAscan, SomaLogic, Inc., Боулдер, штат Колорадо). Образцы плазмы крови собирали у 18, 30, 45, 55 и 66-летних доноров для тестирования с помощью SomaLogic с применением анализа аффинности на основе аптамера SOMAscan, посредством которого, среди прочего, анализировали относительные уровни зотаксина-1 человека. Уровни зотаксина-1 определяли и наносили на график согласно возрастной группе (**Фиг. 45**). Относительные концентрации зотаксина-1 увеличивались с возрастом, что указывает на то, что путь зотаксина-1, включая его первичный рецептор, CCR3, является мишенью для лечения ассоциированных со старением заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания и снижение когнитивных функций.

2. Анализы биомаркеров человека

Цельную кровь от людей, получавших Соединение 1, инкубировали с человеческим рекомбинантным зотаксином-1, чтобы вызвать изменение формы эозинофилов (**Фиг. 48А**) или интернализацию рецептора CCR3 (**Фиг. 49В**). Оба анализа продемонстрировали сильный зависимый от концентрации эффект Соединения 1 на показатели соответствующих функциональных биомаркеров.

Взятые в своей совокупности, результаты, полученные в анализах ESC и интернализации рецептора CCR3, подтверждают, что Соединение 1 действует как ингибитор пути зотаксина-1 человека. В частности, Соединение 1 может действовать как мощный ингибитор CCR3, связываясь с этим рецептором.

Кроме того, полученные данные на **Фигуре 44** показывают, что в трансгенной модели болезни Паркинсона на млекопитающих эозинофилы экспрессировались на более низких уровнях, чем у нетрансгенных животных, этот эффект обращался при введении Соединения 1. Таким образом, эти данные, применительно к пациенту с болезнью Паркинсона, могут помочь в диагностике, контроле и определении прогноза заболевания.

3. Лечение субъектов с болезнью Паркинсона с применением Соединения 1

Субъектам, у которых диагностирована болезнь Паркинсона, вводят либо 400 мг Соединения, либо плацебо перорально два раза в сутки (BID). Субъектов лечат в течение 12 недель, а последующие 2 недели они находятся под наблюдением. Субъекты проходят оценку для определения влияния Соединения 1 на двигательную функцию в практически определяемом состоянии без приема лекарственных средств, которое больше или равно 12 часам без приема леводопы. Субъекты также проходят оценку с помощью проточной цитометрии, фармакогеномных анализов и анализов биомаркеров, которые проводят на образцах крови и плазмы крови, включая уровни эозинофилов. Анализ походки оценивается с использованием Zeno Walkway. Брадикинезию, тремор, общую активность и сон оценивают с использованием носимого устройства.

Изменения исходной (день 1) двигательной функции во время практически определяемого состояния без приема лекарственных средств на неделе 12 определяют с использованием части 3 Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (MDS-UPDRS) Международного сообщества по изучению двигательных

расстройств (MDS-UPDRS). Изменение исходной (день 1) клинической функции, двигательной функции и повседневной активности на неделе 12 во время приема лекарственных средств оценивают с помощью: частей 1-4 MDS-UPDRS; Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA); Шкалы оценки повседневной активности Шваба и Ингланда (SE-ADL); Индекса клинической оценки степени тяжести – PD (CISI-PD); Опросника качества жизни PD-39 (PDQ-39); Шкалы отслеживания суицидальности Шихана (S-STIS); и теста с ходьбой на 10 м на время (также оценивается в состоянии без приема лекарственных средств).

Следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными аспектами, поскольку они могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, использованная в данном контексте, предназначена для описания лишь конкретных аспектов, и она не является ограничивающей, следовательно, данное изобретение ограничено лишь прилагаемой формулой изобретения.

При указании диапазона значений следует понимать, что в данное изобретение включено каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом указанного диапазона с точностью до десятой доли нижнего предела, если из контекста очевидно не следует иное, а также любое другое указанное или промежуточное значение в данном диапазоне. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны и также включены в данное изобретение, кроме любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если заявленный диапазон включает один или оба предела, то диапазоны, исключающие один или оба из включенных пределов, также включены в данное изобретение.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Несмотря на то, что при практическом осуществлении или испытании данного изобретения могут быть также использованы любые способы и материалы, такие же, как описаны в настоящем документе, или их эквиваленты, в данном контексте описаны типичные иллюстративные способы и материалы.

Все публикации и патенты, цитированные в данном документе, включены в него посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и в отдельности указаны как включенные посредством ссылки, и включены в данный документ посредством ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми цитированы данные публикации. Цитирование любой публикации предназначено для ее описания до даты подачи, и его не следует толковать как признание того, что данное изобретение не имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего изобретения. Кроме того, приведенные даты публикаций могут отличаться от фактических дат публикаций, для которых может потребоваться независимое подтверждение.

Следует отметить, что в данном контексте и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылку на формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Дополнительно следует отметить, что формула изобретения может быть составлена для исключения любого необязательного элемента. Таким образом, указанное утверждение предназначено в качестве предварительной основы для применения такой исключающей терминологии, как «исключительно», «только» и т.п., в отношении перечисления элементов формулы изобретения, или для применения «отрицательного» ограничения.

Специалистам в данной области техники при прочтении данного описания станет понятно, что каждый из независимых аспектов, описанных и иллюстрированных в данном документе, имеет отдельные компоненты и признаки, которые можно без труда выделить или объединить с признаками любого из нескольких других аспектов, без отступления от объема и сущности данного изобретения. Любой цитированный способ может

быть осуществлен в порядке перечисленных действий или в любом другом порядке, который является логически возможным.

Несмотря на то, что описанное выше изобретение для ясности понимания подробно описано в качестве иллюстрации и примера, специалистам в данной области техники без труда понятно, в свете идеи данного изобретения, что в отношении данного изобретения могут быть сделаны определенные изменения и модификации без отступления от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

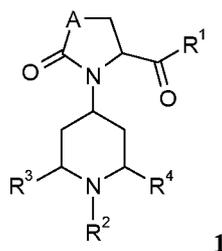
Соответственно, изложенное выше описание предназначено лишь для иллюстрации принципов данного изобретения. Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут установить различные перестановки, которые, несмотря на отсутствие их специального описания или изображения в данном документе, воплощают принципы данного изобретения и входят в его сущность и объем. Кроме того, все примеры и условные термины, использованные в данном документе, принципиально предназначены для облегчения понимания читателем принципов данного изобретения и концепций, внесенных авторами изобретения в развитие данной области техники, и их следует толковать без ограничения до таких конкретных приведенных примеров и условий. Кроме того, в данном контексте все утверждения с цитированием принципов, аспектов и аспектов данного изобретения, а также его конкретных примеров, включают и их структурные, и их функциональные эквиваленты.

Кроме того, предусмотрено, что такие эквиваленты включают известные в данный момент эквиваленты, а также эквивалентные, которые будут разработаны в будущем, т.е. любые разработанные элементы, которые выполняют ту же функцию, независимо от структуры. Таким образом, объем данного изобретения не ограничен иллюстративными аспектами, представленными и описанными в данном документе. Напротив, объем и сущность данного изобретения определены прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

Формула изобретения:

1. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, у которого диагностировано нейродегенеративное заболевание, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы 1,



где

A представляет собой CH_2 , O или N-C_{1-6} -алкил;

R¹ выбран из

- $\text{NHR}^{1.1}$, $\text{NMeR}^{1.1}$;
- $\text{NHR}^{1.2}$, $\text{NMeR}^{1.2}$;
- $\text{NHCH}_2\text{-R}^{1.3}$;
- NH-C_{3-6} -циклоалкила, где обязательно один атом углерода заменен атомом азота, причем указанное кольцо обязательно замещено одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, O-C_{1-6} -алкила, NHSO_2 -фенила, NHCONH -фенила, галогена, CN , $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила, COO-C_{1-6} -алкила;
- C_9 или 10 -бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены атомами азота, и указанная кольцевая система связана через атом азота с основной структурой формулы 1, и при этом указанная кольцевая система обязательно замещена одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, COO-C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, O-C_{1-6} -алкила, NO_2 , галогена, CN , $\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$ -алкила, метоксифенила;
- группы, выбранной из $\text{NHCH}(\text{пиридинил})\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-6}$ -алкила, $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{O-C}_{1-6}$ -алкил)бензимидазолила, обязательно замещенного галогеном или CN ;
- или 1 -аминоциклопентила, обязательно замещенного метилоксадиазолом;

R^{1.1} представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкилен-ОН, C_{2-6} -алкилен-ОН, C_{2-6} -алкинилен-ОН, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-6}$ -алкил)₂, $\text{CH}_2\text{NHCONH-C}_{3-6}$ -циклоалкила, CN , CO-пиридинила , $\text{CONR}^{1.1.1}\text{R}^{1.1.2}$, COO-C_{1-6} -алкила, $\text{N}(\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -алкил)($\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ -алкил)₂)

O-C₁₋₆-алкила, O-пиридинила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-OH, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила и =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-OH или тиадиазол, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₄-алкилен-OH, OH, =O;

или

R^{1.1} представляет собой фенил, где два соседних остатка вместе образуют пяти- или шестичленное карбоциклическое ароматическое или неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, причем указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₄-алкилом или =O;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₆-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-алкила, CONH₂, O-C₁₋₆-алкила, галогена, CN, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂ или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила;
- гетероарила, необязательно замещенного пяти- или шестичленным карбоциклическим неароматическим кольцом, содержащим, независимо друг от друга, два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;
- ароматического или неароматического C₉ или 10-бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены на N, O или S, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₆-алкил)₂, CONH-C₁₋₆-алкила, =O;
- гетероциклического неароматического кольца, необязательно замещенного пиридинилом;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₆-алкилом;

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-фенил, C₁₋₄-алкилен-фуранил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-алкилен-O-C₁₋₄-алкил, C₁₋₆-галогеналкил или пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга,

один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце, необязательно замещенное 4-циклопропилметилпиперазином;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.2.3} представляет собой пяти- или шестичленное карбоциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее, независимо друг от друга, один или два N, O, S или SO₂, которые заменяют атом углерода в кольце;

R^{1.3} выбран из фенила, гетероарила или индолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, фенила, гетероарила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкилен-фенила, C₁₋₆-алкилен-нафтила и C₁₋₆-алкилен-гетероарила; каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂;

для лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в соединении формулы 1

A представляет собой CH₂, O или N-C₁₋₄-алкил;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-C₃₋₆-циклоалкила, где необязательно один атом углерода заменен атомом азота, причем указанное кольцо необязательно замещено одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, галогена, CN, SO₂-C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила;
- C₉ или 10-бициклического кольца, где один или два атома углерода заменены атомами азота, и указанная кольцевая система связана через атом азота с основной структурой формулы 1, и при этом указанная кольцевая система необязательно замещена одним или двумя остатками, выбранными из

группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, COO-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, NO₂, галогена, CN, NHSO₂-C₁₋₆-алкила, м-метоксифенила;

- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COO-C₁₋₆-алкила, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-алкил)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;

- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкила, SO₂-C₁₋₆-алкилен-OH, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₆-алкила, SO₂N(C₁₋₆-алкил)₂, галогена, CN, СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, NHC₁₋₆-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₆-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₆-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₆-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₆-алкилен-OH или триазазол, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, SO₂C₁₋₆-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₆-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₆-алкила, CONH₂, O-C₁₋₆-алкила, галогена, CN, CO-пирролидинила, CO-морфолинила или гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₆-алкил)₂, CONH-C₁₋₆-алкил, =O;
- пиперидинила, необязательно замещенного пиридинилом;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₆-алкилом,

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₆-алкил;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, O-C₁₋₆-алкила, O-C₁₋₆-галогеналкила, галогена; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена;

R³ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

3. Способ по п., отличающийся тем, что в соединении формулы 1

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-циклогексила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, галогена;
- NH-пирролидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂-C₁₋₄-алкила, COO-C₁₋₄-алкила;
- пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NHSO₂-C₁₋₄-алкила, м-метоксифенила;
- дигидроиндолила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила или тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, COO-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, O-C₁₋₄-алкила, NO₂, галогена;
- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COO-C₁₋₄-алкила, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-алкил)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-циклоалкила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-алкила, SO₂-C₁₋₄-алкила, SO₂-C₁₋₄-алкилен-OH, SO₂-C₃₋₆-циклоалкила, SO₂-пиперидинила, SO₂NH-C₁₋₄-алкила, SO₂N(C₁₋₄-алкил)₂, галогена, СО-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, NHC₁₋₄-алкила, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₁₋₄-галогеналкил, CH₂CON(C₁₋₄-алкил)₂, CH₂CO-азетидинил, C₁₋₄-алкилен-C₃₋₆-циклоалкил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, C₁₋₄-алкилен-OH или тиadiaзолил, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом;

R^{1.1.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил, SO₂C₁₋₄-алкил;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- пиридинила, пиридазинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, CH₂COO-C₁₋₄-алкила, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₄-алкила, CONH₂, O-C₁₋₄-алкила, галогена, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из N(C₁₋₄-алкил)₂, CONH-C₁₋₄-алкил, =O;
- пиперидинила, необязательно замещенного пиридинилом;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного NHCO-C₁₋₄-алкилом,

R^{1.2.1} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R^{1.2.2} представляет собой H, C₁₋₄-алкил;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, O-C₁₋₄-алкила, O-C₁₋₄-галогеналкила;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-галогеналкила, O-C₁₋₄-галогеналкила, галогена; или CH₂-гиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в формуле 1

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};
- NHR^{1.2}, NMeR^{1.2};
- NHCH₂-R^{1.3};
- NH-пиперидинила, необязательно замещенного пиридином;
- NH-циклогексила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из t-Bu, NHSO₂-фенила, NHCONH-фенила, F;
- NH-пирролидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из SO₂Me, COO-t-Bu;
- пиперидинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NHSO₂-n-Bu, м-метоксифенила;
- дигидроиндолила, дигидроизоиндолила, тетрагидрохинолинила или тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br;
- группы, выбранной из NHCH(пиридинил)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)бензимидазолила, необязательно замещенного атомом Cl;
- или 1-аминоциклопентила, необязательно замещенного метилоксадиазолилом;

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, циклопропил, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиадиазолил, необязательно замещенный группой Me;

R^{1.1.2} представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- пиридинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиадiazолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, СО-пирролидинила, СО-морфолинила или пиразолила, тиазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe,

R^{1.2.1} представляет собой H, Me;

R^{1.2.2} представляет собой H, Me;

R^{1.3} выбран из фенила, пиразолила, изоксазолила, пиримидинила, индолила или оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, циклопентила, OMe, OCHF₂;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; или CH₂-тиофенила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Cl, Br;

R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или R³ и R⁴ вместе образуют группу CH₂-CH₂.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в формуле 1

A представляет собой CH₂, O или NMe;

R¹ выбран из

- NHR^{1.1}
- NHR^{1.2},

R^{1.1} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-циклогексила, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-циклопропила, SO₂-пиперидинила, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-морфолинила, CH₂-пиридинила или имидазолидинила, пиперидинила, оксазинанила, пиразолила, триазолила, тетразолила, оксазолила, оксадиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} представляет собой H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, циклопропил, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-азетидинил, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-пиранил, CH₂-тетрагидрофуранил, CH₂-фуранил, CH₂CH₂OH или тиадиазолил, необязательно замещенный группой Me;

R^{1.1.2} представляет собой H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

или R^{1.1.1} и R^{1.1.2} вместе образуют четырех-, пяти- или шестичленное карбоциклическое кольцо, необязательно содержащее один атом O, заменяющий атом углерода в кольце, необязательно замещенное одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₂OH;

R^{1.2} выбран из

- пиридинила, пирролила, пиразолила, изоксазолила, тиазолила, тиадиазолила, необязательно замещенного одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из Me, Et, Pr, Bu, циклопропила, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br, CO-пирролидинила, CO-морфолинила или пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен группой Me;
- бензотиазолила, индазолила, дигидроиндолила, инданила, тетрагидрохинолинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из NMe₂, CONHMe, =O;
- 4,5-дигидронафто[2,1-d]тиазола, необязательно замещенного группой NHCOMe,

R^{1.2.1} представляет собой H, Me;

R^{1.2.2} представляет собой H, Me;

R² выбран из CH₂-фенила или CH₂-нафтила, которые оба необязательно замещены одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et;

