

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192710 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.04.03(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО И МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/828,995; 62/879,794; 62/933,632

(32) 2019.04.03; 2019.07.29; 2019.11.11

(33) US

(86) PCT/US2020/026732

(87) WO 2020/206363 2020.10.08

(71) Заявитель:
МИТОКИНИН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Де Руле Дэниел (US), Бартоломеус

Йохан, Джонстон Шон (CA), Чин

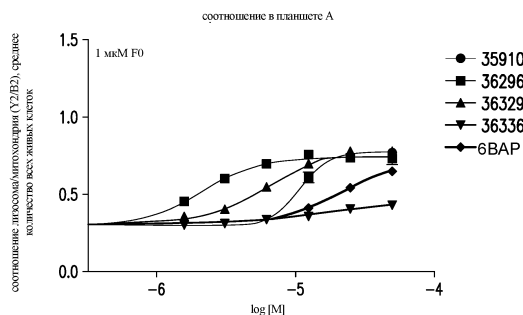
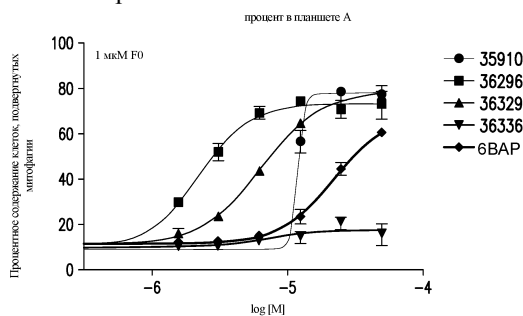
Рэнделл Марсело, Хертц Николас

Томас, Девида Роберт (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к азотсодержащим аналогам гетероарила, способам получения азотсодержащих аналогов и способам лечения нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, включая, но не ограничиваясь этим, нейродегенеративные заболевания, митохондриальные заболевания, фиброз и/или кардиомиопатию с использованием этих аналогов. Предполагается, что реферат может служить поисковым инструментом для поиска в конкретной области техники и не предназначен для ограничения изобретения.



A1

202192710

202192710

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571732EA/061

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО И МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество заявки США № 62/828995, поданной 03 апреля 2019 г., заявки США № 62/879794, поданной 29 июля 2019 г., и заявки США № 62/933632, поданной 11 ноября 2019 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЙ, СПОНСИРУЕМЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫМ ПРАВИТЕЛЬСТВОМ США

Настоящее изобретение создано при государственной поддержке по гранту №1R43NS108851-01, выданному Министерством здравоохранения и социальных служб США. Правительство США имеет определенные права на настоящее изобретение.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Список последовательностей, поданный 03 апреля 2020 г. в виде текстового файла с названием «37930_0004P1_ST25.txt», созданный 31 марта 2020 г. и имеющий размер 15 539 байт, настоящим включен посредством ссылки в соответствии с 37 C.F.R. § 1.52 (e)(5).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поддержание митохондриальной функции необходимо для здоровья и выживания многих типов клеток, включая кардиомиоциты, гепатоциты, почечные клетки и нейроны. Было продемонстрировано, что не соответствующий норме контроль качества митохондрий является важным фактором развития нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек и кардиомиопатии (Schapira, A.H. Mitochondrial disease. Lancet 379, 1825-1834, (2012) and Chen, Y. and Dorn, G. PINK1-Phosphorylated Mitofusin-2 Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria. Science 340, 471-475, (2013)). Митохондриальная киназа 1, индуцированная PTEN (PINK1), играет важную роль в процессах контроля качества митохондрий, отвечая на повреждения на уровне отдельных митохондрий. Путь PINK1 также был связан с индукцией митохондриального биогенеза и, что особенно важно, с уменьшением митохондриально-индуцированного апоптоза. См, например, Narendra, D. P. et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. PLoS Biol 8, e1000298 (2010), Wang, X., (2011). et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. Cell 147, 893-906, (2011), and Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. Cell 144, 689-702, (2011).

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой одно из наиболее распространенных нейродегенеративных нарушений; тем не менее, в настоящее время не одобрены никакие модифицирующие методы лечения болезни. Как экологические, так и генетические факторы приводят к прогрессирующему апоптозу дофаминергических нейронов, снижению уровня дофамина и, в конечном итоге, к БП. Активность киназы PINK1, по-

видимому, опосредует ее нейрозащитную активность. Регуляция митохондриального движения, распределения и клиренса является ключевой частью реакции нейронов на окислительный стресс. Было показано, что нарушения этих регуляторных путей способствует развитию хронического нейродегенеративного заболевания. См. Schapira и Chen, процитированные выше.

Кардиомиопатия относится к заболеванию сердечной мышечной ткани, и, по оценкам, кардиомиопатия составляет 5-10% из 5-6 миллионов пациентов, у которых уже диагностирована сердечная недостаточность в Соединенных Штатах. Основываясь на этиологии и патофизиологии, Всемирная организация здравоохранения создала классификацию типов кардиомиопатии, которая включает дилатационную кардиомиопатию, гипертрофическую кардиомиопатию, рестриктивную кардиомиопатию, аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка и неклассифицированную кардиомиопатию. См, например, Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841. Активность киназы PINK1, по-видимому, опосредует ее кардиозащитную активность. Регуляция митохондриального движения, распределения и клиренса является частью реакции на окислительный стресс кардиомиоцитов. Было показано, что нарушения этих регуляторных путей способствует развитию кардиомиопатии. См. Schapira и Chen, процитированные выше.

Нервные патологии часто возникают из-за дисфункциональных митохондрий, и синдром Лея (LS) является распространенным клиническим фенотипом. LS, или подострая некротическая энцефаломиопатия, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное нарушение, поражающее 1 из 40 000 живорожденных детей. LS считается наиболее распространенным митохондриальным заболеванием у младенцев, и у большинства пациентов симптомы проявляются в возрасте до 1 месяца. См, например, Wang, X., (2011) et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility *Cell* 147, 893-906, (2011) and Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841. Недавно также поступили сообщения о нескольких случаях возникновения LS у взрослых. См, например, Longo, D, et al. *Harrison's Internal Medicine*. 18th ed. (online), Ch. 238 (2011), Petit, A. et al. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. *J Biol Chem* 280, 34025-34032 (2005), Koh, H. & Chung, J. PINK1 as a molecular checkpoint in the maintenance of mitochondrial function and integrity, *Mol Cells* 34, 7-13, (2012), Martins-Branco, D. et al. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? *Exp Neurol* 238, 89-99, (2012), and Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 6, 871-878, (2010). *In vivo* imaging techniques such as MRI reveal bilateral hyperintense lesions in the basal ganglia, thalamus, substantia nigra, brainstem, cerebellar white matter и cortex, cerebral white matter, или spinal cord of LS patients. См., например, Longo, как процитировано выше,

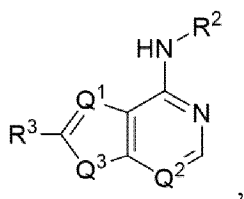
и Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144, 689-702, (2011), Henchcliffe, C. & Beal, M. F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 600-609 (2008), Pridgeon, J. W., Olzmann, J. A., Chin, L. S. & Li, L. PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 5, e172 (2007), and Haque, M. E. et al. Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1716-1721 (2008). The lesions usually correlate with gliosis, demyelination, capillary proliferation, and/or necrosis See Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 6, 871-878, (2010) and Gautier, C. A., Kitada, T. & Shen, J. Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 11364-11369 (2008). Поведенческие симптомы пациентов с LS могут включать (с широким разнообразием клинических проявлений) задержку развития, гипотонию, атаксию, спастичность, дистонию, слабость, атрофию зрительного нерва, дефекты движения глаз или век, нарушение слуха, нарушения дыхания, дизартрию, затруднения глотания, нарушение нормального развития и проблемы с желудочно-кишечным трактом. См., например, Wang и Richardson, процитированные выше, и Samaranch, L. et al. PINK1-linked Parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain* 133, 1128-1142, (2010) and Merrick, K. A. et al. Switching Cdk2 on or off with small molecules to reveal requirements in human cell proliferation. *Mol Cell* 42, 624-636, (2011). Причина смерти в большинстве случаев LS неясна, а отсутствие генетической модели для изучения прогрессирования заболевания и причины смерти препятствует разработке адекватного лечения. Прогноз для LS (и большинства заболеваний, вызванных дисфункцией митохондрий) очень плохой; лекарство отсутствует, и лечение часто оказывается неэффективным.

Несмотря на широкое распространение нарушений, связанных с путем PINK1, соединения, способные избирательно воздействовать на этот путь и, таким образом, лечить нарушения, связанные с этим путем, остаются ненадежными.

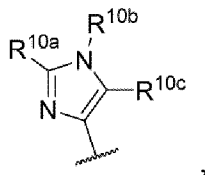
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с целью (целями) изобретения, как воплощено и широко описано в данном документе, изобретение в некоторых вариантах осуществления относится к замещенным N-содержащим гетероарильным соединениям, полезным при лечении нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, таких как, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и/или кардиомиопатия.

Таким образом, в данном документе предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

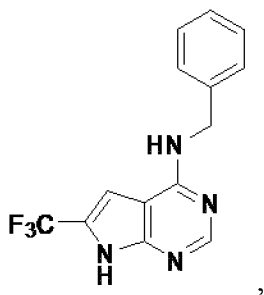


где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



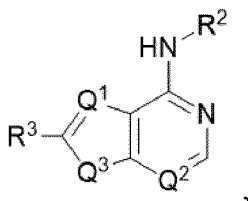
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cy^1 , то Cy^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, и при условии, что, если R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 , один или оба из R^{11a} и R^{11b} , если присутствуют, представляют собой водород, и Cy^1 представляет собой 6-членный арил или фуранил, то Q^1 представляет собой CH и R^3 не представляет собой C1-C6 галогеналкил, или их фармацевтически приемлемая соль.

Также предусмотрено соединение, имеющее структуру:



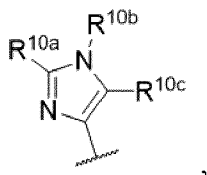
или его фармацевтически приемлемая соль.

Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



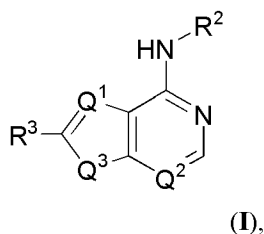
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный

циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, CF₃, CCl₃, CBr₃; или где Q¹ представляет собой CR¹ и R³ представляет собой водород; R¹ представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a}, R^{10b} и R^{10c}, если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q² представляет собой CH или N; где Q³ представляет собой CH₂ или NH; где R² представляет собой C1-C6 алкил, -CR^{11a}R^{11b}Cy¹ или Cy¹; где каждый из R^{11a} и R^{11b}, если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксилалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy¹, если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксилалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R¹ представляет собой C1-C6 галогеналкил и R² представляет собой Cy¹, то Cy¹ не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или их фармацевтически приемлемая соль.

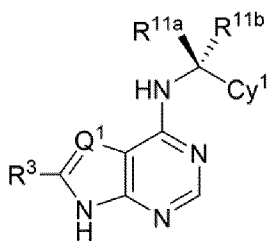
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой I:



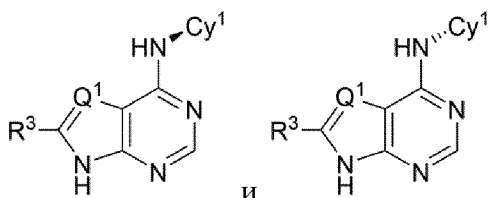
где Q¹ представляет собой N или CH и R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, CF₃, CCl₃, CBr₃; или где Q¹ представляет собой CR¹ и R³ представляет собой водород; где Q² представляет собой CH или N; где Q³ представляет собой CH₂ или NH; R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных C₁-C₆алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a, и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b; R^a, если присутствует, представляет собой H, (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси; в каждом случае R^b, если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-

C₄)алкокси; R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c, и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d; в каждом случае R^c, если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; и R³ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или их фармацевтически приемлемые соли. Эти соединения полезны при лечении состояний, связанных с активностью киназы PINK1. Такие состояния включают, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и кардиомиопатию.

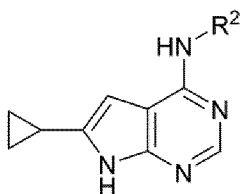
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



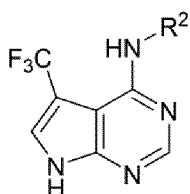
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой, выбранной из:



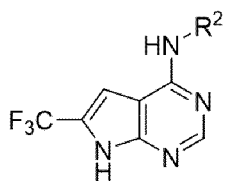
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



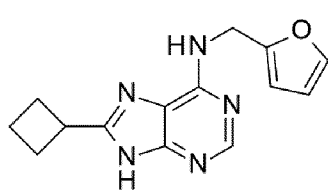
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



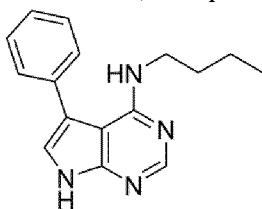
Также предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



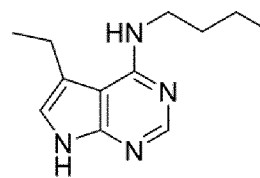
Также предусмотрены соединения, выбранные из:



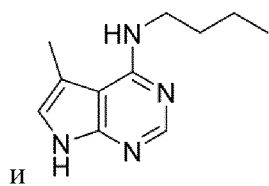
,



,



,

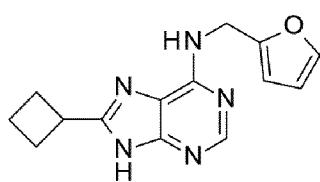


и

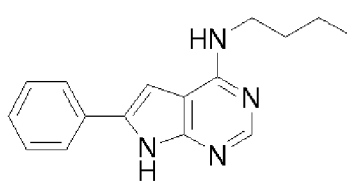
,

или их фармацевтически приемлемая соль.

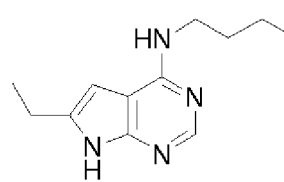
Также предусмотрены соединения, выбранные из:



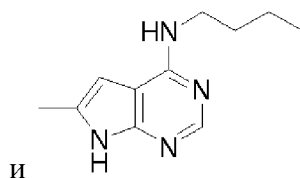
,



,



,

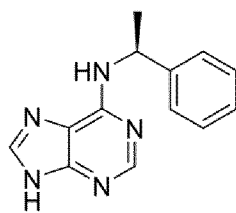


и

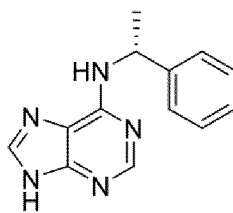
,

или их фармацевтически приемлемая соль.

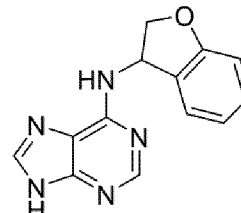
Также предусмотрены соединения, выбранные из:



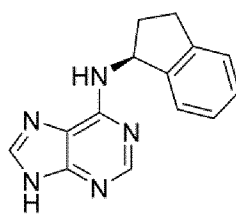
,



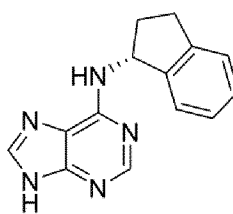
,



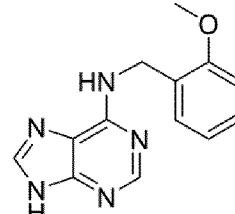
,



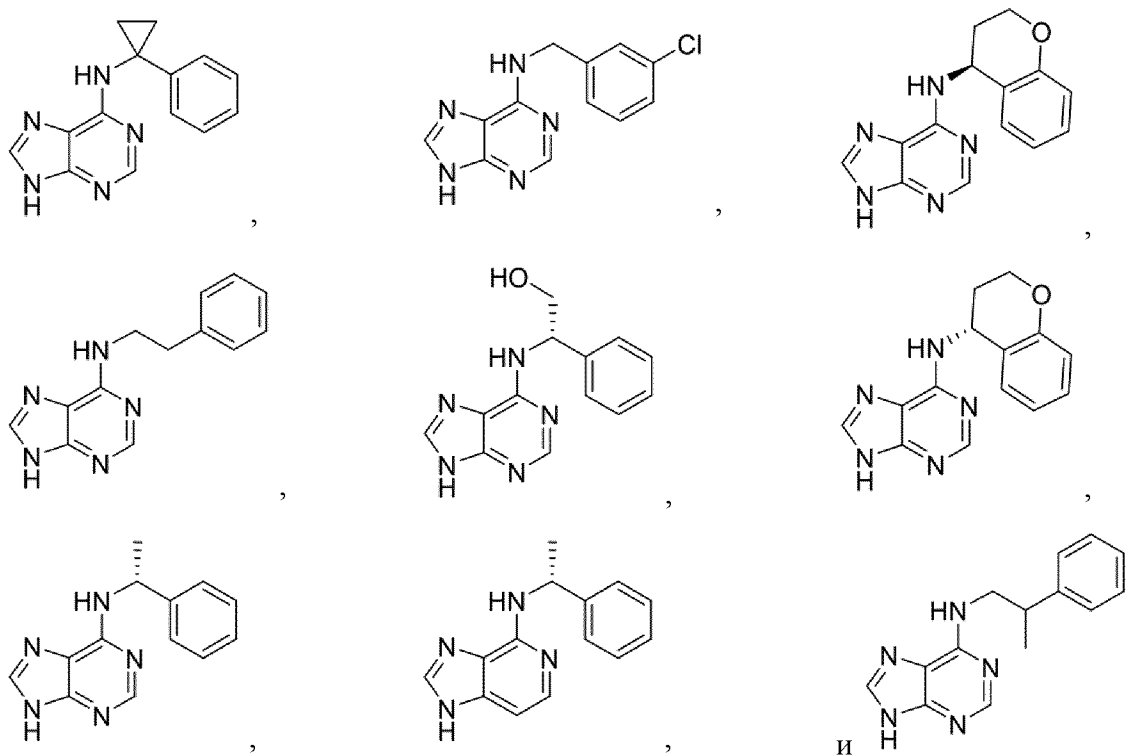
,



,



,



или их фармацевтически приемлемая соль.

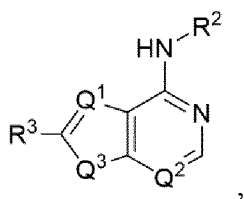
Без ограничения теорией, преимущество описанных в данном документе соединений состоит в том, что они обладают улучшенной эффективностью и пониженной токсичностью. Например, описанные соединения могут проявлять митофагию более 80% при токсичности менее 5%. См., *например*, таблицу 2, соединение № 12 и таблицу 3, соединение № 23.

Также предусмотрены способы получения раскрытого соединения.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

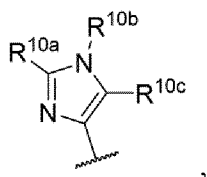
Также предусмотрены способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения.

Также предусмотрены способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный

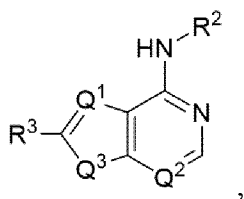
циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



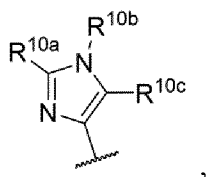
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного раскрытого соединения.

Также раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:

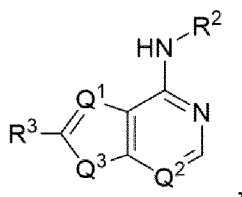


где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и

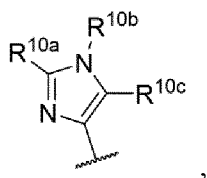
C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предусмотрены способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

Также предусмотрены способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксильного алкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксильного алкил, или структуру, представленную формулой:

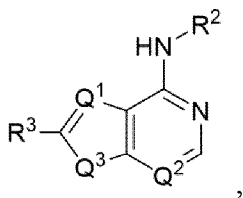


где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4

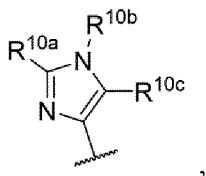
группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

Также предусмотрены наборы, содержащие раскрытое соединение и одно или несколько из: (a) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (c) инструкций для лечения нарушения.

Также предусмотрены наборы, содержащие соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксипалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксипалкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cu}^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксипалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (a) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения,

митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (c) инструкций для лечения нарушения.

Еще другие цели и преимущества настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области техники из следующего подробного описания, в котором показаны и описаны только предпочтительные варианты осуществления, просто в качестве иллюстрации наилучшего способа. Как будет понятно, изобретение допускает другие и различные варианты осуществления, и некоторые его детали допускают модификации в различных очевидных отношениях, без отклонения от изобретения. Соответственно, описание следует рассматривать как иллюстративное по своей природе, а не как ограничивающее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Сопроводительные графические материалы, которые включены в данное описание и составляют его часть, иллюстрируют несколько вариантов осуществления и вместе с описанием служат для объяснения идей изобретения.

На **фиг. 1А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036296, EP-0036329 и EP-0036336 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI.

На **фиг. 2А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036002, EP-0036004 и EP-0036022 в присутствии 1 мкМ FCCP/олигомицина или без токсина (без FO) после обработки H_2O_2 в течение 1 часа. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. EP-0035006 из партии 3 и EP-0035910 из партии 2.

На **фиг. 3А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036032, EP-0036050 и EP-0036061 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. EP-0035910 из партии 2.

На **фиг. 4А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036032, EP-0036050, EP-0036061, EP-0036078, EP-0036079 и EP-0036080 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI EP-0035910 из партии 2.

На **фиг. 5А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0036195, EP-0036194, EP-0036193 и EP-

0035910 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 5,5-6 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. EP-0035910 из партии 2.

На **фиг. 6А-Е** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036202, EP-0036296 и EP-0036297 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. EP-0035910 из партии 2.

На **фиг. 7А-Г** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036404, EP-0036405 и EP-0036406 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Никакие соединения не показали кристаллизации при 50 мкМ или образования аномальных круглых клеток.

На **фиг. 8А-Д** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036411, EP-0036413 и EP-0036414 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Никакие соединения не показали кристаллизации при 50 мкМ или образования аномальных круглых клеток.

На **фиг. 9А-Ф** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036422, EP-0036425, EP-0036426, EP-0036428 и EP-0036437 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6,5-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Соединения не демонстрировали кристаллизацию при 50 мкМ.

На **фиг. 10А-Г** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036438, EP-0036439, EP-0036451 и EP-0036453 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6,5-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Соединения не демонстрировали кристаллизацию при 50 мкМ.

На **фиг. 11А** и **фиг. 11В** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036422, EP-0036425, EP-0036426, EP-0036428, EP-0036437, EP-0036438, EP-0036439, EP-0036451 и EP-0036453 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6,5-7 часов. Обработку с помощью H_2O_2 проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Соединения не демонстрировали кристаллизацию при 50 мкМ.

На **фиг. 12А-Н** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие

эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035910, EP-0036463, EP-0036468, EP-0036477 и EP-0035764 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6,5-7 часов. Обработку с помощью H₂O₂ проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI. Никакие соединения не показали кристаллизации при 50 мкМ или образования аномальных круглых клеток.

На **фиг. 13А-Н** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035985, EP-0036837, EP-0036847 и EP-0036848 в отсутствие токсина (без FO) или после обработки 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов. Обработку с помощью H₂O₂ проводили в качестве контроля гибели клеток, как определено с помощью окрашивания DAPI.

На **фиг. 14А** и **фиг. 14В** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие результаты анализов киназы PINK1 *in vitro*. Обработка клеток EP-0035985 (наряду с другими типичными соединениями) в присутствии 0,5 мкМ FO увеличивает сигнал pS65 Ub.

На **фиг. 15** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие активность иллюстративных соединений в анализе LPS.

На **фиг. 16** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие активность иллюстративных соединений в анализе dOTC. В этой клеточной линии обработка доксициклином (DOX) индуцирует экспрессию dOTC, белка, который образует нерастворимые белковые агрегаты в митохондриальном матриксе и активирует путь PINK1/паркин без сильных деполяризующих агентов, таких как CCCP/FCCP. Иллюстративные соединения, такие как EP-0035985, способны уменьшать накопленные белки dOTC. Как будет понятно специалисту в данной области, анализ dOTC представляет собой тип анализа митохондриальных агрегатов, и, как таковой, этот анализ имеет значение для методов индуцирования митохондриального клиренса и для лечения нарушений, связанных с агрегацией митохондриальных белков (*например*, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз и т. д.).

На **фиг. 17А** и **фиг. 17** показаны иллюстративные данные, демонстрирующие увеличение фосфорилирования субстрата PINK1 *in vitro*, наблюдаемое при добавлении EP-0035985. В частности, на **фиг. 17А** показано, что добавление соединения вызывает значительное увеличение pS65 Ub в клетках PINK1^{wt}, но не в клеточных линиях PINK1^{ko}. На **фиг. 17В** показано, что иммуноблоттинг-анализ pS65 Ub подтверждает результаты ИФА.

На **фиг. 18** показаны иллюстративные данные, демонстрирующие, что добавление EP-0035985 увеличивает скорость рекрутирования паркина в клетках PINK1^{wt}, а не в клетках PINK1^{ko}, как определено с помощью визуализации живых клеток.

На **фиг. 19** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что добавление EP-0035985 увеличивает митофагию, измеренную с помощью FACS mKeima в клеточных линиях PINK1^{wt}, но не PINK1^{ko}.

На **фиг. 20А** и **фиг. 20В** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что добавление EP-0035985 снижает агрегаты дельта-ОТС из митохондрий, которые индуцируются добавлением доксициклина.

FIG. 21 представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что добавление EP-0035985 значительно снижает α -синуклеин pS129 из нейронов, полученных из iPSC человека.

На **фиг. 22А-С** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что добавление EP-0035985 *in vitro* снижает патологический синуклеин. В частности, на **фиг. 22А** и **фиг. 22В** показано, что добавление соединения снижает патологическое увеличение синуклеина фосфосерина 129 (pS129), вызванное добавлением PFF с EC₅₀ 981 нМ. На **фиг. 22С** показано, что EP-0035985 не снижает синуклеин pS129 в клеточных линиях PINK1^{ko}.

На **фиг. 23** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие *in vivo* фармакокинетические свойства EP-0035985.

На **фиг. 24** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что EP-0035985 демонстрирует хорошую свободную фракцию в головном мозге, как определено с помощью микродиализа.

На **фиг. 25** показаны иллюстративные изображения, демонстрирующие место инъекции (ипсилатеральное полосатое тело, контралатеральное полосатое тело и вентральные срезы среднего мозга) на виде сбоку (изображения слева) и в разрезе (изображения справа).

На **фиг. 26А** и **фиг. 26В** показан иллюстративный биохимический анализ ипсилатерального полосатого тела, показывающий, что пероральное введение EP-0035985 приводит к уменьшению с-концевого усечения α -синуклеина (14 кДа) с использованием модели PFF на мышах. Со ссылкой на **фиг. 26В** столбцы гистограммы (слева направо) представляют собой PBS ипсилатеральное полосатое тело носителя, PFF Veh ипсилатеральное полосатое тело 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 20 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 10 мг/кг ипсилатерального полосатого тела и PFF 5 мг/кг ипсилатерального полосатого тела.

На **фиг. 27А** и **фиг. 27В** показан иллюстративный биохимический анализ ипсилатерального полосатого тела, демонстрирующий, что пероральное введение соединения EP-0035985 приводит к снижению мономера pS129 α -синуклеина с использованием модели PFF мыши α -синуклеина pS129. Со ссылкой на **фиг. 27В** столбцы гистограммы (слева направо) представляют собой PBS ипсилатеральное полосатое тело носителя, PFF Veh ипсилатеральное полосатое тело 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 20 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 10 мг/кг ипсилатерального полосатого тела и PFF 5 мг/кг ипсилатерального полосатого тела.

На **фиг. 28А** и **фиг. 28В** показан иллюстративный биохимический анализ ипсилатерального полосатого тела, показывающий, что пероральное введение EP-0035985 приводит к уменьшению общего мономера α -синуклеина с использованием модели PFF на мышах. Со ссылкой на **фиг. 28В** столбцы гистограммы (слева направо) представляют собой

PBS ипсилатеральное полосатое тело носителя, PFF Veh ипсилатеральное полосатое тело 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 20 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 10 мг/кг ипсилатерального полосатого тела и PFF 5 мг/кг ипсилатерального полосатого тела.

На **фиг. 29А-Г** показан иллюстративный биохимический анализ ипсилатерального полосатого тела, иллюстрирующий, что пероральное введение EP-0035985 приводит к снижению всех проанализированных видов α -синуклеина при максимальной дозе 50 мг/кг. Со ссылкой на **фиг. 29А** (сверху вниз) и **фиг. 29В-Г** (слева направо) столбцы гистограммы представляют собой PBS ипсилатеральное полосатое тела носителя, PFF Veh ипсилатеральное полосатое тела 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 20 мг/кг ипсилатерального полосатого тела, PFF 10 мг/кг ипсилатерального полосатого тела и PFF 5 мг/кг ипсилатерального полосатого тела.

На **фиг. 30А-Г** показан иллюстративный биохимический анализ контралатерального полосатого тела, иллюстрирующий, что пероральное введение EP-0035985 приводит к снижению всех проанализированных видов α -синуклеина при максимальной дозе 50 мг/кг. Со ссылкой на **фиг. 30А** (сверху вниз) и **фиг. 30В-Г** (слева направо) столбцы гистограммы представляют собой PBS контралатеральное полосатое тела носителя, PFF Veh контралатеральное полосатое тела 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг контралатерального полосатого тела, PFF 20 мг/кг контралатерального полосатого тела, PFF 10 мг/кг контралатерального полосатого тела и PFF 5 мг/кг контралатерального полосатого тела.

На **фиг. 31А-Г** показан иллюстративный биохимический анализ вентрального среднего мозга, иллюстрирующий, что пероральное введение EP-0035985 приводит к снижению всех проанализированных видов α -синуклеина при максимальной дозе 50 мг/кг. Со ссылкой на **фиг. 31А** (сверху вниз) и **фиг. 31В-Г** (слева направо) столбцы гистограммы представляют собой PBS вентральный средний мозг носителя, PFF Veh вентральный средний мозг 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг вентрального среднего мозга, PFF 20 мг/кг вентрального среднего мозга, PFF 10 мг/кг вентрального среднего мозга и PFF 5 мг/кг вентрального среднего мозга.

На **фиг. 32А-С** показать иллюстративные изображения, демонстрирующие сравнение EP-0035985 с другими парадигмами лечения. Со ссылкой на **фиг. 32А** (слева направо) столбцы гистограммы представляют PBS вентральный средний мозг носителя, PFF Veh вентральный средний мозг 5 мкг (2,5 мкг/мкл), PFF 50 мг/кг вентрального среднего мозга, PFF 20 мг/кг вентрального среднего мозга, PFF 10 мг/кг вентрального среднего мозга и PFF 5 мг/кг вентрального среднего мозга.

На **фиг. 33А-С** представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что EP-0035985 повышает уровни PINK1. Со ссылкой на **фиг. 33А**, обработка клеток HeLa с помощью 2,8 мкМ EP-0035985 и 0,5, 1,0 или 2,0 мкМ FCCP значительно увеличивает уровни PINK1_{phospho}, как количественно определено электрофорезом в полиакриламидном геле с добавлением 7 мкМ реагента PhosTag. Со ссылкой на **фиг. 33В** показано количественное определение процентного содержания (%) PINK1_{phospho}. Без ограничения

теорией, наблюдается значительное увеличение при 0,5, 1 или 2 мкМ FCCP. Со ссылкой на **фиг. 33С** наблюдается значительное увеличение убиквитина pS65 при 0,5, 1 мкМ FCCP. *** $p < 0,0001$, * $p < 0,05$.

На фиг. 34 представлены иллюстративные данные, демонстрирующие, что пероральное введение EP-0035985 снижает экспрессию маркера митохондриального заболевания GDF15. В частности, i.p. инъекция цисплатина вызывает повреждение митохондрий, что приводит к увеличению маркера митохондриального заболевания GDF15. Пероральное введение EP-0035984 от 20 до 50 мг/кг значительно снижает экспрессию GDF15, как определено количественно с помощью кПЦР. *** $p < 0,0001$, ** $p < 0,01$.

Дополнительные преимущества изобретения будут частично изложены в нижеследующем описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены при практическом применении изобретения. Преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты с помощью элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение можно легче понять с ссылкой на нижеследующее подробное описание изобретения и включенные в него примеры.

Прежде чем соединения, композиции, изделия, системы, устройства и/или способы по изобретению будут раскрыты и описаны, следует понимать, что они не ограничиваются конкретными способами синтеза, если не указано иное, или конкретными реагентами, если не указано иное, как таковые могут, конечно, отличаться. Также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, теперь описаны примеры способом и материалов.

Хотя варианты осуществления настоящего изобретения могут быть описаны и заявлены в конкретном классе патентоспособных объектов изобретения, таком как класс патентоспособных объектов изобретения системы, это сделано только для удобства, и специалист в данной области техники поймет, что каждый вариант осуществления настоящего изобретения может быть описан и заявлен в любом классе патентоспособных объектов изобретения. Если явно не указано иное, никоим образом не предполагается, что любой способ или вариант осуществления, изложенные в данном документе, должны быть истолкованы как требующие, чтобы его этапы выполнялись в определенном порядке. Соответственно, если в формуле изобретения или описании способа конкретно не указывается, что этапы должны быть ограничены определенным порядком, это никоим образом не подразумевает, что порядок понимается в любом отношении. Это справедливо

для любой возможной неявной основы для толкования, включая вопросы логики в отношении расположения этапов или рабочего потока, простого значения, полученного из грамматической структуры или пунктуации, или количества или типов вариантов осуществления, описанных в описании.

В этой заявке даются ссылки на различные публикации. Раскрытия этих публикаций во всей их полноте включены в данную заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, к которой она относится. Раскрытые ссылки также отдельно и конкретно включены в данный документ в качестве ссылки для содержащегося в них материала, который обсуждается в предложении, в котором сделана ссылка. Ничто в данном документе не должно толковаться как признание того, что настоящее изобретение не имеет права датировать такую публикацию более ранней датой в силу предшествующего изобретения. Кроме того, указанные в данном документе даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, что может потребовать независимого подтверждения.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в котором они используются в данном описании, если иное не ограничено в конкретных случаях, отдельно или как часть большей группы.

Как используется в данном документе, формы единственного числа означают «по меньшей мере один» или «один или несколько», если контекст явно не указывает иное. Фраза «и/или», как используется в данном документе в описании и формуле изобретения, должна пониматься как означающая «любой или оба» из элементов, соединенных таким образом, т. е. элементов, которые в некоторых случаях присутствуют вместе и отдельно в остальных случаях. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно обозначенных фразой «и/или», независимо от того, связаны ли они или не связаны с теми элементами, которые конкретно определены, если явно не указано иное. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с неограничивающей формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в различных вариантах осуществления к А без В (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к В без А (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы); и т.п.

Термин «или», как используется в данном документе, должен толковаться как указывающий на исключительные альтернативы (т.е. «один или другой, но не оба»), только если ему предшествуют условия исключительности, «либо», «один из», «только один из» или «ровно один из».

Как используется в данном документе, термины «содержащий» (и любая форма «содержащий», такая как «содержать», «содержит» и «содержащийся»), «имеющий» (и любая форма «имеющий», например «иметь» и «имеет»), «включающий» (и любая форма

«включающий», такая как «включает» и «включают») или «вмещающий» (и любая форма «вмещающий», такая как «вмещает» и «вмещают»), являются инклюзивными или открытыми и действительно не исключают дополнительных, перечисленных элементов или этапов способа.

Как используется в данном документе, термин «около» означает, что числовое значение является приблизительным, и небольшие изменения не могут существенно повлиять на практическое осуществление раскрытых вариантов осуществления. Если используется числовое ограничение, если иное не указано в контексте, «около» означает, что числовое значение может изменяться на $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ и оставаться в пределах объема раскрытых вариантов осуществления.

Используемые в данном документе сокращения имеют свое обычное значение в области химии и биологии. Приведенные в данном документе химические структуры и формулы построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

Ссылки в описании и заключительной формуле изобретения на весовые части конкретного элемента или компонента в композиции обозначают весовые отношения между элементом или компонентом и любыми другими элементами или компонентами в композиции или изделии, для которых выражена весовая часть. Таким образом, в соединении, содержащем 2 части по весу компонента X и 5 частей по весу компонента Y, X и Y присутствуют в весовом соотношении 2:5 и присутствуют в таком соотношении независимо от того, содержатся ли дополнительные компоненты в соединении.

Весовой процент (мас. %) компонента, если явно не указано иное, основан на общем весе состава или композиции, в которую включен компонент.

Как используется в данном документе, термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Как используется в данном документе, термин «диагностированный» означает, что субъект был подвергнут физическому обследованию специалистом, например, врачом, и у него было обнаружено состояние, которое можно диагностировать или лечить с помощью соединений, композиций или способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытых способов у субъекта диагностирована потребность в лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, такого как, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и/или кардиомиопатия, до этапа введения. Как используется в данном документе, фраза «определено, что он нуждается в лечении нарушения» и т.п. относится к выбору субъекта на основании потребности в лечении нарушения. Предполагается, что в некоторых вариантах осуществления идентификация может быть выполнена человеком, отличным от человека, ставящего диагноз. Также предполагается, в дополнительных вариантах осуществления, что введение может выполнять тот, кто впоследствии выполнил введение.

Как используется в данном документе, термины «вводимый» и «введение» относятся к любому способу предоставления фармацевтического препарата субъекту. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, пероральное введение, трансдермальное введение, введение путем ингаляции, назальное введение, местное введение, интравагинальное введение, офтальмологическое введение, интрадуральное введение, внутримозговое введение, ректальное введение и парентеральное введение, включая инъекционное, такое как внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение и подкожное введение. Введение может быть непрерывным или периодическим. В разных вариантах осуществления препарат можно вводить терапевтически; то есть вводить для лечения существующего заболевания или состояния. В дополнительных различных вариантах осуществления препарат можно вводить профилактически; то есть вводить для предотвращения заболевания или состояния.

Термин «введение в контакт», как используется в данном документе, относится к объединению раскрытого соединения и клетки, рецептора-мишени или другого биологического объекта таким образом, чтобы соединение могло влиять на активность мишени (*например*, рецептора, клетки и), либо напрямую; *т.е.* взаимодействуя с самой мишенью, либо косвенно; *т.е.* путем взаимодействия с другой молекулой, кофактором, фактором или белком, от которых зависит активность мишени.