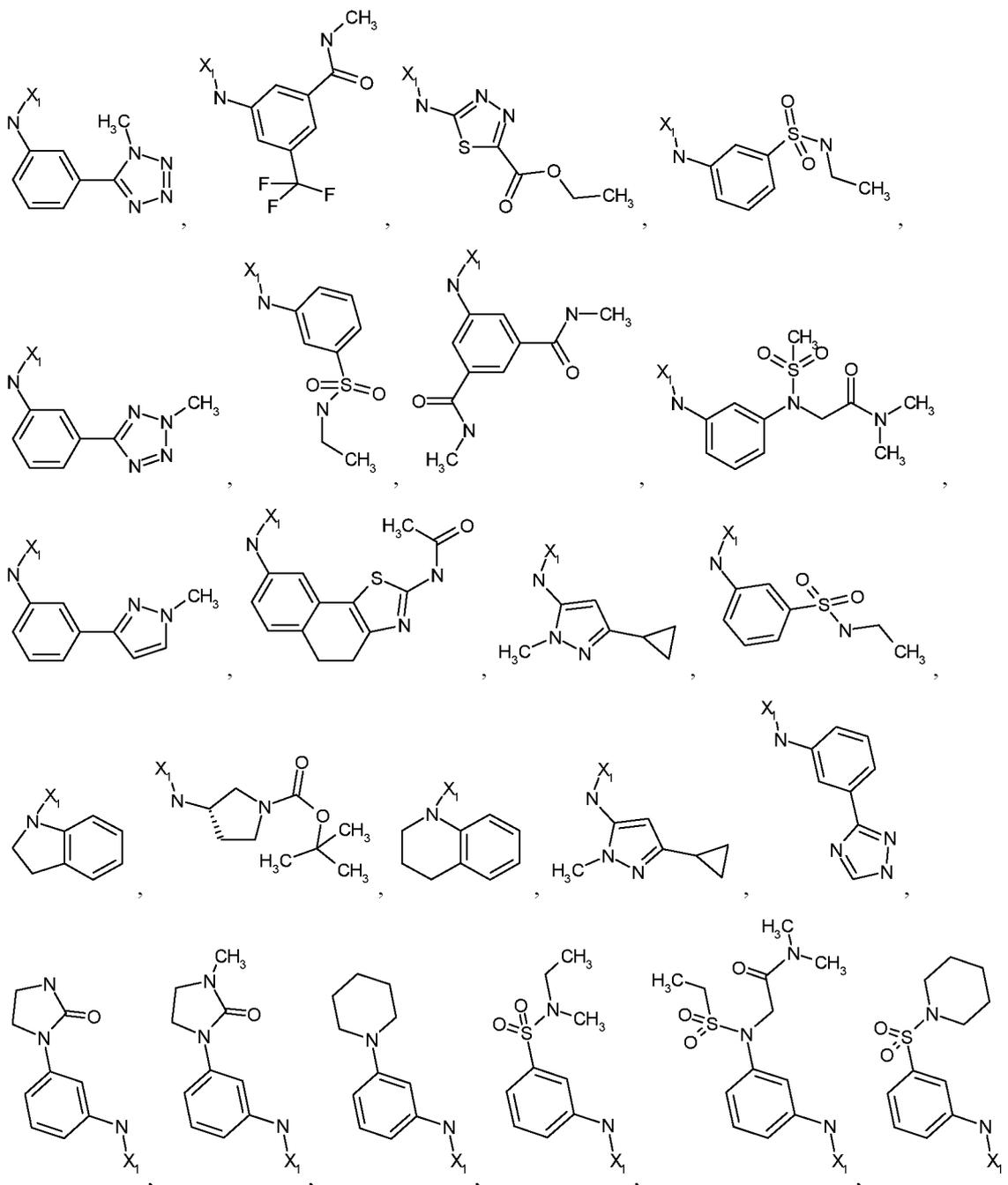
R³ представляет собой H;

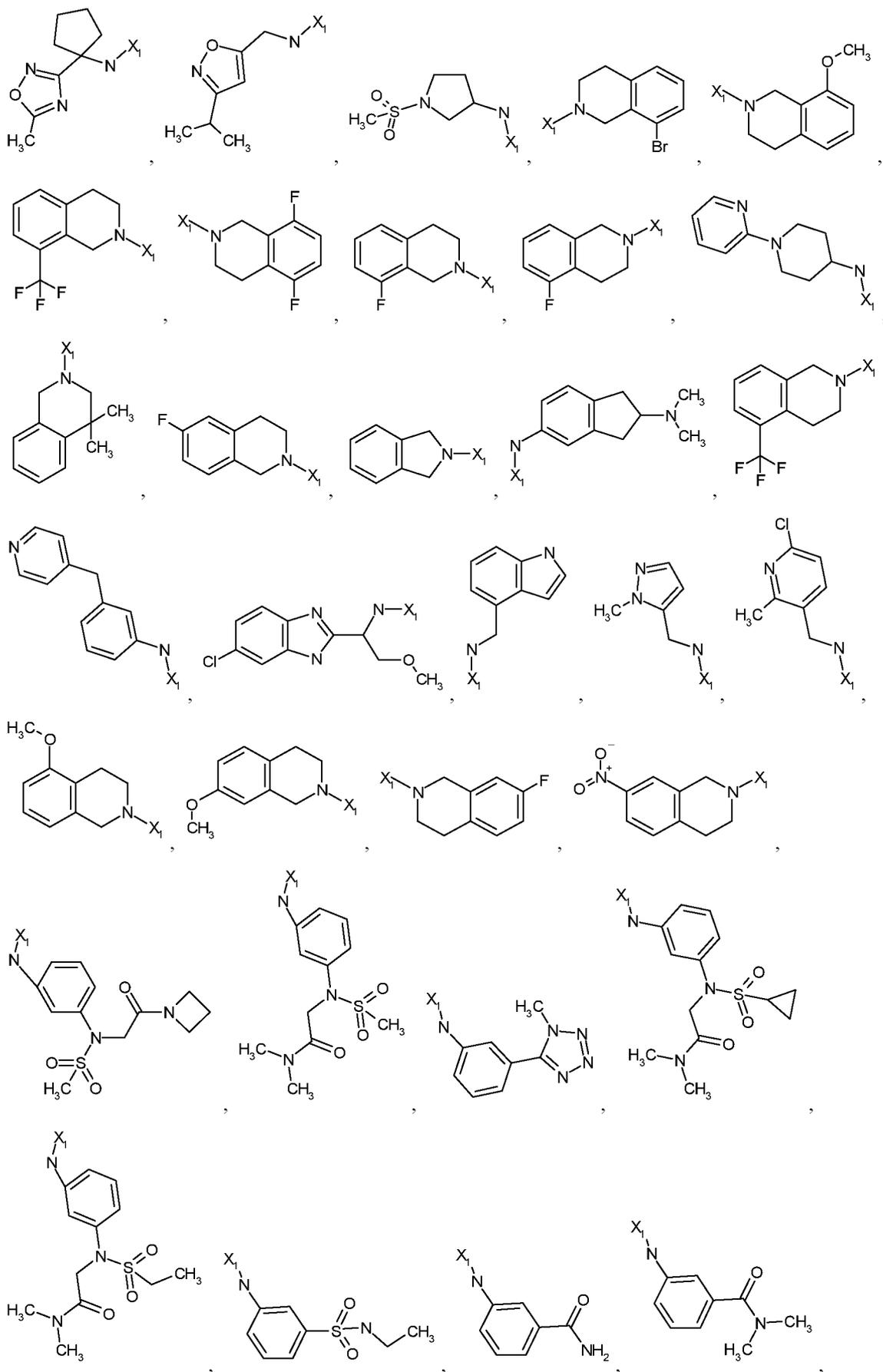
R⁴ представляет собой H.

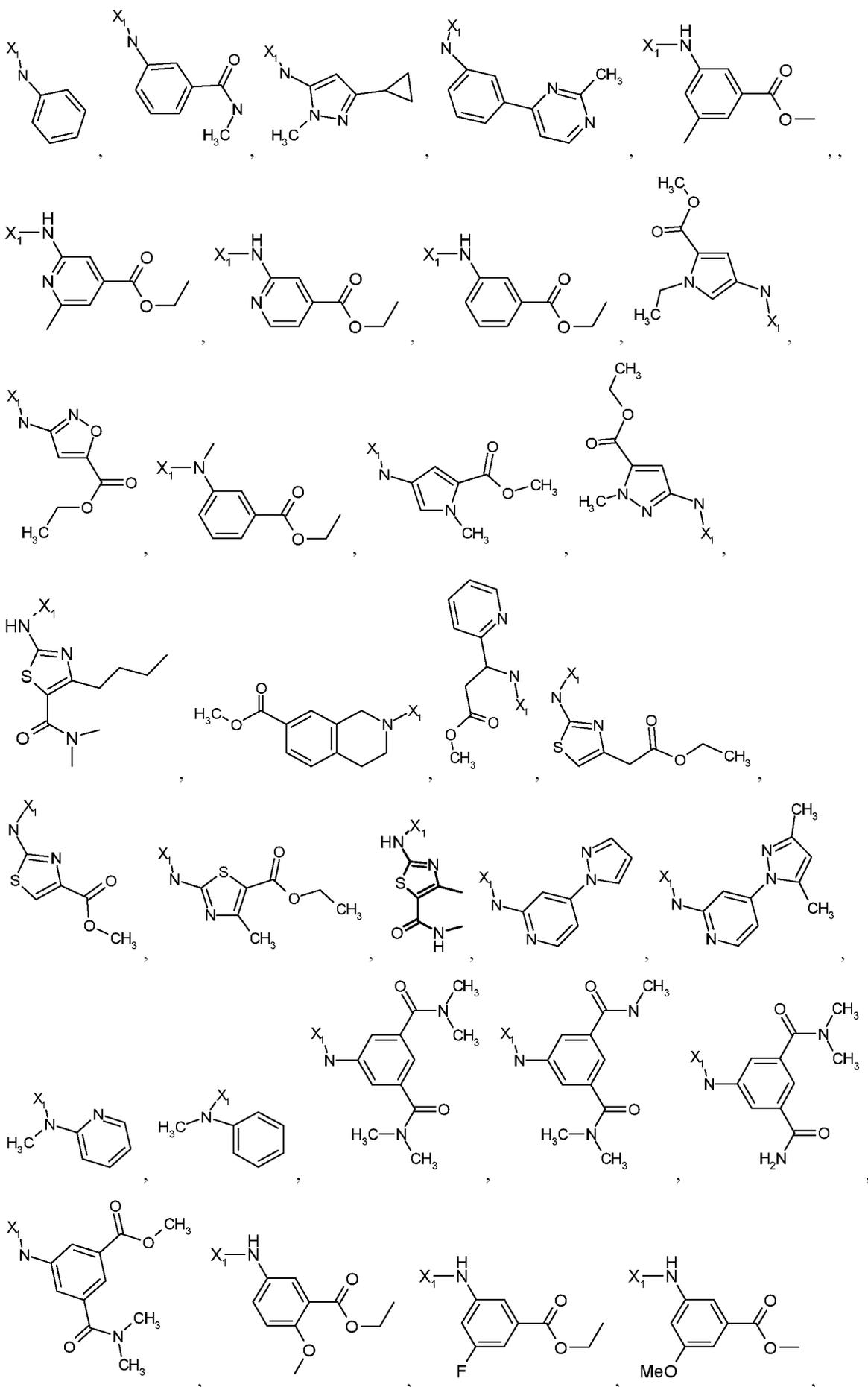
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в формуле 1

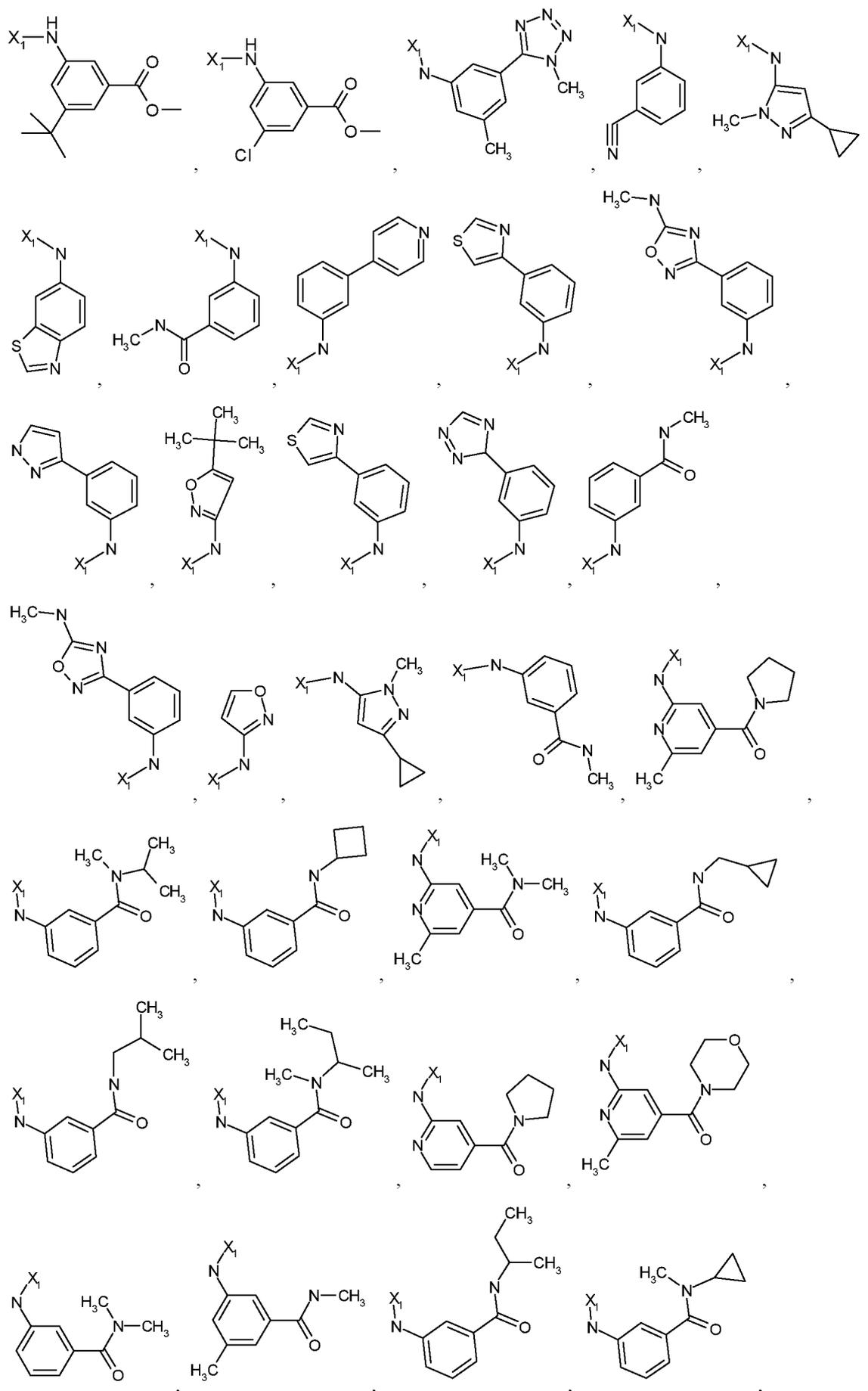
A представляет собой CH₂, O или NMe;

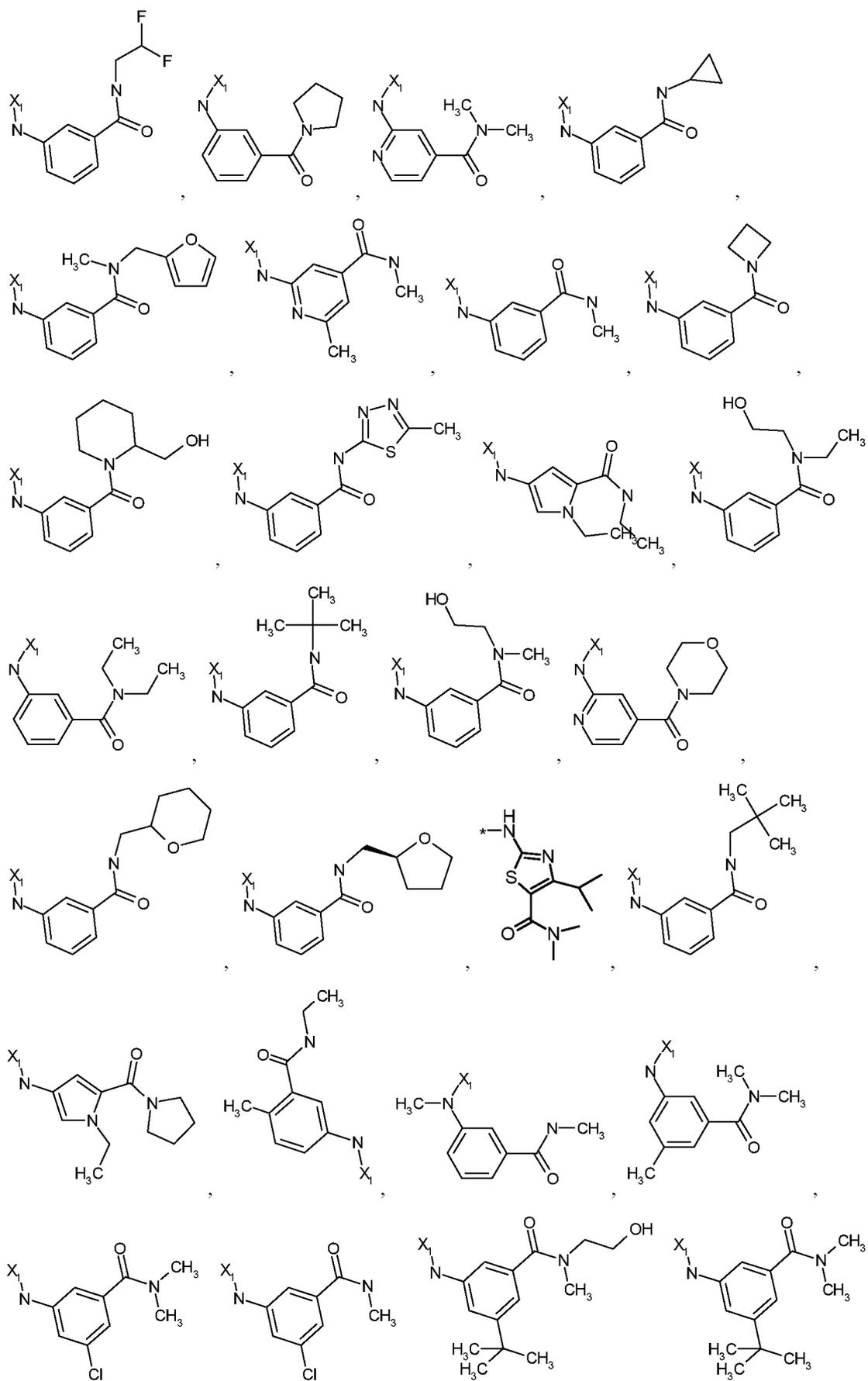
R¹ выбран из

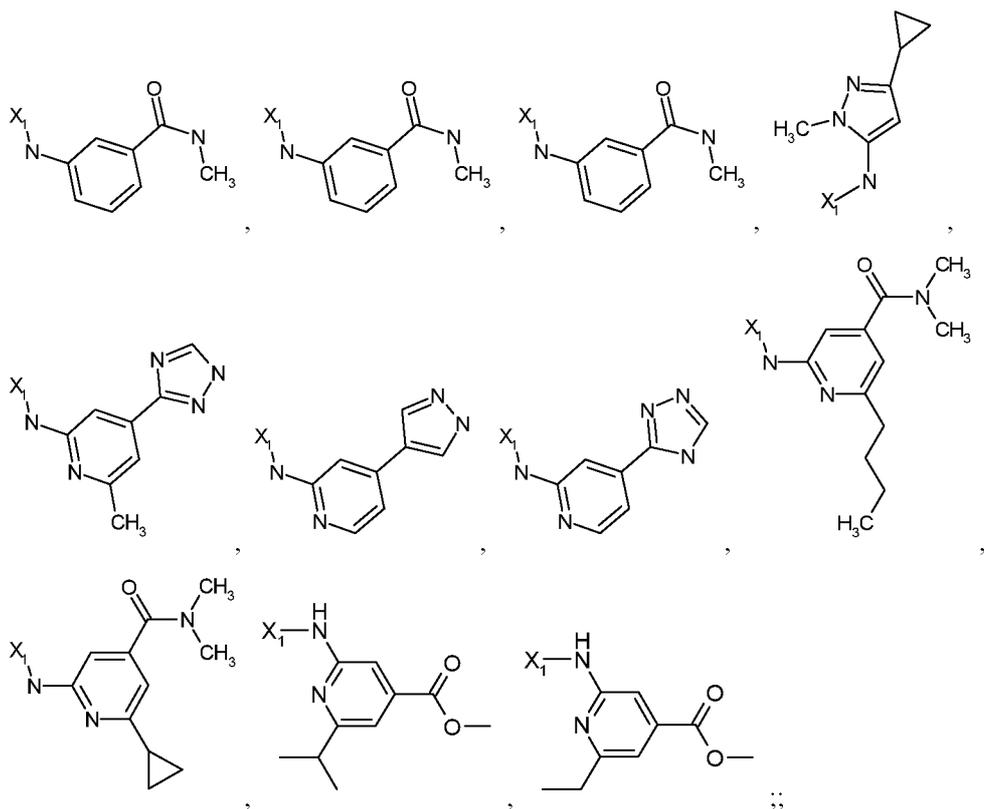




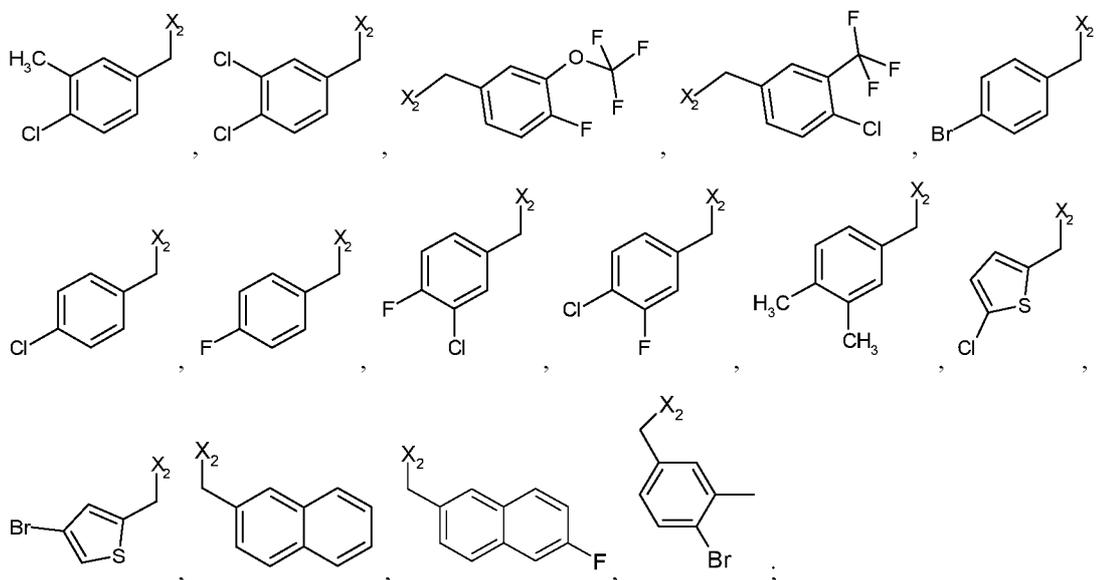








R² выбран из

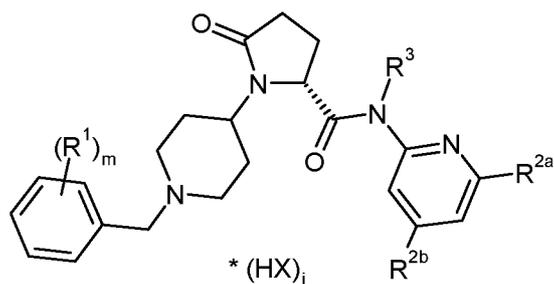


R³ представляет собой H;

R⁴ представляет собой H;

или **R³** и **R⁴** вместе образуют группу CH₂-CH₂.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой сокристалл формулы



где

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, $O-C_{1-6}$ -галогеналкил, галоген;

m равен 1, 2 или 3;

R^{2a} и R^{2b} , каждый независимо, выбраны из H, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкенила, C_{1-6} -алкинила, C_{3-6} -циклоалкила, $COO-C_{1-6}$ -алкила, $O-C_{1-6}$ -алкила, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$, галогена;

$R^{2b.1}$ представляет собой H, C_{1-6} -алкил, C_{0-4} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-6} -галогеналкил;

$R^{2b.2}$ представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

или $R^{2b.1}$ и $R^{2b.2}$ вместе представляют собой C_{3-6} -алкиленовую группу, образующую с атомом азота гетероциклическое кольцо, где необязательно один атом углерода кольца заменен на атом кислорода;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} -алкил;

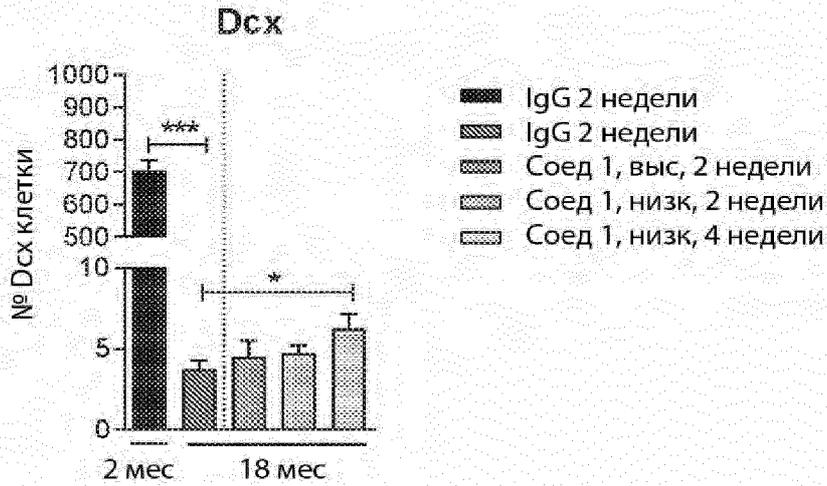
X представляет собой анион, выбранный из группы, состоящей из хлорида, бромида, йодида, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, бензоата, цитрата, салицилата, fumarата, тартрата, дибензоилтартрата, оксалата, сукцината, бензоата и *p*-толуолсульфоната;

j равен 0, 0,5, 1, 1,5 или 2;

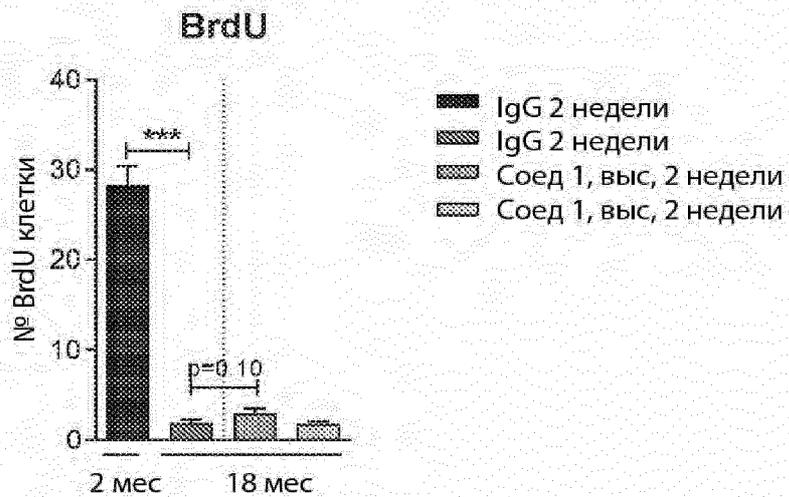
с соединением, образующим сокристалл, выбранным из группы, состоящей из оротовой кислоты, гиппуровой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты, D-пироглутаминовой кислоты, никотиновой кислоты, L-(+)-аскорбиновой кислоты, сахарина, пиперазина, 3-гидрокси-2-нафтойной кислоты, муциновой (галактаровой) кислоты, памоевой (эмбоновой) кислоты, стеариновой кислоты, холевоы кислоты, дезоксихолевой кислоты, никотинамида, изоникотинамида, сукцинамида, урацила, L-лизина, L-пролина, D-валина, L-аргинина, глицина.

13. Способ по п. 11 или 12, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительное скользящее вещество.
14. Способ по п. 11, 12 или 13, отличающийся тем, что разбавитель фармацевтической композиции дополнительно содержит порошкообразную целлюлозу, безводный двухосновной фосфат кальция, дегидрат двухосновного фосфата кальция, эритрит, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннит, предварительно желатинизированный крахмал или ксилит.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции, болезни Хантингтона, амиотрофического бокового склероза, рассеянного склероза, глаукомы, миотонической дистрофии, сосудистой деменции, прогрессирующего надъядерного паралича.