Как используется в данном документе, «IC₅₀» предназначен для обозначения концентрации вещества (*например*, соединения или лекарственного средства), которое требуется для 50% ингибирования биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ может относиться к концентрации вещества, которое требуется для 50% ингибирования *in vivo*, как дополнительно определено в другом месте в данном документе.

Как используется в данном документе, «EC₅₀» предназначен для обозначения концентрации вещества (*например*, соединения или лекарственного средства), которая приводит к полумаксимальному ответу (*т.е.* 50% максимального ответа) биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. В некоторых вариантах осуществления EC₅₀ может относиться к концентрации вещества, которая требуется для достижения 50% максимального ответа *in vivo*, как дополнительно определено в другом месте в данном документе.

Соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать пролекарства с гидроксильными функциональными группами или аминогруппами, используя фрагменты алкокси, аминокислот и т.д. в качестве фрагментов, образующих пролекарство. Например, в положении гидроксиметила могут образовываться моно-, ди- или трифосфаты, и снова эти фосфаты могут образовывать пролекарства. Получение таких производных пролекарств обсуждается в различных литературных источниках (примеры: Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO 2000/041531, p. 30). Азотная функция,

преобразованная при получении этих производных, представляет собой один (или несколько) атомов азота соединения согласно изобретению.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые композиции и фармацевтические композиции содержат одно или несколько производных соединений, раскрытых в данном документе. «Производные» описанных в данном документе соединений представляют собой фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, дейтерированные формы, радиоактивно меченные формы, изомеры, сольваты и их комбинации. «Комбинации», упомянутые в этом контексте, относятся к производным, попадающим в по меньшей мере две группы: фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, дейтерированные формы, радиоактивно меченные формы, изомеры и сольваты. Примеры радиоактивно меченых форм включают соединения, меченные тритием, фосфором-32, йодом-129, углеродом-11, фтором-18 и т.п.

Термин «уходящая группа» относится к атому (или группе атомов) со способностью к отбору электронов, который может быть смещен как стабильная разновидность, забирая с собой связывающие электроны. Примеры подходящих уходящих групп включают сложные эфиры сульфоновой кислоты, включая трифлат, мезилат, тозилат, брозилат и галогениды.

Как используется в данном документе, предполагается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком варианте осуществления допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, заместители, описанные ниже. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими одинаковыми или разными для подходящих органических соединений. Для целей этого раскрытия гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители-атомы водорода и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Это раскрытие никоим образом не ограничивается допустимыми заместителями органических соединений. Кроме того, термины «замещение» или «замещенный» включают неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, *например*, соединению, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д. Также предполагается, что в некоторых вариантах осуществления, если явно не указано иное, отдельные заместители могут быть дополнительно необязательно замещены (т.е. дополнительно замещены или не замещены).

При определении различных терминов «A¹», «A²», «A³» и «A⁴» используются в данном документе как общие символы, представляющие различные конкретные заместители. Эти символы могут быть любым заместителем, не ограничиваясь теми, которые раскрыты в данном документе, и когда они определены как определенные

заместители в одном случае, они могут в другом случае быть определены как некоторые другие заместители.

Термины «галогенид» и «галоген», как используется в данном документе, относятся к атому, выбранному из фтора (фтор, -F), хлора (хлор, -Cl), брома (бром, -Br) и йода (йод, -I).

Термин «алкил», как используется в данном документе, относится к одновалентному насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему, если не указано иное, 1-6 атомов углерода. Примеры алкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, н-пентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3- пентил, втор-изопентил, гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан, 2,3-диметилбутан и т.п.

Термин «галогеналкил» включает моно-, поли- и пергалогеналкильные группы, где галогены независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода.

«Алкокси» представляет собой алкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный линкер (-O(алкил)). Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, прокси и бутокси.

«Галогеналкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через атом кислорода, такой как, например, но не ограничиваясь этим, -OCHCF₂ или -OCF₃.

Термин «9-10-членный карбоциклил» означает 9- или 10-членную моноциклическую, бициклическую (например, мостиковое или спиробициклическое кольцо), полициклическую (например, трициклическую) или конденсированную углеводородную кольцевую систему, которая является насыщенной или частично ненасыщенной. Термин «9-10-членный карбоциклил» также включает насыщенные или частично ненасыщенные углеводородные кольца, которые конденсированы с одним или несколькими ароматическими или частично насыщенными углеводородными кольцами (например, дигидроинденил и тетрагидронафталенил). Мостиковые бициклические циклоалкильные группы включают без ограничения бицикло[4.3.1]деканил и т. п. Спиробициклические циклоалкильные группы включают, например, спиро[3.6]деканил, спиро[4.5]деканил, спиро[4.4]нонил и т.п. Конденсированные циклоалкильные кольца включают, например, декагидронафталенил, дигидроинденил, декагидроазуленил, октагидроазуленил, тетрагидронафталенил и т.п. Следует понимать, что при указании необязательные заместители в карбоциклиле (например, в случае необязательно замещенного циклоалкила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором карбоциклильная группа присоединена.

Циклоалкил представляет собой полностью насыщенный карбоцикл и включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

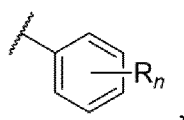
Термин «9-членный конденсированный гетероциклил» означает 9-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное моноциклическое

гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом кислорода и необязательно от двух до четырех дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в данном документе взаимозаменяемо. Гетероциклильное кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Примеры конденсированных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов, содержащих по меньшей мере один атом кислорода, включают без ограничения дигидробензофуранил, дигидрофуropyридинил, октагидробензофуранил и т.п. Если указано, что они являются необязательно замещенными, заместители в гетероциклиле (например, в случае необязательно замещенного гетероциклила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединена гетероциклильная группа.

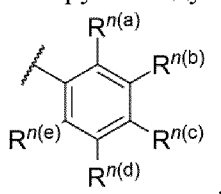
Термин «5- или 6-членный гетероарил» относится к 5- или 6-членному ароматическому радикалу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. Неограничивающие примеры включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.д. Если указано, необязательные заместители в гетероарильной группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединен гетероарил.

Как описано в данном документе, соединения по настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или несколько атомов водорода обозначенного фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или разным во всех положениях. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Также предполагается, что в некоторых вариантах осуществления, если явно не указано иное, отдельные заместители могут быть дополнительно необязательно замещены (т.е. дополнительно замещены или не замещены).

В некоторых вариантах осуществления структура соединения может быть представлена формулой:

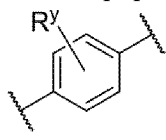


которую следует понимать как эквивалентную формуле:



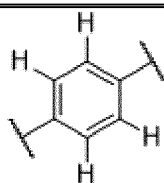
где n , как правило, является целым числом. Это означает, что R^n следует понимать, как представляющий пять независимых заместителей, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. В каждом таком случае каждый из пяти R^n может представлять собой водород или указанный заместитель. Под «независимыми заместителями» подразумевается, что каждый заместитель R может быть независимым образом определен. Например, если в одном случае $R^{n(a)}$ представляет собой галоген, то $R^{n(b)}$ не обязательно представляет собой галоген в этом случае.

В некоторых других вариантах осуществления структура соединения может быть представлена формулой:

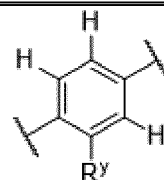
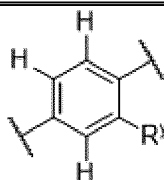
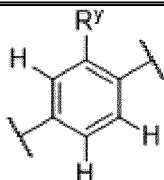
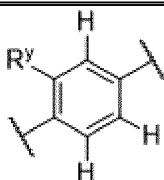


где R^y представляет собой, например, 0-2 независимых заместителя, выбранные из A^1 , A^2 и A^3 , что понимается как эквивалентное группам формул:

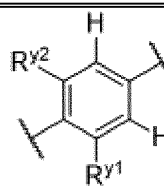
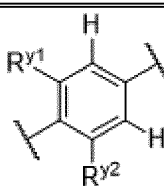
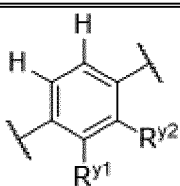
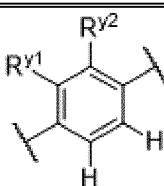
где R^y представляет собой 0 независимых заместителей

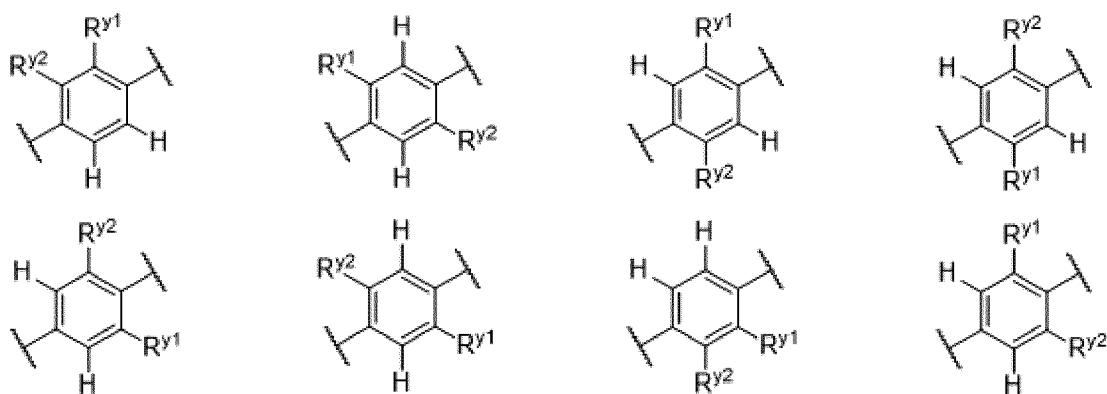


где R^y представляет собой 1 независимый заместитель



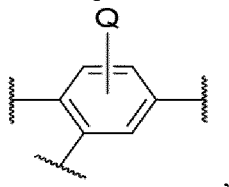
где R^y представляет собой 2 независимых заместителей



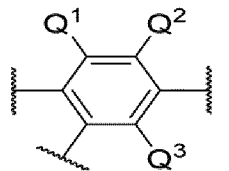


Снова под «независимыми заместителями» подразумевается, что каждый заместитель R может быть независимым образом определен. Например, если в одном случае R^{y1} представляет собой A^1 , то R^{y2} необязательно представляет собой A^1 в этом случае.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления структура соединения может быть представлена формулой,

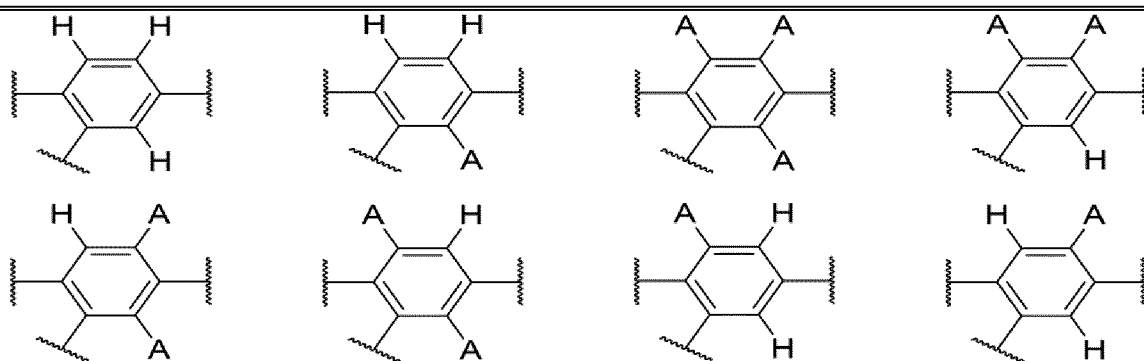


где, например, Q содержит три заместителя, независимо выбранных из водорода и A, что считается эквивалентным формуле:



Опять же, под «независимыми заместителями» подразумевается, что каждый заместитель Q независимо определен как водород или A, что понимается как эквивалентное группам формул:

где Q содержит три заместителя, независимо выбранных из H и A



В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения существуют в виде геометрических изомеров. «Геометрический изомер» относится к изомерам, которые различаются ориентацией атомов-заместителей по отношению к циклоалкильному кольцу,

то есть цис- или транс-изомерам. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания конкретной цис- или транс-геометрической формы изомера, следует понимать, что название или структура охватывает один геометрический изомер, свободный от других геометрических изомеров, смеси геометрических изомеров или смеси, обогащенные одним геометрическим изомером относительно его соответствующего геометрического изомера. Когда изображен конкретный геометрический изомер, то есть цис или транс, изображенный изомер является чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу относительно другого геометрического изомера.

Описанные в данном документе соединения могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для использования в лекарствах соли описанных в данном документе соединений относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений, описанных в данном документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновые кислоты). Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают, например, соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амино или магния.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или носителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители, которые можно использовать в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Как используется в данном документе, фраза «фармацевтически приемлемый» означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые с медицинской точки зрения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных. В некоторых вариантах осуществления «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом Федерального правительства или правительства штата или перечисленный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей.

В данном документе «заболевание», «нарушение» и «состояние» используются взаимозаменяемо.

Как используется в данном документе, термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или подавлению прогрессирования заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть назначено после развития одного или нескольких симптомов, *т.е.* терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому человеку до появления симптомов (*например*, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом воздействия на конкретный организм или других факторов восприимчивости), *т.е.* профилактическое лечение. Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, чтобы отсрочить их повторение.

Как используется в данном документе, термин «предотвращать» или «предотвращение» относится к устранению, предупреждению, избеганию, препятствованию, остановке или затруднению чего-либо, особенно с помощью заблаговременных действий. Следует понимать, что там, где в данном документе используются «уменьшить», «подавить» или «предотвратить», если явно не указано иное, использование двух других слов также явно раскрыто. Термин «предотвращение» относится к предотвращению возникновения заболевания, нарушения или состояния у человека или животного, которые могут быть предрасположены к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но у которых они еще не диагностированы; и/или подавлению заболевания, нарушения или состояния, *т.е.* остановке его развития.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое достаточно для достижения желаемого результата (например, которое вызовет биологический или медицинский ответ субъекта; например, дозировка от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день) или повлияет на нежелательное состояние. Например, «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которое достаточно для достижения желаемого терапевтического результата или для воздействия на нежелательные симптомы, но обычно не достаточно, чтобы вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, которое лечат, и тяжесть нарушения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время приема; способ введения; скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, в компетенции специалиста в данной области техники может быть начальная доза соединения с уровнями ниже, чем те, которые требуются для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех

пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. При желании эффективная суточная доза может быть разделена на несколько доз для целей введения. Следовательно, композиции с однократной дозой могут содержать такие количества или их части, чтобы составить суточную дозу. Дозировка может быть изменена лечащим врачом при наличии любых противопоказаний. Дозировка может варьироваться, и ее можно вводить в виде одной или нескольких доз ежедневно в течение одного или нескольких дней. В литературе можно найти рекомендации по подходящим дозировкам для данных классов фармацевтических продуктов. В дополнительных различных вариантах осуществления препарат можно вводить в «профилактически эффективном количестве»; то есть количестве, эффективном для предотвращения заболевания или состояния.

Как используется в данном документе, термин «соль» относится к кислотным или основным солям соединений, используемых в способах по настоящему изобретению. Иллюстративными примерами приемлемых солей являются соли минеральных кислот (хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.п.), соли четвертичного аммония (метилйодид, этилйодид и т.п.).

Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, животные-компаньоны (*например*, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, нуждающегося в лечении. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировано митохондриальное заболевание. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не было диагностировано митохондриальное заболевание или нет симптома митохондриального заболевания.

Термин «связанный» или «связанный с» в контексте вещества или активности или функции вещества, связанных с заболеванием (например, заболевание, связанное с белком, симптом, связанный с кардиомиопатией, нейродегенеративное заболевание или симптом, связанный с болезнью Паркинсона), означает, что заболевание (например, кардиомиопатия, нейродегенеративное заболевание или болезнь Паркинсона) вызвано (полностью или частично) или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом или активностью или функцией вещества. Например, симптом заболевания или состояния, связанного со снижением уровня активности PINK1, может быть симптомом, который является результатом (полностью или частично) снижения уровня активности PINK1 (например, мутация потери функции, или делеция гена, или модуляция пути передачи сигнала PINK1). Как используется в данном документе, то, что описано как связанное с заболеванием, если оно является возбудителем, может быть мишенью для лечения заболевания. Например, заболевание, связанное с PINK1, можно лечить с помощью средства (например, соединения, как описано в данном документе), эффективного для повышения уровня активности PINK1.

«Контроль» или «контрольный эксперимент» используются в своем простом обычном значении и относятся к эксперименту, в котором субъекты или реагенты эксперимента рассматриваются как в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или переменной эксперимента. В некоторых случаях контроль используется в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов.

«Введение в контакт» используется в его простом обычном значении и относится к процессу, позволяющему по меньшей мере двум отдельным видам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки) стать достаточно близкими для вступления в реакцию, взаимодействия или физического контакта. Однако следует понимать, что полученный продукт реакции может быть получен непосредственно в результате реакции между добавленными реагентами или из промежуточного продукта из одного или нескольких добавленных реагентов, которые могут быть получены в реакционной смеси. Термин «введение в контакт» может включать предоставление возможности двум видам вступать в реакцию, взаимодействовать или физически контактировать, причем два вида могут быть соединением, как описано в данном документе, и белком или ферментом (например, PINK1). В некоторых вариантах осуществления изобретения введение в контакт включает возможность соединения, описанного в данном документе, взаимодействовать с белком или ферментом, который участвует в сигнальном пути.

Как определено в данном документе, термин «ингибирование», «ингибировать», «ингибирующий» и т.п. в отношении взаимодействия белок-ингибитор (например, антагонист) означает отрицательное влияние (например, снижение или устранение) на активность или функцию белка относительно активности или функции белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к ослаблению заболевания или симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности пути передачи сигнала или сигнального пути. Таким образом, ингибирование включает по меньшей мере частично частичное или полное блокирование стимуляции, уменьшение, предотвращение или задержку активации, или инактивацию, десенсибилизацию или подавление передачи сигнала, или ферментативной активности, или количества белка.

Символ “  ” обозначает точку присоединения химического фрагмента к остатку молекулы или химической формулы.

Как определено в данном документе, термин «активация», «активировать», «активирующий» и т.п. применительно к взаимодействию белок-активатор (например, агонист) означает положительное влияние (например, повышение) на активность или функцию белка (например, PINK1) относительно активности или функции белка в отсутствие активатора (например, соединения, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления активация относится к увеличению активности пути передачи сигнала или сигнального пути (например, пути PINK1). Таким образом, активация

может включать по меньшей мере частично частичное или полное усиление стимуляции, увеличение или включение активации, или активацию, сенсibilизацию, или повышающую регуляцию передачи сигнала, или ферментативной активности, или количества белка, сниженное при заболевании (например, снижение уровня активности PINK1 или белка, связанного с кардиомиопатией или нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Паркинсона). Активация может включать по меньшей мере частично частичное или полное усиление стимуляции, усиление или включение активации, или активацию, сенсibilизацию, или повышающую регуляцию передачи сигнала, или ферментативной активности, или количества белка (например, PINK1), которое может модулировать уровень другого белка или увеличить выживаемость клеток (например, увеличение активности PINK1 может увеличить выживаемость клеток в клетках, которые могут иметь или могут не иметь снижение активности PINK1 по сравнению с контролем, не связанным с заболеванием).

Термин «модулятор» относится к композиции, которая увеличивает или снижает уровень молекулы-мишени или функцию молекулы-мишени. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой модулятор PINK1. В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой модулятор PINK1 и представляет собой соединение, которое снижает тяжесть одного или нескольких симптомов заболевания, связанного с PINK1 (например, снижение уровня активности PINK1 или белка, связанного с кардиомиопатией, нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Паркинсона). В некоторых вариантах осуществления модулятор представляет собой соединение, которое снижает тяжесть одного или нескольких симптомов кардиомиопатии или нейродегенеративного заболевания, которые не вызваны или не характеризуются PINK1 (например, потеря функции PINK1), но могут получить пользу от модуляции активности PINK1 (например, повышение уровня PINK1 или активности PINK1).

«Пациент» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить путем введения соединения или фармацевтической композиции, как предусмотрено в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, приматов, отличных от человека, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

«Заболевание» или «состояние» относятся к самочувствию или состоянию здоровья пациента или субъекта, способного получать лечение с помощью соединения, фармацевтической композиции или способа, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное (например, характеризующееся) со снижением уровня PINK1. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся потерей клеток, продуцирующих дофамин (например, болезнь Паркинсона). В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой

заболевание, характеризующееся нейродегенерацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся гибелью нервных клеток. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся снижением уровня активности PINK1. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой кардиомиопатию.

Как используется в данном документе, термин «кардиомиопатия» относится к болезненному состоянию, которое отрицательно влияет на клеточную ткань сердца, приводя к измеримому ухудшению функции миокарда (например, систолической функции, диастолической функции). Дилатационная кардиомиопатия характеризуется увеличением камеры желудочков с систолической дисфункцией и отсутствием гипертрофии. Гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному признаку. Гипертрофическая кардиомиопатия морфологически характеризуется гипертрофированным и нерасширенным левым желудочком. Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется нерасширенной негипертрофированной морфологией с уменьшенным объемом желудочков, что приводит к плохому наполнению желудочков. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка представляет собой наследственное заболевание сердца, характеризующееся электрической нестабильностью миокарда. Неклассифицированная кардиомиопатия представляет собой категорию типов кардиомиопатии, которые не соответствуют характеристикам ни одного из других типов. Неклассифицированные кардиомиопатии могут иметь признаки нескольких типов или, например, иметь признаки фиброэластоза, некомпактного миокарда или систолической дисфункции с минимальным расширением.

Как используется в данном документе, термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором функция нервной системы субъекта нарушается. Примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения или способа, описанного в данном документе, включают болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атасию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, эпилепсию, атасию Фридрейха, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, болезнь Кеннеди, связанная с ВИЧ болезнь Лея (синдром Лея), деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атасия 3-го типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пикса, первичный боковой склероз, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, синдром Шая-Дрейджера, подострая

комбинированная дегенерация спинного мозга, вторичная по отношению к злокачественной анемии, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотку спинного мозга, лекарственный паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, идиопатическую болезнь Паркинсона, аутосомно-доминантную болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона, семейную, тип 1 (PARK1), болезнь Паркинсона 3, аутосомно-доминантные тельца Леви (PARK3), болезнь Паркинсона 4, аутосомно-доминантные тельца Леви (PARK4), болезнь Паркинсона 5 (PARK5), болезнь Паркинсона 6, аутосомно-рецессивное раннее начало (PARK6), болезнь Паркинсона 2, аутосомно-рецессивная подростковая (PARK2), болезнь Паркинсона 7, аутосомно-рецессивное раннее начало (PARK7), болезнь Паркинсона 8 (PARK8), болезнь Паркинсона 9 (PARK9), болезнь Паркинсона 10 (PARK10), болезнь Паркинсона 11 (PARK11), болезнь Паркинсона 12 (PARK12), болезнь Паркинсона 13 (PARK13) или митохондриальную болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления вегето-сосудистая дистония не представляет собой нейродегенеративное заболевание.

Термин «сигнальный путь», как используется в данном документе, относится к ряду взаимодействий между клеточными и необязательно внеклеточными компонентами (например, белками, нуклеиновыми кислотами, небольшими молекулами, ионами, липидами), которые передают изменение одного компонента на один или больше других компонентов, которые, в свою очередь, могут передавать изменение дополнительных компонентов, которое необязательно распространяется на другие компоненты пути передачи сигналов.

Термин «препарат» предназначен для включения состава активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Точно так же включены саше и таблетки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и таблетки для рассасывания можно использовать в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Как используется в данном документе, термин «введение» означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, внутривенное, интратекальное, внутривенное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотический насос, субъекту. Введение осуществляется любым путем, включая парентеральный и чрескожный (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриаартериальное, внутрикожное, подкожное, внутривенное, внутривенное и внутривенное введение. Другие способы доставки включают, но

не ограничиваются ими, использование липосомальных составов, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и т. д. Под «совместным введением» подразумевается, что описанная в данном документе композиция вводится одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных средств лечения (например, лечения кардиомиопатии, включая, например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, эналаприл, лизиноприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лозартан, валсартан), бета-блокаторы (например, лопрессор, Торгол-XL), дигоксин или диуретики (например, Lasix; или препараты для лечения болезни Паркинсона, включая, например, леводопу, агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил, каберголин, апоморфин, лизурид), ингибиторы МАО-В (например, селегилин или разагилин), амантадин, антихолинергические средства, нейролептики (например, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или можно вводить пациенту одновременно. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или средства). Таким образом, при желании препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Композиции по настоящему изобретению могут доставляться трансдермально, местным путем, в виде палочек для аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, саше, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.д., подходящие для приема внутрь пациентом. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или растворы вода/пропиленгликоль. Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать компоненты для обеспечения замедленного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные слизисто-миметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные субстраты-носители лекарственного средства. Эти компоненты более подробно описаны в патентах США №№ 4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержание этих патентов полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей. Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем внутрикожной инъекции микросфер, содержащих лекарственное средство, которые медленно высвобождаются подкожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; в виде биоразлагаемых и инъекционных гелевых составов (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в виде микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm.

Pharmacol. 49:669-674, 1997). В некоторых вариантах осуществления составы композиций по настоящему изобретению могут быть доставлены с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или подвергаются эндоцитозу, то есть с использованием лигандов рецепторов, присоединенных к липосомам, которые связываются с белковыми рецепторами белков оболочки клетки, что приводит к эндоцитозу. Используя липосомы, особенно если поверхность липосом несет лиганды рецепторов, специфичные для клеток-мишеней, или в противном случае они предпочтительно направлены на конкретный орган, можно сфокусировать доставку композиций согласно настоящему изобретению в клетки-мишени *in vivo*. (См., например, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде наночастиц.

Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, включают композиции, в которых активный ингредиент (например, соединения, описанные в данном документе, включая варианты осуществления или примеры) содержится в терапевтически эффективном количестве, то есть в количестве, эффективном для достижения его предполагаемой цели. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть, среди прочего, от состояния, подлежащее лечению. При введении в способах лечения заболевания такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого результата, например, модулирование активности молекулы-мишени (например, PINK1) и/или уменьшение, устранение или замедление прогрессирования симптомов заболевания (например, симптомов кардиомиопатии или нейродегенерации, таких как симптомы болезни Паркинсона). Определение терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению находится в пределах возможностей специалистов в данной области техники, особенно с учетом подробного раскрытия в данном документе.

Дозировка и частота введения дозы (однократная доза или многократные дозы), вводимой млекопитающему, могут варьироваться в зависимости от множества факторов, например, страдает ли млекопитающее другим заболеванием, и пути его введения; размер, возраст, пол, состояние здоровья, масса тела, индекс массы тела и рацион реципиента; характер и степень симптомов заболевания, подлежащего лечению (например, симптомы кардиомиопатии или нейродегенерации, такие как болезнь Паркинсона, и тяжесть таких симптомов), вид сопутствующего лечения, осложнения в результате лечения или другие проблемы, связанные со здоровьем. Другие схемы лечения или средства можно использовать в сочетании со способами и соединениями, раскрытыми заявителями. Регулировка и изменение установленных дозировок (например, частоты и продолжительности) вполне доступны специалистам в данной области техники.

Для любого соединения, описанного в данном документе, терапевтическое эффективное количество может быть первоначально определено с помощью анализов на культуре клеток. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного(-ых) соединения(-й), которые могут быть достигнуты способами, описанными в данном

документе, при измерении с использованием способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники.

Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на животных моделях. Например, доза для людей может быть разработана для достижения концентрации, которая, как было установлено, эффективна для животных. Дозировка для людей может быть скорректирована путем мониторинга эффективности соединений и корректировки дозировки в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Регулировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе способов, описанных выше, и других способов находится в пределах возможностей обычного квалифицированного специалиста.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и применяемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для обеспечения положительного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет зависеть от наличия, характера и степени любых побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции лечащего врача. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект при определенных обстоятельствах.

Количества доз и интервалы могут быть отрегулированы индивидуально для обеспечения уровней вводимого соединения, эффективных для конкретного клинического показания, подлежащего лечению. Это обеспечит схему лечения, соразмерную тяжести болезненного состояния субъекта.

Используя идеи, представленные в данном документе, можно спланировать эффективную схему профилактического или терапевтического лечения, которая не вызывает значительной токсичности и все же эффективна для лечения клинических симптомов, демонстрируемых конкретным пациентом. Это планирование должно включать тщательный выбор активного соединения с учетом таких факторов, как эффективность соединения, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного средства.

Описанные в данном документе соединения можно использовать в комбинации друг с другом, с другими активными средствами, которые, как известно, могут быть полезны при лечении нейродегенерации, связанной с заболеванием (например, болезнь Паркинсона, такие как леводопа, агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил, каберголин, апоморфин, лизурид), ингибиторы МАО-В (например, селегилин или разагилин), амантадин, антихолинергические средства, нейролептики (например, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты) или с дополнительными средствами, которые могут

быть неэффективными само по себе, но могут способствовать эффективности активного средства.

Описанные в данном документе соединения можно использовать в комбинации друг с другом, с другими активными средствами, которые, как известно, могут быть полезны при лечении кардиомиопатии, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, эналаприл, лизиноприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лозартан, валсартан), бета-адреноблокаторы (например, лопресор, Toprol-XL), дигоксин или диуретики (например, нейродегенерация, связанная с заболеванием фуруксемида (например, болезнь Паркинсона, такие как леводопа, агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил, каберголин, лизурид), ингибиторы МАО-В (например, селегилин или разагилин), амантадин, антихолинэргические средства, нейролептики (например, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты) или с дополнительными средствами, которые могут быть неэффективными сам по себе, но может способствовать эффективности активного агента.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение включает введение одного активного средства в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов второго активного средства. Совместное введение включает введение двух активных средств одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах приблизительно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут между ними) или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах осуществления совместное введение можно осуществить путем совместного составления, т.е. получения единой фармацевтической композиции, содержащей оба активных средства. В других вариантах осуществления активные средства могут быть составлены отдельно. В некоторых вариантах осуществления активные и/или вспомогательные средства могут быть связаны или конъюгированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения можно комбинировать с методами лечения нейродегенерации, такими как хирургическая операция. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения можно комбинировать с методами лечения кардиомиопатии, такими как хирургическая операция.

«PINK1» используется в его обычном, стандартном значении и относится к белкам с одинаковыми или похожими названиями, а также их функциональным фрагментам и гомологам. Термин включает рекомбинантную или встречающуюся в природе форму PINK1 (например, «PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1»; Entrez Gene 65018, OMIM 608309, UniProtKB Q9BXM7 и/или RefSeq (белок) NP_115785.1). Термин включает PINK1 и его варианты, которые поддерживают активность PINK1 (например, в пределах по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% активности по сравнению с PINK1).

Термин «нео-субстрат» относится к композиции, которая структурно подобна композиции, которая является субстратом для белка или фермента во время нормального

функционирования белка или фермента, но структурно отличается от нормального субстрата белка или фермента. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат является лучшим субстратом для белка или фермента, чем нормальный субстрат (например, кинетика реакции лучше (например, быстрее), связывание сильнее, скорость оборота выше, реакция более продуктивна, равновесие способствует образованию продукта и т. д.). В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой производное аденина, аденозина, АМФ, АДФ или АТФ. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой субстрат для PINK1. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой N6-замещенный аденин, аденозин, АМФ, АДФ или АТФ.

Термин «производное», применяемый к фосфатсодержащей, монофосфатной, дифосфатной или трифосфатной группе или фрагменту, относится к химической модификации такой группы, где модификация может включать добавление, удаление или замещение одного или нескольких атомов фосфатсодержащей, монофосфатной, дифосфатной или трифосфатной группы или фрагмента. В некоторых вариантах осуществления такое производное представляет собой пролекарство фосфатсодержащей, монофосфатной, дифосфатной или трифосфатной группы или фрагмента, которые превращаются в фосфатсодержащую, монофосфатную, дифосфатную или трифосфатную группу или фрагмент производного после введения субъекту, пациенту, в клетку, биологический образец или после контакта с субъектом, пациентом, клеткой, биологическим образцом или белком (например, ферментом). В одном варианте осуществления производное трифосфата представляет собой гамма-тио-трифосфат. В одном варианте осуществления производное представляет собой фосфорамидат. В некоторых вариантах осуществления производное фосфатсодержащей, монофосфатной, дифосфатной или трифосфатной группы или фрагмента является таким, как описано в Murakami et al. *J. Med Chem.*, 2011, 54, 5902; Sofia et al., *J. Med Chem.* 2010, 53, 7202; Lam et al. *ACC*, 2010, 54, 3187; Chang et al., *ACS Med Chem Lett.*, 2011, 2, 130; Furman et al., *Antiviral Res.*, 2011, 91, 120; Vernachio et al., *ACC*, 2011, 55, 1843; Zhou et al., *AAC*, 2011, 44, 76; Reddy et al., *BMCL*, 2010, 20, 7376; Lam et al., *J. Virol.*, 2011, 85, 12334; Sofia et al., *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 2481; Hecker et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2328; или Rautio et al., *Nature Rev. Drug. Discov.* 2008, 7, 255, все из которых включены в данный документ в качестве ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Термин «митохондриальная дисфункция» используется в соответствии с его обычным значением и относится к не соответствующей норме активности функции митохондрий, включая, например, не соответствующую норме активность дыхательной цепи, уровни активных форм кислорода, гомеостаз кальция, запрограммированную гибель клеток, опосредованную митохондриями, слияние митохондрий, деление митохондрий, митофагию, концентрация липидов в митохондриальной мембране, митохондриальный импорт белка, митохондриальную репликацию, транскрипцию, трансляцию и/или переход митохондриальной проницаемости.

Как используется в данном документе, термин «митохондриальное заболевание»

относится к заболеванию, нарушению или состоянию, при котором функция митохондрий субъекта нарушается или становится дисфункциональной. Примеры митохондриальных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения или способа, описанного в данном документе, включают болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, расстройство Аспергера, аутичное расстройство, биполярное расстройство, рак, кардиомиопатию, болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT, включая различные подтипы, такие как тип CMT 2b и 2b), дезинтегративное расстройство детского возраста (CDD), диабет, диабетическую нефропатию, эпилепсию, атаксию Фридрейха (FA), наследственную двигательную и сенсорную невропатию (HMSN), болезнь Хантингтона, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON, также известную как болезнь Лебера, атрофия зрительного нерва Лебера (LOA) или оптическая невропатия Лебера (LON)), болезнь Лея или синдром Лея, дегенерацию желтого пятна, митохондриальную миопатию, лактацидоз и инсульт (MELAS), митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE), заболевания двигательных нейронов, миоклоническую эпилепсию с рваными красными волокнами (MERRF), невропатию, атаксию, пигментный ретинит и птоз (NARP), болезнь Паркинсона, малоберцовую мышечную атрофию (PMA), общее расстройство развития без дополнительных уточнений (PDD-NOS), почечный канальцевый ацидоз, болезнь Ретта, шизофрению и типы инсульта.

Термин «окислительный стресс» используется в его обычном значении и относится к не соответствующим норме уровням активных форм кислорода.

Как используется в данном документе, термин «животное» включает, но не ограничивается ими, людей и позвоночных, кроме человека, таких как дикие, домашние и сельскохозяйственные животные.

Как используется в данном документе, термин «носитель» означает разбавитель, адъювант или вспомогательное вещество, с которым вводят соединение. Фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Фармацевтические носители также могут представлять собой солевой раствор, аравийскую камедь, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и т.п. Кроме того, могут использоваться вспомогательные средства, стабилизирующие средства, загустители, смазывающие средства и красители.

Как используется в данном документе, термины «содержащий» (и любая форма «содержащий», такая как «содержать», «содержит» и «содержащийся»), «имеющий» (и любая форма «имеющий», например «иметь» и «имеет»), «включающий» (и любая форма «включающий», такая как «включает» и «включают») или «вмещающий» (и любая форма «вмещающий», такая как «вмещает» и «вмещают»), являются инклюзивными или открытыми и действительно не исключают дополнительных, неперечисленных элементов или этапов способа.

Как используется в данном документе, термин «введение в контакт» означает объединение двух элементов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «введение в контакт» раскрытого в данном документе соединения с субъектом, или пациентом, или клеткой включает введение соединения субъекту или пациенту, такому как человек, а также, например, введение соединения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий соединения или фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе.

Как используется в данном документе, термины «индивидуум», «субъект» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, означают любое животное, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади или приматы, такие как люди.

Как используется в данном документе, фраза «ингибирующая активность», такая как ферментативная или рецепторная активность, означает снижение на любую измеримую величину активности PINK1.

Как используется в данном документе, фраза «нуждающийся в этом» означает, что определено, что животное или млекопитающее нуждаются в конкретном способе или лечении. В некоторых вариантах осуществления идентификация может быть любым способом диагностики. В любом из способов и видов лечения, описанных в данном документе, животное или млекопитающее может нуждаться в них. В некоторых вариантах осуществления животное или млекопитающее находится в среде или будет перемещаться в среду, в которой преобладает конкретное заболевание, нарушение или состояние.

Как используется в данном документе, фраза «целое число от X до Y» означает любое целое число, которое включает конечные точки. Например, фраза «целое число от 1 до 5» означает 1, 2, 3, 4 или 5.

Как используется в данном документе, термин «выделенный» означает, что описанные в данном документе соединения отделены от других компонентов либо (а) природного источника, такого как растение или клетка, либо (б) синтетической органической химической реакционной смеси, например, с помощью обычных методов.

Как используется в данном документе, термин «млекопитающее» означает грызуна (т.е. мышь, крысу или морскую свинку), обезьяну, кошку, собаку, корову, лошадь, свинью или человека. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Как используется в данном документе, термин «пролекарство» означает производное известного лекарственного средства прямого действия, это производное имеет улучшенные характеристики доставки и терапевтическую ценность по сравнению с лекарственным средством и превращается в активное лекарственное средство с помощью ферментативного или химического процесса. Описанные в данном документе соединения также включают производные, называемые пролекарствами, которые могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы модификации расщеплялись до исходных соединений либо при обычных

манипуляциях, либо *in vivo*. Примеры пролекарств включают соединения по изобретению, как описано в данном документе, которые содержат один или несколько молекулярных фрагментов, присоединенных к гидроксильной, amino, сульфгидрильной или карбоксильной группе соединения, и которые при введении пациенту расщепляются *in vivo* с образованием свободного гидроксильной, amino, сульфгидрильной или карбоксильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта и аминных функциональных групп в соединениях по изобретению. Получение и использование пролекарств обсуждается в T. Higuchi et al., «Pro-Drug as New Delivery Systems», Vol. 14 A.C.S. ряда симпозиумов и в «Bioreversible Carriers in Drug Design», ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Как используется в данном документе, термин «очищенный» означает, что при выделении изолят содержит по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% соединения, описанного в данном документе, от веса изолята.

Как используется в данном документе, фраза «солюбилизующее средство» означает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора лекарственного средства.

Как используется в данном документе, термин «раствор/суспензия» означает жидкую композицию, в которой первая часть активного средства присутствует в растворе, а вторая часть активного средства присутствует в форме частиц, в суспензии в жидкой матрице.

Как используется в данном документе, фраза «по существу выделенный» означает соединение, которое по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно образуется или обнаруживается.

Как используется в данном документе, фраза «терапевтически эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, врачом или другим лечащим персоналом. Терапевтический эффект зависит от заболевания, подлежащего лечению, или желаемого биологического эффекта. Таким образом, терапевтический эффект может представлять собой уменьшение тяжести симптомов, связанных с нарушением, и/или подавление (частичное или полное) прогрессирования нарушения, или улучшенное лечение, исцеление, предотвращение или устранение нарушения или побочных эффектов. Количество, необходимое для вызова терапевтического ответа, может быть определено на основании возраста, состояния здоровья, размера и пола субъекта. Оптимальные количества также можно определить на основе мониторинга реакции субъекта на лечение.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки, описанные в данном

документе, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Следует отметить, что любой вариант осуществления изобретения может необязательно исключать один или несколько вариантов осуществления для целей заявления объекта изобретения.

В некоторых вариантах осуществления соединения или их соли по существу выделены. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по весу соединения по настоящему изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

Соединения

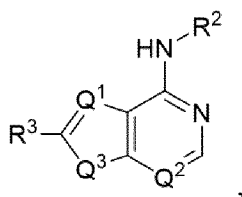
В разных вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, применимым при лечении нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, таких как, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и/или кардиомиопатия.

В разных вариантах осуществления соединения подходят для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, у млекопитающего. В дополнительном варианте осуществления соединения подходят для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, у человека.

Предусматривается, что каждое описанное производное может быть необязательно дополнительно замещено. Также предусматривается, что одно или более производных могут быть необязательно исключены из изобретения. Следует понимать, что описанное соединение может быть получено описанными способами. Также следует понимать, что описанные соединения можно применять в описанных способах использования.

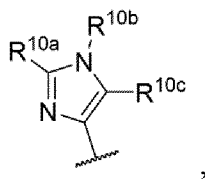
1. Структура

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



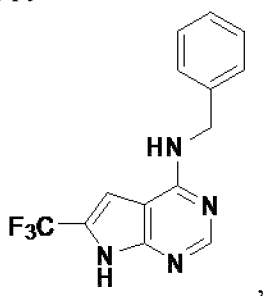
где Q¹ представляет собой N или CH и R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил;

или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



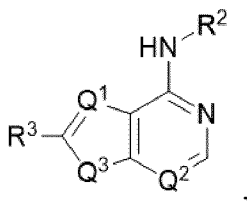
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4$ алкил), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cy^1 , то Cy^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, и при условии, что, если R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 , один или оба из R^{11a} и R^{11b} , если присутствуют, представляют собой водород, и Cy^1 представляет собой 6-членный арил или фуранил, то Q^1 представляет собой CH и R^3 не представляет собой C1-C6 галогеналкил, или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру:



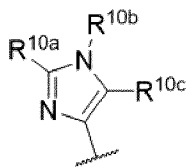
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



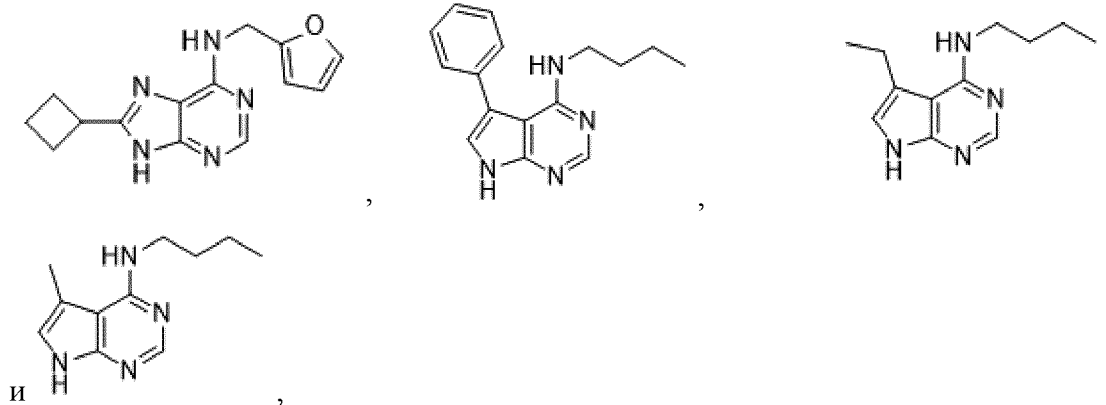
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный

циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, CF_3 , CCl_3 , CBr_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, или структуру, представленную формулой:



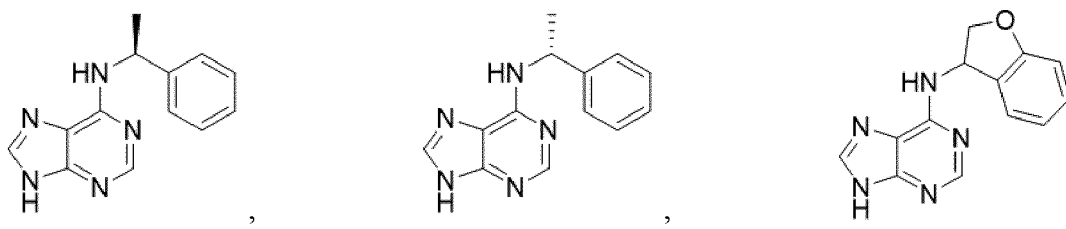
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N ; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH ; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксилалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксилалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(\text{C1-C4})(\text{C1-C4})$ диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cy^1 , то Cy^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или их фармацевтически приемлемая соль.

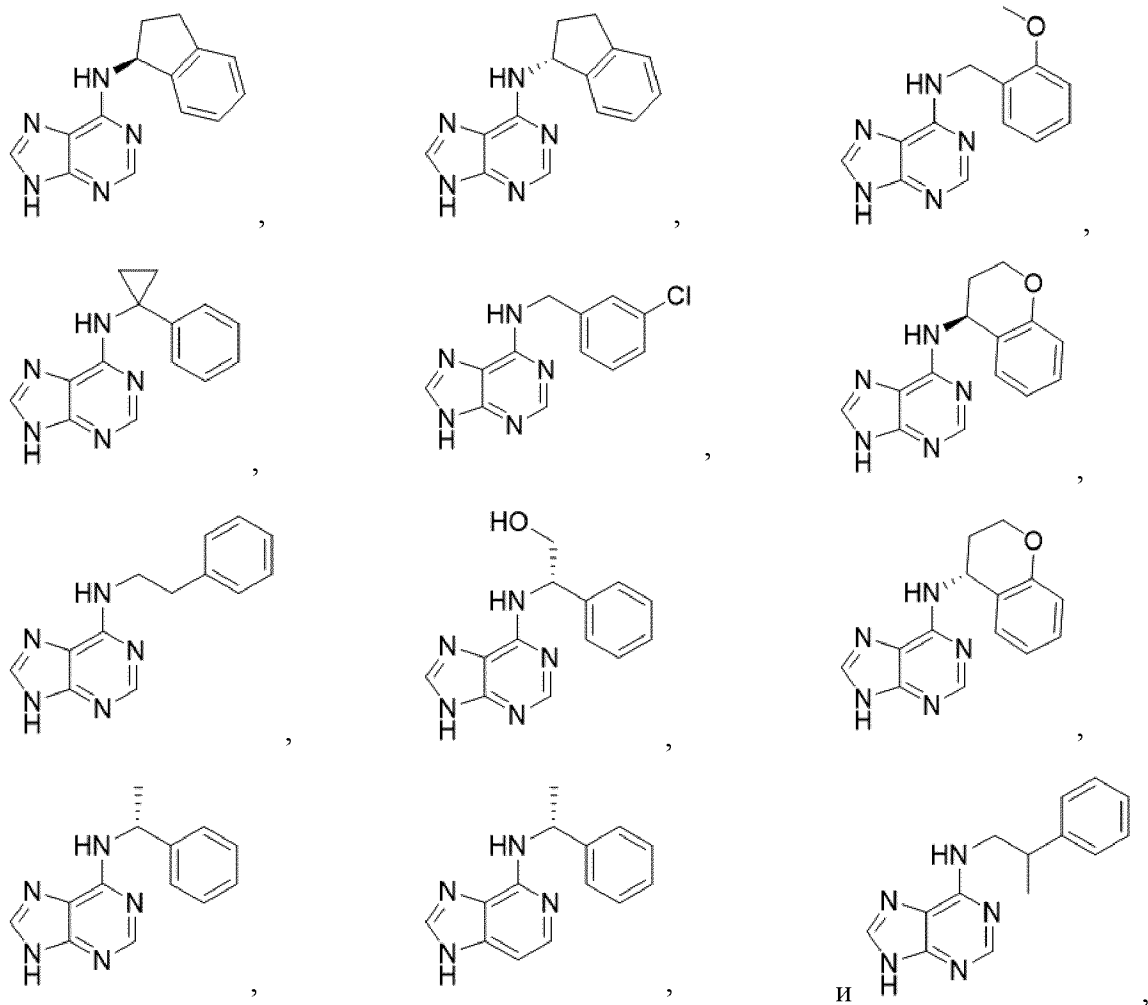
В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, выбранные из:



или их фармацевтически приемлемая соль.

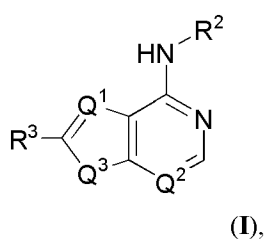
В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, выбранные из:





или их фармацевтически приемлемая соль.

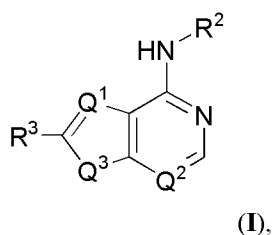
В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой I:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, CF_3 , CCl_3 , CBr_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; R^1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных C₁-C₆алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H, (C₁-

C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси; в каждом случае R^b, если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c, и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d; в каждом случае R^c, если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; и R³ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил, 3-6-членный циклоалкил, галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, галоген (C₁-C₄)алкокси, или их фармацевтически приемлемые соли.

Таким образом, в разных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные определены выше.

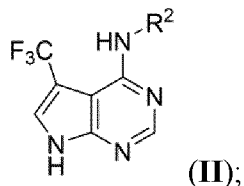
В дополнительных вариантах осуществления R¹ в соединении формулы I представляет собой (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где указанный галоген(C₁-C₄)алкил необязательно замещен группой OR^a, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен группой R^b; R^a, если присутствует, представляет собой H или (C₁-C₄)алкокси; R^b, если присутствует, представляет собой (C₁-C₄)алкил; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо выбраны из галогена и (C₁-C₄)алкокси, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы I.

В дополнительных вариантах осуществления R¹ в соединении формулы I is (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₃)алкил, 5-членный азотсодержащий гетероарил, или фенил, где указанный галоген(C₁-C₃)алкил необязательно замещен группой OR^a, где указанный 5-членный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен (C₁-C₄)алкил группой, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы I или второго варианта осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, -CF₃, -CH₂CF₃, 1,1,1-трифторпропанол-3-ил, 2-этокси-1,1,1-трифторпропан-3-ил, фенил,

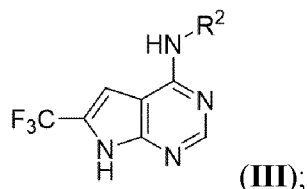
или пиразолил, где указанный пиразолил необязательно замещен метиловой группой, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго или третьего вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **II**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные описаны выше для формулы **I** или второго варианта осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **III**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные описаны выше для формулы **I** или второго варианта осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления R^2 в соединении формулы **I**, **II**, или **III** представляет собой (C_1-C_4) алкил, бензофуранил, дигидро-1H-инденил или тетрагидронафталенил, где указанный (C_1-C_4) алкил необязательно замещен группой R^c , где указанный бензофуранил, дигидро-1H-инденил и тетрагидронафталенил каждый необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d , и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего или четвертого вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, в соединении формулы **I**, **II**, **III** представляет собой фенил, циклопропил, пиридинил, пиазинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно и независимо замещен от 1 до 2 группами, независимо выбранными из R^e , и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего, четвертого или шестого вариантов осуществления.

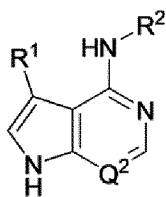
В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, в соединении формулы **I**, **II** или **III** представляет собой хлор, фтор или метокси, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего, четвертого, шестого или седьмого вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d , если присутствует, в соединении формулы **I**, **II**, или **III** представляет собой (C_1-C_4) алкокси, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего,

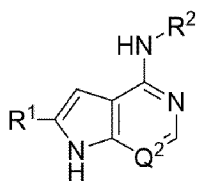
четвертого, шестого, седьмого или восьмого вариантов осуществления. Альтернативно в каждом случае R^d , если присутствует, в соединении формулы **I**, **II** или **III** представляет собой метокси, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего, четвертого, шестого, седьмого или восьмого вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления R^2 в соединении формулы **I**, **II**, или **III** представляет собой (C_1-C_4) алкил необязательно замещенный фенил или пиримидин-5-ил, где указанный фенил необязательно замещен от 1 до 2 независимо выбранных галогеновых групп, и где оставшиеся переменные описаны выше для формулы **I** или второго, третьего, четвертого, шестого или седьмого вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

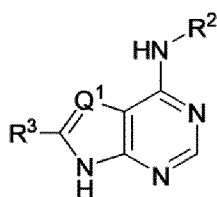


В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

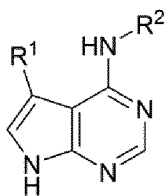


где R^1 представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 галогенгидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из: CCl_3 , CF_3 или CBr_3 .

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

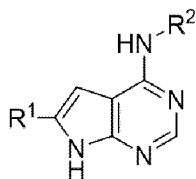


В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



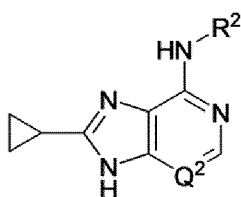
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие

структуру, представленную формулой:

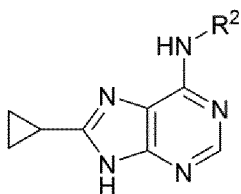


где R¹ представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил. В некоторых вариантах осуществления R¹ независимо выбран из: CCl₃, CF₃ или CBr₃.

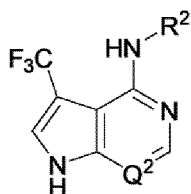
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



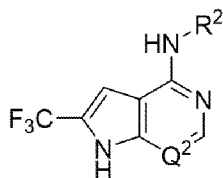
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



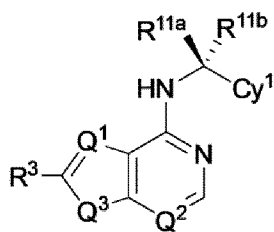
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

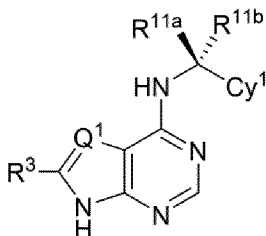


В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:

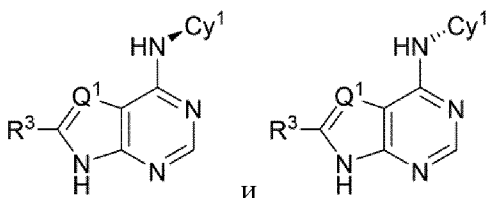


где каждый из R^{11a} и R^{11b} независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; и где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

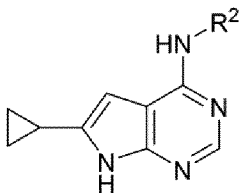
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



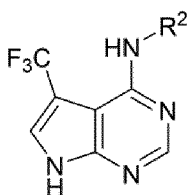
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой, выбранной из:



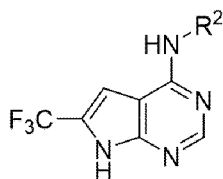
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



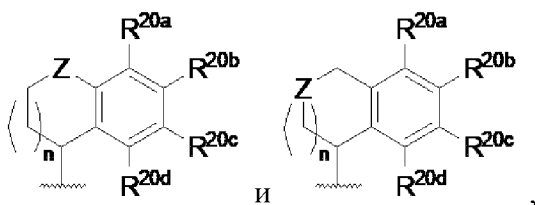
В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



В дополнительных вариантах осуществления Q^1 представляет собой N и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления Q^1 представляет собой N и R^3 представляет собой 3-4-членный циклоалкил.

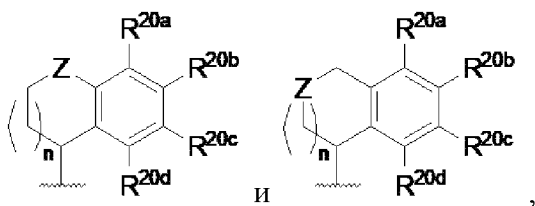
В дополнительных вариантах осуществления Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород.

В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



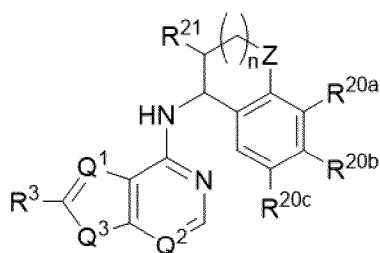
где Z представляет собой O или CH_2 ; где n равно 0 или 1; и где каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



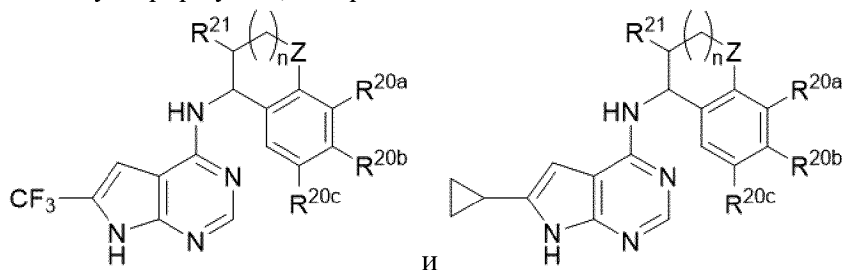
где Z представляет собой O, CH_2 или NR^{30} ; где R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила; где n равно 0 или 1; и где каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

В дополнительных вариантах осуществления соединения имеет структуру, представленную формулой:

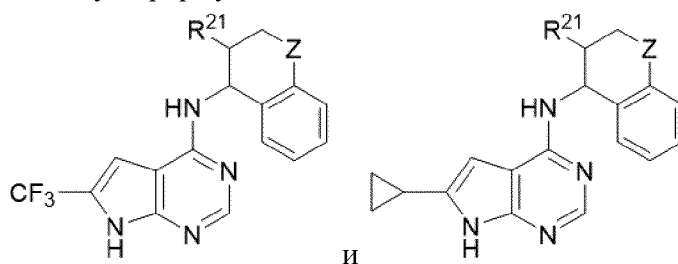


где Z представляет собой O, CH₂ или NR³⁰; где R³⁰, если присутствует, выбран из -C(O)(C1-C4 алкил), C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила; где n равно 0 или 1; где каждый из R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -C(O)(C1-C4 алкил), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино; и где R²¹ выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -C(O)(C1-C4 алкил), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:

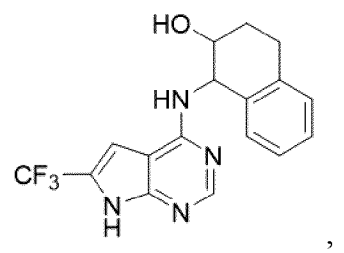
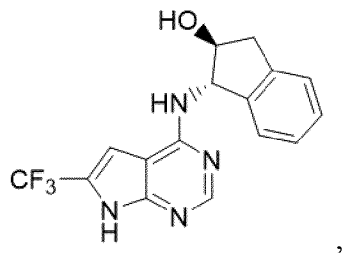
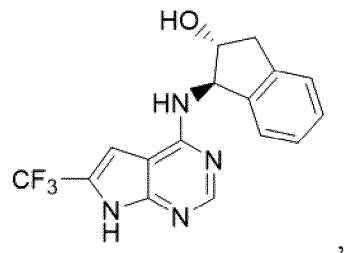
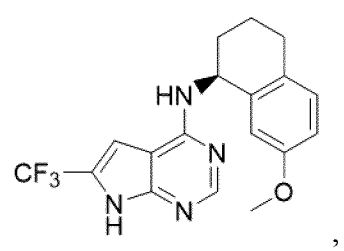
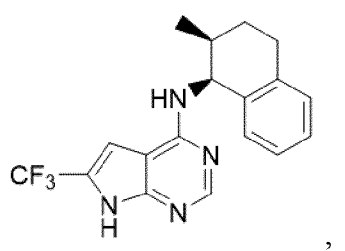
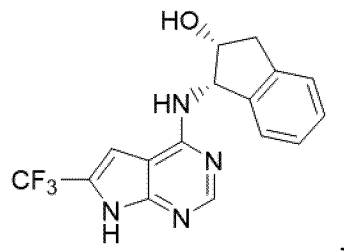
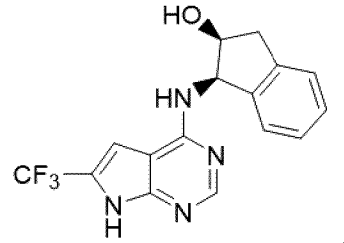
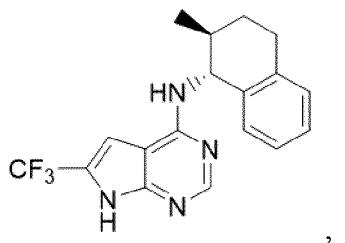
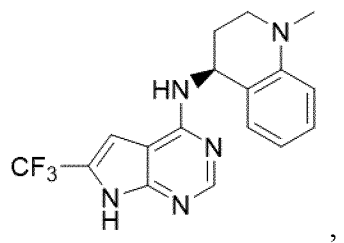
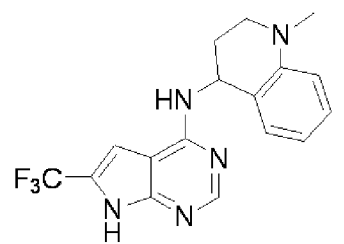
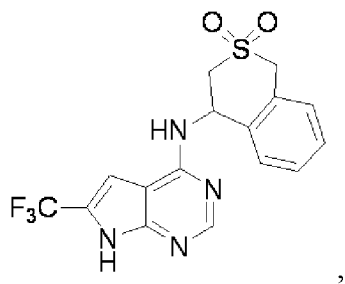
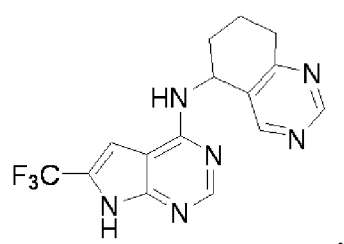
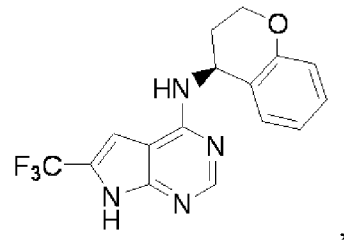
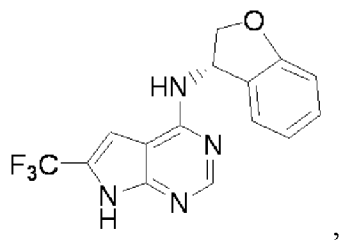
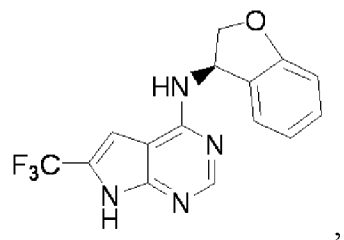
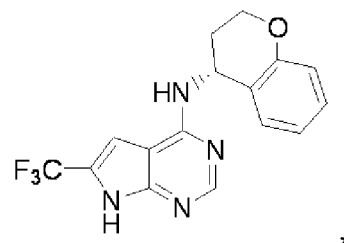
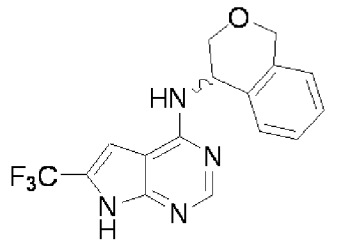
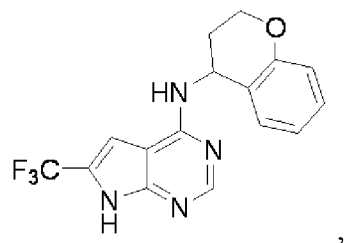
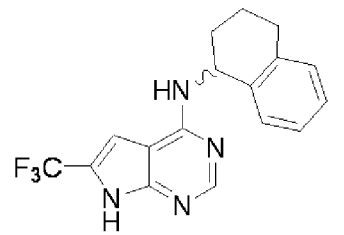
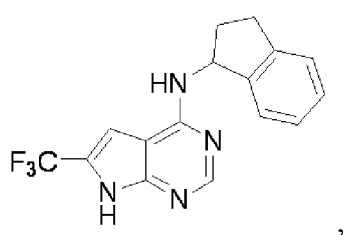
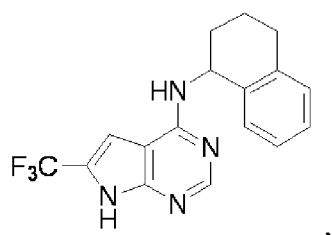


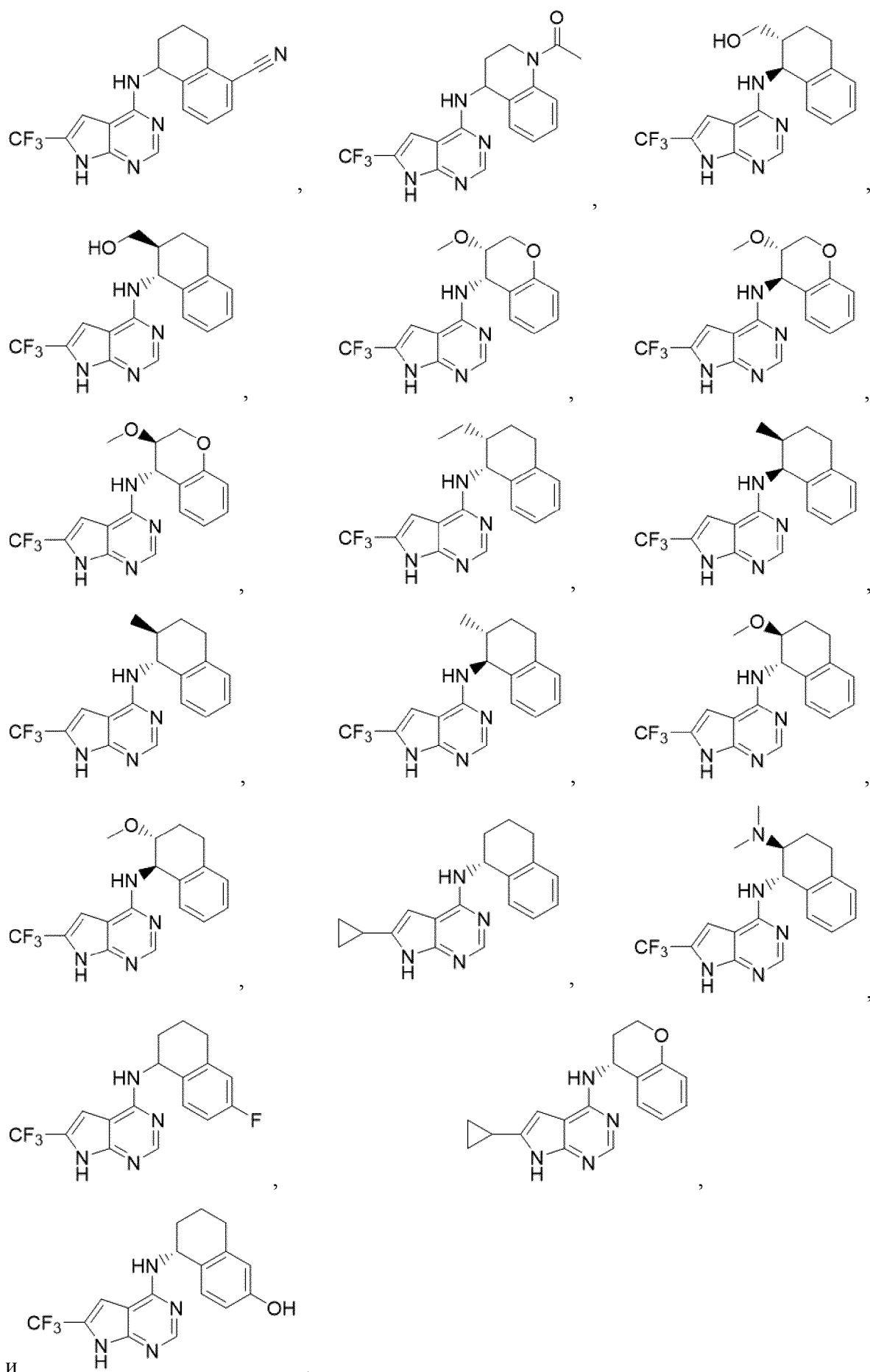
В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой:



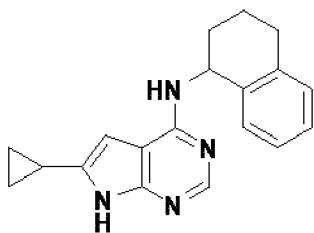
В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, выбранную из:



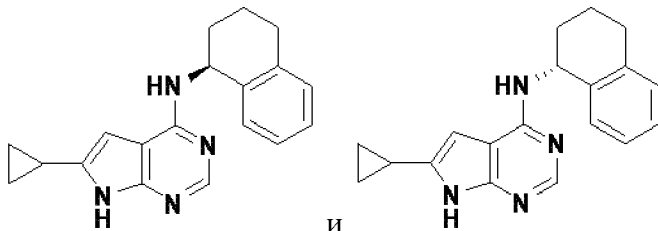




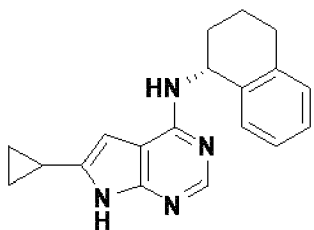
В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру:



В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру, выбранную из:



В дополнительных вариантах осуществления соединение имеет структуру:



Таким образом, в некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1. В дополнительных вариантах осуществления n равно 0. В еще дополнительных вариантах осуществления n равно 1.

Конкретные примеры соединений приведены в разделе ЭКЗЕМПЛИФИКАЦИЯ и включены в настоящий документ. Также включены как фармацевтически приемлемые соли, так и нейтральные формы этих соединений.

Группы Q^1 , Q^2 и Q^3

В некоторых вариантах осуществления Q^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Q^1 представляет собой CR^1 .

В некоторых вариантах осуществления Q^2 представляет собой CH или N. В дополнительных вариантах осуществления Q^2 представляет собой CH. В еще дополнительных вариантах осуществления Q^2 представляет собой NH.

В некоторых вариантах осуществления Q^3 представляет собой CH_2 или NH. В дополнительных вариантах осуществления Q^3 представляет собой CH_2 . В дополнительных вариантах осуществления Q^3 представляет собой NH.

Группы Z

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O, CH_2 или NR^{30} . В дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой O или CH_2 . В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой O или NR^{30} . В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой CH_2 или NR^{30} . В даже дополнительных Z представляет собой O. В еще дополнительных вариантах осуществления

Z представляет собой CH_2 . В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой NR^{30} .

Группы R^a

В некоторых вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси. В дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, метил, этил, метокси или этокси. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, метил или метокси.

В дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H.

В разных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H, метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой H или метил.

В разных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^a , если присутствует, представляет собой метил.

Группы R^b

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, метокси, этокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, метокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$,

$-\text{OCHCl}_2$ или $-\text{OCH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой галоген или галоген($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^b представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$ или $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси или галоген($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкокси. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой метокси, этокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой метокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$ или $-\text{OCH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой галоген. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{Br}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{F}$. В еще дополнительном варианте осуществления в каждом случае R^b , если присутствует, представляет собой $-\text{Cl}$.

Группы R^c

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^c . В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из R^c . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно монозамещен группой, выбранной из R^c . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил,

где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила является незамещенным.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из R^e . В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, необязательно монозамещенный группой, выбранной из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой незамещенный фенил.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 3- или 4-членный циклоалкил. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 3-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 4-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой - или 4-членный циклоалкил и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из R^e . Примеры 5- или 6-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно монозамещенный группой, выбранной из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, является незамещенным 5- или 6-членным гетероарилом.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из R^e . В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно монозамещенный группой, выбранной из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами,

независимо выбранными из R^e . В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно монозамещенный группой, выбранной из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e . В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил и необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил, и необязательно монозамещен группой, выбранной из R^e . В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^e , если присутствует, представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил, и является незамещенным.

Группы R^d и R^e

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси или галоген(C_1 - C_4)алкокси. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ или $-OCH_2CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$ или $-OCH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$ или $-OCH_2Cl$.

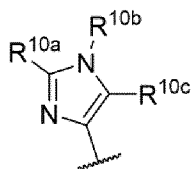
В разных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой галоген или галоген(C_1 - C_4)алкил. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$ или $-CH_2CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$ или $-CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CH_2F$ или $-CH_2Cl$.

В разных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой (C_1-C_4) алкокси или галоген (C_1-C_4) алкокси. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ или $-OCH_2CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$ или $-OCH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$ или $-OCH_2Cl$.

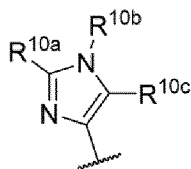
В разных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой галоген. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, независимо представляет собой $-F$ или $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, представляет собой $-F$. В еще дополнительном варианте осуществления в каждом случае R^d и R^e , если присутствует, представляет собой $-Cl$.

Группы R^1

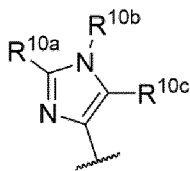
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $C1-C6$ галогеналкил, $C1-C6$ галогеналкокси, $C1-C6$ галогенгидрокси или структуру, представленную формулой:



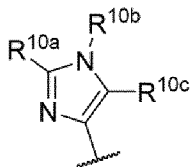
В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $C1-C3$ галогеналкил, $C1-C3$ галогеналкокси, $C1-C3$ галогенгидрокси или структуру, представленную формулой:



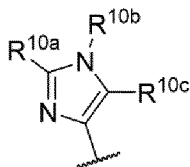
В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(OCH_3)CF_3$, $-CH(OCH_3)CHF_2$, $-CH(OCH_3)CH_2F$, $-CH(OCH_3)CCl_3$, $-CH(OCH_3)CHCl_2$, $-CH(OCH_3)CH_2Cl$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OH)CH_2F$, $-CH(OH)CCl_3$, $-CH(OH)CHCl_2$, $-CH(OH)CH_2Cl$ или структуру, представленную формулой:



В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ или структуру, представленную формулой:



В разных вариантах осуществления R^1 представляет собой структуру, представленную формулой:



В разных вариантах осуществления R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксид. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой C1-C3 галогеналкил, C1-C3 галогеналкокси или C1-C3 галогенгидроксид. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксид. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$.

В разных вариантах осуществления R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой C1-C3 галогеналкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$,

$-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$ или $-\text{CCl}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных (C₁-C₆)алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a, и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCH(CH₃)CH₂F, -OCH₂CH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CH₂Cl, -OCH(CH₃)CH₂Cl, -OCH₂CH₂CH₂Cl, 5- или 6-членный гетероарил или фенил. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, метокси, этокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CH₂Cl, 5- или 6-членный гетероарил или фенил. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, метокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, 5- или 6-членный гетероарил или фенил.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCH(CH₃)CH₂F, -OCH₂CH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CH₂Cl, -OCH(CH₃)CH₂Cl или -OCH₂CH₂CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, метокси, этокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl или -OCH₂CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, метокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂ или -OCH₂Cl.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или

галоген(C₁-C₄)алкил и необязательно и независимо замещен группой OR^a. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₄)алкил и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил. Примеры 5- или 6-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Таким образом, в разных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5-членный гетероарил или фенил. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 6-членный гетероарил или фенил. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5-членный гетероарил. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 6-членный гетероарил. В еще дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой фенил.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил и необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил и необязательно и независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из R^b. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил и необязательно монозамещен группой R^b. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₄)алкокси. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, метокси или этокси. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой метил или метокси.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой галоген(C₁-C₄)алкил или галоген(C₁-C₄)алкокси. В дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCH(CH₃)CH₂F, -OCH₂CH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CH₂Cl, -OCH(CH₃)CH₂Cl или -OCH₂CH₂CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl или -OCH₂CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R¹ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂ или -OCH₂Cl.

В разных вариантах осуществления R¹ представляет собой галоген(C₁-C₄)алкил. В

дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$.

Группы R^2

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 . В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой C1-C3 алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 .

В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой C1-C6 алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой н-бутил.

В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cy}^1$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cy}^1$. В еще дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой Cy^1 .

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c , и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d .

В разных вариантах осуществления R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет

собой метил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл.

В разных вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c . В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно монозамещенный группой R^c . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный (C_1-C_6) алкил.

В разных вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил или этил. В еще дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил.

В разных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл и необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d . В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл и необязательно и независимо замещен 1-2 группами, независимо выбранными из R^d . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл и необязательно монозамещен группой R^d . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл. В дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-10-членный карбоцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой 9-членный карбоцикл. В еще дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой 10-членный карбоцикл.

Группы R^3

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или C_1-C_6 галогенгидроксиалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C_1-C_4 галогеналкил, C_1-C_4 галогеналкокси или C_1-C_4 галогенгидроксиалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CH_2Cl$,

–CH(OH)CF₃, –CH(OH)CHF₂, –CH(OH)CH₂F, –CH(OH)CCl₃, –CH(OH)CHCl₂ или –CH(OH)CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, –CF₃, –CHF₂, –CH₂F, –CCl₃, –CHCl₂, –CH₂Cl, –OCF₃, –OCHF₂, –OCH₂F, –OCCl₃, –OCHCl₂ или –OCH₂Cl.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил. В дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой C1-C4 галогеналкил, C1-C4 галогеналкокси или C1-C4 галогенгидроксиалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -CH₂CCl₃, -CH₂CHCl₂, -CH₂CH₂Cl, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl, -OCH₂CCl₃, -OCH₂CHCl₂, -OCH₂CH₂Cl, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CHF₂, -CH(OH)CH₂F, -CH(OH)CCl₃, -CH(OH)CHCl₂ или -CH(OH)CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CHCl₂, -CH₂Cl, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂ или -OCH₂Cl.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой C1-C4 галогеналкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$ или $-CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$ или $-CH_2Cl$.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-5-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-4-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-членный циклоалкил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой 4-членный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, (C_1-C_4) алкил или 3-6-членный циклоалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород, –F, –Cl, метил, этил, н-пропил, изопропил или 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород, –F, –Cl, метил, этил или 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород, –F, –Cl, метил или 3-6-членный циклоалкил.

В дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой водород, метил или этил. В еще дополнительном

варианте осуществления R^3 представляет собой водород или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или метил.

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой (C_1-C_4) алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил или этил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой (C_1-C_4) алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, галогенированный метил, галогенированный этил, галогенированный пропил, CF_3 , CCl_3 или CBr_3 . В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил или этил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой CF_3 , CCl_3 или CBr_3 .

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или галоген. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-F$, $-Cl$ или $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-F$ или $-Cl$. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой водород или $-F$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или $-Cl$.

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой $-F$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-Cl$.

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, циклопропил, циклобутил или цикlopентил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, циклопропил или циклобутил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой водород или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^3 не представляет собой метил, этил или бутил. В некоторых вариантах осуществления R^3 не является ациклической алкильной цепью, содержащей от около 1 до около 5 замещенных или незамещенных атомов углерода.

В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-5-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-4-членный циклоалкил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой циклогексил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой цикlopентил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3

представляет собой циклобутил. В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой циклопропил.

Группы R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} (группы R^{10})

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой водород или (C₁-C₄)алкил. В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, представляет собой водород.

В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой водород, метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой водород или этил. В еще дополнительном варианте осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой водород или метил.

В дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, представляет собой (C₁-C₄)алкил. В еще дополнительном варианте осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, независимо представляет собой метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, представляет собой этил. В еще дополнительном варианте осуществления в каждом случае R^{10} , если присутствует, представляет собой метил.

Группы R^{11a} и R^{11b} (группы R^{11})

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксильного алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В еще дополнительном варианте осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила и $-\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C5 алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительном варианте осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C5 гидроксипропила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В еще дополнительном варианте осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и $-\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород или (C₁-C₅)алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород.

В дополнительных вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород, метил или этил. В еще дополнительном варианте осуществления R^{11} представляет собой водород или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород или метил.

Группы R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d}

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипропила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В

дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила, пропенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, метила, этила, этенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, метила, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-NHCH_3$ и $-N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила, пропенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, этила, этенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-NHCH_3$ и $-N(CH_3)_2$.

В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d}

представляет собой водород.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, метокси, этокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, метокси, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$ и $-\text{OCH}_2\text{Cl}$.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHCH}_3$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 галогеналкила и C1-C4 цианоалкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ и $-\text{CH}_2\text{CN}$.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила и пропенила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} ,

R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, этила и этенила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$ и метила.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} , и R^{20d} независимо выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода и метила.

В разных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода и галогена. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$ и $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, F и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода и $-F$.

Группы R^{21}

В некоторых вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила, пропенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$, и $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, метила, этила, этенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)CH_3$, метила, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-NHCH_3$ и $-N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{21} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-

C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксикалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила, пропенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH(CH_3)CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH(CH_3)CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} независимо выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, этила, этенила, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, метила, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-NHCH_3$ и $-N(CH_3)_2$.

В дополнительных вариантах осуществления R^{21} представляет собой водород.

В разных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 гидроксикалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH(CH_3)CH_2F$, $-OCH_2CH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ и $-OCH_2CH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, метокси, этокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$ и $-OCH_2CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-CH_2OH$, метокси, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$ и $-OCH_2Cl$.

В разных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ и $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-NHCH_3$ и $-N(CH_3)_2$.

В разных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 галогеналкила и C1-C4 цианоалкила. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$,
 $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. В еще дополнительных
 вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. В еще дополнительных вариантах
 осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ и
 $-\text{CH}_2\text{CN}$.

В разных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила и пропенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, метила, этила и этенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-\text{Cl}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$ и метила.

В разных вариантах осуществления R²¹ выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления R²¹ выбран из водорода, метила, этила, n-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления R²¹ выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R²¹ выбран из водорода и метила.

В разных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода и галогена. В дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F, $-Cl$ и $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода, F и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{21} выбран из водорода и $-F$.

Группы R^{30}

В некоторых вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $C1-C4 \text{ алкила}$ и $C2-C4 \text{ алкенила}$. В дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, метила, этила, *n*-пропила, изопропила, этенила и пропенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, метила, этила и этенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)CH_3$ и метила.

В некоторых вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила. В дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила и пропенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из метила, этила и этенила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R³⁰, если присутствует, представляет собой –C(O)(C1-C4 алкил). В дополнительных вариантах осуществления R³⁰, если присутствует, выбран из –C(O)CH₃, –C(O)CH₂CH₃, –C(O)CH(CH₃)CH₃ и –C(O)CH₂CH₂CH₃. В еще

дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)CH_3$ и $-C(O)CH_2CH_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{30} , если присутствует, $-C(O)CH_3$.

Группы S_y^1

В некоторых вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и монозамещен группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2 или 3 группами,

гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла и монозамещен группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 3-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 3-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 3-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 3-10-членный карбоцикл, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 3-10-членный карбоцикл, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой незамещенный 3-10-членный карбоцикл.

В разных вариантах осуществления Су¹, если присутствует, представляет собой а 9-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1, 2, 3, или 4 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления Су¹, если присутствует, представляет собой 9-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила,

гетероарила и замещен 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Cu^1 , если присутствует, выбран из 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила, и монозамещен группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, выбран из 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и является незамещенным.

В разных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный арил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. Примеры 6-10-членных арилов включают, но не ограничиваются ими, фенил и нафтил. В дополнительных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный арил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный арил, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный арил, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный арил, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой незамещенный 6-10-членный арил.

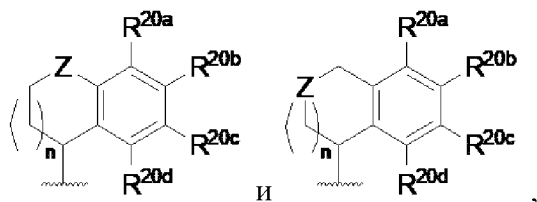
В разных вариантах осуществления Cu^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления

Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой незамещенный 6-членный арил.

В разных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. Примеры 6-10-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются ними, индолил, бензофуранил, бензотиофенил, триазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридинил, хинолинил и изохинолинил. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще

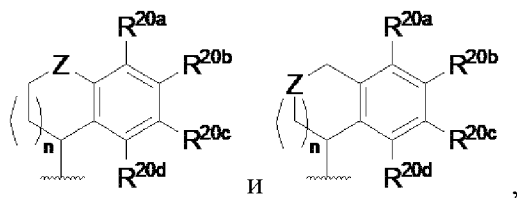
дополнительном варианте осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой незамещенный 6-10-членный гетероарил.

В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



где Z представляет собой O, CH_2 или NR^{30} ; где R^{30} , если присутствует, выбран из $-C(O)(C1-C4$ алкил), C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила; где n равно 0 или 1; и где каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4$ алкил), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

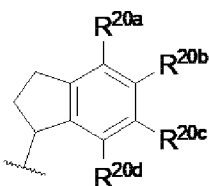
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



где Z представляет собой O или CH_2 ; где n равно 0 или 1; и где каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

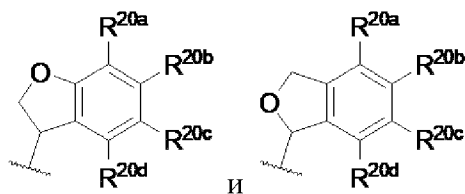
Таким образом, в некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1. В дополнительных вариантах осуществления n равно 0. В еще дополнительных вариантах осуществления n равно 1.

В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, имеет структуру, представленную формулой:

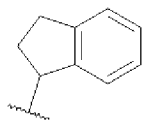


В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет

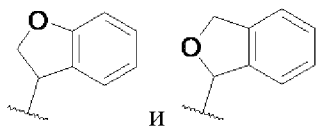
собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



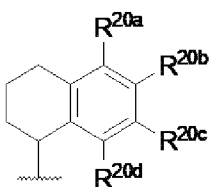
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, имеет структуру, представленную формулой:



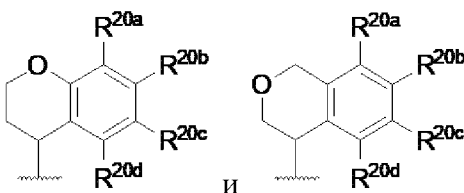
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



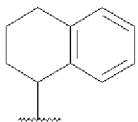
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



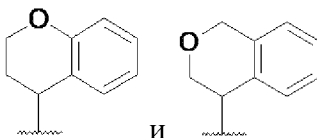
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:

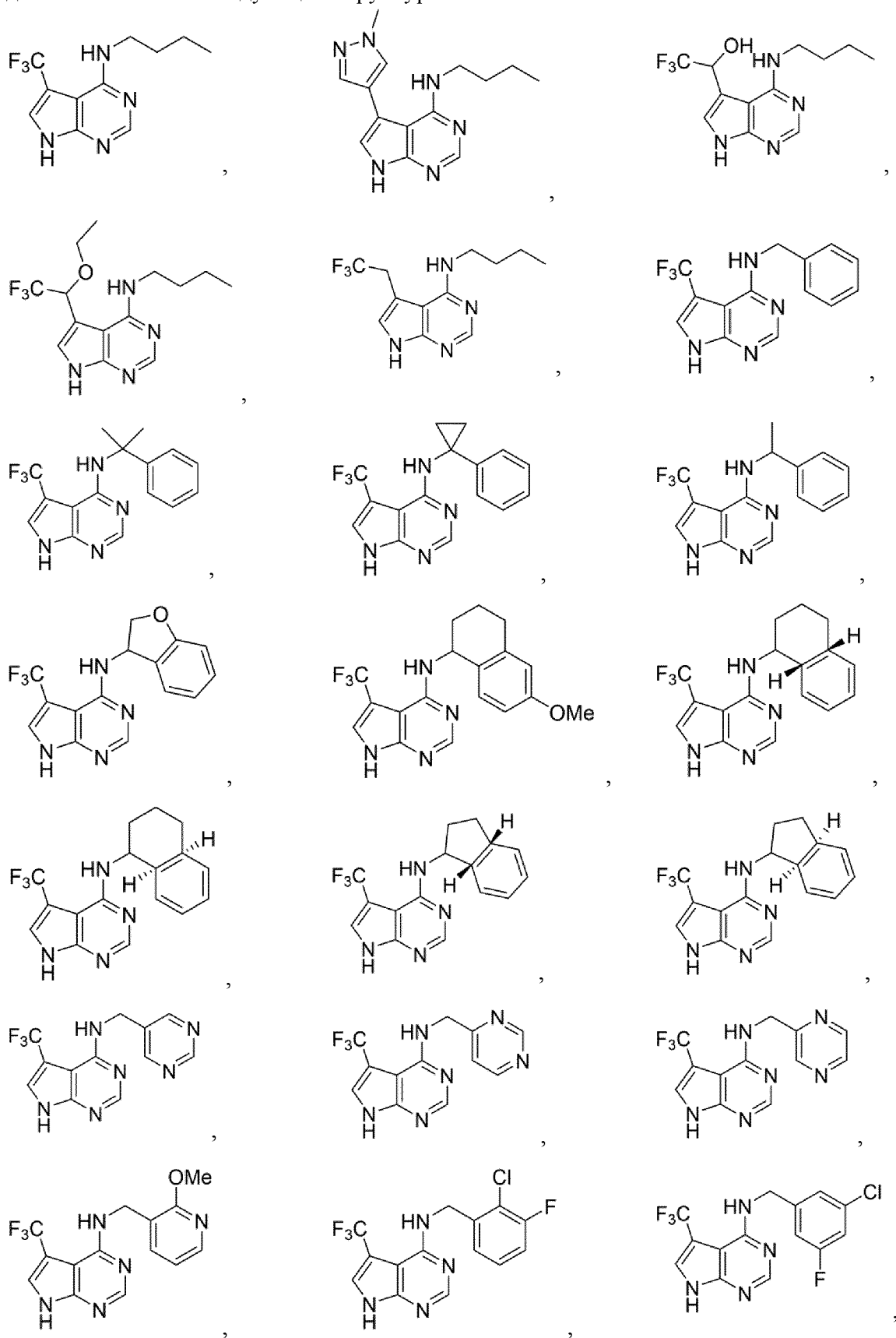


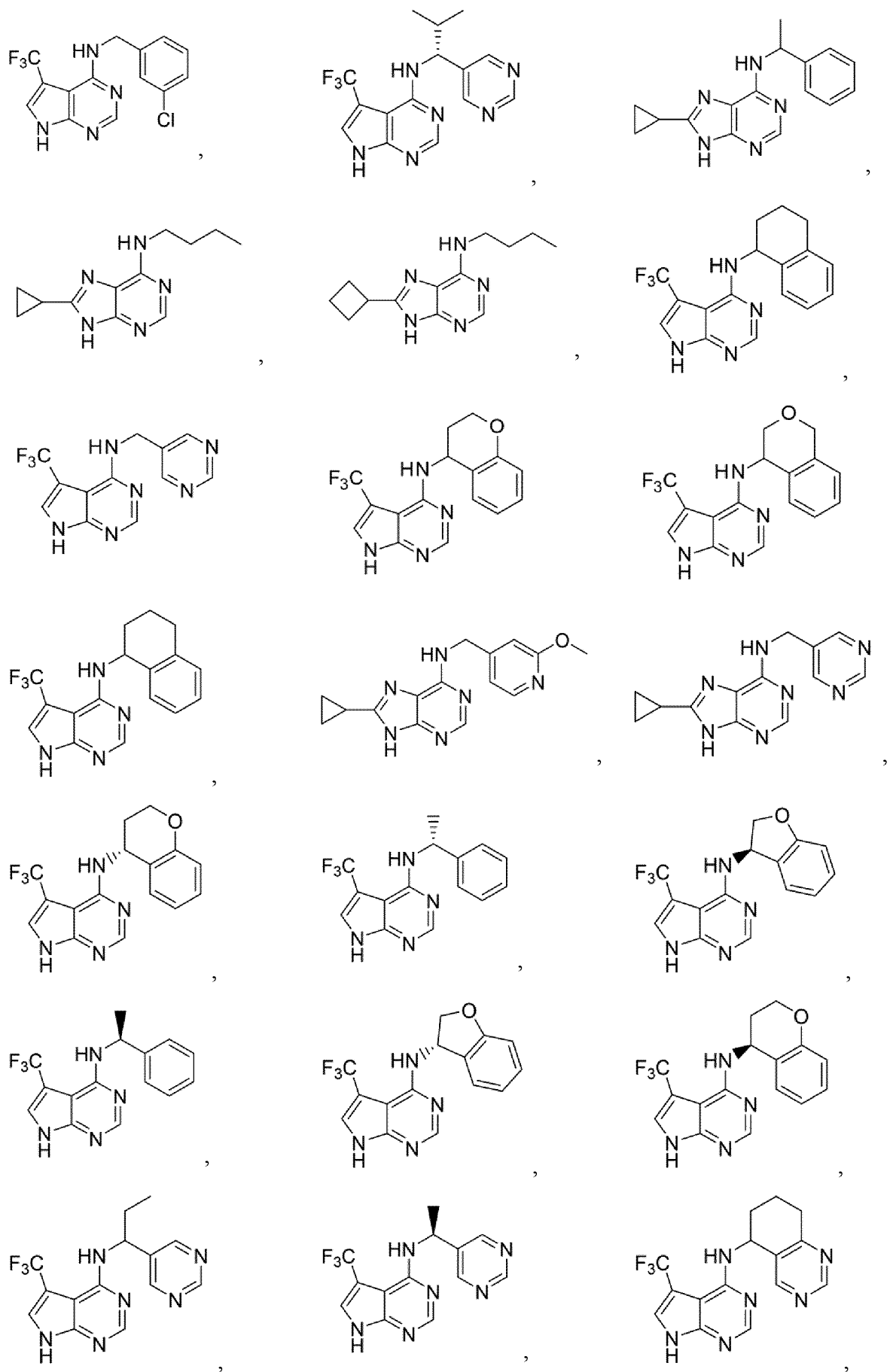
В дополнительных вариантах осуществления Su^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:

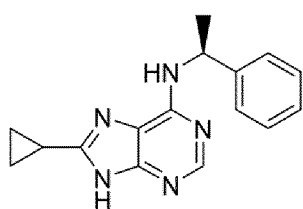


2. Иллюстративные соединения

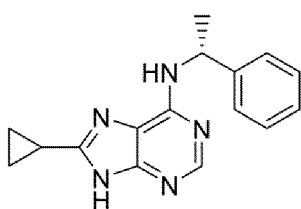
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



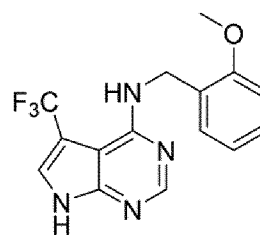




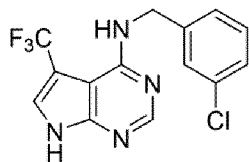
,



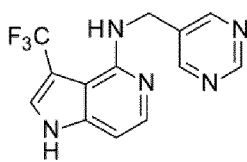
,



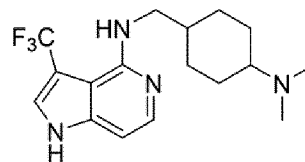
,



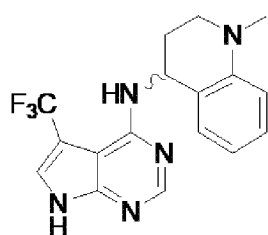
,



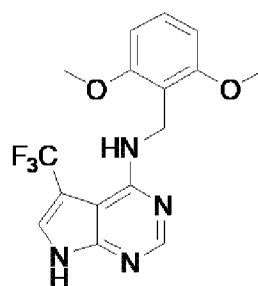
,



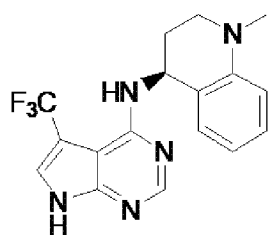
,



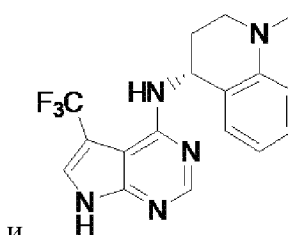
,



,



,

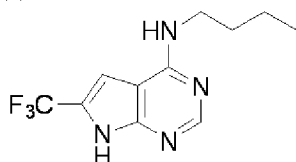


и

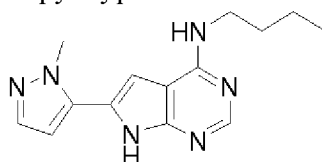
,

или их фармацевтически приемлемая соль.

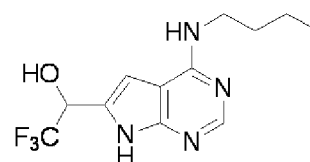
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



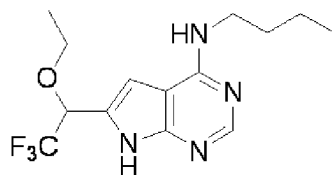
,



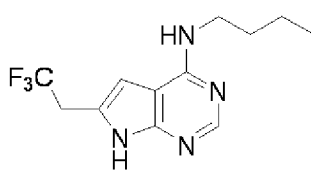
,



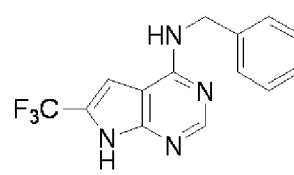
,



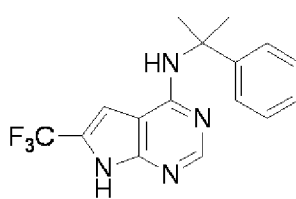
,



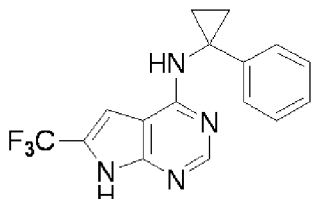
,



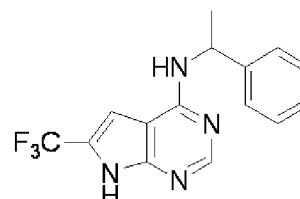
,



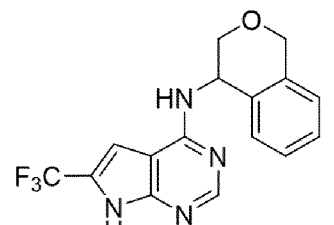
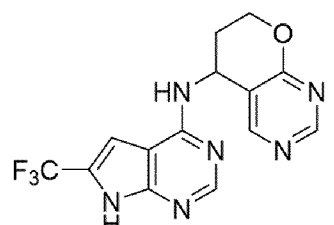
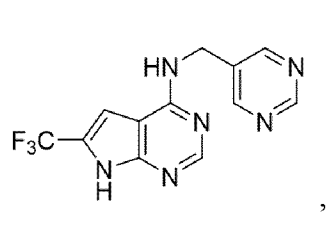
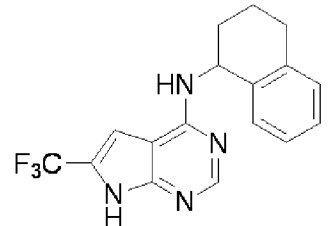
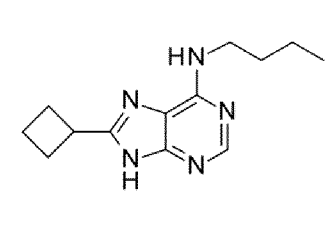
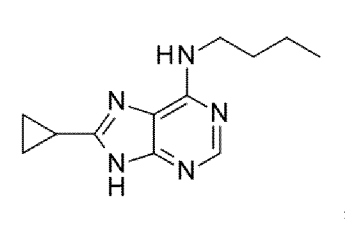
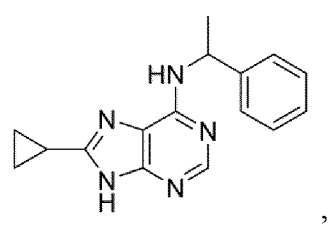
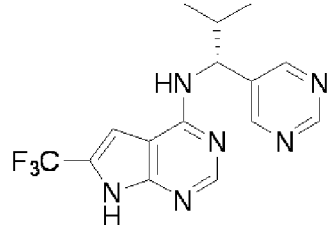
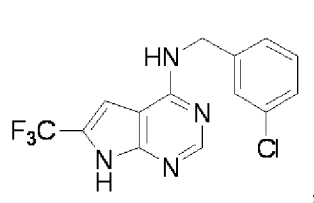
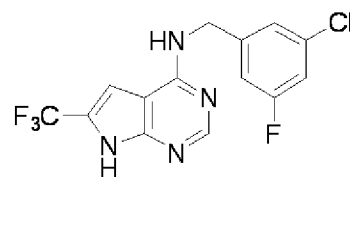
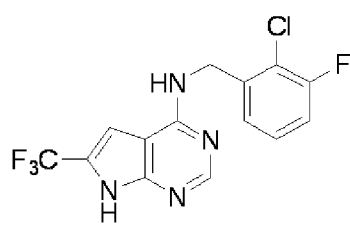
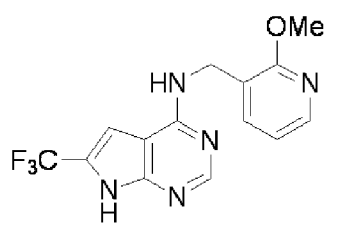
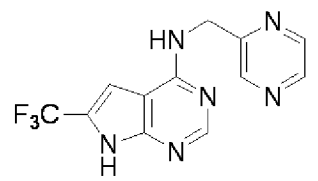
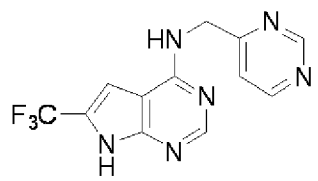
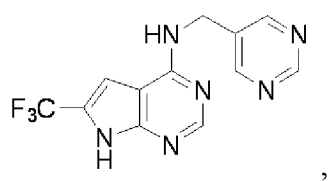
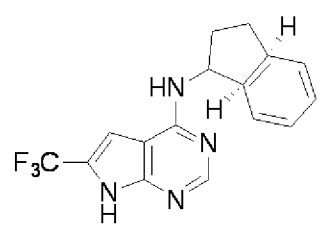
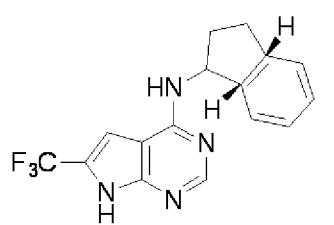
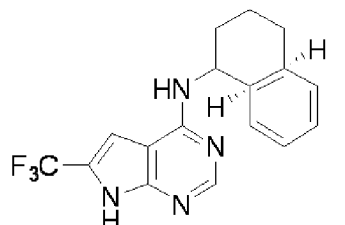
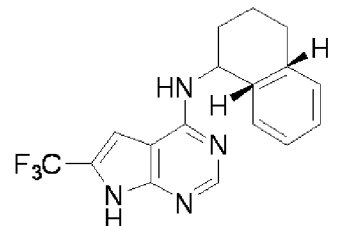
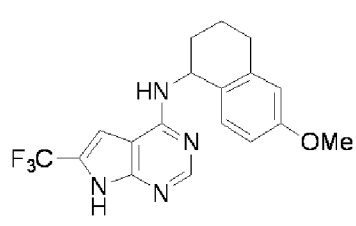
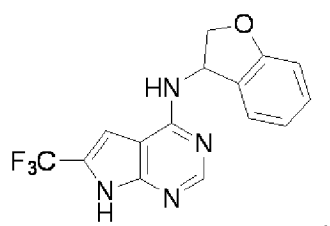
,

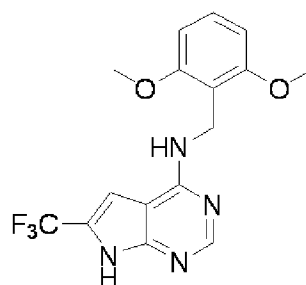
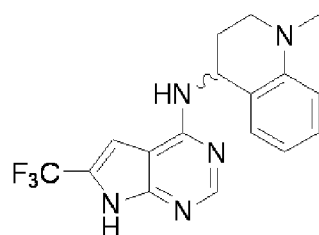
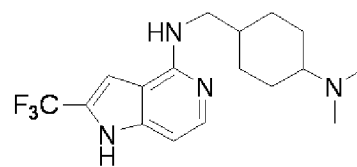
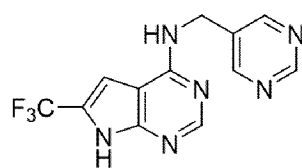
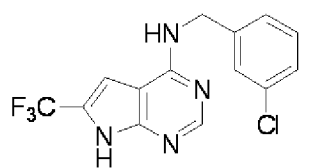
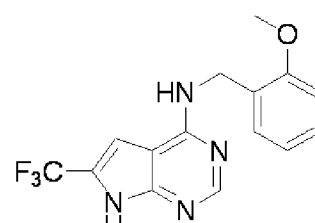
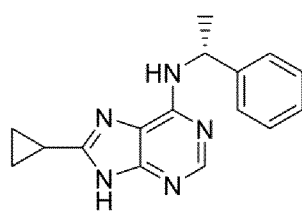
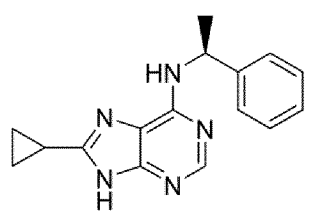
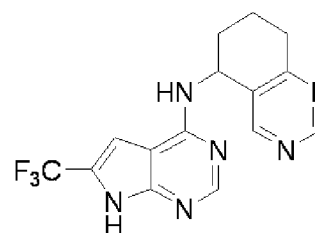
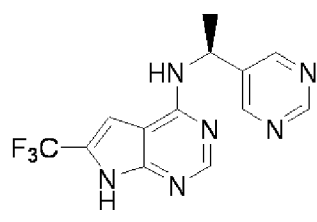
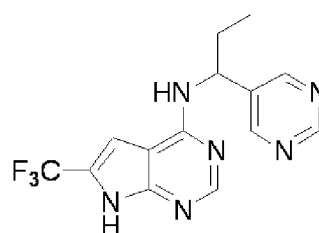
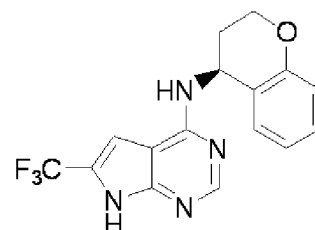
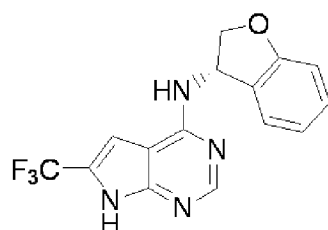
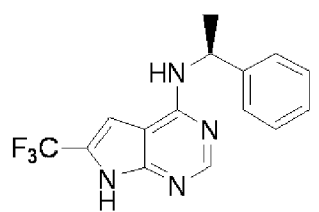
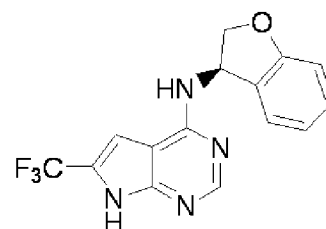
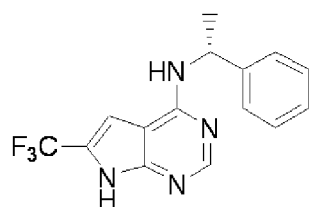
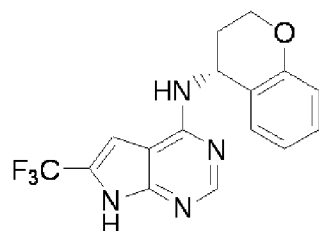
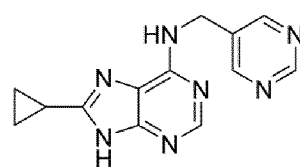
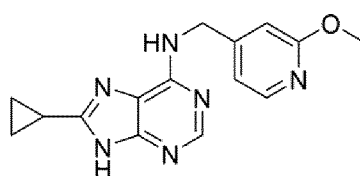
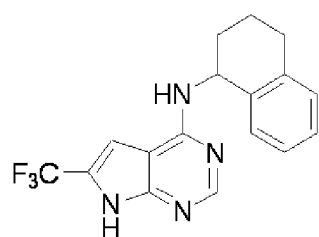


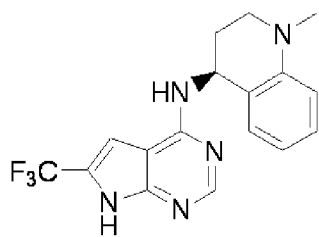
,



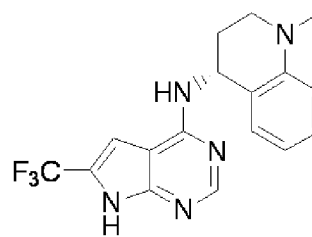
,





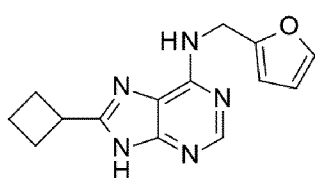


и

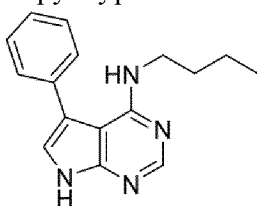


или их фармацевтически приемлемая соль.

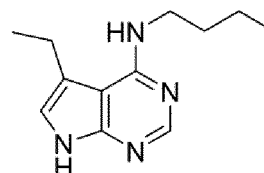
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



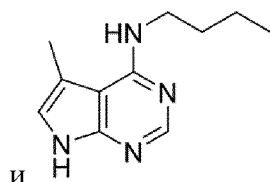
,



,



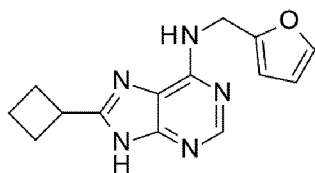
,



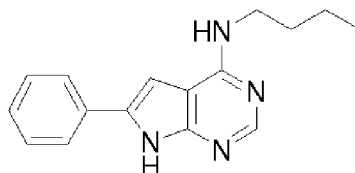
и

или их фармацевтически приемлемая соль.

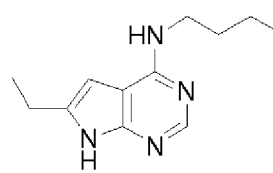
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



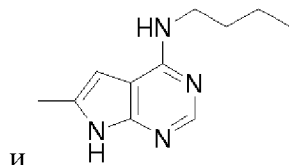
,



,



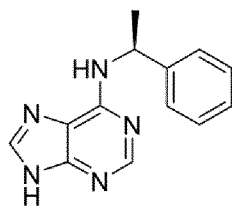
,



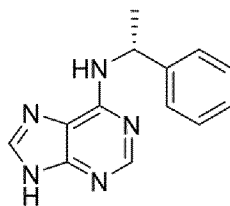
и

или их фармацевтически приемлемая соль.

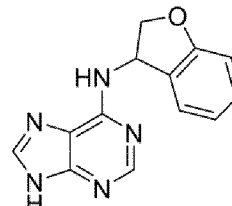
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



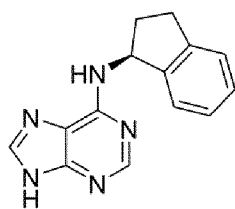
,



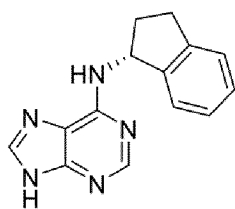
,



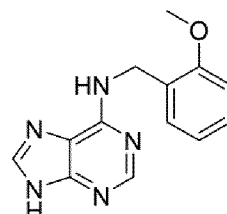
,



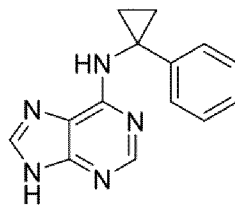
,



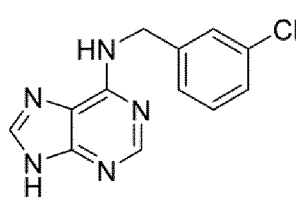
,



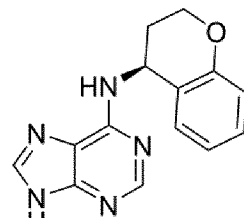
,



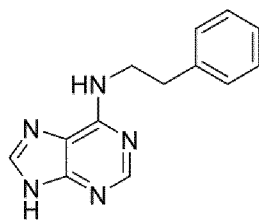
,



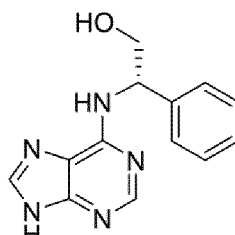
,



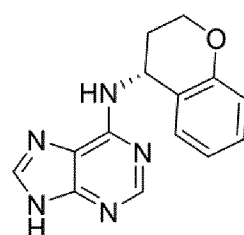
,



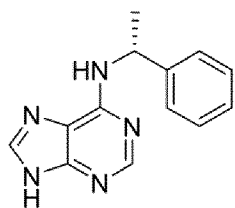
,



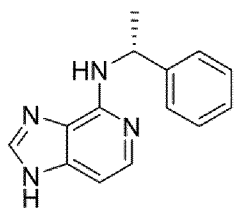
,



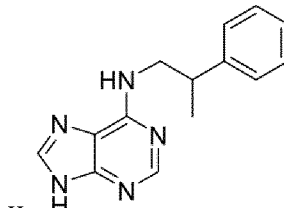
,



,



,

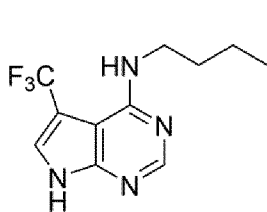


и

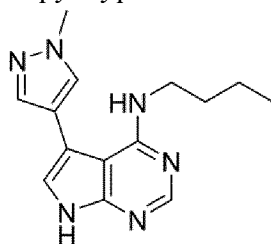
,

или их фармацевтически приемлемая соль.