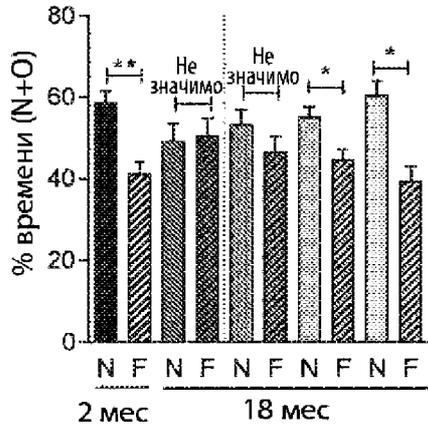
Фиг. 1А



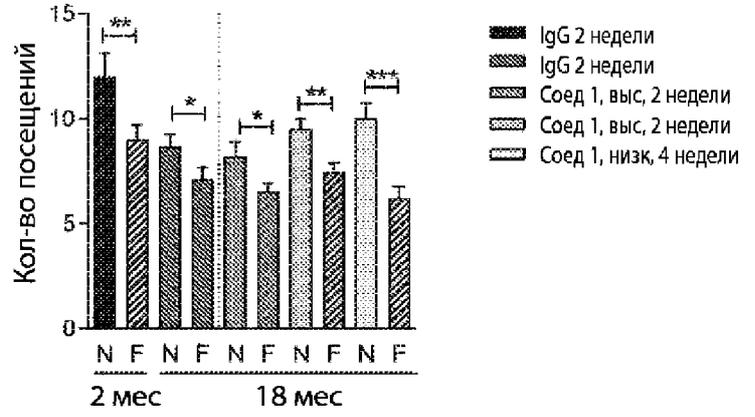
Фиг. 1В



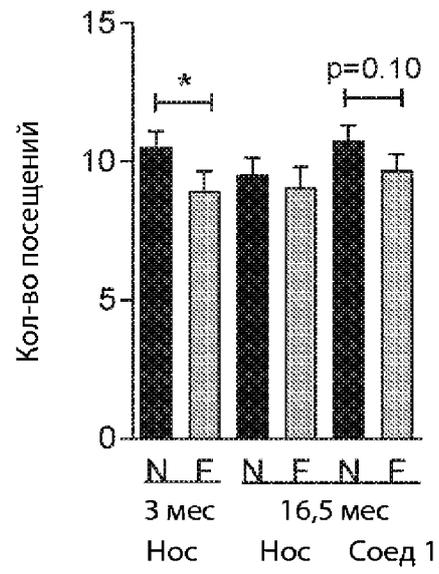
Фиг. 2А



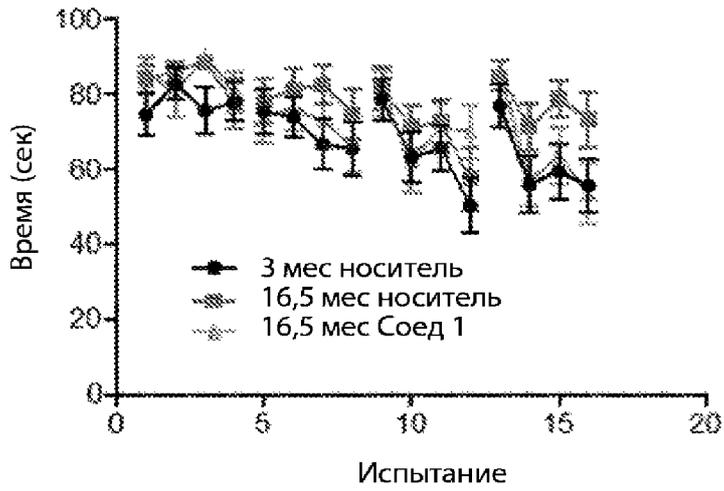
Фиг. 2В



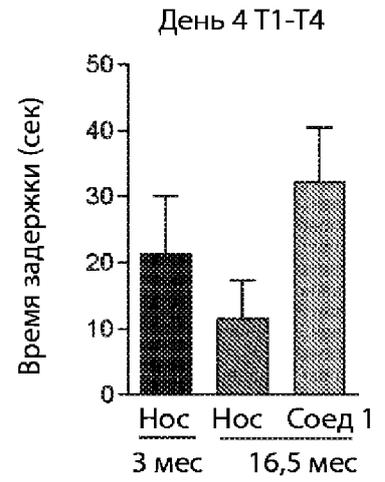
Фиг. 3



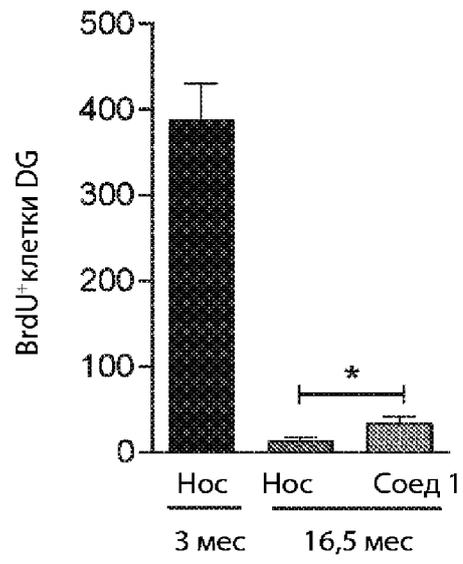
Фиг. 4А



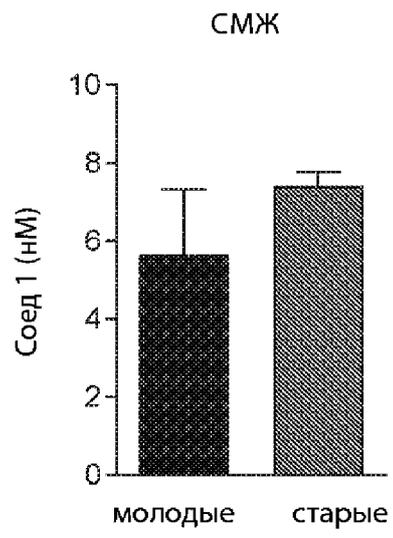
Фиг. 4В



Фиг. 5



Фиг. 6

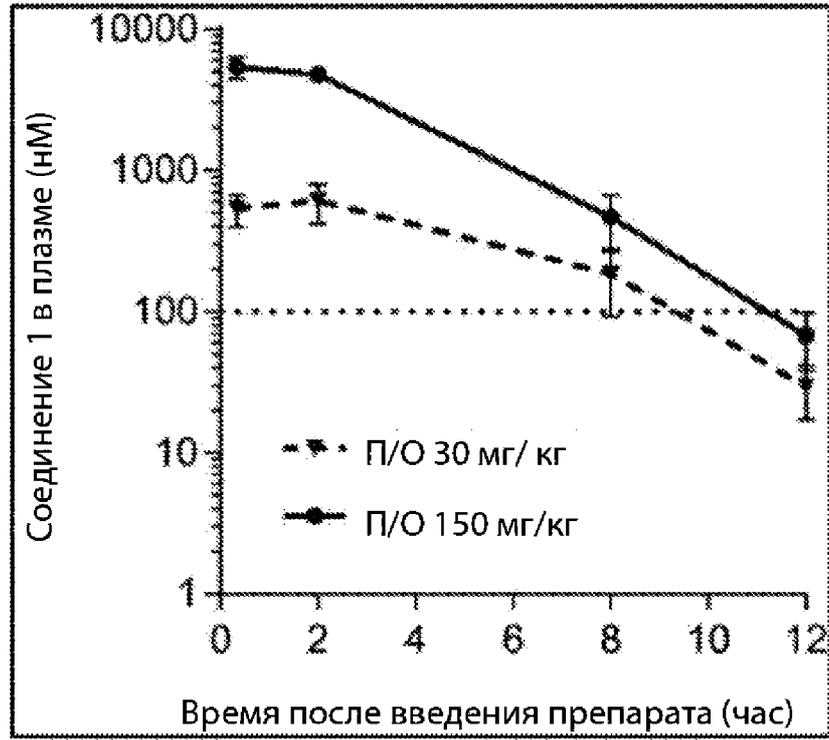


Фиг. 7

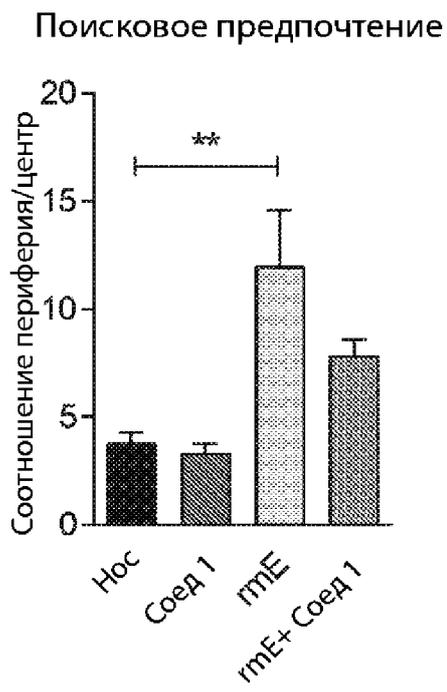
Ткань	AUC (0-168 час) (нмоль ² час/кг)
Данные определены с помощью QWBA	
Надпочечники	34128
Кровь	17120
Костный мозг	22590
Мозг	<LOQ
Придаток яичка	105032
Жир (бурый)	73689
Жир (белый)	67348
ГардEROVA железа	562921
Почка (кортикальный слой)	110093
Почка (медуллярный слой)	81568
Печень	282564
Легкое	22893
Мышца	8028
Гипофиз	28023
Поджелудочная железа	70076
Предстательная железа	8758
Селезенка	20446
Слюнная железа	54131
Кожа	11086
Спинной мозг	<LOQ
Яичко	15715
Щитовидная железа	44579
Тимус	15201
Увеальный тракт	2040984
Данные определены с помощью LSC	
Кровь	11462
Плазма	11699
Глаз	722613