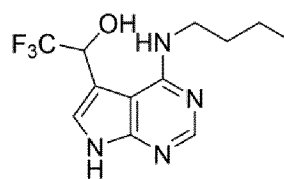
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



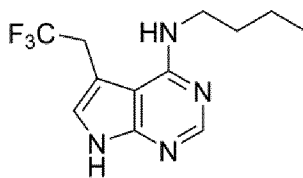
,



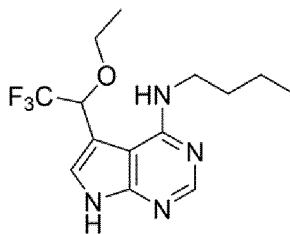
,



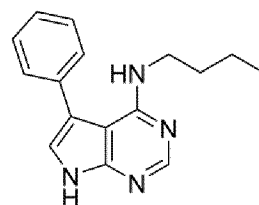
,



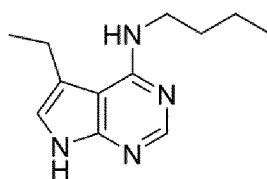
,



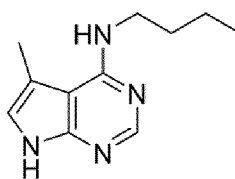
,



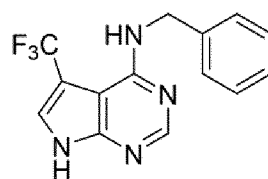
,



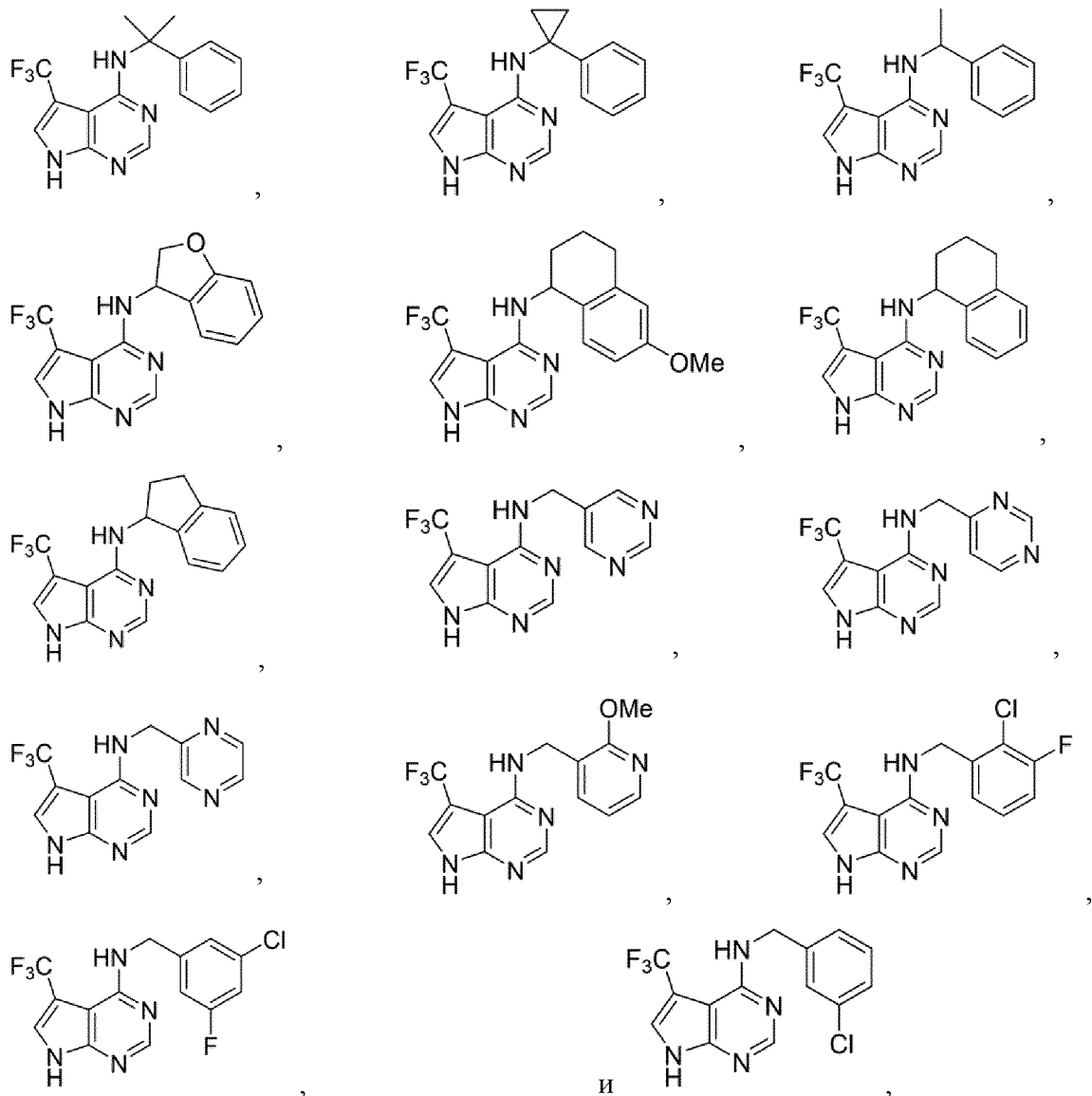
,



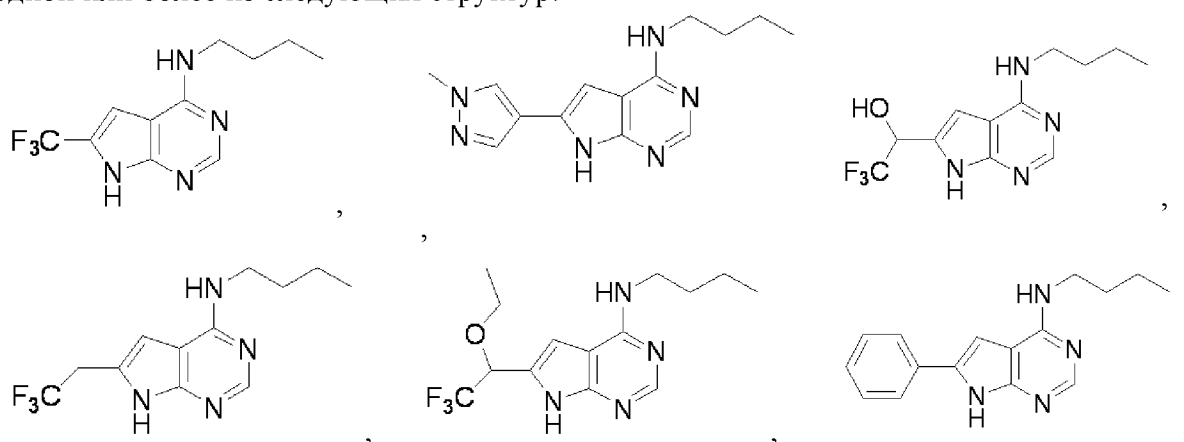
,

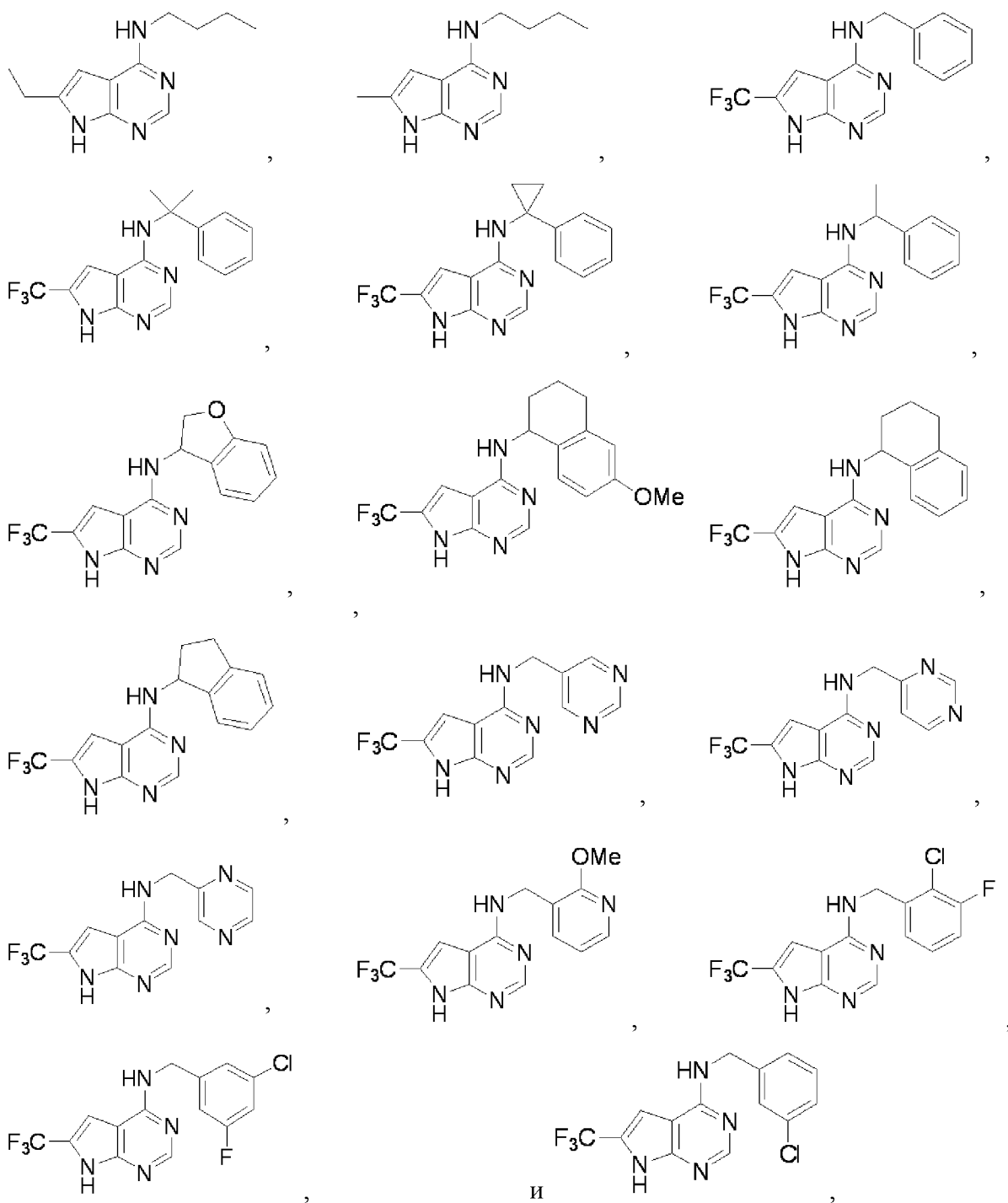


,



В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:

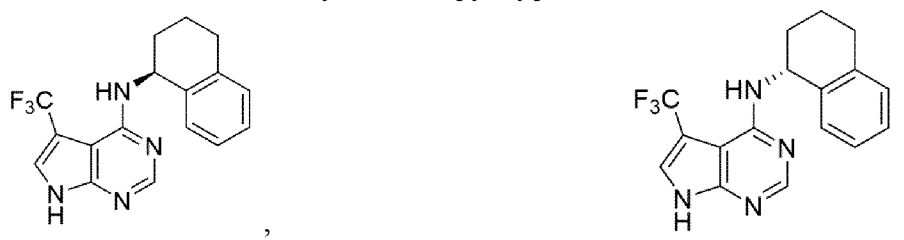


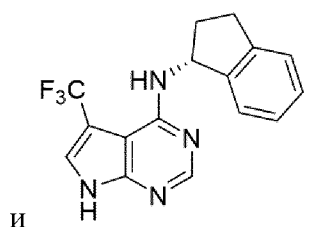
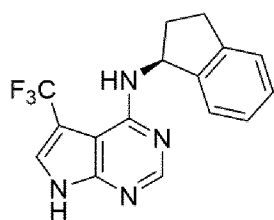


и

или их фармацевтически приемлемая соль.

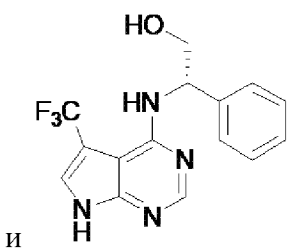
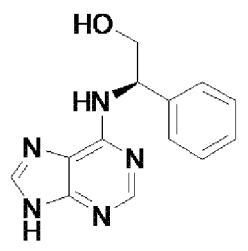
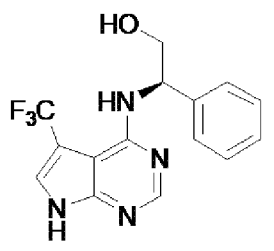
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:





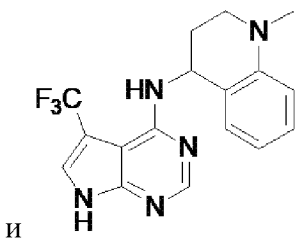
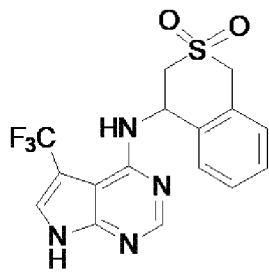
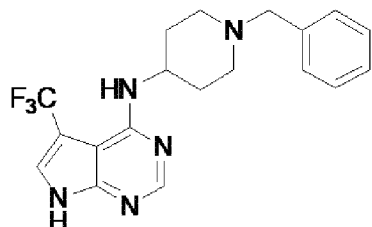
или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



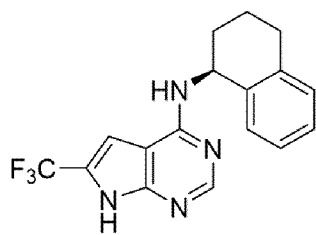
или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:

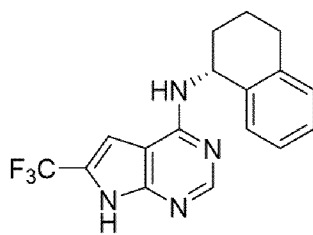


или их фармацевтически приемлемая соль.

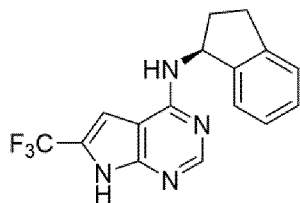
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



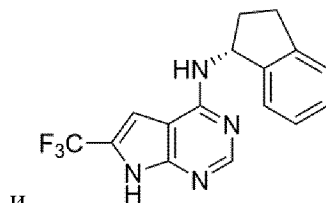
,



,



,

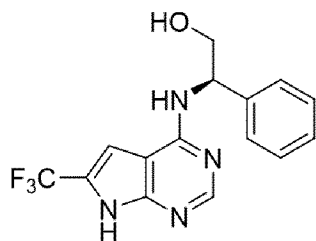


,

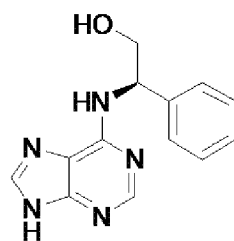
и

или их фармацевтически приемлемая соль.

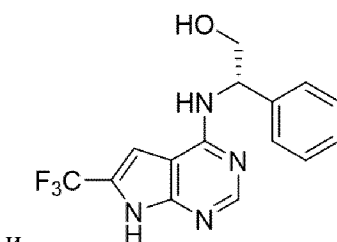
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



,



,

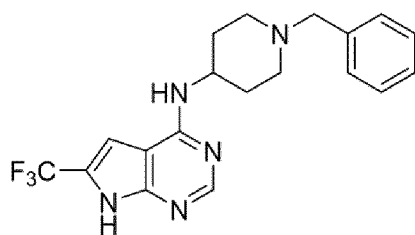


,

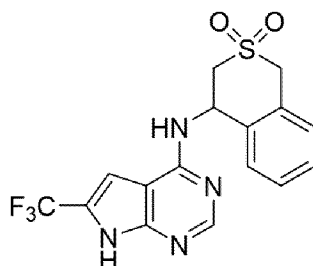
и

или их фармацевтически приемлемая соль.

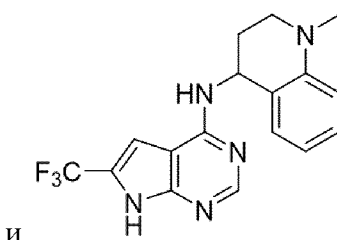
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



,



,

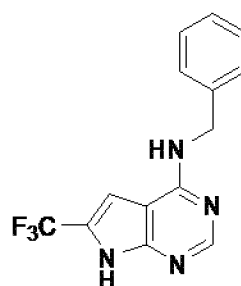
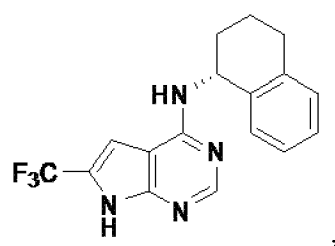
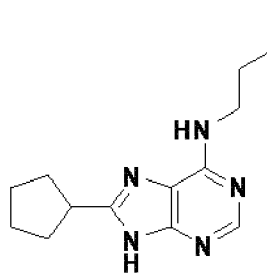
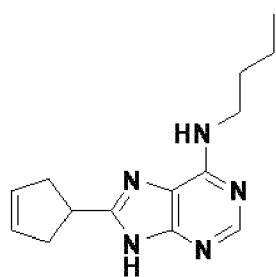
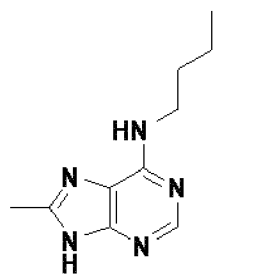
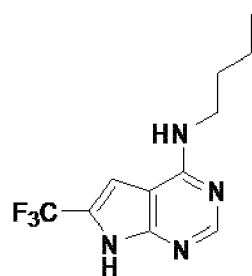
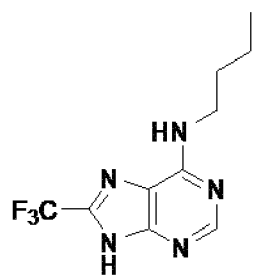
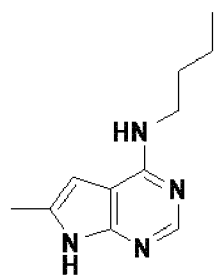
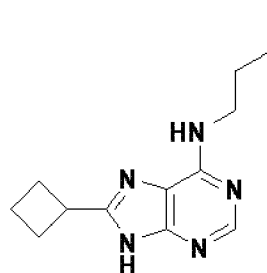
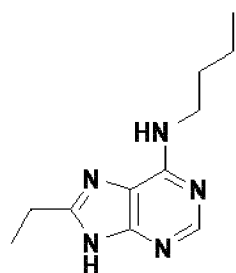
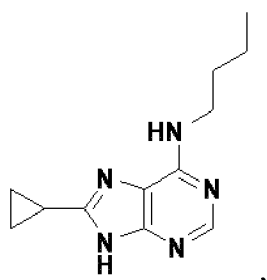
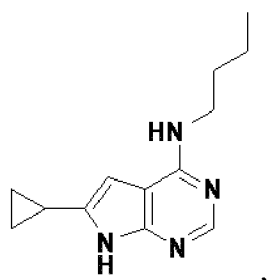


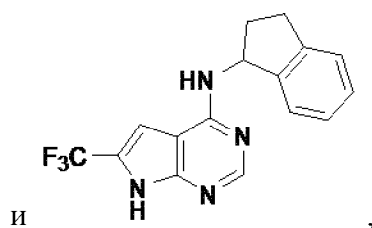
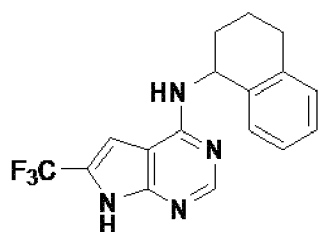
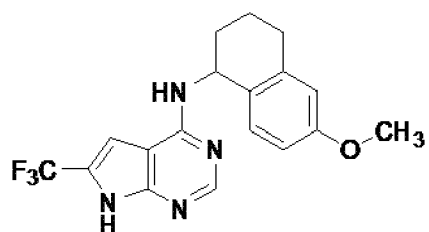
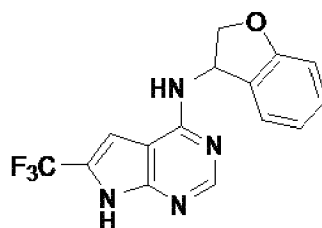
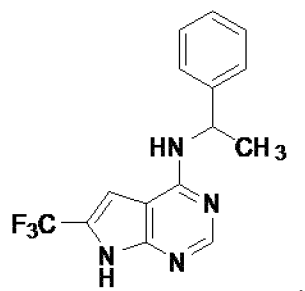
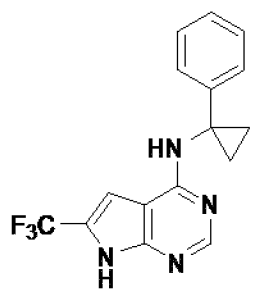
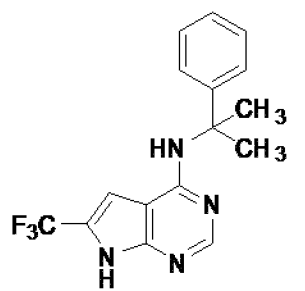
,

и

или их фармацевтически приемлемая соль.

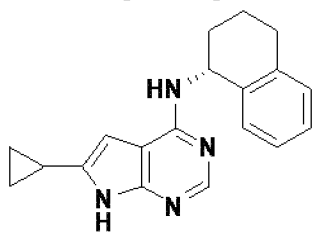
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



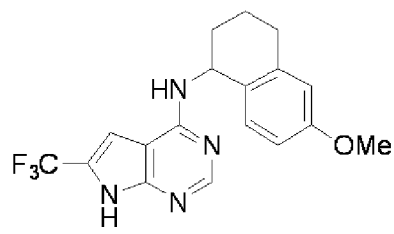
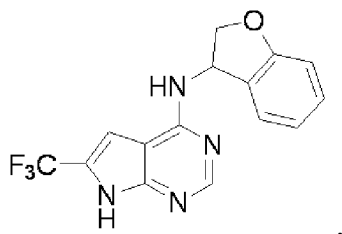


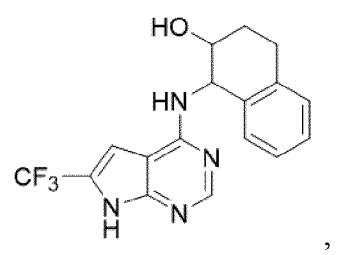
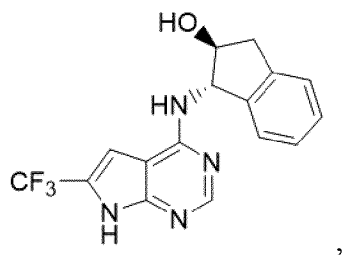
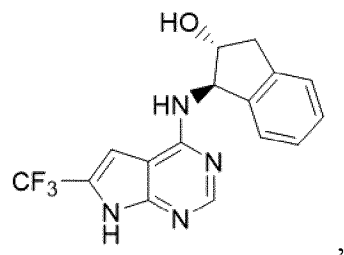
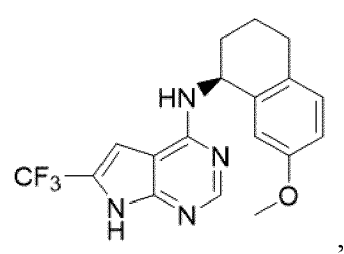
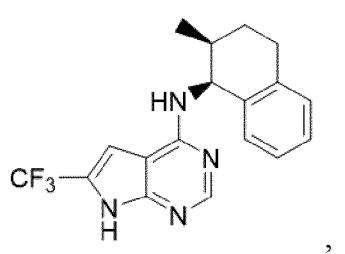
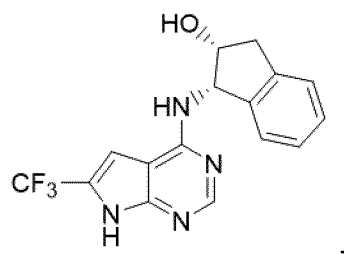
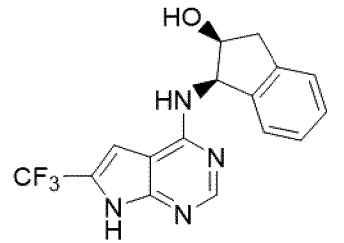
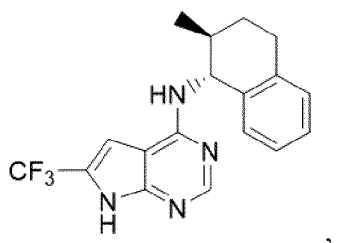
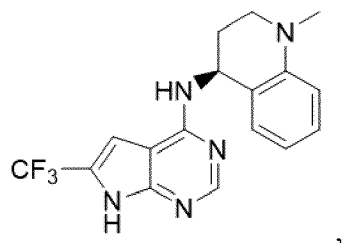
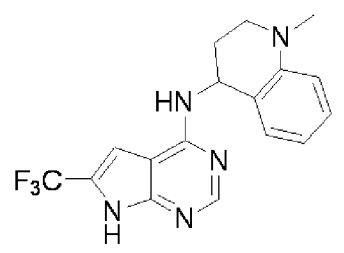
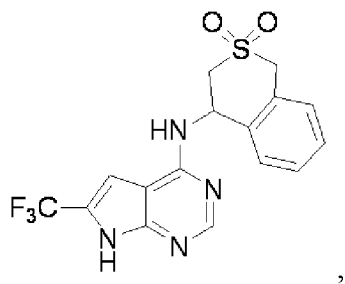
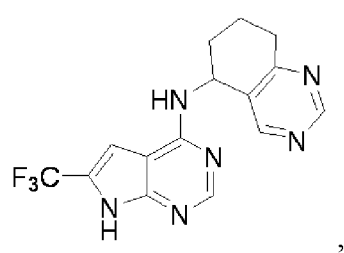
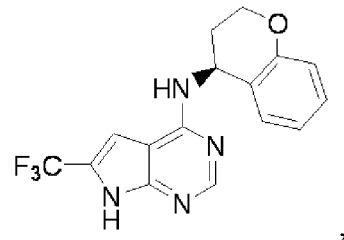
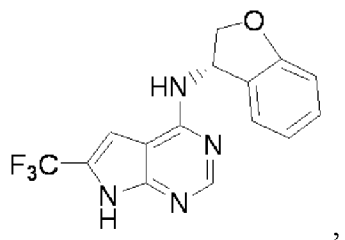
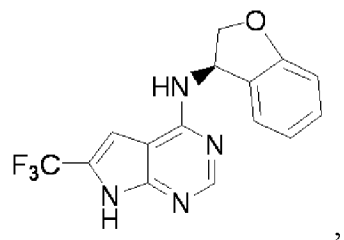
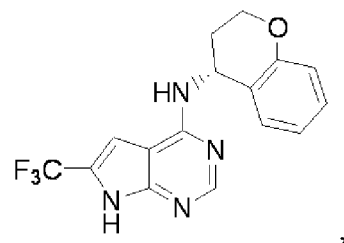
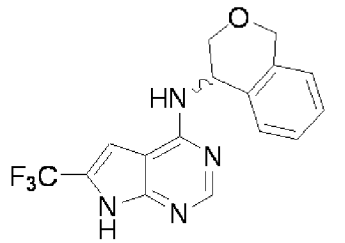
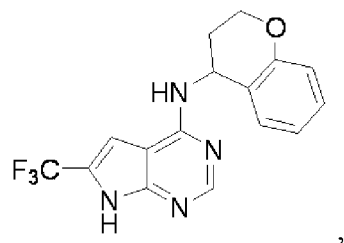
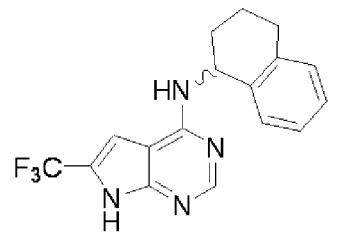
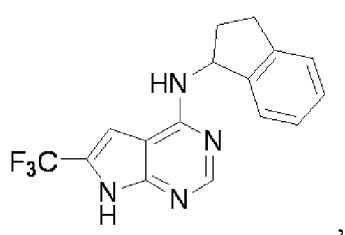
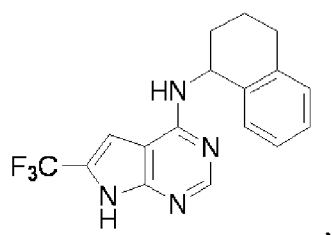
или их фармацевтически приемлемая соль.

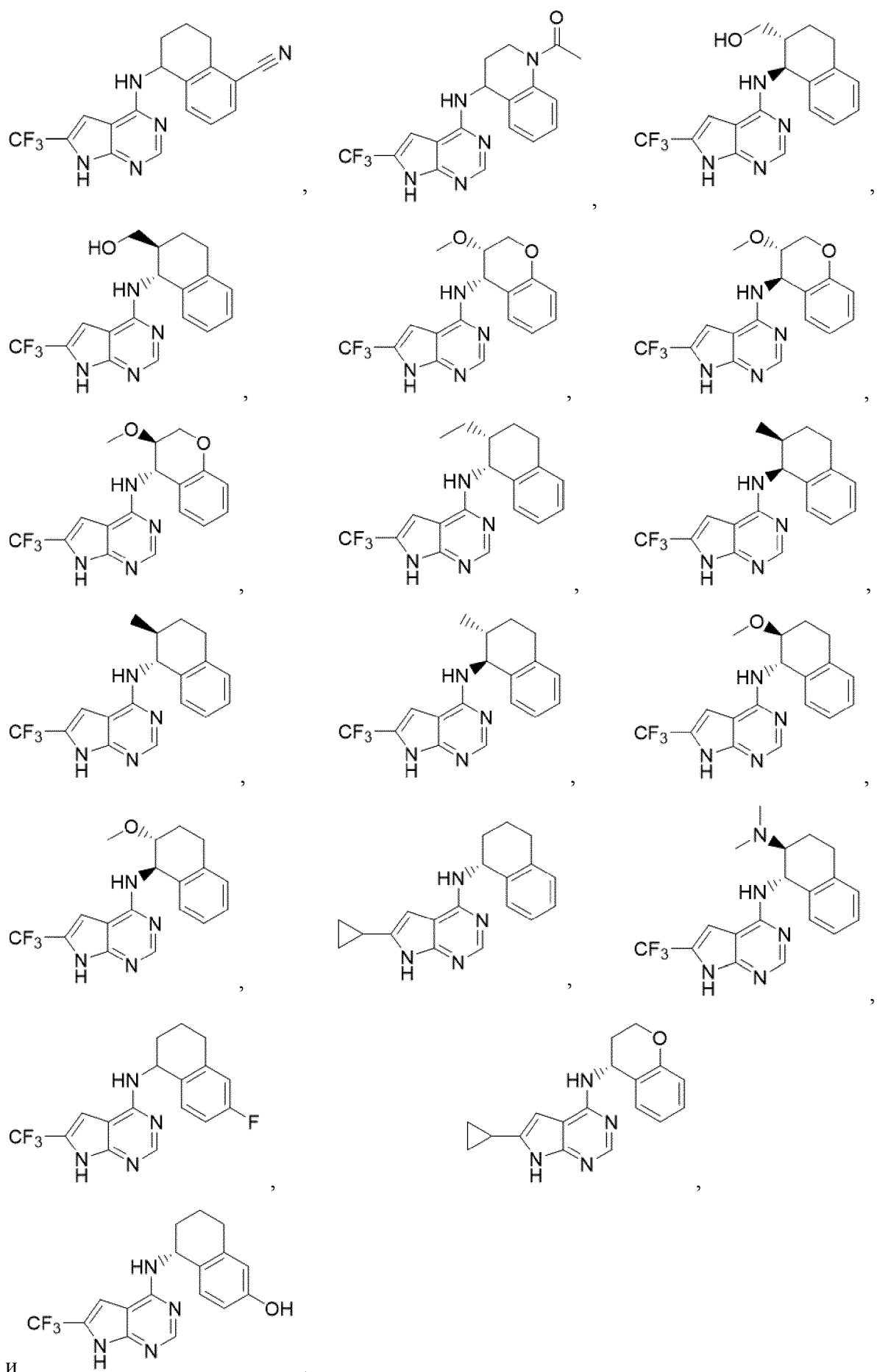
В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде:



В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде:

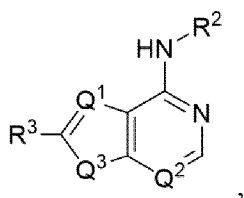




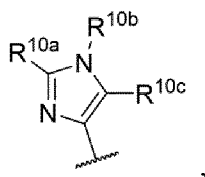


В настоящем документе также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие раскрытое соединение, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель. Таким образом, в разных вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления может быть предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения. В еще дополнительном варианте осуществления может быть предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая профилактически эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и соединение, где соединение присутствует в эффективном количестве.

Таким образом, в разных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



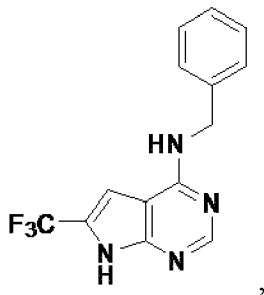
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-$

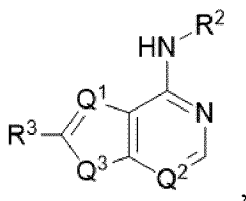
С4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой С1-С6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cy^1 , то Cy^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, и при условии, что, если R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 , один или оба из R^{11a} и R^{11b} , если присутствуют, представляют собой водород, и Cy^1 представляет собой 6-членный арил или фуранил, то Q^1 представляет собой СН и R^3 не представляет собой С1-С6 галогеналкил, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру:

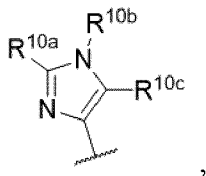


или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



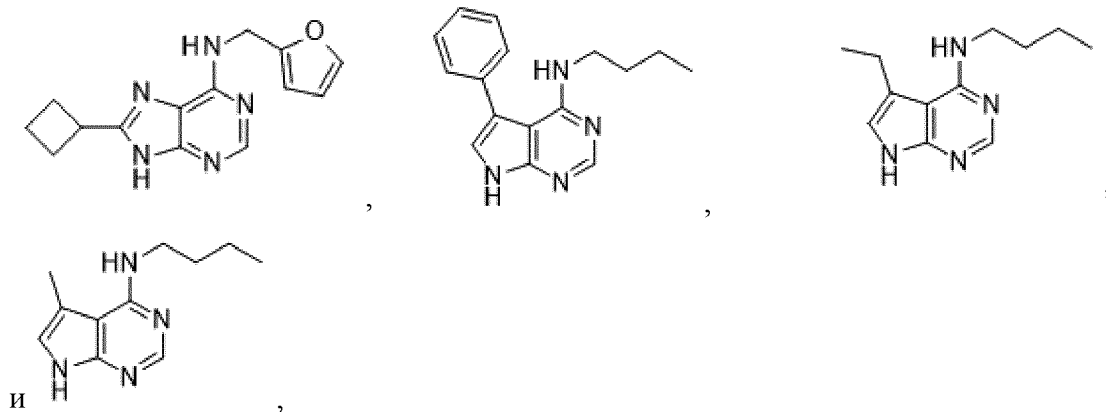
где Q^1 представляет собой N или СН и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, С1-С4 галогеналкил, С1-С4 цианоалкил, С1-С4 гидроксиалкил, С1-С4 галогеналкокси, CF_3 , CBF_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой С1-С6 галогеналкил, С1-С6 галогеналкокси, С1-С6 галогенгидрокси, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и С1-С4 алкила; где Q^2 представляет собой СН или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой С1-С6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, С1-С5 алкила и С1-С5 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-

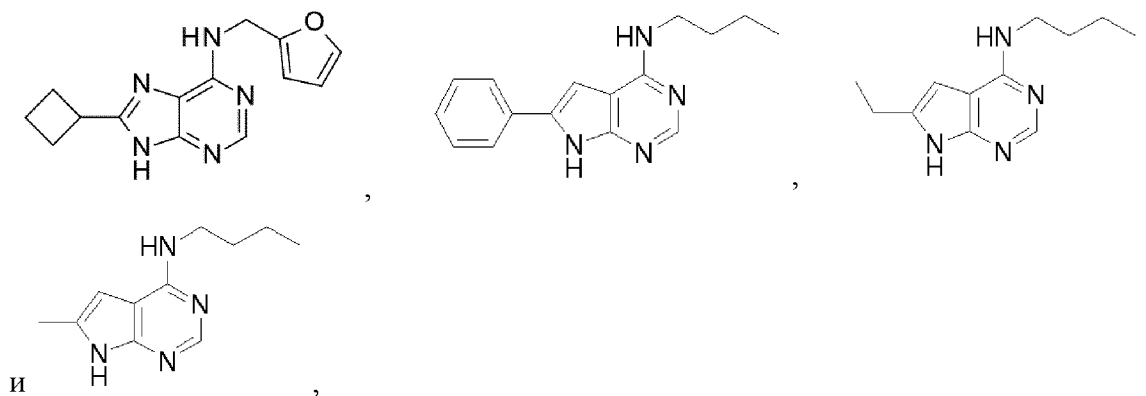
членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cu^1 , то Cu^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из:



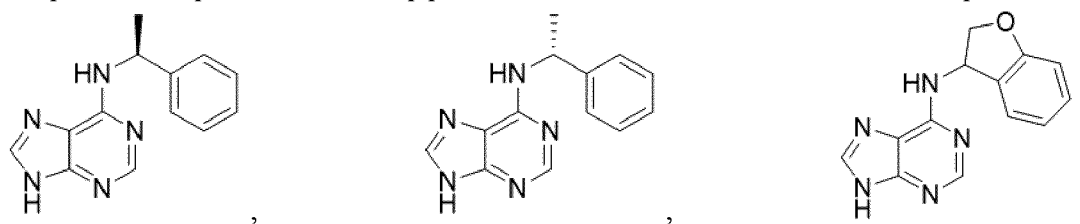
или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

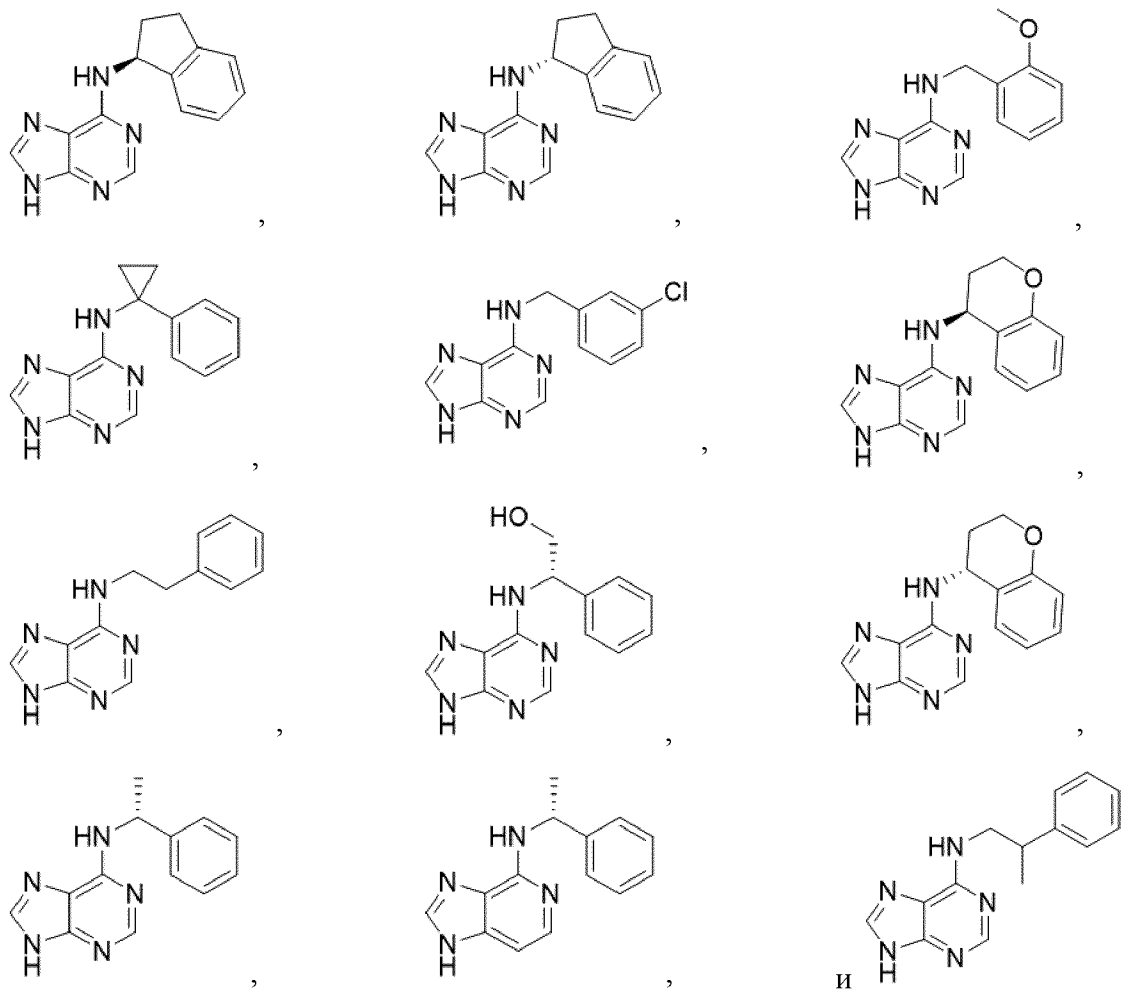
Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из:



или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

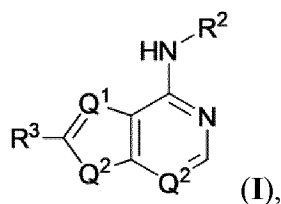
Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из:





или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру, представленную формулой I:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксил, CF_3 , CCl_3 , CBF_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; R^1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных C₁-C₆алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H, (C₁-

C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси; в каждом случае R^b, если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c, и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d; в каждом случае R^c, если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; и R³ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая фармацевтическая композиция может содержать соединение, имеющее формулу, приведенную в данном документе, где соединение имеет EC₅₀ от около 0,01 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 0,01 мкМ до около 4,0 мкМ, от около мкМ до около 3,0 мкМ, от около 0,01 мкМ до около 2,0 мкМ, от около 0,01 мкМ до около 1,0 мкМ, от около 0,01 мкМ до около 0,5 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 0,5 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 1,0 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 2,0 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 3,0 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 4,0 мкМ до около 5,0 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 4,0 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 3,0 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 2,0 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 1,0 мкМ, от около 0,1 мкМ до около 0,5 мкМ или от около 0,2 мкМ до около 0,5 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для использования в лекарственных препаратах соли описанных в данном документе соединений относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений, описанных в данном документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновые кислоты). Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают, например, соль натрия, калия, кальция, аммония, органического amino или магния. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или носителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители,

которые можно использовать в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин. В некоторых вариантах осуществления «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, разбавители или другие жидкие носители, дисперсионные или суспензионные добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т. п., которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006) раскрыты различные вспомогательные вещества, используемые при составлении фармацевтических композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда любое обычное вспомогательное вещество несовместимо с веществом или его производными, например, вызывая нежелательный биологический эффект или иным образом вредно взаимодействуя с любым другим компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его использование предполагается в пределах объема настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель имеет чистоту по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество одобрено для использования на людях и в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество имеет фармацевтическую степень чистоты. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество соответствует стандартам Фармакопеи США (USP), Европейской фармакопеи (EP), Британской фармакопеи и/или Международной фармакопеи. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при производстве фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваются ими, инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие агенты, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, вещества для улучшения распадаемости, связующие вещества, консерванты, буферные агенты, смазывающие вещества и/или масла. Такие вспомогательные вещества необязательно могут быть включены в композиции по настоящему изобретению. Вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий, красители, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки, могут присутствовать в композиции по мнению разработчика. Примеры

разбавителей включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, водород-фосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, сахарную пудру и т. д. и их комбинации. Примеры гранулирующих и/или диспергирующих агентов включают, но не ограничиваются ими, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, крахмал тапиоки, натрия крахмалгликолят, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, целлюлозу цитрусовых, агар, бентонит, целлюлозу и изделия из древесины, природное губчатое вещество, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, сшитый поли(винилпирролидон), (кросповидон), натрия карбоксиметилкрахмал (натрия крахмалгликолят), карбоксиметилцеллюлозу, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (Veegum), лаурилсульфат натрия, соединения четвертичного аммония и т.д. и их комбинации. Примеры поверхностно-активных веществ и/или эмульгаторов включают, но не ограничиваются ими, природные эмульгаторы (например, аравийская камедь, агар, альгиновая кислота, альгинат натрия, трагакант, карраген, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [силикат алюминия] и Veegum [силикат магния-алюминия]), производные длинноцепочечных аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, моностеарат триацетина, дистеарат этиленгликоля, моностеарат глицерина и моностеарат пропиленгликоля, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловая кислота, полимер акриловой кислоты и карбоксивиниловый полимер), каррагенан, производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, порошкообразная целлюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитан монолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитан моноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерил моноолеат, сорбитан моноолеат [Span 80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [Mugj 45], полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло, полиэтиоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и солютол), сложные эфиры жирных кислот сахарозы, сложные эфиры жирных кислот полиэтиленгликоля (например, кремофор), простые эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [Brij 30]), поли(винилпирролидон), диэтиленгликоль монолаурат, триэтаноламин олеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновая кислота, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, плуроник F 68, полосамер 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид цетилпиридиния, докюзат натрия и т.д. и/или их комбинации. Примеры связующих веществ включают, но не

ограничиваются ими, крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту); желатин; сахара (например, сахароза, глюкоза, декстроза, декстрин, патока, лактоза, лактит, маннит); природные и синтетические камеди (например, аравийская камедь, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, панварская камедь, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (винилпирролидон), силикат магния и алюминия (Veegum) и арабогалактан лиственницы); альгинаты; полиэтиленоксид; полиэтиленгликоль; неорганические соли кальция; кремниевая кислота; полиметакрилаты; воски; вода; спирт и т. п. и их комбинации.

Фармацевтически приемлемые соли соединений представляют собой обычные соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений и образованы из подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли, полученные из органических кислот, таких как *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота и т. п. Примеры солей присоединения основания включают соли, полученные из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичного аммония, такие как, например, гидроксид тетраметиламмония. Химическая модификация фармацевтического соединения в соль - это известный метод получения улучшенных физической и химической стабильности, гигроскопичности, текучести и растворимости соединений. См., например, H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457.

Фармацевтические композиции содержат соединения в фармацевтически приемлемом носителе. Фармацевтически приемлемый носитель относится к стерильным водным или неводным растворам, дисперсиям, суспензиям или эмульсиям, а также к стерильным порошкам для преобразования в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, растительные масла (например, оливковое масло) и вводимые инъекцией органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соединения могут быть составлены с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также с любыми другими известными адъювантами и вспомогательными веществами в соответствии с общепринятыми методами, такими как описанные в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Edition, Gennaro, Ed.,

Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1995.

В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят млекопитающему. В еще дополнительных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В еще дополнительном варианте осуществления человек представляет собой пациента.

В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят после идентификации млекопитающего, нуждающегося в лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1. В еще дополнительных вариантах осуществления у млекопитающего была диагностирована потребность в лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, до этапа введения.

В разных вариантах осуществления раскрытые фармацевтические композиции содержат раскрытые соединения (включая их фармацевтически приемлемую соль (и)) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Композиции по настоящему изобретению включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также характера и тяжести условий, в которых вводится активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

Выбор носителя будет частично определяться конкретным способом, используемым для введения композиции. Соответственно, существует большое разнообразие подходящих составов фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Следующие ниже составы для перорального, аэрозольного, парентерального, подкожного, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутрибрюшинного, интратекального, ректального и вагинального введения являются просто примерами и никоим образом не являются ограничительными.

Составы, подходящие для перорального введения, могут состоять из (a) жидких растворов, таких как эффективное количество соединения, растворенного в разбавителях, таких как вода, солевой раствор или апельсиновый сок; (b) капсул, саше, таблетки, таблеток для рассасывания и пастилок, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде твердых веществ или гранул; (c) порошков; (d) суспензий в соответствующей жидкости и (e) подходящих эмульсий. Жидкие составы могут включать разбавители, такие как вода, циклодекстрин, диметилсульфоксид и спирты, например, этанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, и полиэтиленовые спирты, включая полиэтиленгликоль, либо с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, либо без него, суспендирующее средство или эмульгирующее средство. Формы капсул могут быть обычного типа желатина с твердой или мягкой оболочкой, содержащего, например, поверхностно-активные вещества,

смазывающие вещества и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал. Формы таблеток могут включать одно или несколько из следующего: лактоза, сахароза, маннит, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота, микрокристаллическая целлюлоза, аравийская камедь, желатин, гуаровая камедь, коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеариновая кислота и другие вспомогательные вещества, красители, разбавители, буферные агенты, вещества для улучшения распадаемости таблеток, увлажняющие агенты, консерванты, ароматизаторы и фармакологически совместимые носители. Формы пастилок могут содержать активный ингредиент в ароматизаторе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте, а также пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акадий, эмульсии и гели, содержащие добавление с активным ингредиентом в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь, эмульсии и гели, содержащие, помимо активного ингредиента, такие носители, которые известны в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению по отдельности или в комбинации с другими подходящими компонентами могут быть приготовлены в виде аэрозольных составов для введения путем ингаляции. Эти аэрозольные составы могут быть помещены в приемлемые пропелленты под давлением, такие как дихлордифторметан, пропан и азот. Они также могут быть составлены в виде фармацевтических препаратов для препаратов без давления, таких как распылитель или опрыскиватель.

Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Соединение можно вводить в физиологически приемлемом разбавителе в фармацевтическом носителе, таком как стерильная жидкость или смесь жидкостей, включая воду, солевой раствор, водные растворы декстрозы и родственных сахаров, спирт, такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, такой как поли(этиленгликоль) 400, глицеринкетали, такие как 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, масло, жирную кислоту, сложный эфир или глицерид жирных кислот, или глицерид ацетилированной жирной кислоты с добавлением или без добавления фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующее средство, такое как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгаторы и другие фармацевтические адъюванты.

Масла, которые можно использовать в составах для парентерального применения, включают нефтяные, животные, растительные или синтетические масла. Конкретные

примеры масел включают арахисовое, соевое, кунжутное, хлопковое, кукурузное, оливковое, вазелиновое и минеральное. Подходящие жирные кислоты для использования в парентеральных составах включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту и изостеариновую кислоту. Этилолеат и изопропилмиристат являются примерами подходящих сложных эфиров жирных кислот. Подходящие мыла для использования в составах для парентерального применения включают соли жирных щелочных металлов, аммония и триэтаноламина, а подходящие очищающие средства включают (а) катионные очищающие средства, такие как, например, галогениды диметилдиалкиламмония и галогениды алкилпиридиния, (b) анионные очищающие средства, такие как, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, сульфаты алкилолефинов, эфиров и моноглицеридов, и сульфосукцинаты, (с) неионные очищающие средства, такие как, например, жирные оксиды аминов, алканоламиды жирных кислот и сополимеры полиоксиэтилена и полипропилена, (d) амфотерные очищающие средства, такие как, например, алкил- β -аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, и (е) их смеси.

Составы для парентерального применения обычно содержат от около 0,5% до около 25% по весу активного ингредиента в растворе. В таких составах можно использовать подходящие консерванты и буферы. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в месте инъекции, такие композиции могут содержать одно или несколько неионных поверхностно-активных веществ, имеющих гидрофильно-липофильный баланс (HLB) от около 12 до около 17. Количество поверхностно-активного вещества в таких составах находится в диапазоне от около 5% до около 15% по весу. Подходящие поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как сорбитанмоноолеат, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества также хорошо известны специалистам в данной области техники. Выбор вспомогательного вещества будет частично определяться конкретным соединением, а также конкретным способом, используемым для введения композиции. Соответственно, существует большое разнообразие подходящих составов фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Следующие ниже методы и вспомогательные вещества являются просто иллюстративными и никоим образом не являются ограничительными. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества предпочтительно не мешают действию активных ингредиентов и не вызывают неблагоприятных побочных эффектов. Подходящие носители и вспомогательные вещества включают растворители, такие как вода, спирт и пропиленгликоль, твердые абсорбенты и разбавители, поверхностно-активные вещества, суспендирующее средство, связующие для таблеток, смазывающие вещества, ароматизаторы и красители.

Составы могут быть представлены в герметичных контейнерах для однократной или многократной дозы, таких как ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенных

сублимацией (лиофилизированных) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого вспомогательного вещества, например, воды, для инъекций, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток. Требования к эффективным фармацевтическим носителям для инъекционных композиций хорошо известны специалистам в данной области техники. См. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982) and *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., 622-630 (1986).

Составы, подходящие для местного применения, включают таблетки для рассасывания, содержащие активный ингредиент в ароматизаторе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе; а также кремы, эмульсии и гели, содержащие, помимо активного ингредиента, такие носители, которые известны в данной области техники.

Кроме того, составы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория путем смешивания с различными основаниями, такими как эмульгирующие основания или водорастворимые основания. Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, помимо активного ингредиента, такие носители, которые известны в данной области техники как подходящие.

Специалист в данной области поймет, что доступны подходящие способы экзогенного введения соединения по настоящему изобретению животному, и, хотя для введения конкретного соединения можно использовать более одного пути, конкретный путь может обеспечить более немедленную и более эффективную реакцию, чем другой путь.

Что касается этих применений, способ по изобретению включает введение животному, особенно млекопитающему, и более конкретно человеку, терапевтически эффективного количества соединения, эффективного при лечении (например, профилактическое или терапевтическое) нарушения, связанного с активностью киназы PINK1. Способ также включает введение терапевтически эффективного количества соединения для лечения пациента, имеющего предрасположенность к нарушению, связанному с активностью киназы PINK1. Доза, вводимая животному, особенно человеку, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной, чтобы повлиять на терапевтический ответ у животного в течение приемлемого периода времени. Специалист в данной области поймет, что дозировка будет зависеть от множества факторов, включая состояние животного, массу тела животного, а также тяжесть и стадию нарушения.

Общее количество соединения по настоящему изобретению, вводимое при типичном лечении, предпочтительно составляет от около 5 мг/кг до около 80 мг/кг, 5 мг/кг до около 70 мг/кг, 5 мг/кг до около 60 мг/кг, 5 мг/кг до около 50 мг/кг, 5 мг/кг до около 40

мг/кг, 5 мг/кг до около 30 мг/кг, 5 мг/кг до около 20 мг/кг, 5 мг/кг до около 10 мг/кг, 10 мг/кг до около 80 мг/кг, 20 мг/кг до около 80 мг/кг, 30 мг/кг до около 80 мг/кг, 40 мг/кг до около 80 мг/кг, 50 мг/кг до около 80 мг/кг, 60 мг/кг до около 80 мг/кг или 70 мг/кг до около 80 мг/кг от массы тела для мыши, и от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 1 мг/кг, 1 мг/кг до около 20 мг/кг, 5 мг/кг до около 20 мг/кг, 10 мг/кг до около 20 мг/кг или 15 мг/кг до около 20 мг/кг от массы тела для людей в качестве ежедневной дозы. Это общее количество обычно, но не обязательно, вводится в виде серии доз в течение периода от около одного раза в день до около трех раз в день, продолжаясь на протяжении всего заболевания.

Размер дозы также будет определяться путем, временем и частотой введения, а также наличием, природой и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов, которые могут сопровождать введение соединения, и необходимым физиологическим эффектом. Специалисту в данной области будет понятно, что различные состояния или болезненные состояния, в частности хронические состояния или болезненные состояния, могут потребовать длительного лечения, включающего многократные введения.

В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. Композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», как используется в данном документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы описанных в данном документе композиций могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств.

Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время приема, скорость выведения, комбинацию лекарств, а также заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения, описанного в данном документе, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Описанное в данном документе соединение может вводиться отдельно или может вводиться совместно с дополнительным терапевтическим агентом. Таким образом, при необходимости препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Дополнительные

терапевтические средства включают, но не ограничиваются ими, другие активные средства, известные как пригодные при лечении нейродегенерации, связанной с заболеванием (например, болезнь Паркинсона, такие как леводопа), агонисты дофамина (например, бромокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил, каберголин, апоморфин, лизурид), ингибиторы МАО-В (например, селегилин или разагилин), амантадин, антихолинэргические средства, нейролептики (например, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты), например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лозартан, валсартан), бета-адреноблокаторы (например, лопресор, Toprol-XL), дигоксин или диуретики.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть доставлены в везикулах, в частности липосомах (см. Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; см., как правило, там же).

Подходящие композиции включают, но не ограничиваются ими, неабсорбируемые композиции для перорального применения. Подходящие композиции также содержат, но не ограничиваются ими, солевой раствор, воду, растворы циклодекстрина и буферные растворы с pH 3-9.

Описанные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены с многочисленными вспомогательными веществами, включая, помимо прочего, очищенную воду, пропиленгликоль, PEG 400, глицерин, DMA, этанол, бензиловый спирт, лимонную кислоту/цитрат натрия (pH 3), лимонную кислоту/цитрат натрия (pH 5), HCl трис(гидроксиметил)амино-метана (pH 7,0), 0,9% солевой раствор и 1,2% солевой раствор, а также любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество выбрано из пропиленгликоля, очищенной воды и глицерина.

В некоторых вариантах осуществления состав можно лиофилизировать до твердого состояния и восстановить, например, водой перед использованием.

При введении млекопитающему (например, животному для ветеринарного использования или человеку для клинического применения) соединения можно вводить в выделенной форме.

При введении человеку соединения могут быть стерильными. Вода является подходящим носителем при внутривенном введении соединения формулы I. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают вспомогательные вещества, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, вода, этанол и т. п. Композиции по изобретению, при необходимости, могут также

содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих средств или рН-буферных средств.

Описанные в данном документе композиции могут иметь форму раствора, суспензии, эмульсии, таблетки, пилюли, гранулы, капсулы, капсулы, содержащей жидкость, порошка, состава с замедленным высвобождением, суппозитория, аэрозоля, спрея или любую другую форму, подходящую для использования. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.

В некоторых вариантах осуществления соединения составляют в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтических композиций, адаптированных для введения людям. Обычно соединения представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. При необходимости композиции могут также включать солюбилизирующее средство. Композиции для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты поставляются либо по отдельности, либо в смеси вместе в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного средства. Если соединение должно вводиться путем инфузии, его можно распределять, например, с помощью бутылки для инфузии, содержащей стерильную воду или солевой раствор фармацевтической чистоты. Если соединение вводят путем инъекции, может быть предоставлена ампула стерильной воды для инъекций или солевого раствора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением.

Фармацевтические композиции могут быть в стандартной лекарственной форме. В такой форме композиция может быть разделена на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препаратов, например упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Стандартная лекарственная форма также может представлять собой капсулу, саше или таблетку, или это может быть соответствующее количество любой из этих упакованных форм.

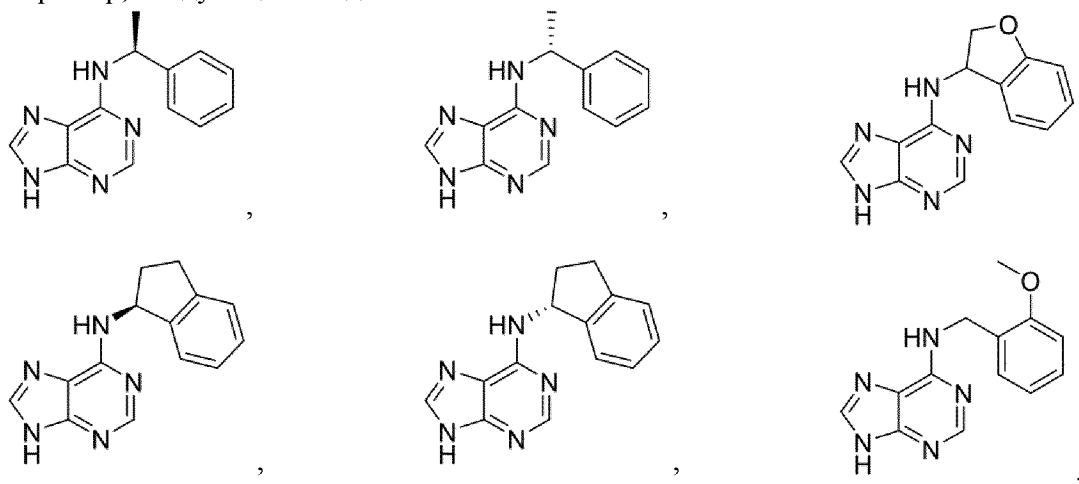
В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению находится в форме жидкости, где активное средство присутствует в растворе, в суспензии, в виде эмульсии или в виде раствора/суспензии. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция имеет форму геля. В других вариантах осуществления жидкая композиция является водной. В других вариантах осуществления композиция находится в форме мази.

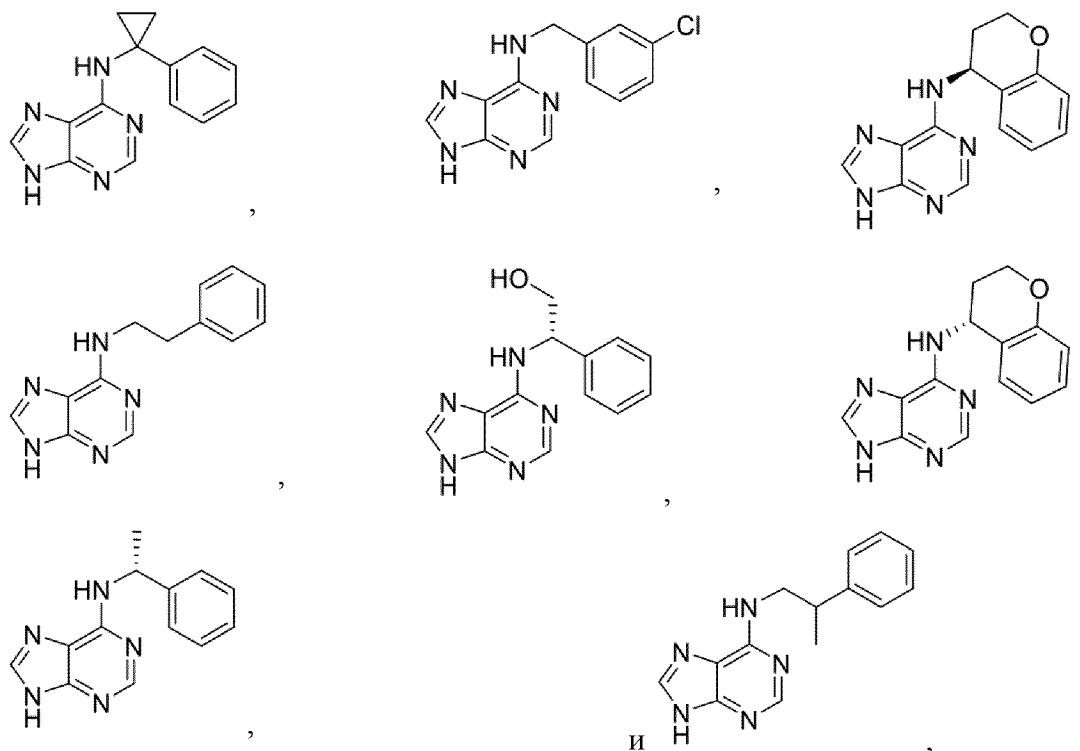
В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме твердого изделия. Например, в некоторых вариантах осуществления офтальмологическая композиция представляет собой твердое изделие, которое можно вставить в подходящее

место в глазу, например, между глазом и веком или в конъюнктивальном мешке, где она высвобождает активное средство, как описано, например, в патенте США № 3863633; патенте США № 3867519; патенте США № 3868445; патенте США № 3960150; патенте США № 3963025; патенте США № 4186184; патенте США № 4303637, патенте США № 5443505 и патенте США № 5869079. Высвобождение из такого изделия обычно происходит в роговицу либо через слезную жидкость, которая омывает поверхность роговицы, либо непосредственно в саму роговицу, с которой твердое изделие обычно находится в тесном контакте. Твердые изделия, подходящие для имплантации в глаз таким образом, обычно состоят в основном из полимеров и могут быть биоразрушаемыми или небiorазрушаемыми. Биоразрушаемые полимеры, которые можно использовать при изготовлении глазных имплантатов, несущих одно или несколько соединений, описанных в данном документе в соответствии с настоящим раскрытием, включают, но не ограничиваются ими, алифатические сложные полиэфиры, такие как полимеры и сополимеры поли(гликолид), поли(лактид), поли(эпсилон-капролактон), поли(гидроксibuтират) и поли(гидроксивалерат), полиаминокислоты, сложные полиортоэфиры, полиангидриды, алифатические поликарбонаты и полиэфирлактоны. Подходящие небiorазрушаемые полимеры включают силиконовые эластомеры.

Описанные в данном документе композиции могут содержать консерванты. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, ртутьсодержащие вещества, такие как соли фенилртути (например, фенилртути ацетат, борат и нитрат) и тимеросал; стабилизированный диоксид хлора; соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния; имидазолидинилмочевина; парабены, такие как метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен, и их соли; феноксиэтанол; хлорфеноксиэтанол; феноксипропанол; хлорбутанол; хлоркрезол; фенилэтиловый спирт; динатрий ЭДТА; и сорбиновая кислота и ее соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтическая композиция, содержащая описанные в данном документе соединения или фармацевтически приемлемые соли в данном документе, являются неосубстратами PINK1, такими как, например, следующие соединения:





В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой кинетин. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой кинетинрибозид. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой 5' монофосфат кинетинрибозид. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой 5' дифосфат кинетинрибозид. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой 5' трифосфат кинетинрибозид. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не является производным (например, пролекарством) кинетина, кинетинрибозида, 5'-монофосфата кинетинрибозида, 5'-дифосфата кинетинрибозида или 5'-трифосфата кинетинрибозида. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой N6-(дельта-2-изопентенил)-аденин. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой N6-(дельта-2-изопентенил)аденозин, N6-(дельта-2-изопентенил)аденозин-5'-монофосфат, N6-(дельта-2-изопентенил)аденозин-5'-дифосфат, N6-(дельта-2-изопентенил)аденозин-5'-трифосфат или его производное (например, пролекарство). В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой цитокинин. В некоторых вариантах осуществления нео-субстрат не представляет собой цитокинин-рибозид, цитокинин-рибозид-5'-монофосфат, цитокинин-рибозид-5'-дифосфат, цитокинин-рибозид-5'-трифосфат или их производное (например, пролекарство).

Также представлены способы лечения любой кардиомиопатии, фиброза или митохондриального нарушения путем введения одной или нескольких композиций, как описано выше, в комбинации с другими лекарствами для лечения сердечно-сосудистых и/или митохондриальных нарушений. Эти другие лекарственные средства включают ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил (арисепт), галантамин (разадин) и ривастигмин (экселон), или их аналоги; мемантин (наменда); и антидепрессанты, такие как

циталопрам (Celexa), эсциталопрам (Lexapro); флуоксетин (Prozac, Sarafem, Selfemra, Prozac Weekly); флувоксамин (Luvox); пароксетин (Paxil, Paxil CR, Pexeva); сертралин (Zoloft); вортиоксетин (Trintellix, ранее известный как Brintellix) и вилазодон (Viibryd). В комбинированной терапии одно или несколько соединений или композиций вводятся совместно с одним или несколькими лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистых и/или митохондриальных нарушений, чтобы повысить эффективность лечения сердечно-сосудистых и/или митохондриальных нарушений и уменьшить побочные эффекты, связанные с высокими дозами этих терапевтических средств. Комбинированные методы лечения, описанные выше, обладают синергическим и аддитивным терапевтическими эффектами. Синергизм определяется как взаимодействие двух или более средств, при котором их совокупный эффект превышает сумму их отдельных эффектов. Например, если эффект одного лекарственного средства А при лечении заболевания составляет 25%, а эффект одного лекарственного средства В при лечении заболевания составляет 25%, но когда два лекарственных средства комбинируются, эффект при лечении заболевания составляет 75%, эффект А и В является синергическим. Аддитивность определяется как взаимодействие двух или более средств, так что их комбинированный эффект равен сумме их отдельных эффектов. Например, если эффект одного лекарственного средства А при лечении заболевания составляет 25%, а эффект одного лекарственного средства В при лечении заболевания составляет 25%, но когда два лекарственных средства комбинируются, эффект при лечении заболевания составляет 50%, эффект А и В является аддитивным. Улучшение схемы лечения лекарственным средством можно описать как взаимодействие двух или более средств, так что их комбинированный эффект снижает частоту нежелательных явлений (АЕ) одного или обоих средств, используемых в совместной терапии. Это снижение частоты побочных эффектов может быть результатом, например, введения более низких доз любого или обоих средств, используемых в совместной терапии. Например, если эффект одного лекарственного средства А составляет 25%, а частота нежелательных явлений составляет 45% при назначенной дозе; и эффект одного лекарственного средства В составляет 25%, а частота нежелательных явлений составляет 30% при назначенной дозе, но когда два лекарственных средства комбинируются в дозах, меньших, чем указано, для каждого из них общий эффект составляет 35% (улучшение, но не синергетический или аддитивный) и частота возникновения нежелательных явлений составляет 20%, наблюдается улучшение схемы лечения лекарственным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлены фармацевтические композиции, содержащие эффективные количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению вместе, например, с фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами и/или другими носителями. Такие композиции включают разбавители с различным содержанием буфера (например, TRIS или другие амины, карбонаты, фосфаты, аминокислоты, например, гидрохлорид глицинамида (особенно в диапазоне физиологических значений pH), N-

глицилглицин, фосфат натрия или калия (двухосновный, трехосновный) и т. д. или TRIS-HCl или ацетат), pH и ионная сила; добавки, такие как детергенты и солюбилизующие вещества (например, поверхностно-активные вещества, такие как Pluronic, Tween 20, Tween 80 (полисорбат 80), Cremophor, полиолы, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и т. д.), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, натрия метабисульфит), консерванты (например, тимерсол, бензиловый спирт, парабены и т.д.) и вещества, увеличивающие объем (например, сахара, такие как сахароза, лактоза, маннит, полимеры, такие как поливинилпирролидоны или декстран и т.д.); и/или включение материала в препараты полимерных соединений в виде частиц, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т.д., или в липосомы. Также может использоваться гуалуроновая кислота. Такие композиции можно использовать для воздействия на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo* соединения по настоящему изобретению. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), страницы 1435-1712, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки. Композиции могут быть, например, приготовлены в жидкой форме или могут быть в виде высушенного порошка, такого как лиофилизированная форма. Конкретные способы введения таких композиций описаны ниже. Если в составы по изобретению должен быть включен буфер, буфер выбирают из группы, состоящей из ацетата натрия, карбоната натрия, цитрата, глицилглицина, гистидина, глицина, лизина, аргинина, дигидрофосфата натрия, динатрия гидрофосфата, фосфата натрия и трис(гидроксиметил)аминометана или их смесей. Каждый из этих конкретных буферов составляет альтернативный вариант осуществления изобретения. В предпочтительном варианте осуществления изобретения буфер представляет собой глицилглицин, натрия дигидрофосфат, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия или их смеси. Если фармацевтически приемлемый консервант должен быть включен в составы по изобретению, консервант выбран из группы, состоящей из фенола, м-крезола, метил-пара-гидроксibenзоата, пропил-пара-гидроксibenзоата, 2-феноксизтанола, бутил-п-гидроксibenзоата, 2-фенилэтанола, бензилового спирта, хлорбутанола и тиомеросала или их смесей. Каждый из этих конкретных консервантов составляет альтернативный вариант осуществления изобретения. В предпочтительном варианте осуществления изобретения консервант представляет собой фенол или м-крезол.

В дополнительном варианте осуществления изобретения консервант присутствует в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 50 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 25 мг/мл, и наиболее предпочтительно в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 10 мг/мл. Использование консерванта в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту. Для удобства ссылка сделана на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 edition, 1995. В другом варианте осуществления изобретения состав может дополнительно содержать хелатирующее средство, где хелатирующее средство может быть выбрано из солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), лимонной кислоты и аспарагиновой кислоты и их смесей. Каждый из этих конкретных хелатирующих

агентов составляет альтернативный вариант осуществления изобретения.

В дополнительном варианте осуществления изобретения хелатирующее средство присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения хелатирующее средство присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 2 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения хелатирующий агент присутствует в концентрации от 2 мг/мл до 5 мг/мл.

Использование хелатирующего агента в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту. Для удобства ссылка сделана на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 edition, 1995.

В дополнительном варианте осуществления изобретения состав может дополнительно содержать стабилизатор, выбранный из группы высокомолекулярных полимеров или низкомолекулярных соединений, где такие стабилизаторы включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль (например, PEG 3350), поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, различные соли (например, хлорид натрия), L-глицин, L-гистидин, имидазол, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан, треонин и их смеси. Каждый из этих конкретных стабилизаторов составляет альтернативный вариант осуществления изобретения. В предпочтительном варианте осуществления изобретения стабилизатор выбран из группы, состоящей из L-гистидина, имидазола и аргинина.

В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 50 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 5 мг/мл до 10 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 20 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 20 мг/мл до 30 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 30 мг/мл до 50 мг/мл.

В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 50 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 5 мг/мл до 10 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 20 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 20 мг/мл до 30 мг/мл. В дополнительном варианте осуществления изобретения низкомолекулярное соединение присутствует в концентрации от 30 мг/мл до 50 мг/мл.

Использование стабилизатора в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту. Для удобства ссылка сделана на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 edition, 1995.

В дополнительном варианте осуществления изобретения состав по изобретению может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество, где поверхностно-активное вещество может быть выбрано из детергента, этоксилированного касторового масла, полиглицколизированных глицеридов, ацетилированных моноглицеридов, сложных эфиров сорбитана и жирных кислот, полоксамеров, таких как 188 и 407, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, производных полиоксиэтилена, таких как алкилированные и алкоксилированные производные (tween, например, Tween 20 или Tween 80), моноглицеридов или их этоксиэтиленовых производных, диглицеридов или их полиоксиэтиленовых производных, глицерина, хлестовой кислоты или их производных, лецитинов, спиртов и фосфолипидов, глицерофосфолипидов (лецитинов, кефалинов, фосфатидилсерина), глицероглицколипидов (галактопиранозидов), сфингофосфолипидов (сфингомиелина) и сфингоглицколипидов (церамидов, ганглиозидов), DSS (докузата натрия, докузата кальция, докузата калия), SDS (додецилсульфата натрия или лаурилсульфата натрия), дипальмитоилфосфатидовой кислоты, каприлата натрия, желчных кислот и их солей, а также конъюгатов глицина или таурина, урсодезоксихлестовой кислоты, холата натрия, дезоксихолата натрия, таурохолата натрия, гликохолата натрия, N-гексадецил-N, N-диметил-3-аммоний-1-пропансульфоната, анионных (алкиларилсульфонатов) одновалентных поверхностно-активных веществ, пальмитоиллизофосфатидил-L-серина, лизофосфолипидов (например, 1-ацил-sn-глицеро-3-фосфатных сложных эфиров этаноламина, холина, серина или треонина), алкила, алкоксила (сложного алкилового эфира), алкокси (простого алкилового эфира) производных лизофосфатидила и фосфатидилхолинов, например, лауроильных и миристоильных производных лизофосфатидилхолина, дипальмитоилфосфатидилхолина, и модификаций групп полярной головки, то есть холинов, этаноламинов, фосфатидной кислоты, серинов, треонинов, глицерина, инозитола и положительно заряженных DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, лизофосфатидилсерина и лизофосфатидилтреонина, цвиттерионных поверхностно-активных веществ (например, N-алкил-N, N-диметиламмоний-1-пропансульфонатов, 3-холамидо-1-пропилдиметиламмоний-1-пропансульфоната, додецилфосфохолина, миристоиллизофосфатидилхолина, лизолецитина куриных яиц), катионных поверхностно-активных веществ (четвертичных аммониевых оснований) (например, бромидов цетилтриметиламмония, хлорида цетилпиридиния), неионных поверхностно-активных веществ, блок-сополимеров полиэтиленоксида/полипропиленоксида (Pluronic/ Tetronics, Triton X-100, додецил- β -D-глюкопиранозидов) или полимерных поверхностно-активных веществ (Tween-40, Tween-80, Brij-35), производных фузидовой кислоты (например, тауродигидрофузидата натрия и т. д.), длинноцепочечных жирных кислот и их солей C6-C12 (например, олеиновой кислоты и каприловой кислоты), ацилкарнитинов и производных, N $_{\alpha}$ -ацилированных производных лизина, аргинина или гистидина или

ацилированных производных лизина или аргинина с боковыми цепями, N α -ацилированных производных дипептидов, содержащих любую комбинацию лизина, аргинина или гистидина и нейтральной или кислой аминокислоты, N α -ацилированного производного трипептида, содержащего любую комбинацию нейтральной аминокислоты и двух заряженных аминокислот, или поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы производных имидазолина или их смесей. Каждое из этих конкретных поверхностно-активных веществ составляет альтернативный вариант осуществления изобретения.

Использование поверхностно-активного вещества в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту. Для удобства ссылка сделана на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 edition, 1995. Фармацевтически приемлемые подсластители предпочтительно содержат по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как сахарин, натрия или кальция сахарин, аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель на основе дигидрохалкона, монеллин, стевиозид или сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза), предпочтительно сахарин, сахарин натрия или кальция и необязательно сыпучий подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, сироп гидрогенизированной глюкозы, ксилит, карамель или мед.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: (i) терапевтически эффективное количество одного или совокупности соединений, раскрытых в данном документе; и (ii) фармацевтически приемлемый носитель для лечения митохондриального заболевания.

Следует понимать, что описанные композиции можно готовить из описанных соединений. Также следует понимать, что описанные композиции можно применять в описанных способах использования.

Способы получения соединений

В разных вариантах осуществления изобретение относится к способам получения соединений, подходящих для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления раскрыты способы получения описанного соединения.

Соединения по настоящему раскрытию можно, например, получить несколькими способами, описанными ниже. Практикующий специалист в данной области поймет надлежащее использование защитных групп [см. Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*] и получение известных в литературе соединений с использованием стандартных методов органического синтеза. Время от времени может возникнуть необходимость изменить порядок рекомендуемых стадий синтеза, однако это будет очевидно для суждения химика, квалифицированного в области органического синтеза. Следующие ниже примеры представлены для более полного понимания изобретения, являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие.