LOQ = ниже предела количественного определения

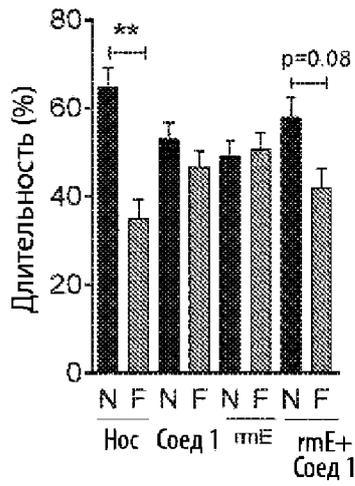
Фиг. 8



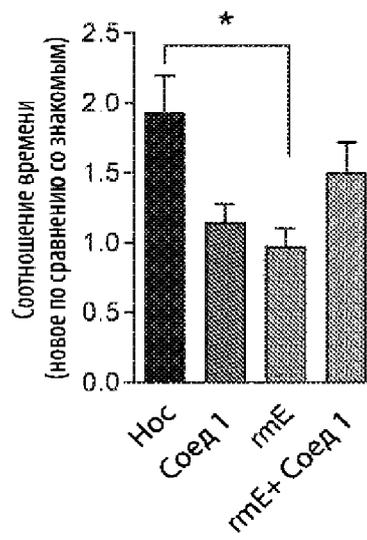
Фиг. 9



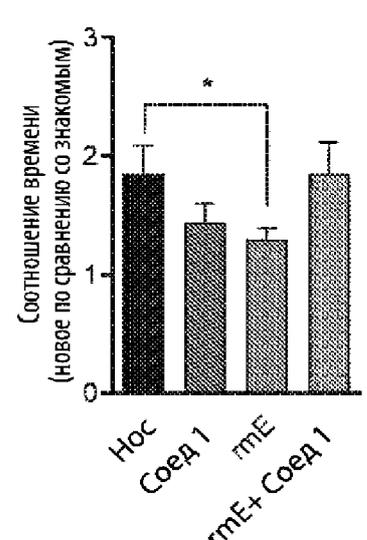
Фиг. 10А



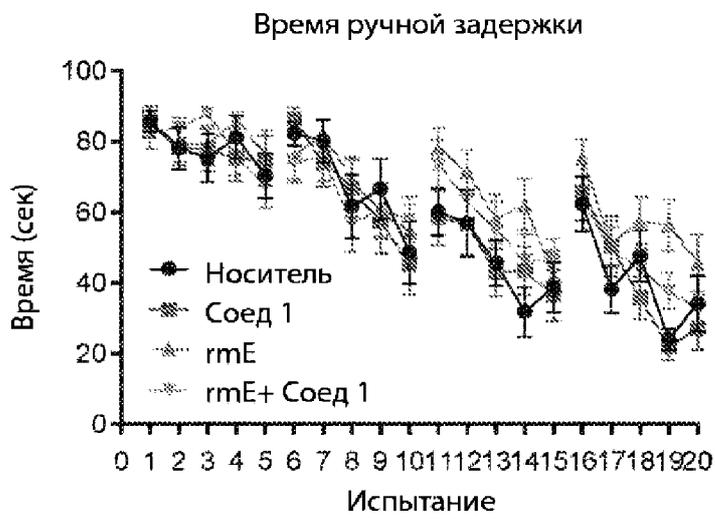
Фиг. 10В



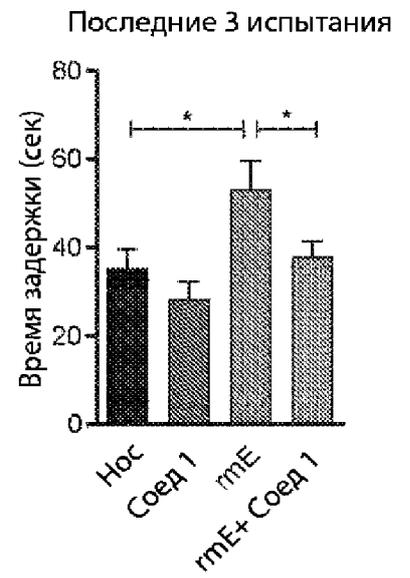
Фиг. 10С



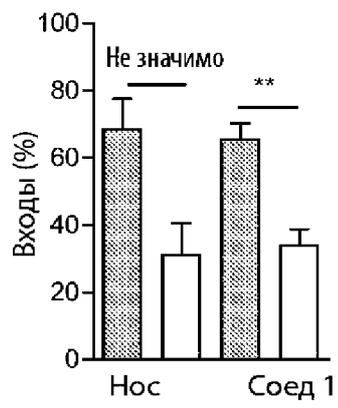
Фиг. 11А



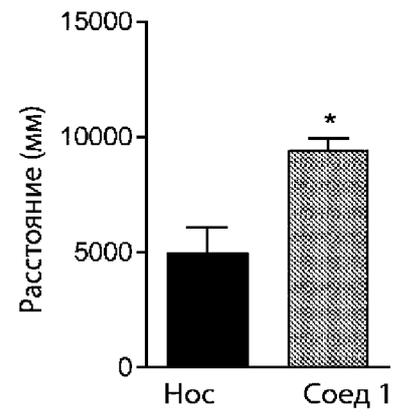
Фиг. 11В



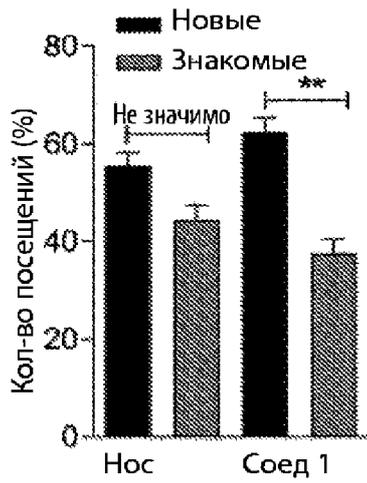
Фиг. 12А



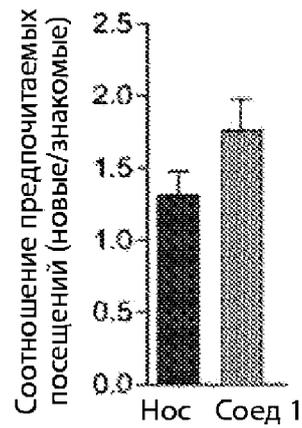
Фиг. 12В



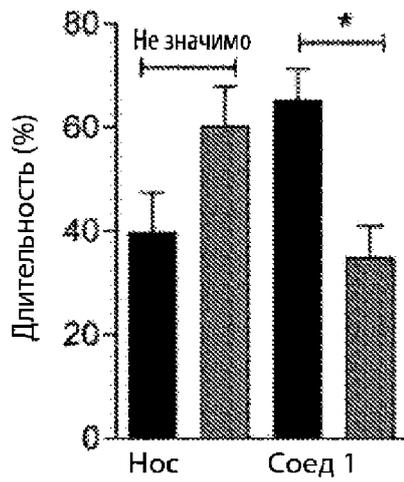
Фиг. 13А



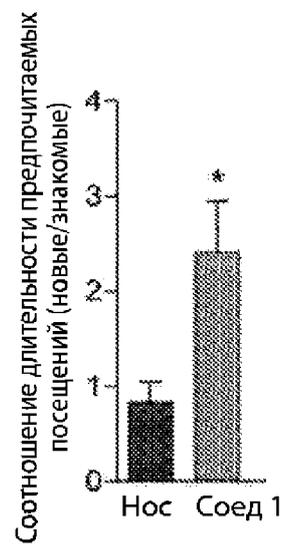
Фиг. 13В



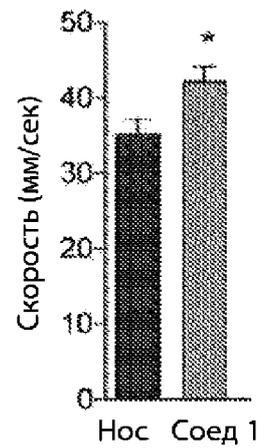
Фиг. 13С



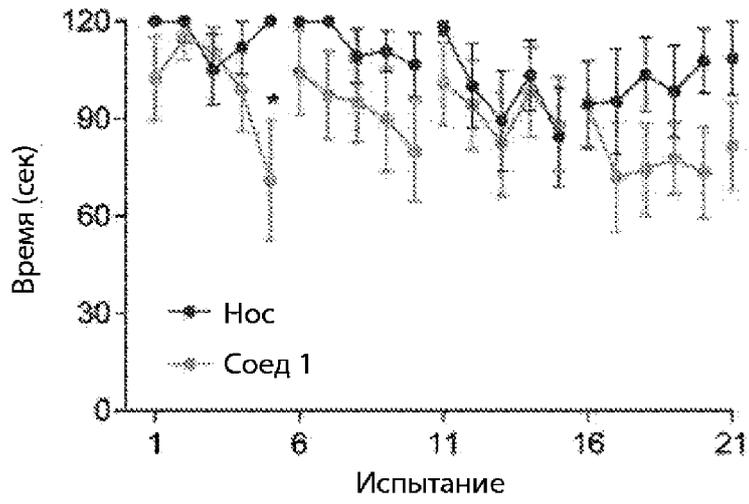
Фиг. 13D



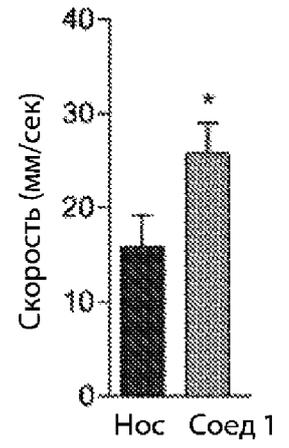
Фиг. 13Е



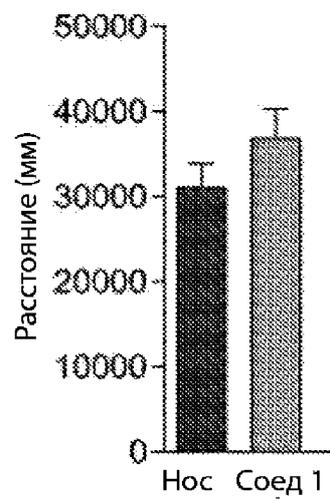
Фиг. 14А



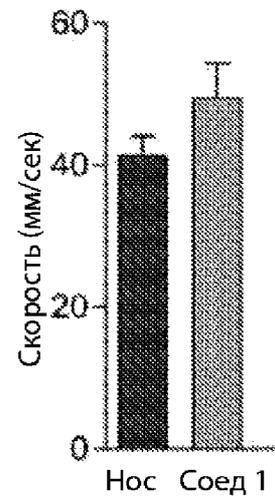
Фиг. 14В



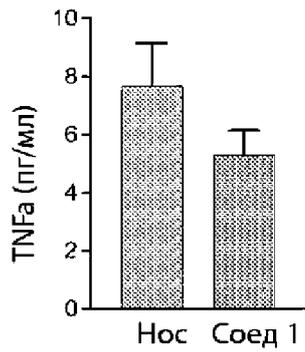
Фиг. 15А



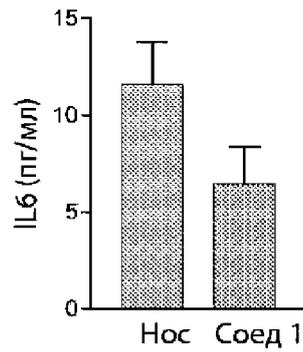
Фиг. 15В



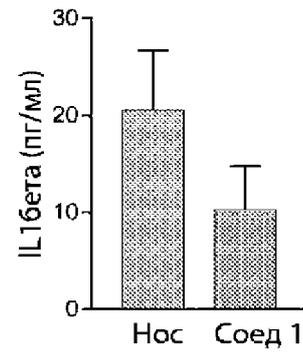
Фиг. 16А



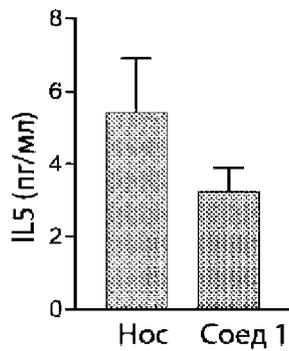
Фиг. 16В



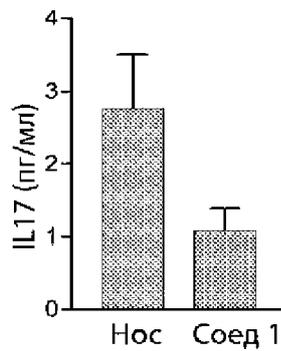
Фиг. 16С



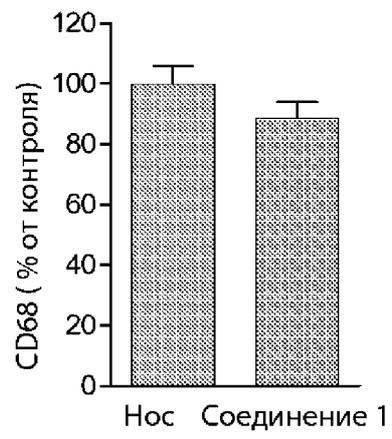
Фиг. 16D



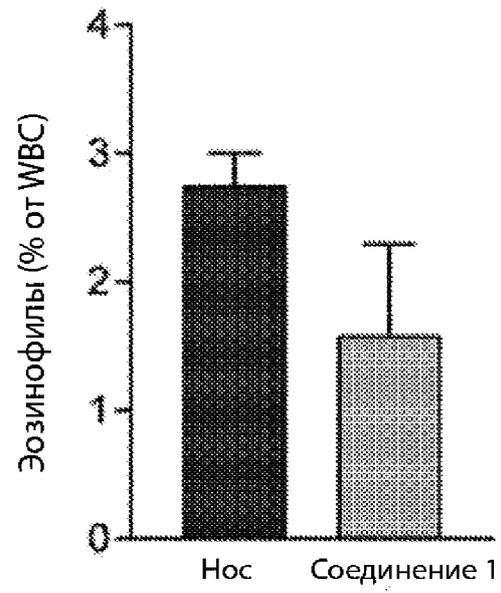
Фиг. 16Е



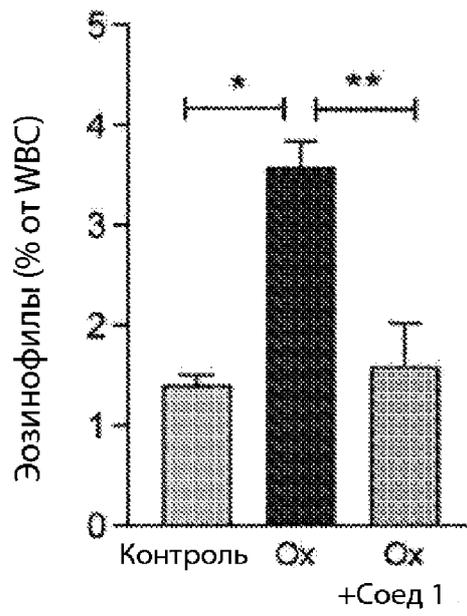
Фиг. 17



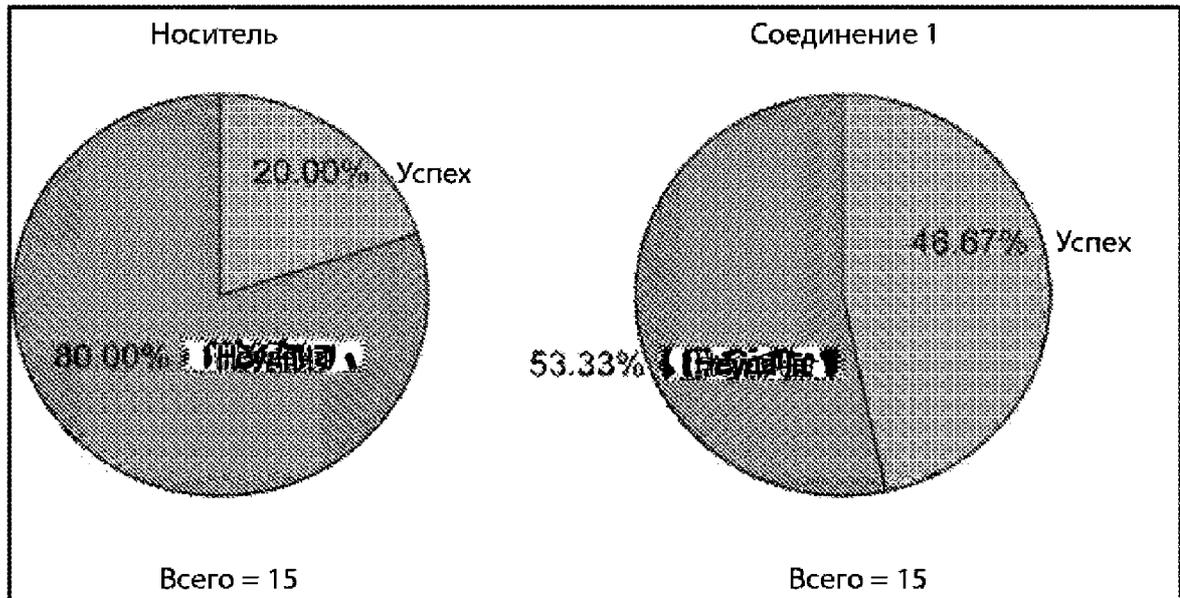
Фиг. 18



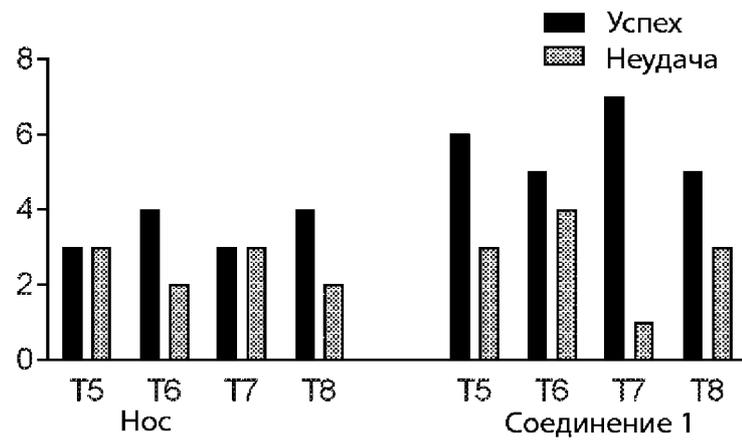
Фиг. 19



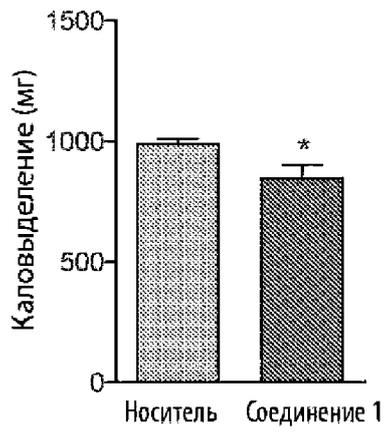
Фиг. 20



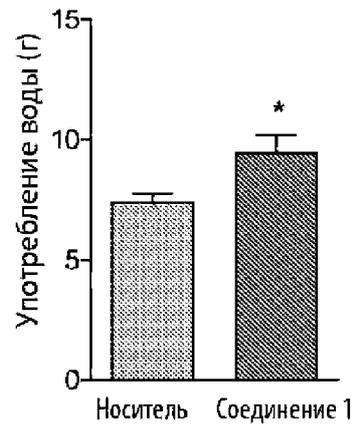
Фиг. 21



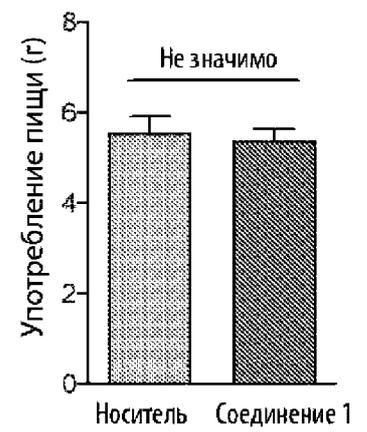
Фиг. 22А



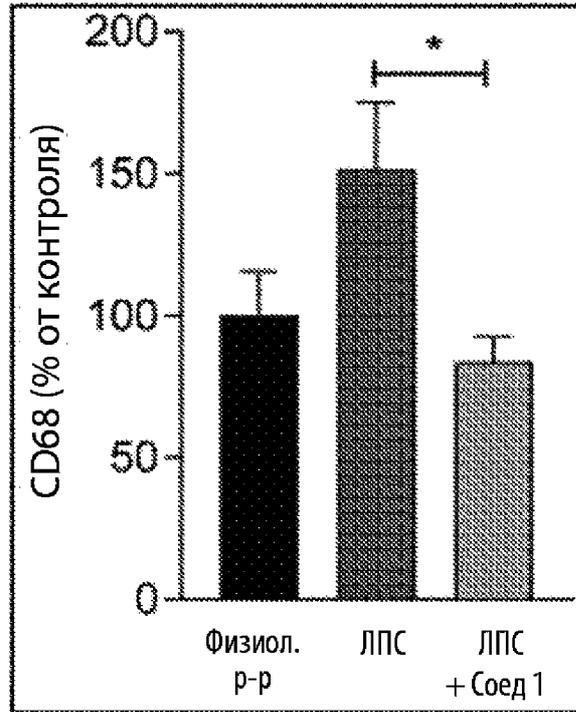
Фиг. 22В



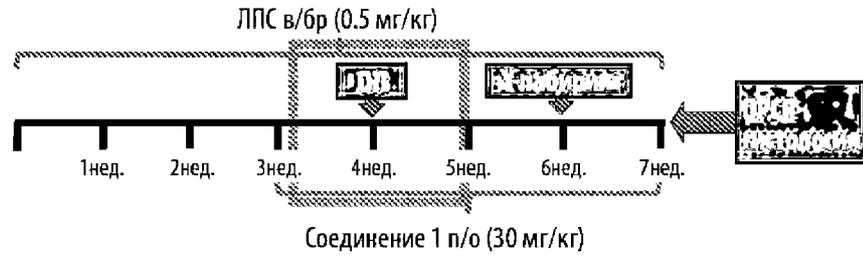
Фиг. 22С



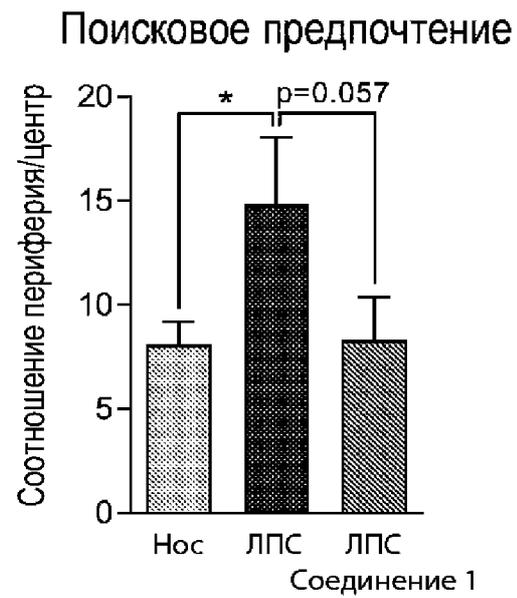
Фиг. 23



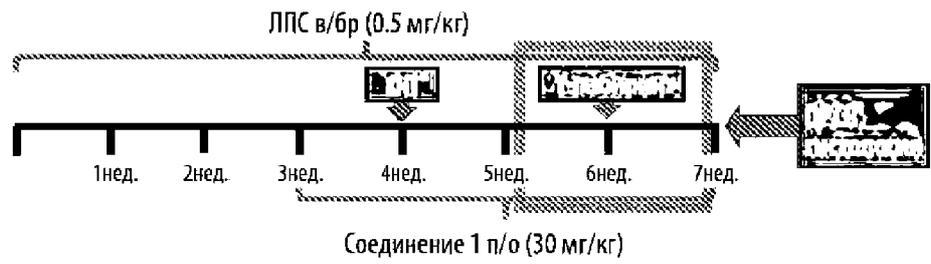
Фиг. 24А



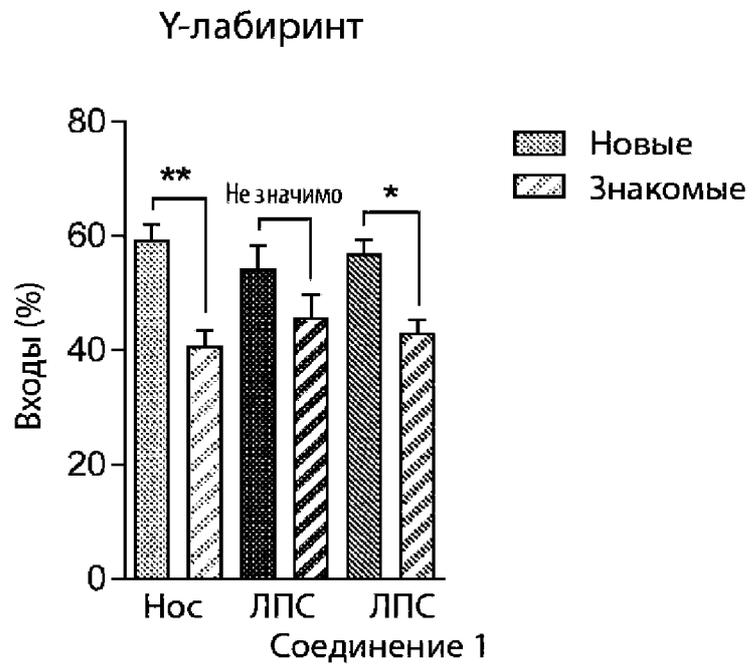
Фиг. 24В



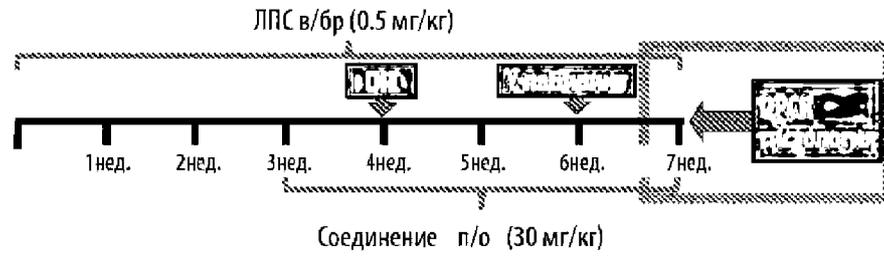
Фиг. 25А



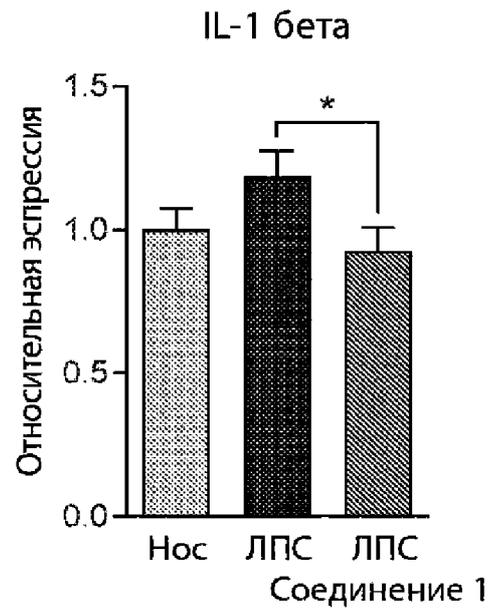
Фиг. 25В



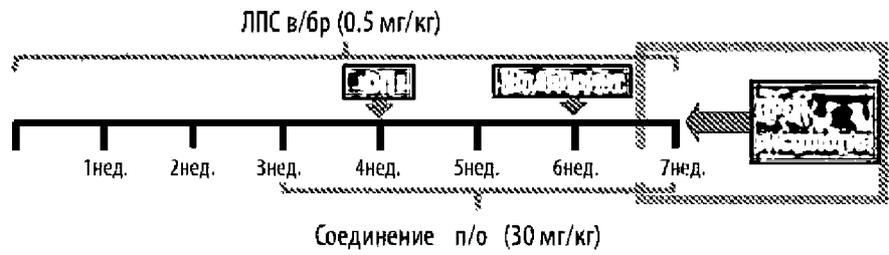
Фиг. 26А



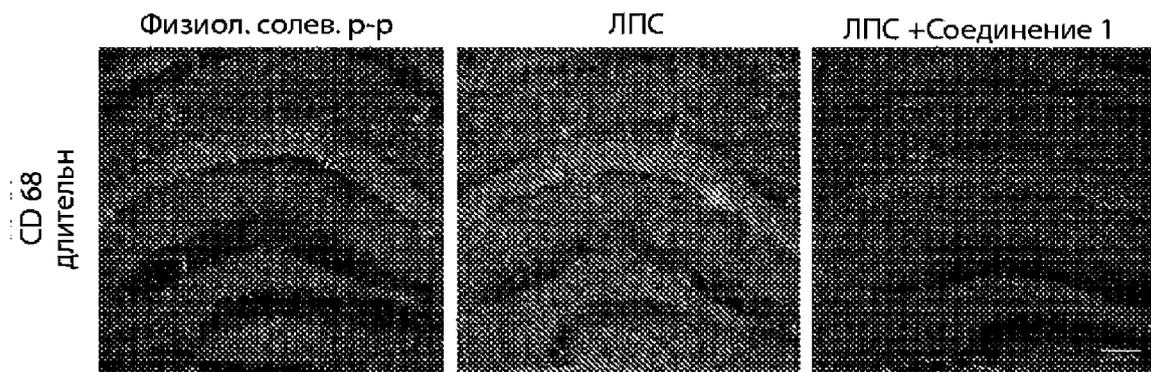
Фиг. 26В



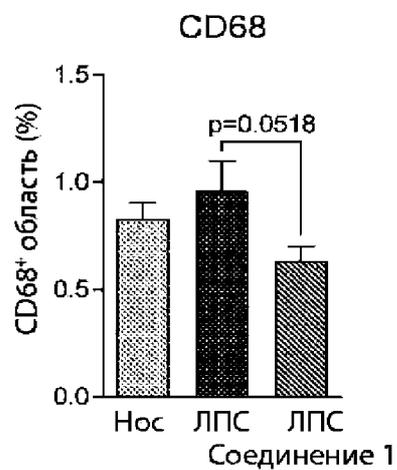
Фиг. 27А



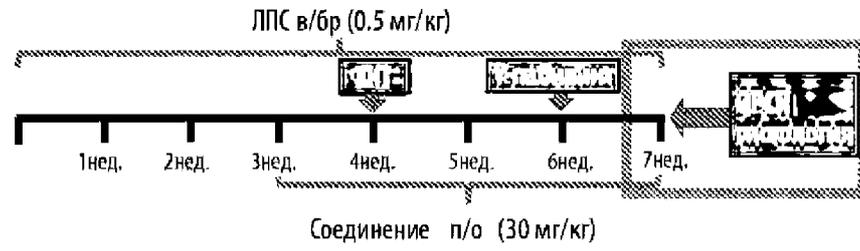
Фиг. 27В



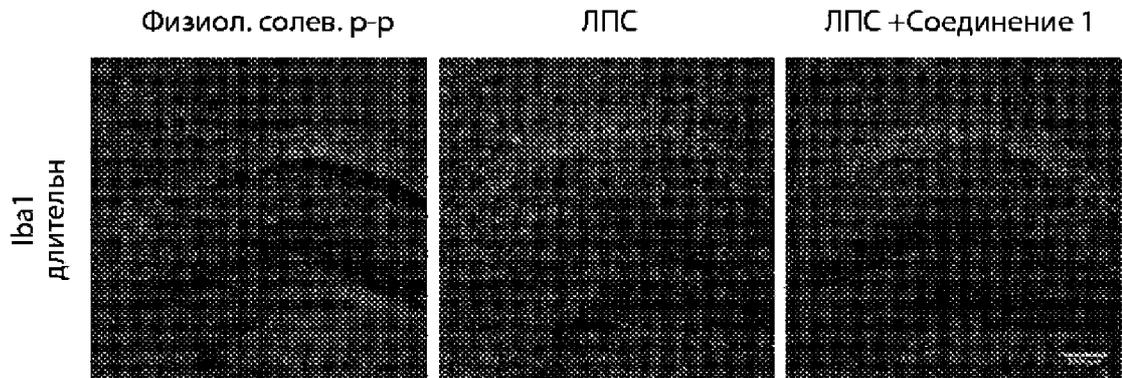
Фиг. 27С



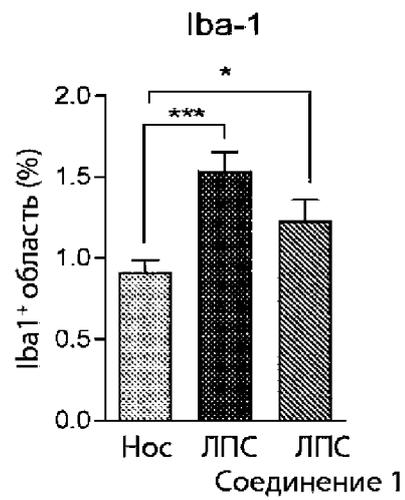
Фиг. 28А