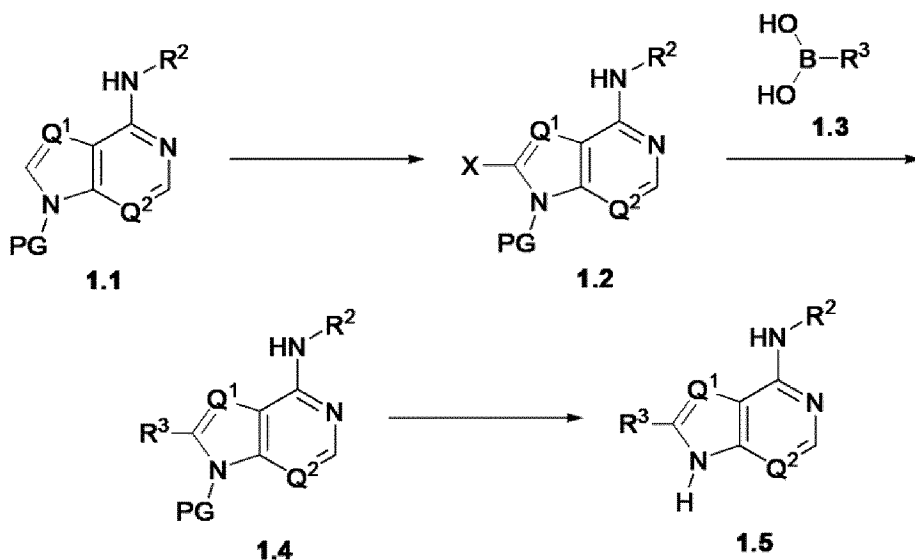
В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения содержат продукты

описанных в данном документе способов синтеза. В дополнительных вариантах осуществления раскрытые соединения включают соединение, полученное описанным в данном документе способом синтеза. В других вариантах осуществления изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество продукта по раскрытым способам и фармацевтически приемлемый носитель. В еще дополнительных вариантах осуществления изобретение включает способ производства лекарственного препарата, включающий объединение по меньшей мере одного соединения из любого из раскрытых соединений или по меньшей мере одного продукта раскрытых способов с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

1. Способ I

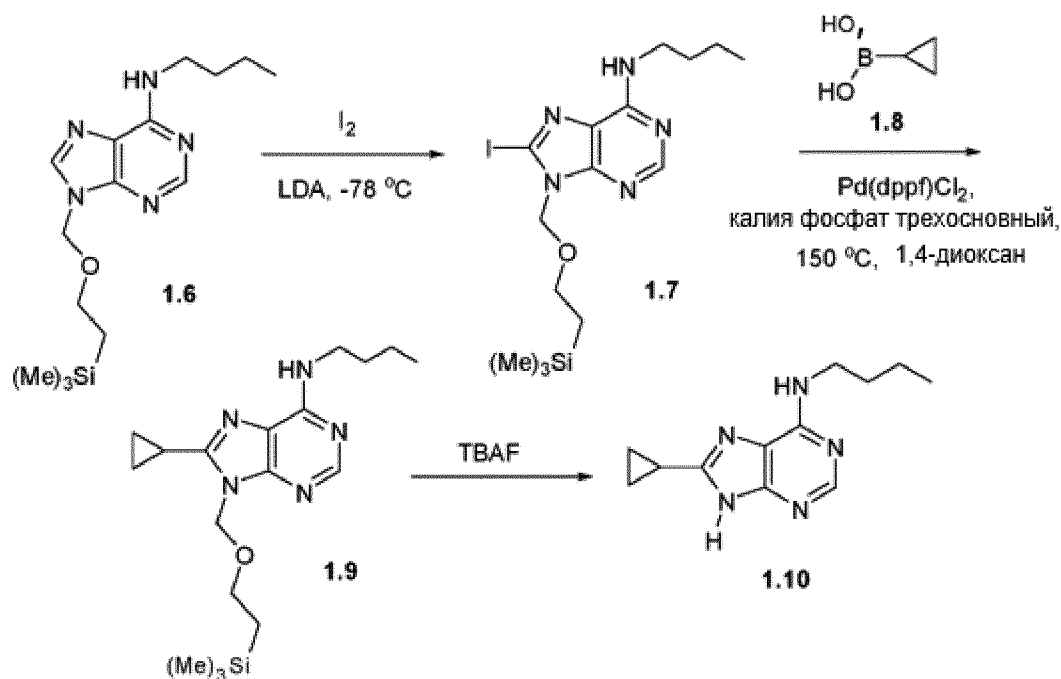
В некоторых вариантах осуществления N-содержащие аналоги гетероарила могут быть получены, как показано ниже.

Схема 1A.



Соединения представлены в общей форме, где X представляет собой галоген, где PG представляет собой аминозащитную группу, и с заместителями, как указано в описаниях соединений в другом месте в данном документе. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 1B.

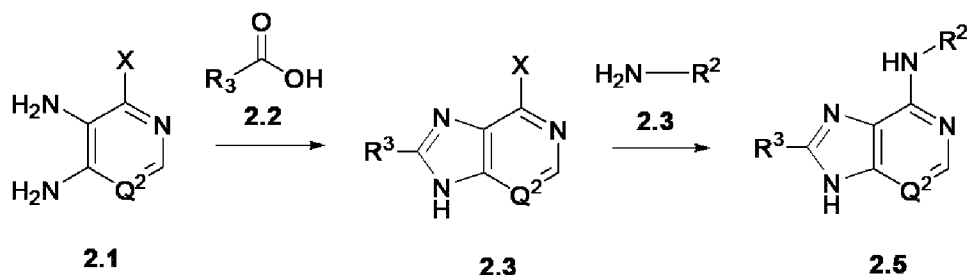


В некоторых вариантах осуществления соединения типа **1.5** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 1В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **1.7** можно получить реакцией галогенирования подходящего аналога аденина, например **1.6**, как показано выше. Подходящие аналоги аденина коммерчески доступны или их можно получить способами, известными специалистам в данной области техники. Реакцию галогенирования проводят в присутствии подходящего источника галогенида, например йода, и подходящего основания, например диизопропиламида лития (LDA), при подходящей температуре, например, -78°C . Соединения типа **1.9** могут быть получены реакцией сочетания подходящего галогенида, например, **1.7**, как показано выше, и подходящей бороновой кислоты, например, **1.8**, как показано выше. Подходящие бороновые кислоты коммерчески доступны или их получают способами, известными специалистам в данной области техники. Реакцию сочетания проводят в присутствии подходящего катализатора, например [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), и подходящего лиганда, например, трехосновного фосфата калия, в подходящем растворителе, например 1,4-диоксане, при подходящей температуре, например 150°C . Соединения типа **1.10** могут быть получены снятием защиты с соответствующего защищенного амина, например **1.9**, как показано выше. Снятие защиты проводят в присутствии подходящего агента для снятия защиты, например, фторида тетрабутиламмония (TBAF). Как может понять специалист в данной области техники, указанная выше реакция представляет собой пример обобщенного подхода, в котором соединения, сходные по структуре с указанными выше конкретными реагентами (соединения, подобные соединениям типа **1.1**, **1.2**, **1.3** и **1.4**), могут быть замещены в реакции с получением замещенных N-содержащих аналогов гетероарила, подобных формуле **1.5**.

2. Способ II

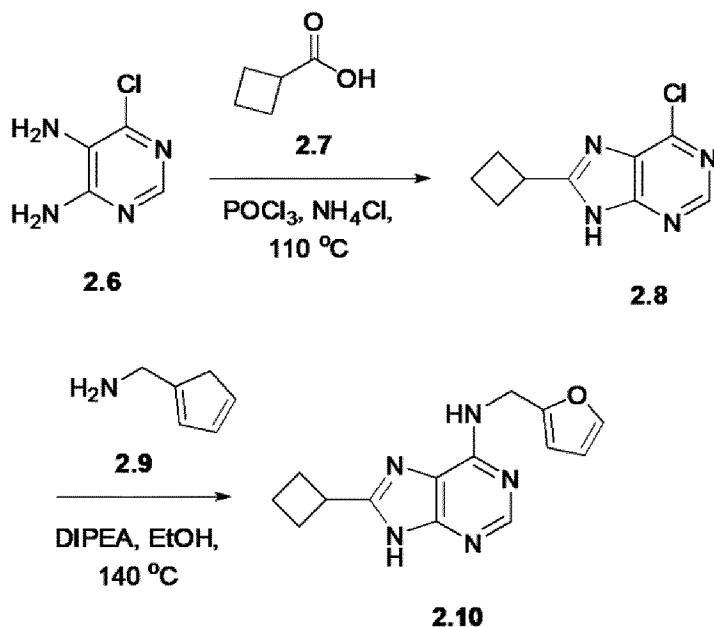
В некоторых вариантах осуществления N-содержащие аналоги гетероарила могут быть получены, как показано ниже.

Схема 2А.



Соединения представлены в общей форме, где X представляет собой галоген, и с заместителями, как указано в описаниях соединений в другом месте в данном документе. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 2В.



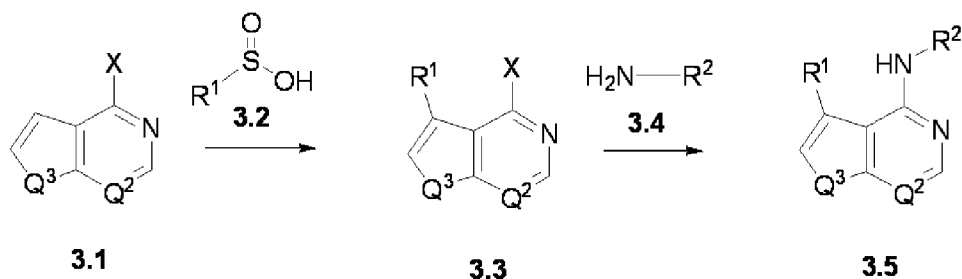
В некоторых вариантах осуществления соединения типа 2.5 и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 2В** реакции выше. Таким образом, соединения типа 2.8 могут быть получены реакцией циклизации подходящего диамина, например, 2.6, как показано выше, и подходящей карбоновой кислоты, например, 2.7, как показано выше. Подходящие диамины и подходящие карбоновые кислоты коммерчески доступны или их можно получить способами, известными специалисту в данной области техники. Реакцию циклизации проводят в присутствии подходящего окислителя, например, оксихлорида фосфора, и подходящего основания, например хлорида аммония, при подходящей температуре, например 110°C . Соединения типа 2.10 могут быть получены реакцией сочетания подходящего галогенида, например, 2.8, как показано выше, и подходящего амина, например, 2.9, как показано выше. Подходящие амины коммерчески доступны или их можно получить способами, известными специалисту в данной области техники. Реакцию сочетания проводят в присутствии подходящего основания, например

диизопропилэтиламина (DIPEA), в подходящем растворителе, например, этаноле, при подходящей температуре, например 140°C. Как может понять специалист в данной области техники, вышеуказанная реакция представляет собой пример обобщенного подхода, в котором соединения, сходные по структуре с указанными выше конкретными реагентами (соединения, подобные соединениям типа **2.1**, **2.2**, **2.3** и **2.4**), могут быть замещены в реакции с получением замещенных N-содержащих аналогов гетероарила, подобных формуле **2.5**.

3. Способ III

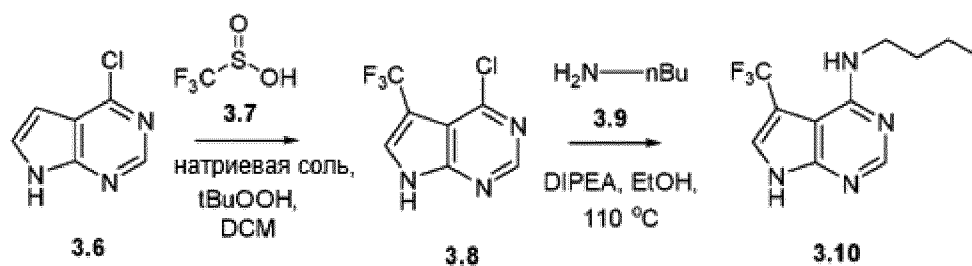
В некоторых вариантах осуществления N-содержащие аналоги гетероарила могут быть получены, как показано ниже.

Схема 3А.



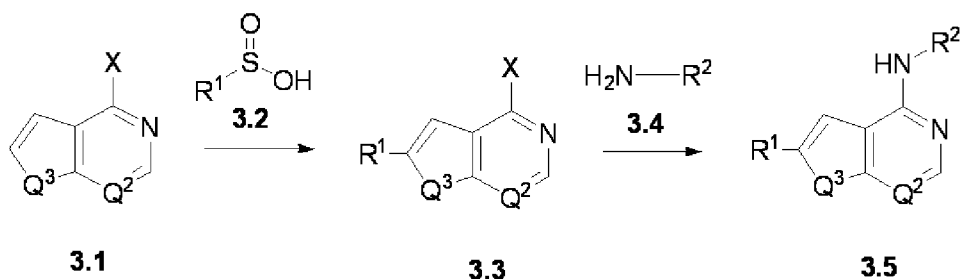
Соединения представлены в общей форме, где Z представляет собой галоген, и с заместителями, как указано в описаниях соединений в другом месте в данном документе. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 3В.



В некоторых вариантах осуществления N-содержащие аналоги гетероарила могут быть получены, как показано ниже.

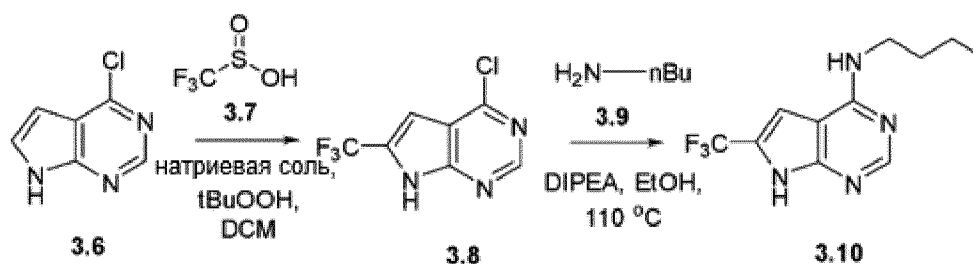
Схема 3А.



Соединения представлены в общей форме, где Z представляет собой галоген, и с заместителями, как указано в описаниях соединений в другом месте в данном документе.

Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 3В.



В некоторых вариантах осуществления соединения типа **3.5** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 3В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **3.3** могут быть получены реакцией замещения между подходящим аналогом аденина, например, **3.6**, как показано выше, и подходящей сульфоновой кислотой, например, **3.7**, как показано выше. Подходящие аналоги аденина и подходящие сульфоновые кислоты коммерчески доступны или их получают способами, известными специалистам в данной области техники. Реакцию замещения проводят в присутствии подходящей соли, например соли натрия, и подходящего пероксида, например, трет-бутилпероксида водорода, в подходящем растворителе, например, дихлорметане (ДХМ). Соединения типа **3.10** могут быть получены реакцией сочетания подходящего галогенида, например, **3.8**, как показано выше, и подходящего амина, например, **3.9**, как показано выше. Подходящие амины коммерчески доступны или их можно получить способами, известными специалисту в данной области техники. Реакцию сочетания проводят в присутствии подходящего основания, например диизопропилэтиламина (DIPEA), в подходящем растворителе, например, этаноле, при подходящей температуре, например 110 °С. Как может понять специалист в данной области техники, вышеуказанная реакция представляет собой пример обобщенного подхода, в котором соединения, сходные по структуре с указанными выше конкретными реагентами (соединения, подобные соединениям типа **3.1**, **3.2**, **3.3** и **3.4**), могут быть замещены в реакции с получением замещенных N-содержащих аналогов гетероарила, подобных формуле **3.5**.

Описанные в данном документе соединения и композиции обычно подходят для модулирования активности PINK1. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения и композиции ингибируют активность PINK1.

Способы применения соединений

Соединения и фармацевтические композиции по изобретению подходят для лечения или контроля нарушений, связанных с активностью киназы PINK1. Для лечения или контроля нарушения соединения и фармацевтические композиции, содержащие соединения, вводят нуждающемуся в этом субъекту, такому как позвоночное животное, например, млекопитающее, рыба, птица, рептилия или земноводное. Субъектом может быть человек, примат, не являющийся человеком, лошадь, свинья, кролик, собака, овца, коза, корова, кошка, морская свинка или грызун. Термин не обозначает конкретный возраст или пол. Таким образом, предполагается охват взрослых и новорожденных, а также

утробных плодов мужского или женского пола. Субъектом предпочтительно является млекопитающее, такое как человек. Перед введением соединений или композиций у субъекта может быть диагностирована потребность в лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1.

Соединения или композиции можно вводить субъекту любым способом. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются ими, пероральное введение, трансдермальное введение, введение путем ингаляции, назальное введение, местное введение, интравагинальное введение, офтальмологическое введение, интрауральное введение, внутримозговое введение, ректальное введение, сублингвальное введение, буккальное введение и парентеральное введение, включая инъекционное, такое как внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение и подкожное введение. Введение может быть непрерывным или периодическим. Препарат можно вводить терапевтически; то есть вводить для лечения существующего заболевания или состояния. Препарат можно также вводить профилактически; то есть вводить для предотвращения заболевания или состояния.

Терапевтически эффективное количество или дозировка соединения может варьироваться в широких пределах. Такая дозировка регулируется в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае, включая конкретное вводимое соединение(-я), способ введения, состояние, подлежащее лечению, а также пациента, подлежащего лечению. Как правило, в случае перорального или парентерального введения взрослым людям с массой тела около 70 кг или более, суточная доза от около 10 мг до около 10000 мг, предпочтительно от около 200 мг до около 1000 мг, должна быть подходящей, хотя верхний предел может быть превышен. Суточная доза может быть введена в виде однократной дозы или разделенных доз, или для парентерального введения в виде непрерывной инфузии. Композиции с однократной дозой могут содержать такие количества или их кратные части соединения или композиции, чтобы составить суточную дозу. Дозировка может быть изменена лечащим врачом при наличии любых противопоказаний. Дозировка может варьироваться, и ее можно вводить в виде одной или нескольких доз ежедневно в течение одного или нескольких дней.

4. Способы лечения

Описанные в данном документе соединения подходят для лечения или контроля нарушений, связанных с активностью киназы PINK1. Таким образом, предусмотрен способ, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей описываемое соединение.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или предотвращения болезни Паркинсона у субъекта, включающие введение субъекту одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений, описанных в данном документе, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах

осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или предотвращения болезни Лея у субъекта, включающие введение субъекту одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений, описанных в данном документе, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение болезни Паркинсона или болезни Лея включает облегчение симптомов путем стимуляции PINK1 или мутировавшей PINK1.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения одного или нескольких из следующих митохондриальных заболеваний у субъекта: LHON, MELAS и болезнь Шарко-Мари-Тута. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которая действует как субстрат PINK1 с одним или несколькими описанными в данном документе соединениями или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтической приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления холестеринное терапевтическое средство представляет собой ниацин или ацифран. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу ингибирования агрегации митохондрий, включающему: введение в контакт одного или множества: (i) соединений, раскрытых в данном документе; или (ii) композиций или фармацевтических композиций, содержащих описанные в данном документе соединения, с одной или множеством клеток. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает предоставление возможности соединениям, композициям или фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений, взаимодействовать или контактировать с клеткой в течение периода времени и в условиях, достаточных для ингибирования агрегации митохондрий в клетке.

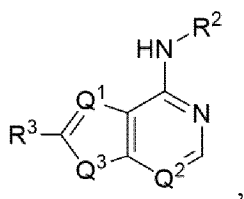
Композиции подходят для лечения любого митохондриального нарушения (такого как нейродегенеративное заболевание, кардиомиопатия или фиброз, которые благоприятно ответят на ингибитор PINK1. Внутривенная инъекция - это один из неограничивающих методов лечения острых митохондриальных нарушений. Такой способ может включать введение терапевтического количества одного или нескольких соединений субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом. Примеры митохондриальных нарушений включают, но не ограничиваются ими, кардиомиопатию, болезнь Альцгеймера, болезнь Баттена, болезнь Лея, острый боковой склероз и болезнь Хантингтона.

Изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения митохондриального заболевания, включающему введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом. Раскрытие относится к способу изготовления лекарственного средства, содержащего любое одно или множество соединений, описанных в данном документе, для лечения митохондриального заболевания.

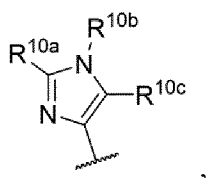
Лечение нарушений, связанных с активностью PINK1

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения и композиции пригодны при лечении нарушения, связанного с функцией PINK1. Таким образом, в настоящем документе представлены способы лечения нарушения, связанного с функцией PINK1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль. Нарушения, которые можно лечить с помощью соединений и композиций по изобретению, включают, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз или кардиомиопатию.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



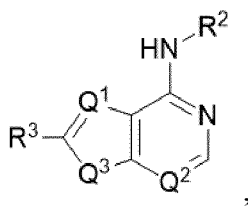
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



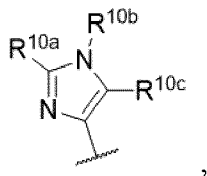
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного

гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}1-\text{C}4 \text{ алкил})$, $\text{C}1-\text{C}4$ алкила, $\text{C}2-\text{C}4$ алкенила, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкила, $\text{C}1-\text{C}4$ цианоалкила, $\text{C}1-\text{C}4$ гидроксиалкила, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкокси, $\text{C}1-\text{C}4$ алкокси, $\text{C}1-\text{C}4$ алкиламино и $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:

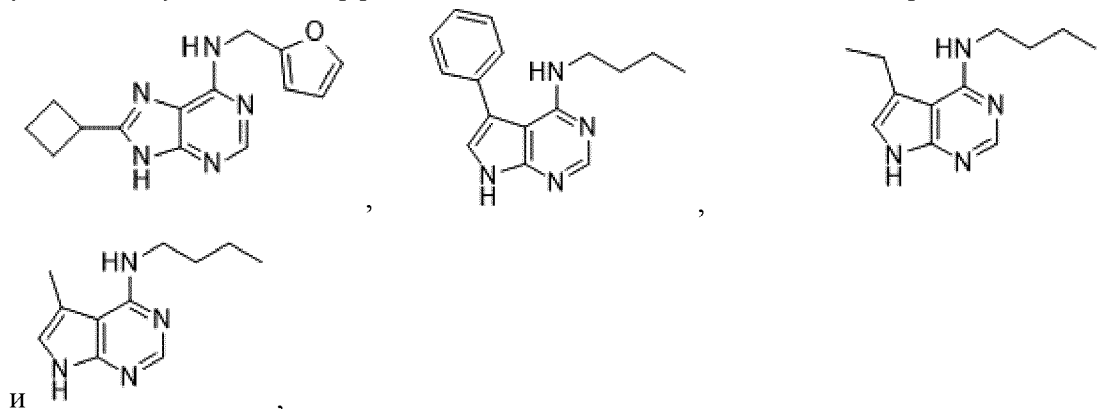


где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкил, $\text{C}1-\text{C}4$ цианоалкил, $\text{C}1-\text{C}4$ гидроксиалкил, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой $\text{C}1-\text{C}6$ галогеналкил, $\text{C}1-\text{C}6$ галогеналкокси, $\text{C}1-\text{C}6$ галогенгидроксид, или структуру, представленную формулой:



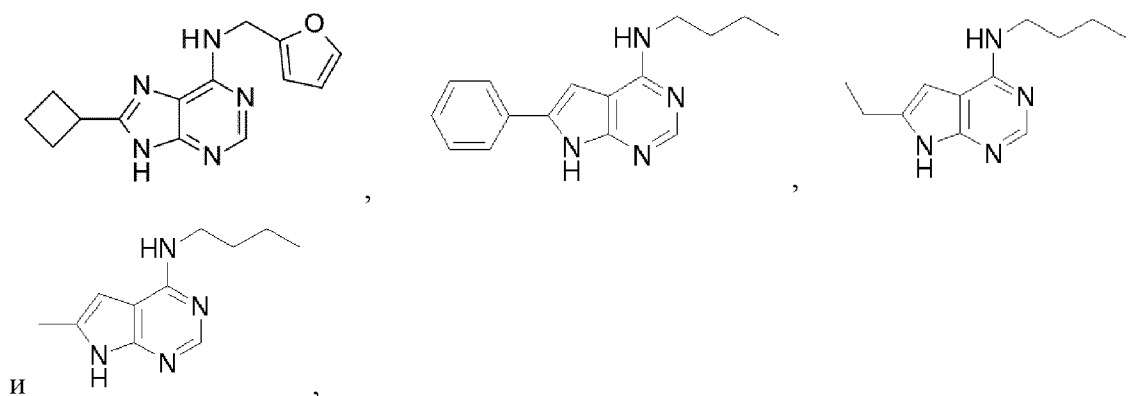
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и $\text{C}1-\text{C}4$ алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой $\text{C}1-\text{C}6$ алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cu}^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $\text{C}1-\text{C}5$ алкила и $\text{C}1-\text{C}5$ гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}1-\text{C}4$ алкила, $\text{C}2-\text{C}4$ алкенила, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкила, $\text{C}1-\text{C}4$ цианоалкила, $\text{C}1-\text{C}4$ гидроксиалкила, $\text{C}1-\text{C}4$ галогеналкокси, $\text{C}1-\text{C}4$ алкокси, $\text{C}1-\text{C}4$ алкиламино и $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой $\text{C}1-\text{C}6$ галогеналкил и R^2 представляет собой Cu^1 , то Cu^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:



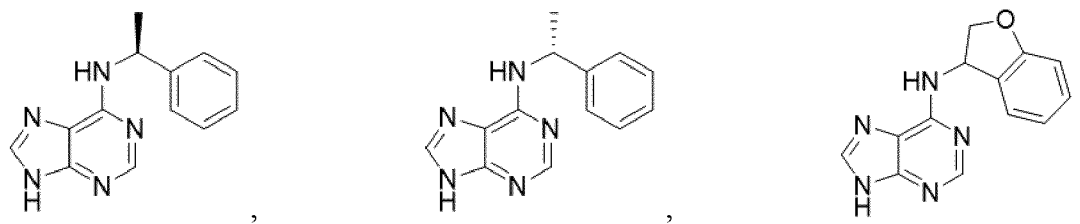
или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

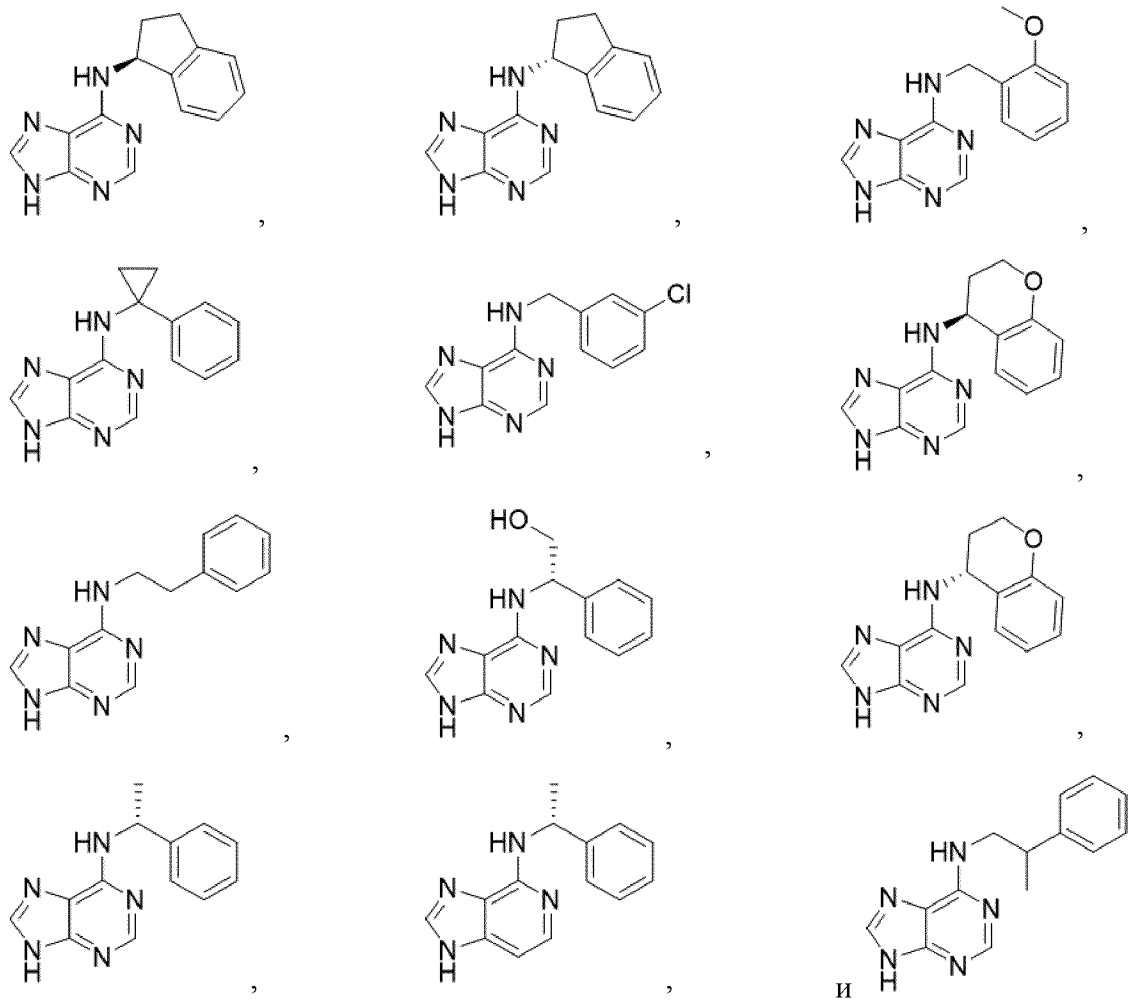
В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:



или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

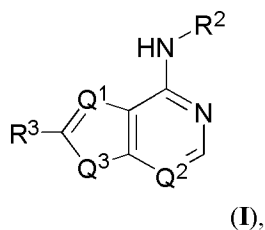
В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:





или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1 у субъекта, включающие стадию введения субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой I:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксилалкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, галоген $(C_1-$

C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных C₁-C₆алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a, и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b; R^a, если присутствует, представляет собой H, (C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси; в каждом случае R^b, если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c, и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d; в каждом случае R^c, если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; и R³ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемых солей.

Примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения или композиции, описанного в данном документе, включают болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Кокейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, эпилепсию, атаксию Фридрейха, лобно-височную деменцию, синдром Герстмана-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, болезнь Кеннеди, связанная с ВИЧ болезнь Лея (синдром Лея), деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пикса, первичный боковой склероз, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, синдром Шая-Дрейджера, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга, вторичная по отношению к злокачественной анемии, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотку спинного мозга, лекарственный паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, множественную системную атрофию, идиопатическую болезнь Паркинсона, аутосомно-доминантную болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона, семейную, тип 1 (PARK1), болезнь Паркинсона 3, аутосомно-доминантные тельца Леви (PARK3), болезнь Паркинсона 4, аутосомно-доминантные тельца Леви (PARK4), болезнь Паркинсона 5 (PARK5), болезнь Паркинсона

6, аутосомно-рецессивное раннее начало (PARK6), болезнь Паркинсона 2, аутосомно-рецессивная подростковая (PARK2), болезнь Паркинсона 7, аутосомно-рецессивное раннее начало (PARK7), болезнь Паркинсона 8 (PARK8), болезнь Паркинсона 9 (PARK9), болезнь Паркинсона 10 (PARK10), болезнь Паркинсона 11 (PARK11), болезнь Паркинсона 12 (PARK12), болезнь Паркинсона 13 (PARK13) или митохондриальную болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления вегето-сосудистая дистония не представляет собой нейродегенеративное заболевание.

Примеры митохондриальных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения или композиции, описанного в данном документе, включают болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, расстройство Аспергера, аутичное расстройство, биполярное расстройство, рак, кардиомиопатию, болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT, включая различные подтипы, такие как тип CMT 2b и 2b), дезинтегративное расстройство детского возраста (CDD), диабет, диабетическую нефропатию, эпилепсию, атаксию Фридрейха (FA), наследственную двигательную и сенсорную невропатию (HMSN), болезнь Хантингтона, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую невропатию Лебера (LHON, также известную как болезнь Лебера, атрофия зрительного нерва Лебера (LOA) или оптическая невропатия Лебера (LON)), болезнь Лея или синдром Лея, дегенерацию желтого пятна, митохондриальную миопатию, лактацидоз и инсульт (MELAS), митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE), заболевания двигательных нейронов, миоклоническую эпилепсию с рваными красными волокнами (MERRF), невропатию, атаксию, пигментный ретинит и птоз (NARP), болезнь Паркинсона, малоберцовую мышечную атрофию (PMA), общее расстройство развития без дополнительных уточнений (PDD-NOS), почечный канальцевый ацидоз, болезнь Ретта, шизофрению и типы инсульта.

Кардиомиопатия относится к болезненному состоянию, которое отрицательно влияет на кардиомиоцит приводя к заметному ухудшению функции миокарда (например, систолической функции, диастолической функции). Дилатационная кардиомиопатия характеризуется увеличением камеры желудочков с систолической дисфункцией и отсутствием гипертрофии. Гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному признаку. Гипертрофическая кардиомиопатия морфологически характеризуется гипертрофированным и нерасширенным левым желудочком. Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется нерасширенной негипертрофированной морфологией с уменьшенным объемом желудочков, что приводит к плохому наполнению желудочков. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка представляет собой наследственное заболевание сердца, характеризующееся электрической нестабильностью миокарда. Неклассифицированная кардиомиопатия представляет собой категорию типов кардиомиопатии, которые не соответствуют характеристикам ни одного из других типов. Неклассифицированные кардиомиопатии могут иметь признаки нескольких типов или, например, иметь признаки фиброэластоza, некомпактного миокарда или систолической

дисфункции с минимальным расширением.

В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения болезни Паркинсона путем уменьшения выработки телец Леви, уменьшения накопления альфа-синуклеина, уменьшения гибели клеток, уменьшения потери клеток, вырабатывающих дофамин, уменьшения потери клеток в черном веществе, уменьшения потери выработки дофамина, уменьшения симптомов болезни Паркинсона, уменьшения потери двигательной функции, уменьшения тряски или замедления увеличения дрожания (тремора), уменьшения жесткости или увеличения жесткости, уменьшения медленности (брадикинезия) движений или замедления движений, уменьшения сенсорных симптомов, уменьшения бессонницы, уменьшения сонливости, улучшения психического благополучия, увеличения умственной функции, замедления снижения умственной функции, уменьшения деменции, отсрочки начала деменции, улучшения когнитивных навыков, уменьшения потери когнитивных навыков, улучшения памяти, уменьшения деградации памяти или увеличения выживаемости. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в данном документе, можно использовать для лечения кардиомиопатии путем повышения сердечной деятельности, улучшения переносимости физических нагрузок, предотвращения сердечной недостаточности, увеличения содержания кислорода в крови или улучшения дыхательной функции.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, которое лечится раскрытым соединением или композицией, характеризуется снижением уровня PINK1. В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется потерей дофамин-продуцирующих клеток (например, болезнь Паркинсона). В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется нейродегенерацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется гибелью нервных клеток. В некоторых вариантах осуществления заболевание характеризуется снижением уровня активности PINK1. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой кардиомиопатию.

В других вариантах осуществления нейродегенеративное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или боковой амиотрофический склероз.

В других вариантах осуществления у субъекта перед этапом введения была диагностирована потребность в лечении расстройства, связанного с активностью киназы PINK1.

В других вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В других вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В других вариантах осуществления способ дополнительно включает этап идентификации субъекта, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с активностью киназы PINK1.

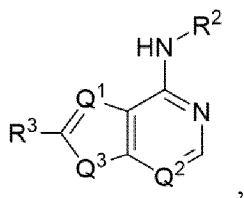
В дополнительных вариантах осуществления введение осуществляется путем перорального введения, парентерального введения, сублингвального введения, трансдермального введения, ректального введения, трансмукозального введения, местного введения, ингаляции, буккального введения, внутримышечного введения, внутривенного введения, внутриартериального введения, внутрибрюшинного введения, подкожного введения, интраназального введения, интратекального введения и внутрисуставного введения или их комбинации.

В дополнительных вариантах осуществления введение включает введение от около 1 до около 2000 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В еще дополнительных вариантах осуществления введение включает введение от около 1 до около 1500 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В еще дополнительных вариантах осуществления введение включает введение от около 1 до около 1000 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В даже дополнительном варианте осуществления введение включает введение от около 1 до около 500 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В еще дополнительных вариантах осуществления введение включает введение от около 500 до около 2000 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В еще дополнительных вариантах осуществления введение включает введение от около 1000 до около 2000 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе. В даже дополнительном варианте осуществления введение включает введение от около 1500 до около 2000 миллиграммов соединения, раскрытого в данном документе.

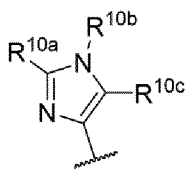
5. Способы модуляции активности киназы PINK1 у млекопитающих

[0002] В некоторых вариантах осуществления раскрыты способы модуляции активности киназы PINK1 у млекопитающего, причем способ включает этап введения млекопитающему терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, в разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:

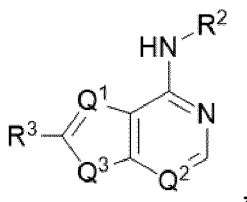


где Q¹ представляет собой N или CH и R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q¹ представляет собой CR¹ и R³ представляет собой водород; R¹ представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:

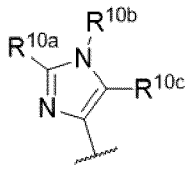


где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



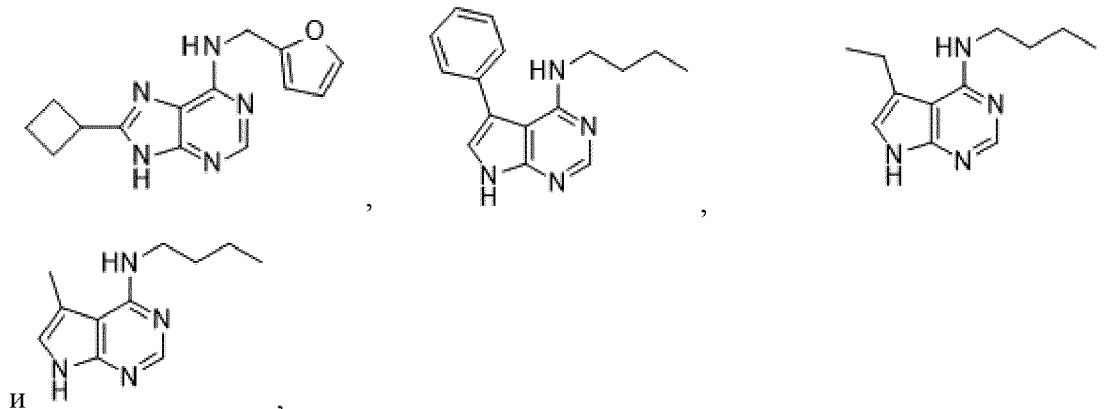
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксильного алкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидрокси, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами,

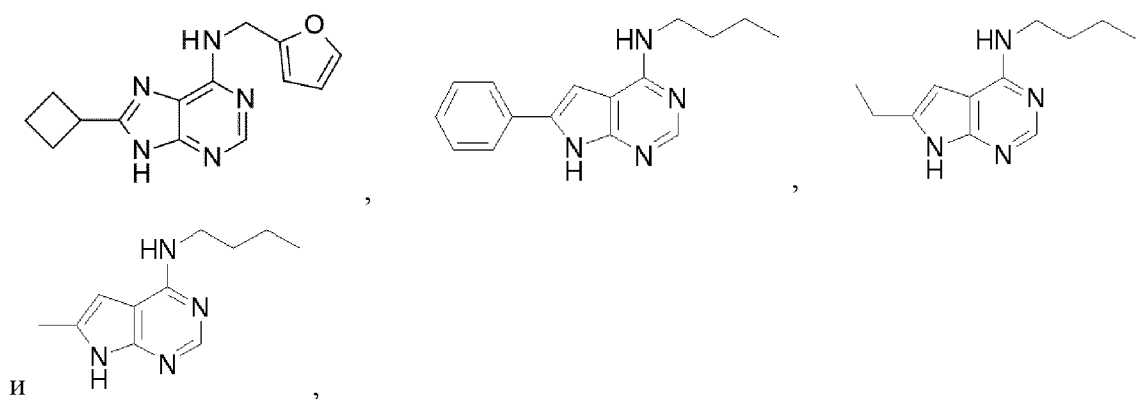
независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cu^1 , то Cu^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемой соли.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:



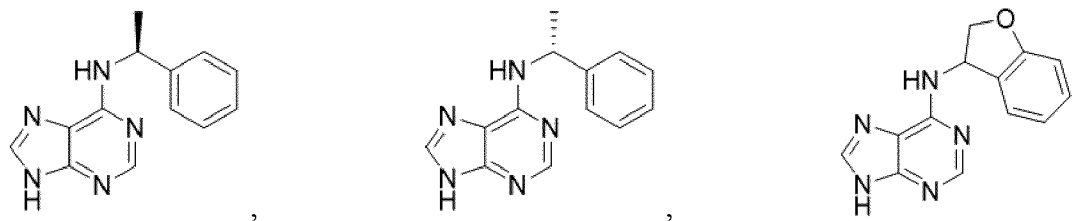
или их фармацевтически приемлемая соль.