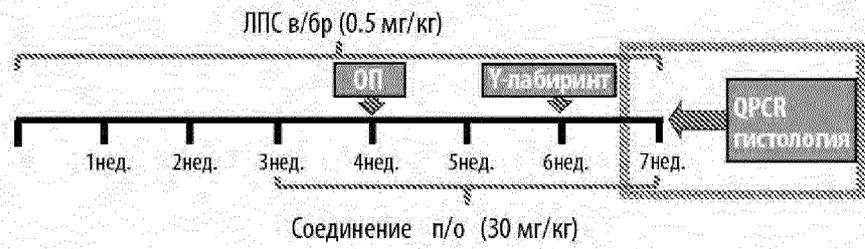
Фиг. 28В



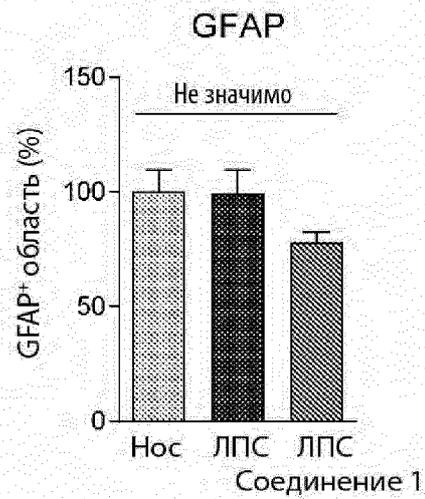
Фиг. 28С



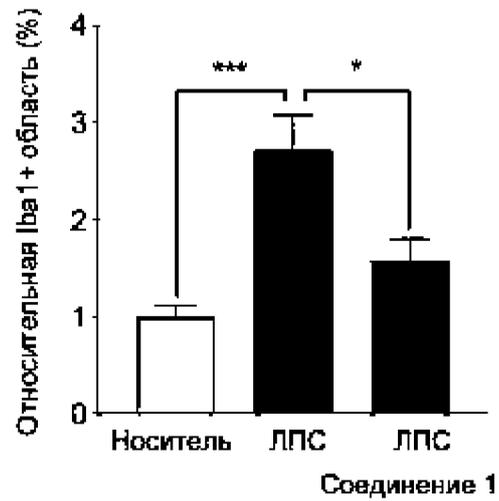
Фиг. 29А



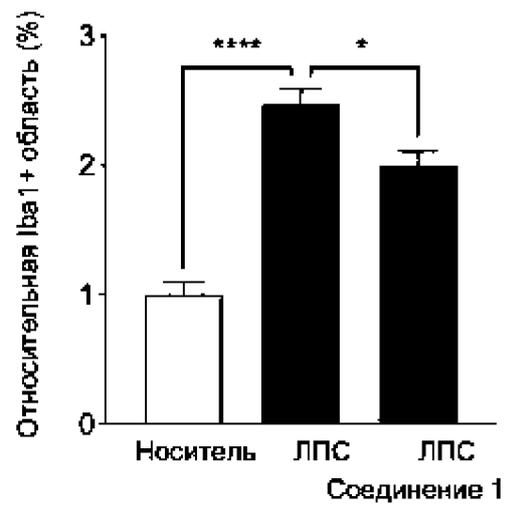
Фиг. 29В



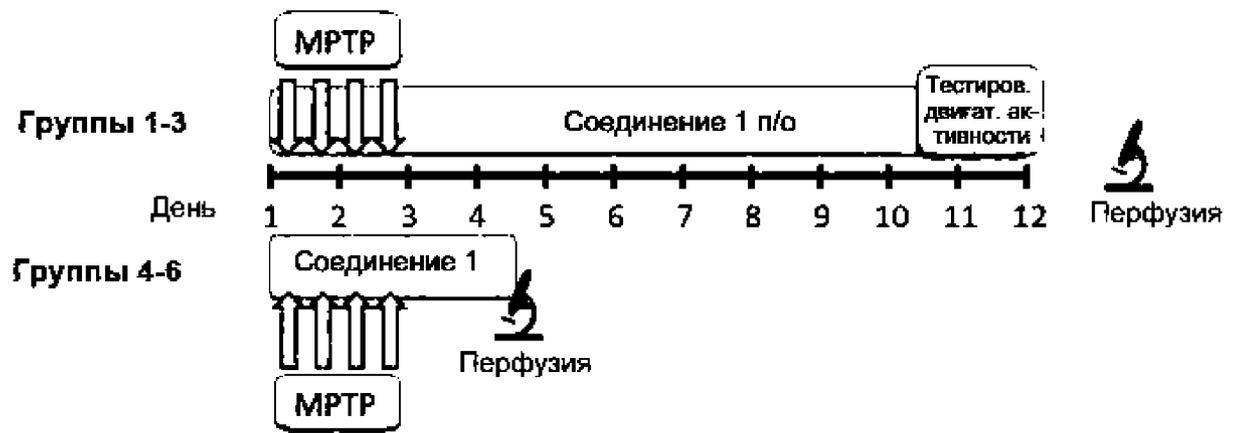
Фиг. 30

Предотвращение в острой ЛПС-модели

Фиг. 31

Восстановление в острой ЛПС-модели

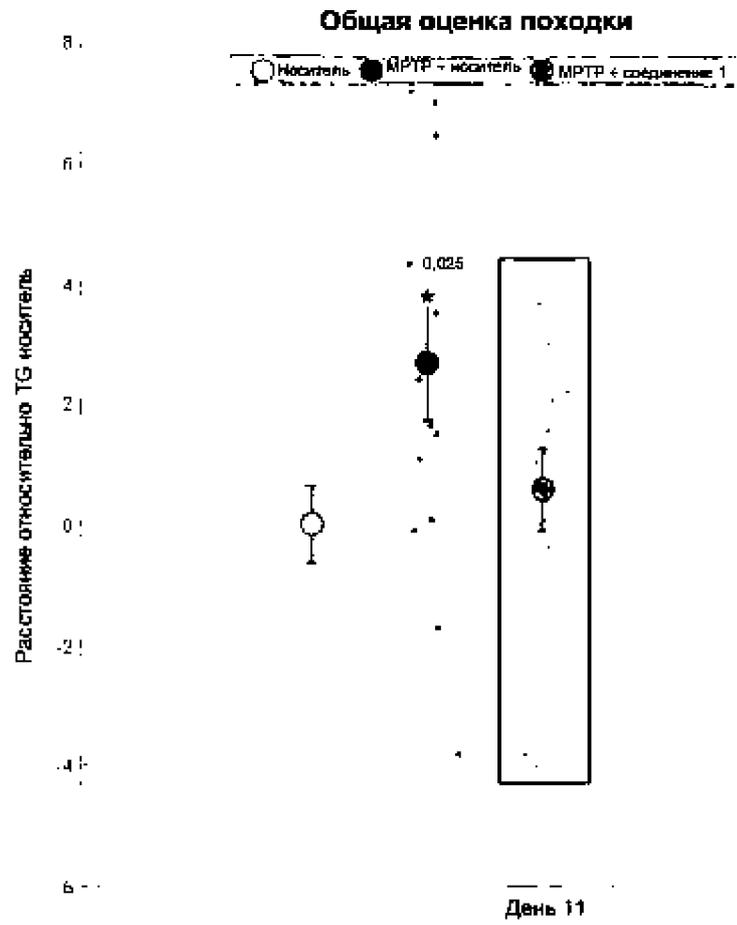
Фиг. 32



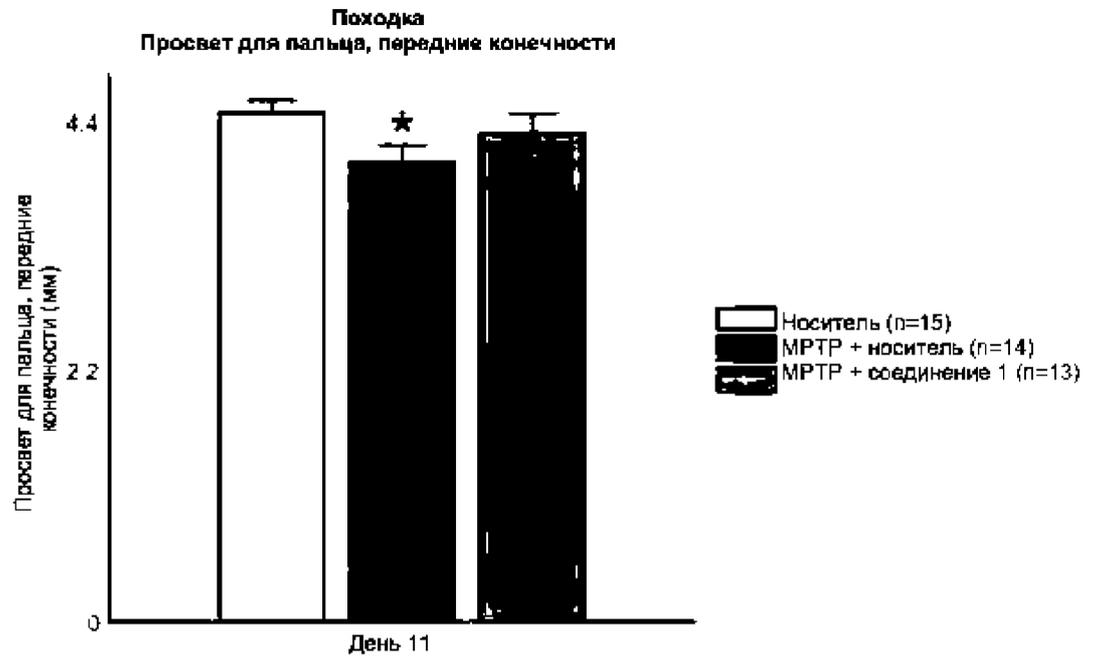
Фиг. 33А

Сроки	Время шага Время стойки Н Время стойки F Время замаха Н Время замаха F Расстояние шага Скорость шага
ILC	Гомопатеральная координация между конечностями Гомопатерная координация между конечностями Диагональная координация между конечностями Опора на одну точку Н Опора на одну точку F Опора на две точки Н Опора на две точки F Опора на одну точку Опора по диагонали Опора на три точки Опора на четыре точки Взаимосвязь левой/правой конечности Н Взаимосвязь левой/правой конечности F
Замах	Скорость замаха Н Скорость замаха F Рычковая скорость Н Рычковая скорость F Метрика скорости Н Метрика скорости F Средний рыбок Н Средний рыбок F Метрика рыбка Н Метрика рыбка F
Основание хвоста	Основание хвоста мин. Основание хвоста среднее значение Основание хвоста макс. Диапазон для основания хвоста
Кончик хвоста	Кончик хвоста мин. Кончик хвоста среднее значение Кончик хвоста макс. Расстояние до кончика хвоста Расстояние от земли до кончика хвоста Кончик хвоста над бедром Диапазон для кончика хвоста
Углы	Угол бедра макс. Диапазон угла бедра Угол бедра мин. Угол колена макс. Диапазон угла колена Угол колена мин. Угол голеностопного сустава макс. Диапазон угла голеностопного сустава Угол голеностопного сустава мин.
Просвет для пальца	Просвет для пальца Н Просвет для пальца F Ширина шага Н Ширина шага F
Вытягивание/отведение	Вытягивание Н Отведение Н
Бедро Y	Высота гребня подвздошной кости Высота бедра Высота бедра мин. Диапазон высоты бедра Рывок для высоты бедра
Нос	Высота носа Диапазон для носа Вращение головы Диапазон для головы
Траектория	Траектория 25% Н Траектория 50% Н Траектория 75% Н Траектория 25% F Траектория 50% F Траектория 75% F Отрыв пальца Н Отрыв пальца F Длина траектории Вертикальное движение Обратное движение
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ФИГ. 33В



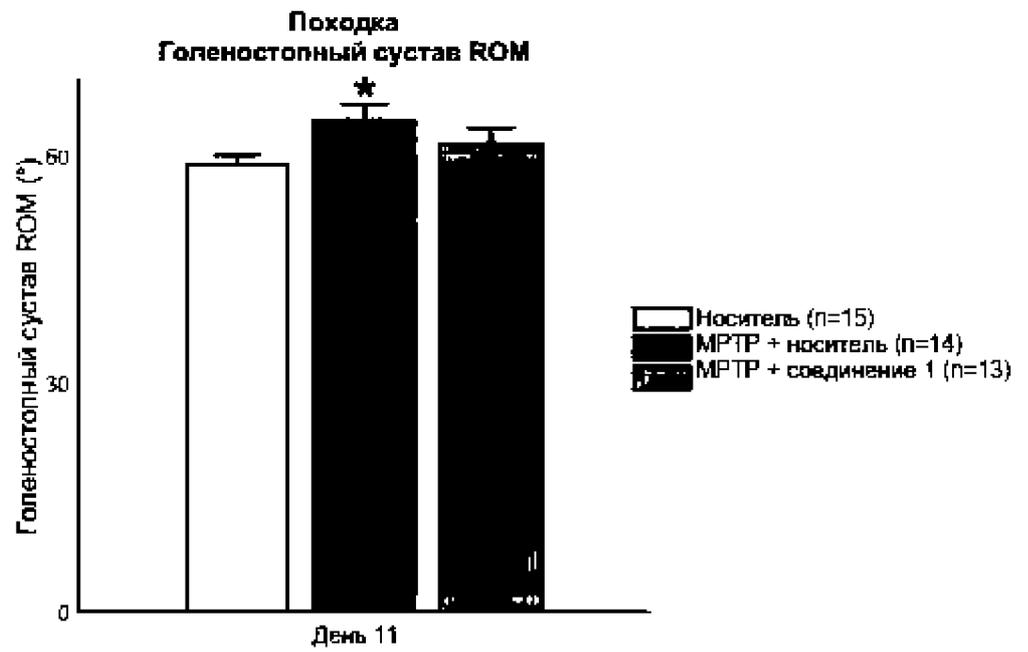
Фиг. 34



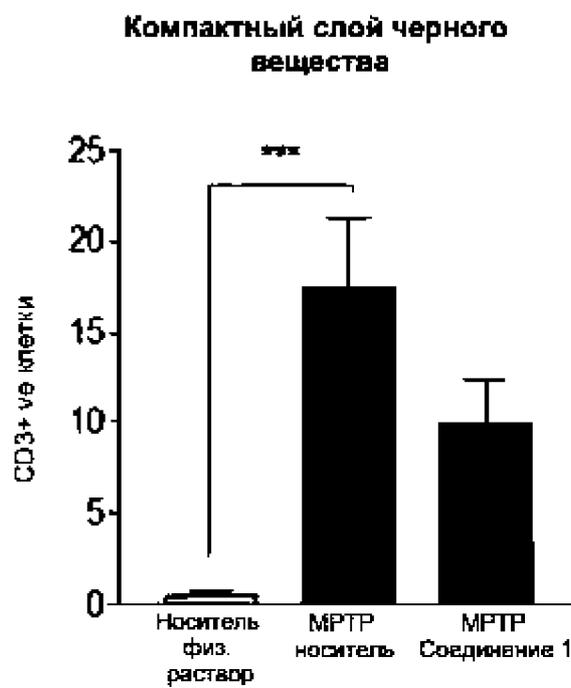
Фиг. 35



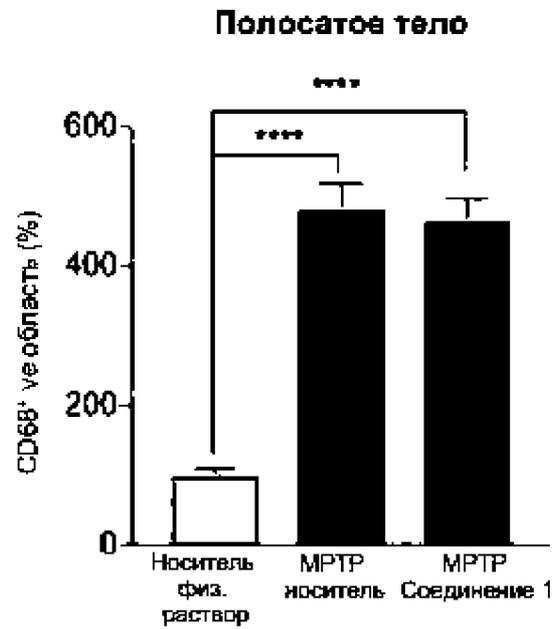
ФИГ. 36



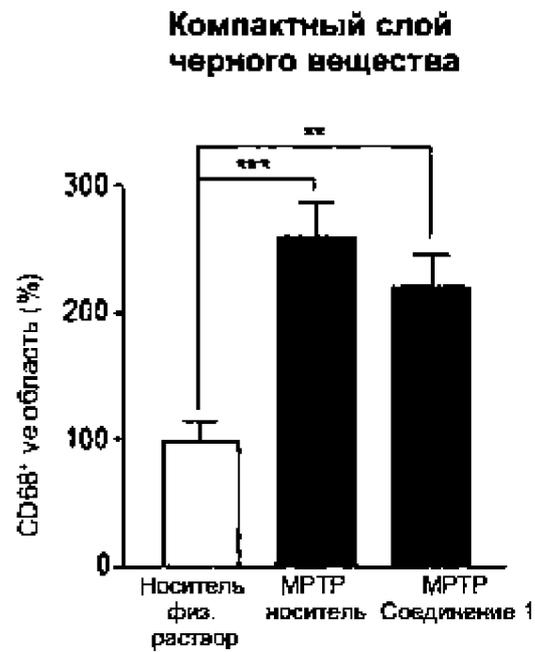
ФИГ. 37



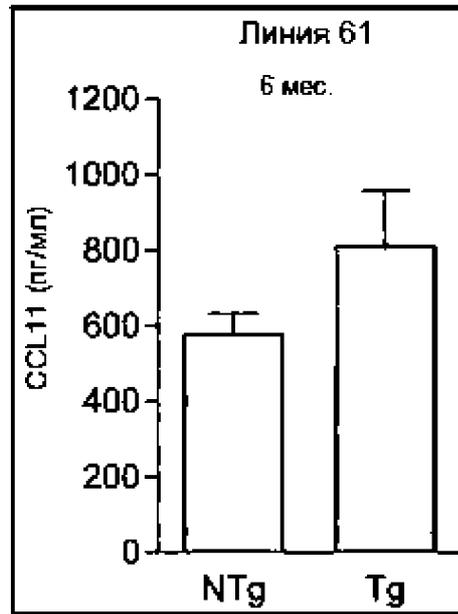
ФИГ. 38А



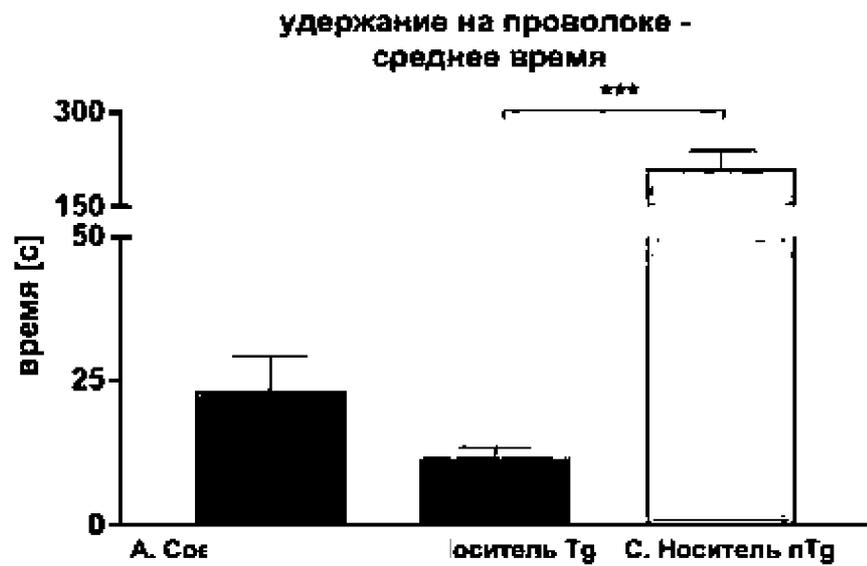
ФИГ. 38В



Фиг. 39



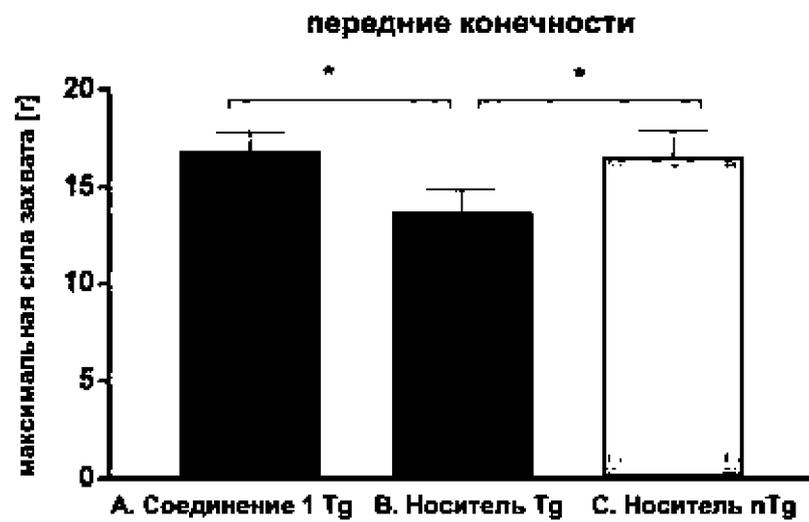
Фиг. 40



критерий Данна *** $p < 0,001$

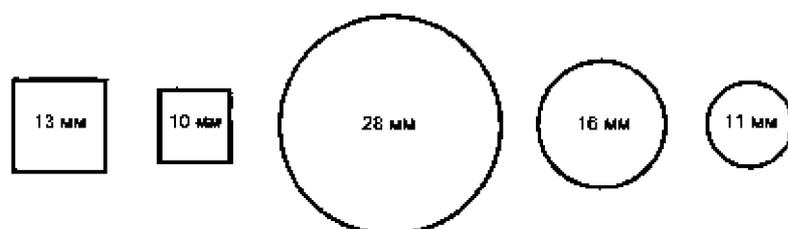
(критерий Манна-Уитни A в сравнении с B * $p < 0,05$)

Фиг. 41

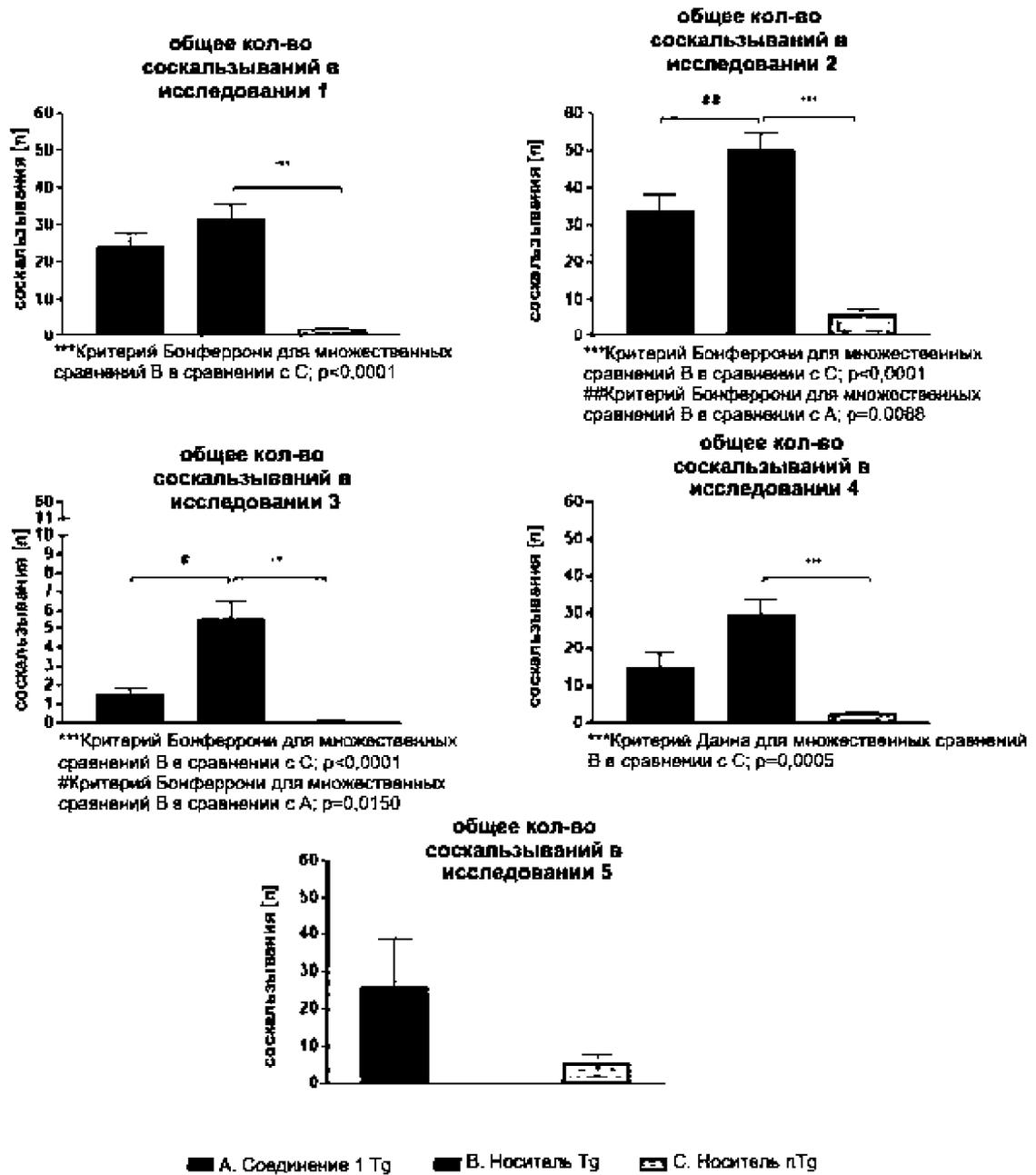


Фиг. 42

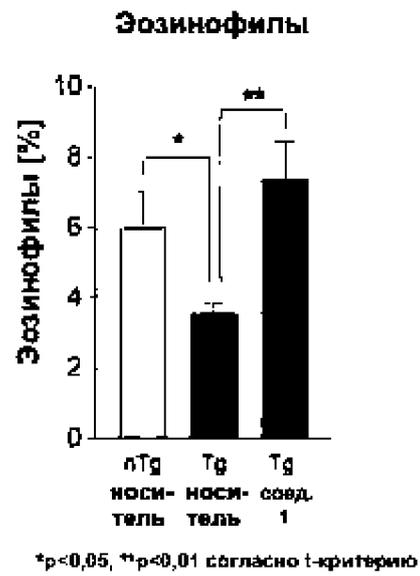
количество значений		A	B	C
Исследование	1	15	14	15
	2	15	14	15
	3	12	10	15
	4	12	4	15
	5	4	0	15



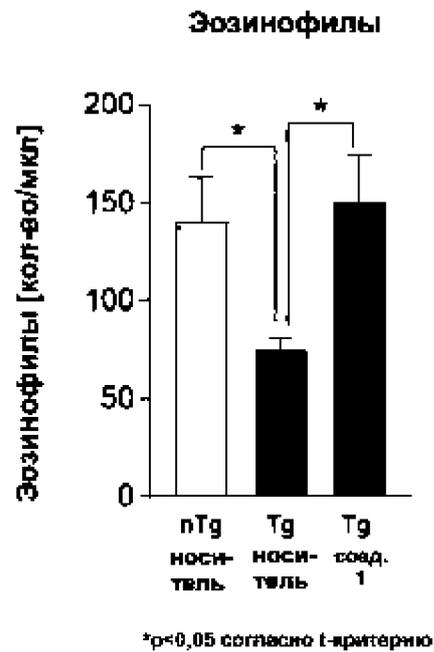
Фиг. 43



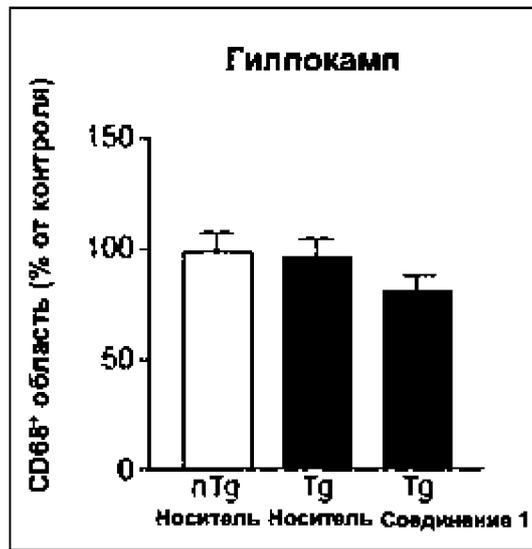
Фиг. 44А



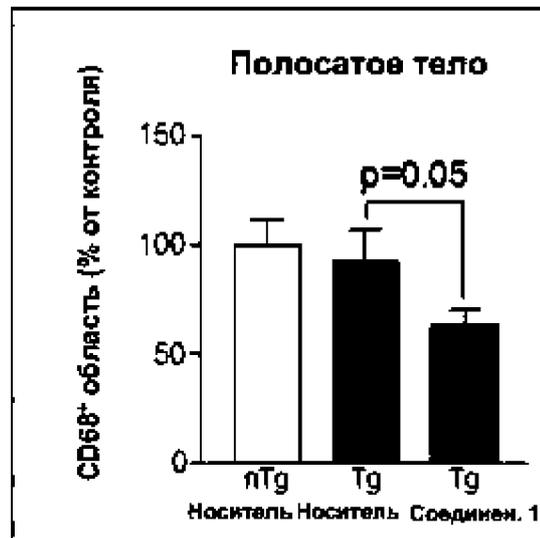
Фиг. 44В



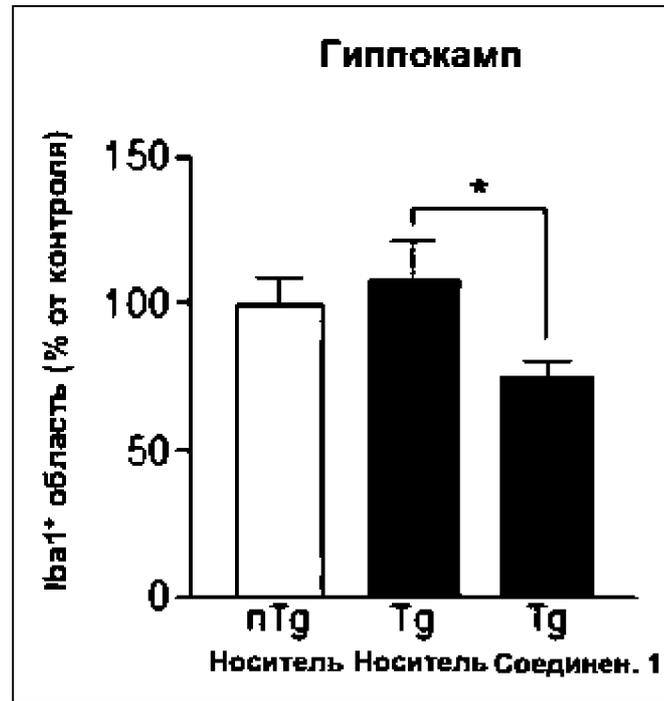
Фиг. 45А



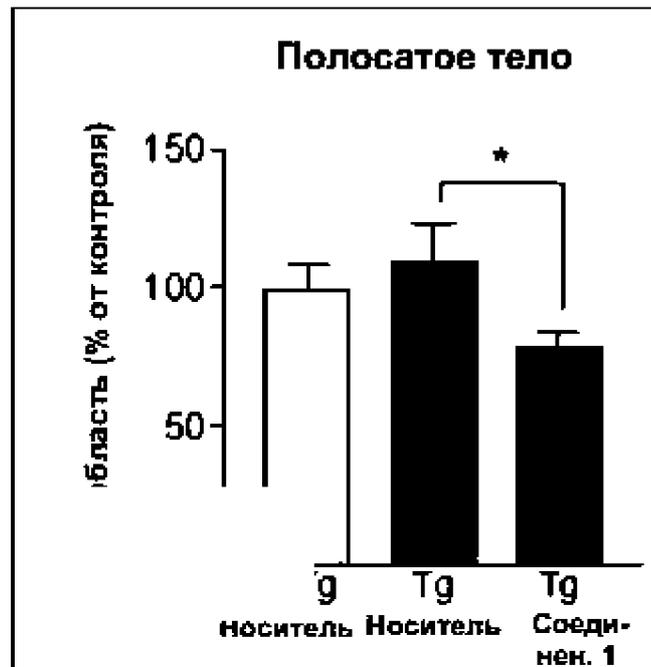
Фиг. 45В



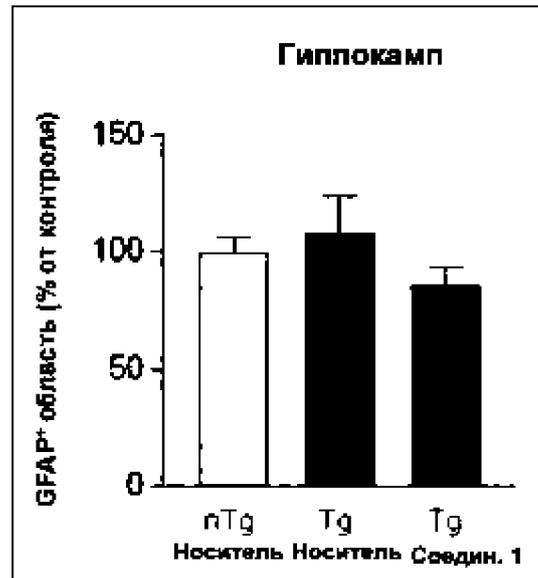
Фиг. 45С



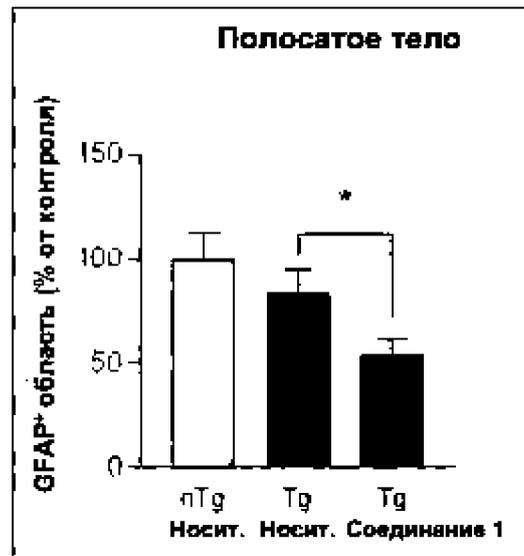
Фиг. 45D



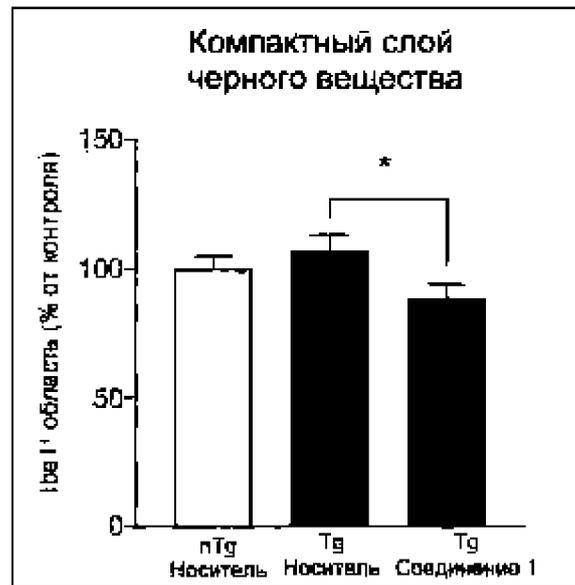
Фиг. 45Е



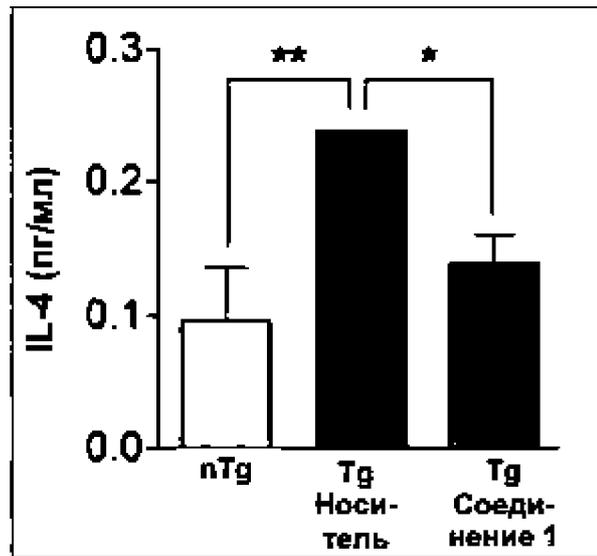
Фиг. 45F



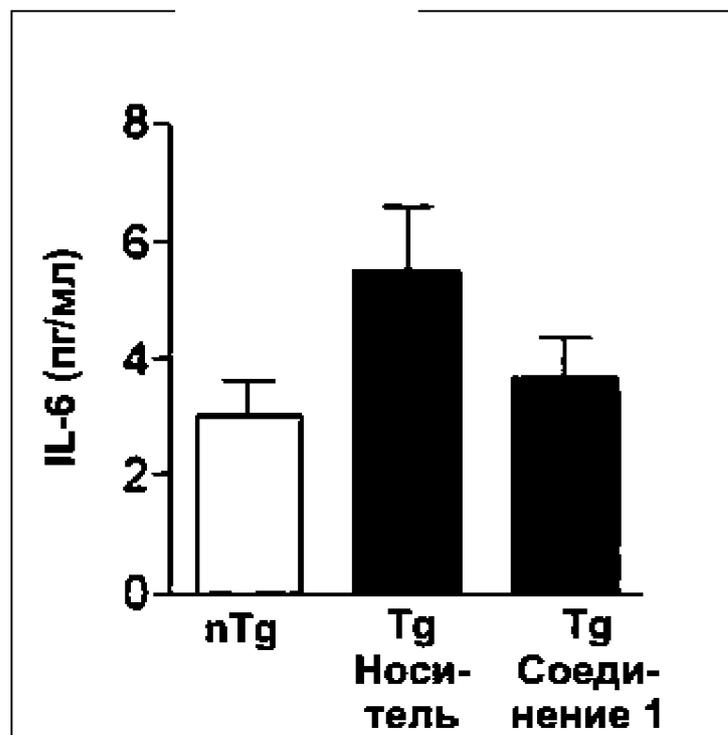
Фиг. 45G



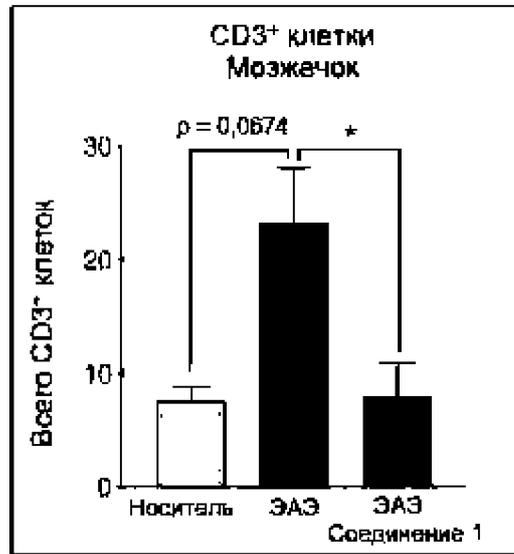
Фиг. 46А



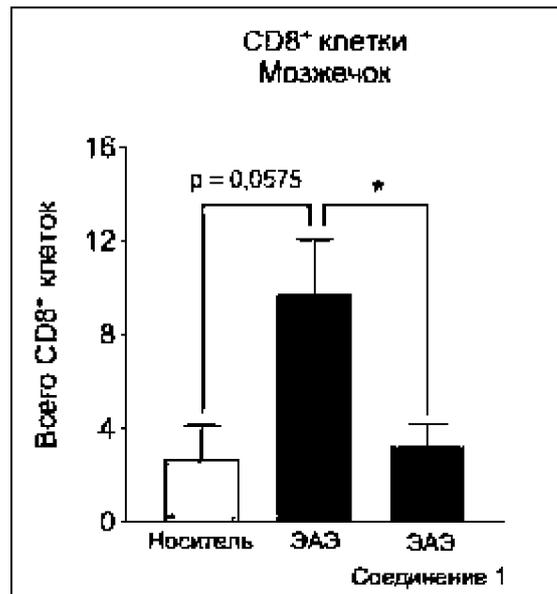
Фиг. 46В



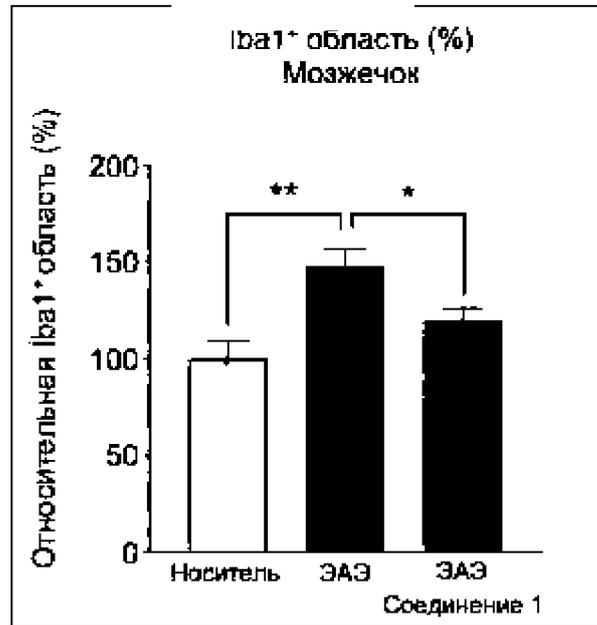
Фиг. 47А



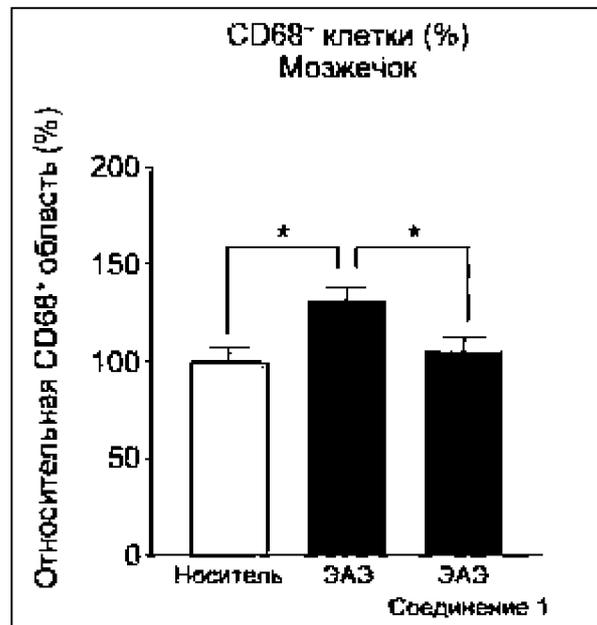
Фиг. 47В



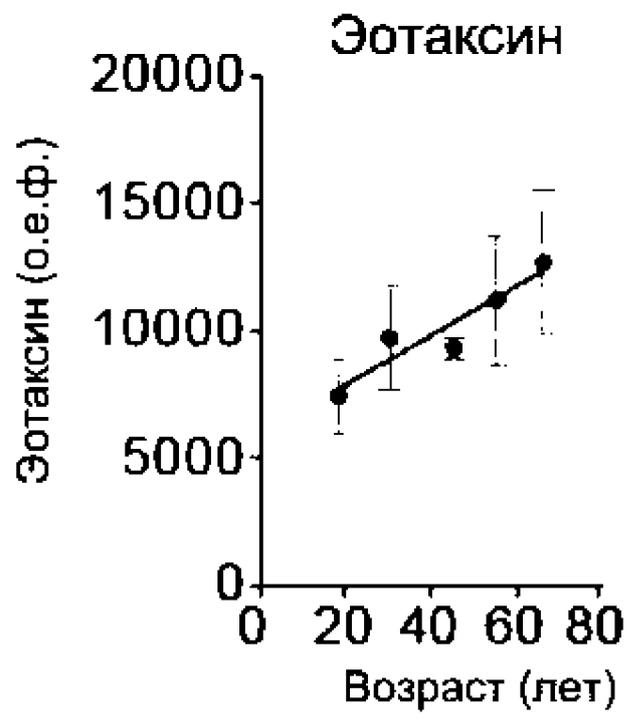
Фиг. 47С



Фиг. 47D



ФИГ. 48



Фиг. 49А и 49В