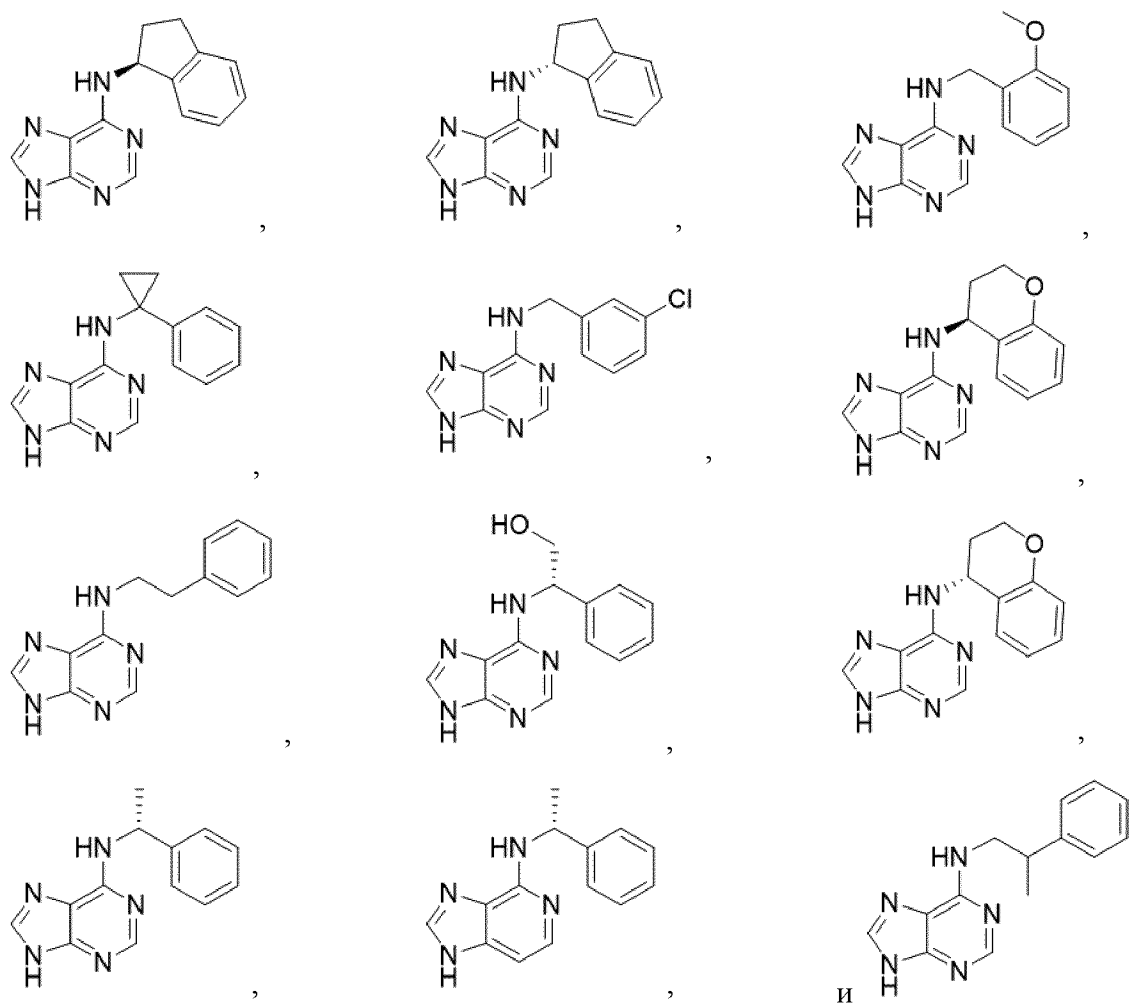
В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:



или их фармацевтически приемлемая соль.

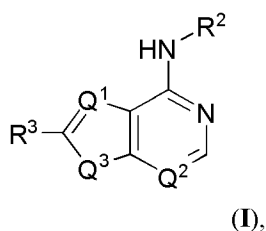
В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из:





или их фармацевтически приемлемая соль.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у млекопитающего, причем способ включает введение млекопитающему эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой I:

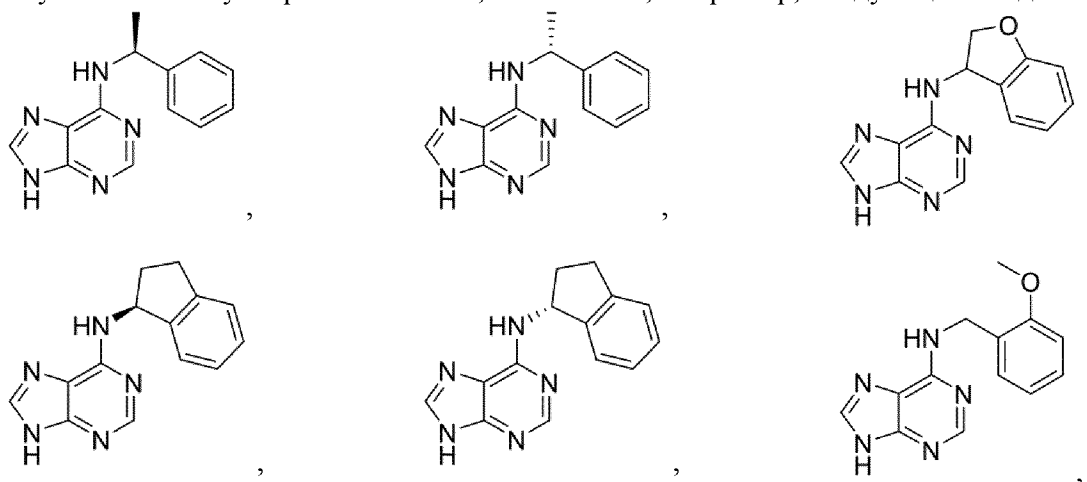


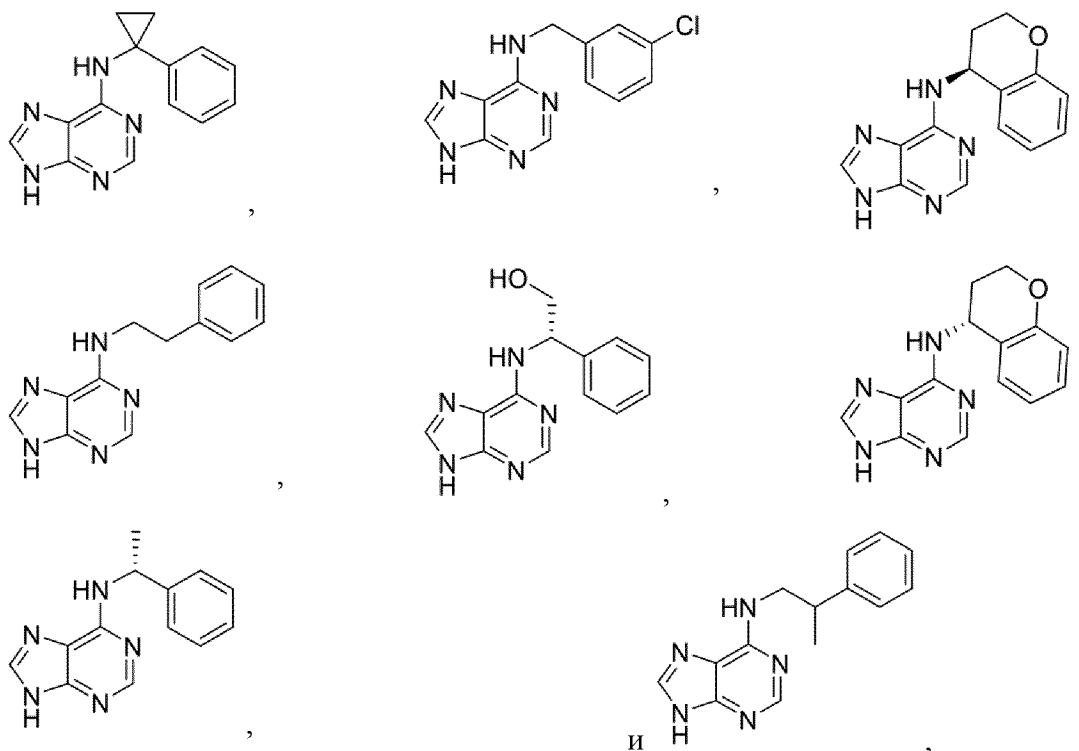
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксильный алкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBF_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; R^1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных C₁-C₆алкила и галоген(C₁-C₄)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H,

(C₁-C₄)алкил или (C₁-C₄)алкокси; в каждом случае R^b, если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c, и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d; в каждом случае R^c, если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e; в каждом случае R^d и R^e, если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или галоген(C₁-C₄)алкокси; и R³ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₄)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемых солей.

Как используется в данном документе, «модуляция» может относиться либо к ингибированию, либо к усилению конкретной активности. Например, модуляция активности PINK1 может относиться к ингибированию и/или активации зависимых от PINK1 активностей, таких как уменьшение или увеличение рекрутирования паркина. В некоторых вариантах осуществления модуляция относится к ингибированию или активации рекрутинга паркина. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, повышают активность PINK1 от около 1% до около 50%. Активность PINK1 может измеряться любым способом, включая, но не ограничиваясь ними, способы, описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть нео-субстратами PINK1, такими как, например, следующие соединения:





Не ограничиваясь теорией, способность соединений стимулировать или ингибировать активность PINK1 может быть измерена с использованием любого анализа, известного в данной области техники, используемого для обнаружения рекрутирования паркина или фосфорилирования PINK1 или отсутствия такой передачи сигналов/активности. «Активность PINK1» относится к способности PINK1 фосфорилировать любой субстрат. Таковую активность можно измерить, например, в клетке(-ах), экспрессируя мутантную PINK1, вводя соединения, раскрытые в данном документе, и измеряя степень, в которой клетки, экспрессирующие мутантную PINK1, были способны фосфорилировать ферментативно активный субстрат по сравнению с клеткой(-ами), экспрессирующей PINK1 дикого типа.

Активность PINK1 можно измерить по изменению времени, необходимого для рекрутирования 50% субстрата ("R₅₀"). В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на около 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 1% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 2% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 3% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 4% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 5% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 6% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 7% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ на от около 8% до около 50%. В некоторых вариантах

осуществления соединения снижали R_{50} на от около 9% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 10% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 15% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 20% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 25% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 30% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 35% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 40% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 45% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 10% до около 40%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 10% до около 30%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R_{50} на от около 10% до около 20%.

Плазмиды, экспрессирующие PINK1, можно трансфицировать в выделенную клетку и экспрессировать в выделенной клетке, экспрессировать в мембране, полученной из клетки, экспрессировать в ткани или у животного. Например, нейронные клетки, клетки иммунной системы, трансформированные клетки или мембраны можно использовать для тестирования активности PINK1, описанной выше. Модуляция проверяется с помощью одного из анализов *in vitro* или *in vivo*, описанных в данном документе. Другие общеизвестные анализы также могут быть использованы для тестирования соединений. Передача сигнала также может быть осуществлена *in vitro* с помощью реакций в растворимом или твердом состоянии с использованием химерной молекулы, такой как внеклеточный домен рецептора, ковалентно связанный с гетерологичным доменом передачи сигнала, или гетерологичным внеклеточным доменом, ковалентно связанным с трансмембранным и/или цитоплазматическим доменом рецептора. Кроме того, лиганд-связывающие домены представляющего интерес белка можно использовать *in vitro* в реакциях растворимого или твердого состояния для анализа связывания лиганда.

Связывание лиганда можно осуществлять в растворе, в двухслойной мембране, прикрепленной к твердой фазе, в липидном монослое или в везикулах. Например, в анализе связывание природного лиганда с его рецептором определяется в присутствии модулятора-кандидата, такого как соединение, описанное в данном документе. Альтернативно связывание модулятор-кандидата можно определить в присутствии природного лиганда. Часто используются конкурентные анализы, которые определяют способность соединения конкурировать со связыванием природного лиганда с рецептором. Связывание можно проверить путем измерения, например, изменений спектроскопических характеристик (например, флуоресценции, поглощения, показателя преломления), гидродинамических изменений (например, формы) или изменений хроматографических свойств или свойств растворимости.

В некоторых вариантах осуществления активность соединений по активации PINK1 также может быть измерена с использованием анализов, включающих рекрутирование

паркина. Паркин - это регуляторный белок, контролирующий качество митохондрий, который распределен по цитоплазме в клетках со здоровыми митохондриями и без активной PINK1. При повреждении митохондрий паркин рекрутируется в поврежденные митохондрии за счет активности PINK1. Таким образом, определение влияния обработки соединением PINK1 на рекрутирование паркина на поверхность митохондрий служит определением способности соединения увеличивать активность PINK1. В некоторых вариантах осуществления это выполняется путем трансфекции меченого слитого белка паркина (например, флуоресцентного желтого белка паркина (YFP)) в клетки и мониторинга распределения паркина с помощью конфокальной микроскопии (см., например, Narendra et al., PLOS Biol. 2010 8(1): e1000298. В других вариантах осуществления клетки, экспрессирующие паркин YFP, можно ввести в клетку путем стабильной трансфекции и отбора с помощью G418 (генетицина) или пурамицина, и стабильные экспрессирующие клетки можно использовать для количественной оценки уровня рекрутирования паркина. После нанесения активирующего PINK1 соединения уровень PINK1 считывается по уровню YFP-паркина в митохондриях.

Другой технологией, которую можно использовать для оценки активности PINK1 в клетках, является иммуноферментный анализ фосфоубиквитина (ИФА). После активации PINK1 уровень убиквитина фосфосерина 65 (pS65) в митохондриях резко возрастает. В некоторых вариантах осуществления это делается с использованием традиционных методов вестерн-блоттинга, знакомых специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления антитело, захватывающее убиквитин pS65, вытягивает фосфоубиквитин из клеточного лизата клеток, обработанных представляющим интерес соединением. После промывки для считывания сигнала наносят детекторное антитело. Методы, описанные в Hou et al Autophagy 2018, 14, NO. 8, 1404-1418, можно использовать для разработки и проведения ИФА для определения эффекта соединений, которые модулируют активность PINK1. Увеличение убиквитина p65, наблюдаемое либо с помощью вестерн-блоттинга, либо с помощью ИФА при обработке соединения, указывает на то, что соединение имеет повышенную активность PINK1.

В другом варианте осуществления уровни транскрипции могут быть измерены для оценки эффектов тестируемого соединения на активацию PINK1. Клетку-хозяин, содержащую представляющий интерес белок, обрабатывают тестируемым соединением в присутствии средства, повреждающего митохондрии, затем измеряют уровень экспрессии гена. В некоторых вариантах осуществления тестируемым геном может быть GDF15, TNFRSF12a, PLK3, PINK1, PARKIN, и/или ATF3. Количество времени для осуществления таких взаимодействий может быть определено эмпирически, например, путем измерения временной динамики и измерения уровня транскрипции в зависимости от времени. Степень транскрипции может быть измерена с использованием любого подходящего метода, известного специалистам в данной области техники. Например, экспрессия мРНК представляющего интерес белка может быть обнаружена с помощью количественных анализов ПЦР или их полипептидные продукты могут быть идентифицированы с помощью

иммуноанализов. В качестве альтернативы можно использовать анализы на основе транскрипции с использованием репортерных генов, как описано в патенте США № 5436128, включенном в данный документ в качестве ссылки. Примеры репортерных генов включают хлорамфениколацетилтрансферазу, люциферазу светлячка, бактериальную люциферазу, β -галактозидазу и щелочную фосфатазу. Кроме того, представляющий интерес белок можно использовать в качестве косвенного репортера посредством присоединения ко второму репортеру, такому как зеленый флуоресцентный белок (см., например, Mistili & Spector, *Nature Biotechnology* 15:961-964 (1997)). Затем степень транскрипции сравнивается с количеством транскрипции в той же самой клетке в отсутствие тестируемого соединения, или его можно сравнивать с количеством транскрипции в по существу идентичной клетке, в которой отсутствует представляющий интерес белок. По существу идентичная клетка может быть получена из тех же клеток, из которых была получена рекомбинантная клетка, но которые не были модифицированы введением гетерологичной ДНК. Любое различие в степени транскрипции указывает на то, что тестируемое соединение каким-либо образом изменило уровень экспрессии представляющего интерес белка.

Также можно использовать дополнительные анализы. Например, активность соединения может быть измерена в клеточном анализе, который может измерять совместную локализацию митохондрий с лизосомами и показатель митофагии. Например, молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая mKeima, такая как Accession AB209969, может быть включена в вектор экспрессии и трансфицирована или трансформирована в клетку. В некоторых вариантах осуществления вектор экспрессии представляет собой плазмиду или вирус. В некоторых вариантах осуществления экспрессия молекулы нуклеиновой кислоты функционально связана с последовательностью локализации митохондрий для обеспечения локализации митохондрий. Промотор может быть конститутивным или отвечать на лекарственное средство или другой элемент ответа, так что экспрессию можно контролировать. Тип вектора экспрессии не имеет решающего значения, и можно использовать любой вектор экспрессии, подходящий для данного типа клетки. В некоторых вариантах осуществления эта клетка представляет собой клетку HeLa, подобную клетке млекопитающего, доступную из ATCC CCL-2 или SKOV3 HTB-77. Экспрессия репортерного белка может быть стабильной, так что можно выбирать стабильные клеточные линии. Отбор клеточных линий, стабильно экспрессирующих рецепторы, можно проводить обычными методами, такими как отбор для экспрессии в условиях G418 (генетицина) или пуромицина. Экспрессия репортерного белка также может быть временной.

После того, как репортер локализации лизосом «mKeima» экспрессируется в клетке, клетки можно выращивать в подходящей среде в подходящей клеточной пластинке. Клетки могут быть высеяны, например, по 5000-10000 клеток на лунку в 384-луночной планшете. В некоторых вариантах осуществления клетки могут быть высеяны по от около 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, или 10000 клеток/на лунку. Планшеты могут иметь

любое количество лунок, и количество клеток может быть изменено соответствующим образом. Затем клетки можно обработать соединением, как описано в данном патенте, вместе с митохондриальным токсином, а затем проанализировать методами, известными специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления клетки могут быть трипсинизированы и проанализированы с помощью сортировки флуоресцентно активированных клеток. В других вариантах осуществления клетки можно анализировать под микроскопом, чтобы визуализировать расположение митохондриального репортерного белка и pH внутриклеточного компартмента. Увеличение локализации митохондрий в лизосомах, вызванное обработкой соединения, может указывать на увеличение уровня митофагии.

Другой вариант осуществления представляет собой способ ингибирования (предотвращения, остановки) агрегации молекулы (молекул) α -синуклеина (например, мономера, небольшого агрегата, олигомера или фибриллы α -синуклеина) в первичных нейронах, полученных от мышей. В этом варианте осуществления агрегированные молекулы α -синуклеина, такие как предварительно сформированные фибриллы α -синуклеина, наносятся на первичные нейроны гиппокампа вместе с эффективным количеством соединения, усиливающего PINK1. Молекула α -синуклеина может находиться в растворе или в клетке, которая находится в культуре или у субъекта. В одном варианте осуществления приведение в контакт молекулы α -синуклеина, которая является олигомером или небольшим агрегатом, создает сильно агрегированную форму (олигомеризация, дальнейшая олигомеризация и/или образование фибрилл) молекулы α -синуклеина, которая может быть заблокирована фармацевтическими композициями соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления затем клетки можно фиксировать, собирать и обрабатывать для анализа уровней фосфорилированного патогенного α -синуклеина. В некоторых вариантах осуществления уровень α -синуклеина можно оценить с помощью иммуноблоттинга. В других вариантах осуществления уровни α -синуклеина можно оценить с помощью иммунофлуоресценции. В еще других вариантах осуществления уровни α -синуклеина можно оценить с помощью ИФА.

Другой вариант осуществления представляет собой способ ингибирования (предотвращения, остановки) агрегации молекулы (молекул) α -синуклеина (например, мономера, небольшого агрегата, олигомера или фибриллы α -синуклеина) в головном мозге мыши, которой путем инъекции ввели фармацевтическую форму соединения по изобретению. В этом варианте осуществления агрегированные молекулы α -синуклеина, такие как предварительно сформированные фибриллы α -синуклеина, вводятся в полосатое тело мыши, и мышь получает лечение пероральным введением эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Молекула α -синуклеина может находиться в растворе при инъекции мыши. В одном варианте осуществления приведение в контакт молекулы α -синуклеина, которая является олигомером или небольшим агрегатом, создает сильно агрегированную форму (олигомеризация,

дальнейшая олигомеризация и/или образование фибрилл) молекулы α -синуклеина, которая может быть заблокирована фармацевтической композицией соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления затем мозг может быть извлечен и обработан для анализа уровней патогенного фосфорилированного α -синуклеина. В некоторых вариантах осуществления уровень α -синуклеина можно оценить с помощью иммуноблоттинга. В других вариантах осуществления уровни α -синуклеина можно оценить с помощью иммунофлуоресценции. В еще других вариантах осуществления уровни α -синуклеина можно оценить с помощью ИФА.

В некоторых вариантах эффект соединения на модуляцию PINK1 будет измеряться с использованием клеток, экспрессирующих мутантные варианты и варианты PINK1 дикого типа. Как правило, известна PINK1. В некоторых вариантах осуществления определяется ферментативное восстановление. Эксперименты по восстановлению ферментов представляют собой эксперименты, в которых клетки, экспрессирующие мутированные формы PINK1 со сниженной или недостаточной ферментативной активностью, контактируют с соединениями по настоящему изобретению и способны повторно активировать ферментативную активность мутированной PINK1. Известный молекулы PINK1. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны ферментативно восстанавливать человеческую PINK1 (номер доступа NM_032409.3, который полностью включен посредством ссылки), имеющую следующую аминокислотную последовательность:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFA PKPGPVSGWGKPGGA AWGRGERPGRVSSPG
AQPRPLGLPLPDYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIE
EKQAESRRAASACQEIQAIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGFRLEDYLIGQAIGKGCNAAVY
EATMPTLPQHLEKAKHLG LLGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPFAIKMMWNISAGSSS
EAILSKMSQELVPASRMALDGEYGAVTYRRSRDGPQKLAPHPNIIRVFRAFTSSVPLLPG
ALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATMMTLQLLE
GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADERVGLQLPFNSSSVVER
GGNGSLMAPEVSTAHS GPHAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFYGGQSAHLESRSY
QEAQLPEMPKSVPPETRQLVRSLLQREANKRPSARIAANVLHLSLWGEHLLALKNLKLD
KMIAWLLQQSAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEALCQAALLSSWRAAP.
(SEQ ID NO:1).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны ферментативно восстанавливать мышинный PINK1 (номер доступа NM_026880.2, который полностью включен посредством ссылки), имеющий следующую аминокислотную последовательность:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFA PKPGPLFGWGKPGPAAAWGRGERPGQVVSP
GAQPRPVGLPLPDYRFFRQSVAGLAARIQRQFMVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLI
EEKQAEGRRRAASACQEIQAIFTQKTKRVSDPLDTRCWQGFRLEDYLIGQAIGKGCNAAV
YEATMPTLPQHLEKAKHLGLIGKGPDVVLKGADGEQAPGTPTFPFAIKMMWNISAGSSS
EAILSKMSQELVPASRVALAGEYGAVTYRRSRDGPQKLAPHPNIIRVFRAFTSSVPLLPG

ALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATMMTLQLLE
 GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADQHVGLRPLFNSSSV
 GGNGSLMAPEVSTAHSGPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFYQGQSAHLESRSY
 QEAQLPEMPESVPPEARRLVRSLLQREASKRPSARLAANVLHLSLWGEHLLALKNLKLD
 KMIAWLLQQAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEALCQAALLLSSWRAAP.
 (SEQ ID NO:2).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны ферментативно восстанавливать крысиный PINK1 (номер доступа BC169047.1, который полностью включен посредством ссылки), имеющий следующую аминокислотную последовательность:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFPKPGPVSGWGKPGPGAAWGRGERPGRVSSPG
 AQPRPLGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIE
 EKQAESRRAASACQEIQAIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGFRLDYLGQAIGKGCNAAVY
 EATMPTLPQHLEKAKHLGLLGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPAIKMMWNISAGSSS
 EAILSKMSQELVPASRMALDGEYGAVTYRRSRDGPQKLAPHPNIIRVFRAFTSSVPLLP
 ALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATMMTLQLLE
 GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADERVGLQLPFNSSSV
 GGNGSLMAPEVSTAHSGPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFYQGQSAHLESRSY
 QEAQLPEMPKSVPPETRQLVRSLLQREANKRPSARIAANVLHLSLWGEHLLALKNLKLD
 KMIAWLLQQAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEALCQAALLLSSWRAAP.
 (SEQ ID NO:3).

В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой ингибирование. В еще дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой снижение.

В дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 30 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 25 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 20 мкМ. Во все еще дополнительном варианте осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 15 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 10 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 5 мкМ. Во все еще дополнительном варианте осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 1 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуется ингибированием активности киназы PINK1 с IC_{50} менее около 0,5 мкМ.

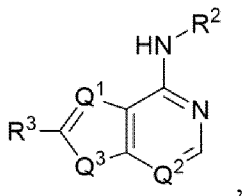
В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой активацию. В еще дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет

собой увеличение. В дополнительных вариантах осуществления соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 30 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 25 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 20 мкМ. Во все еще дополнительном варианте осуществления соединения соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 15 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 10 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 5 мкМ. Во все еще дополнительном варианте осуществления соединения соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 1 мкМ. В еще дополнительных вариантах осуществления соединения соединение характеризуется активацией активности киназы PINK1 с EC_{50} менее около 0,5 мкМ. В дополнительных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В еще дополнительных вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

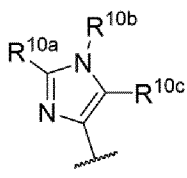
В дополнительных вариантах осуществления у субъекта была диагностирована потребность в лечении нарушения, связанного с дисфункцией киназы PINK1, до этапа введения. В еще дополнительных вариантах осуществления способ дополнительно включает этап идентификации субъекта с риском инфицирования нарушением, связанным с дисфункцией киназы PINK1, до лечения нарушения.

6. Способы модуляции активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке

В некоторых вариантах осуществления раскрыты способы модуляции активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает стадию введения в контакт по меньшей мере одной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, в разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой:

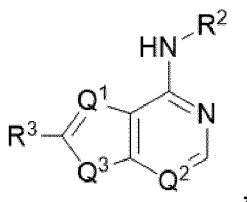


где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:

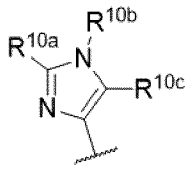


где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемой соли.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксильного алкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидрокси, или структуру, представленную формулой:

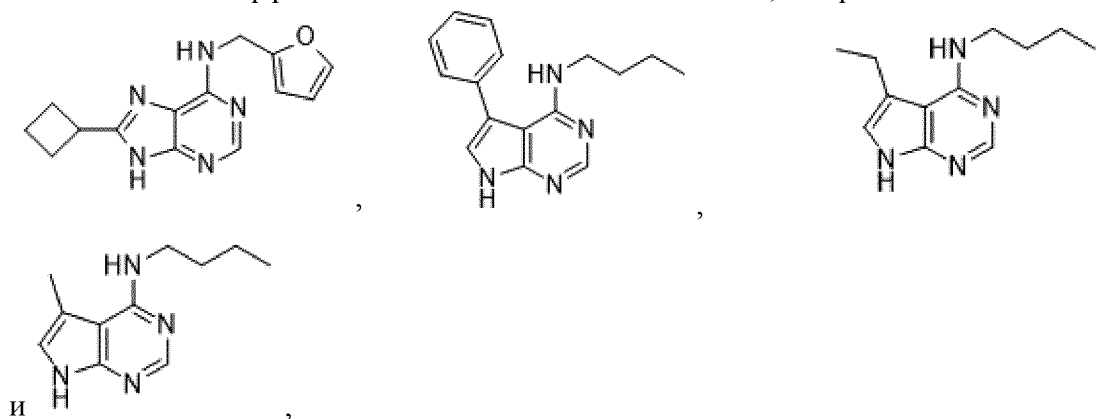


где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами,

независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cu^1 , то Cu^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемой соли.

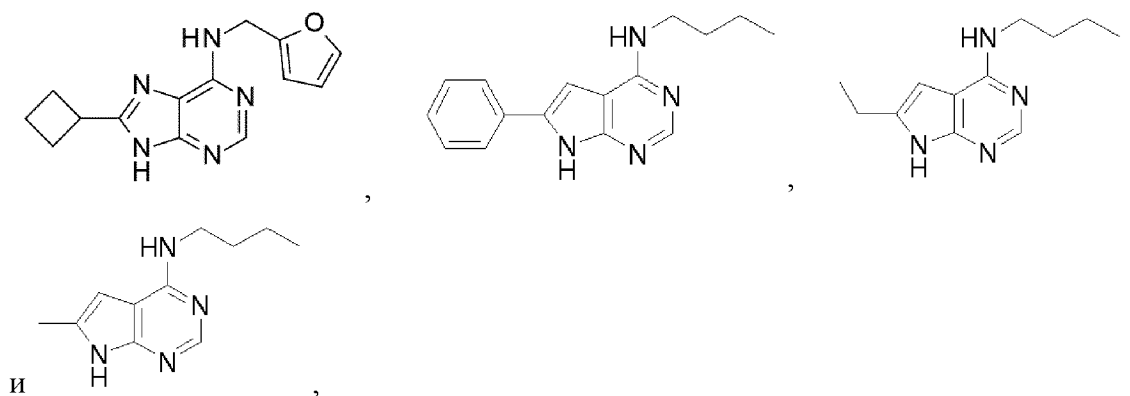
В некоторых вариантах осуществления Q^1 представляет собой N или CH.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, выбранного из:



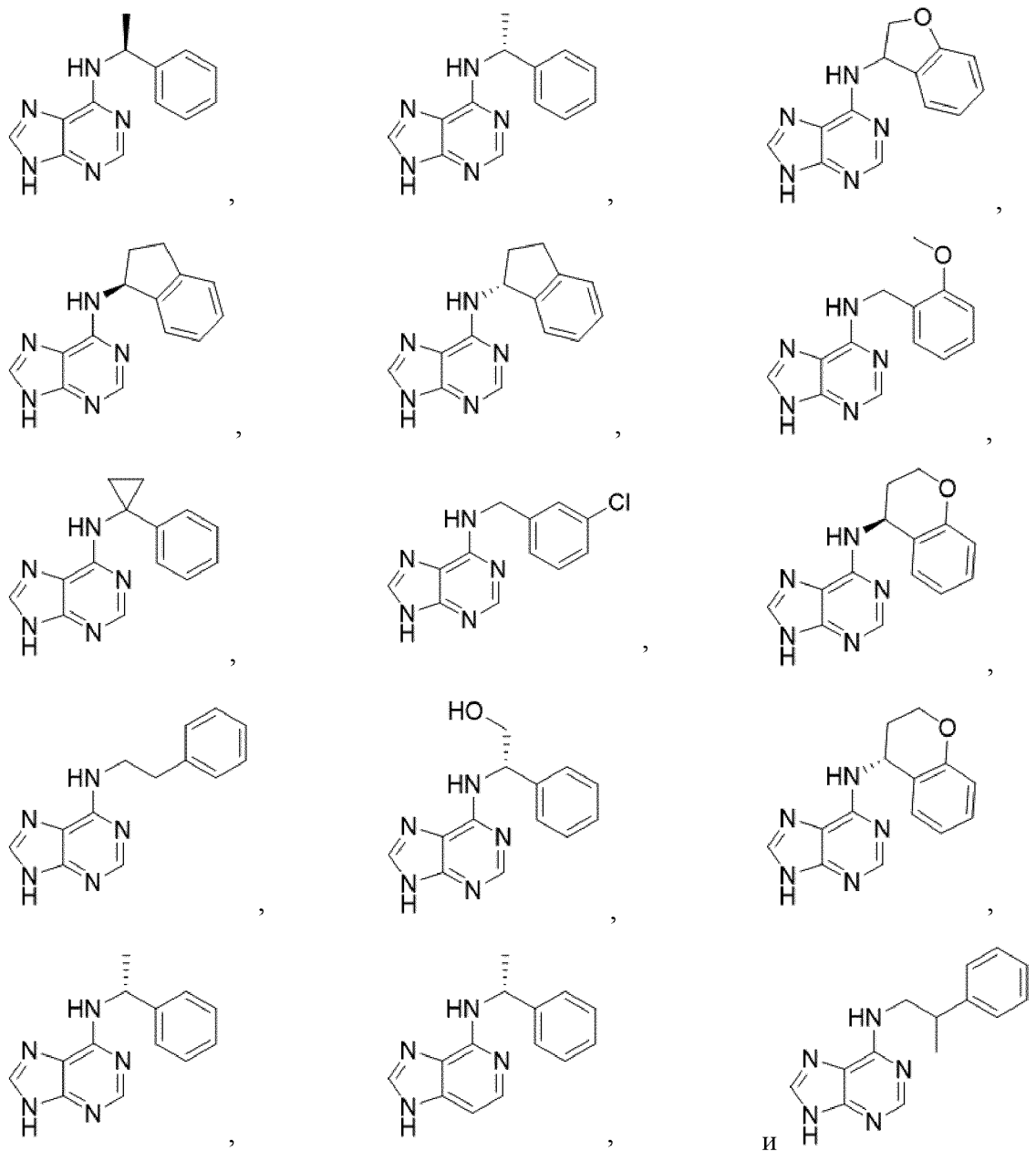
или их фармацевтически приемлемая соль.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, выбранного из:



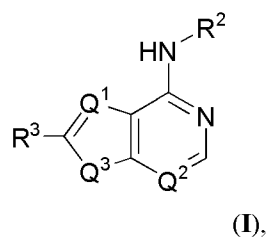
или их фармацевтически приемлемая соль.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает введение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, выбранного из:



или их фармацевтически приемлемая соль.

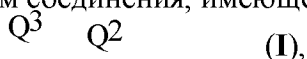
В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает этап введения в контакт по меньшей мере одной клетки с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой I:



где Q¹ представляет собой N или CH и R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксилалкил, C1-C4

галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; где Q^2 представляет собой CH или N ; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH ; R^1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; в каждом случае R^b , если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c , и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d ; в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e ; в каждом случае R^d и R^e , если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; и R^3 представляет собой водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемых солей.

В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает этап введения в контакт по меньшей мере одной клетки с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой I:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ цианоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ гидроксиалкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; где Q^2 представляет собой CH или N ; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH ; R^1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где каждый из указанных $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; в каждом случае R^b , если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл, или 9-10-членный карбоцикл, где указанный $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c , и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-

членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d ; в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e ; в каждом случае R^d и R^e , если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси или галоген(C_1 - C_4)алкокси; и R^3 представляет собой водород, галоген, (C_1 - C_4)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В еще дополнительных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку человека. В еще одном варианте осуществления клетка была выделена от млекопитающего перед этапом контактирования. В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой ингибирование. В еще дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой снижение. В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой активацию. В еще дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой увеличение. В других вариантах осуществления контактирование осуществляется путем введения млекопитающему. В дополнительных вариантах осуществления изобретения этап контактирования выполняется *in vitro*.

7. Применение соединений

В данном документе также предусмотрено применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей описанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного препарата для лечения нарушения, описанного в данном документе. Также предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция, включающая раскрытое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для использования в лечении расстройства, описанного в данном документе.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применению раскрытого соединения или продукта по раскрытому способу. В дополнительных вариантах осуществления использование относится к производству лекарственного средства для лечения расстройства, связанного с активностью киназы PINK1 у млекопитающего.

Также представлены способы применения раскрытых соединений и продуктов. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применению по меньшей мере одного раскрытого соединения; или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа. В дополнительных вариантах осуществления используемое соединение представляет собой продукт раскрытого способа получения.

В дополнительных вариантах осуществления применение относится к процессу получения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное

количество раскрытого соединения или продукта раскрытого способа получения, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, для применения в качестве лекарственного препарата. В дополнительных вариантах осуществления применение относится к способу получения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество раскрытого соединения или продукта раскрытого способа изготовления, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа, где фармацевтически приемлемый носитель тщательно смешивали с терапевтически эффективным количеством соединения или продукта раскрытого способа изготовления.

В различных вариантах осуществления применение относится к лечению расстройства, связанного с активностью киназы PINK1, у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления использование характеризуется тем, что млекопитающее является человеком. В некоторых вариантах осуществления применение характеризуется тем, что расстройство, связанное с активностью киназы PINK1, представляет собой нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и/или кардиомиопатию.

В дополнительных вариантах осуществления применение относится к производству лекарственного препарата для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, у млекопитающего. Понятно, что раскрытые применения могут быть использованы в комбинации с раскрытыми соединениями, продуктами раскрытых способов получения, способами, композициями и наборами. В дополнительных вариантах осуществления изобретение относится к применению раскрытого соединения или раскрытого продукта в производстве лекарственного препарата для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1, у млекопитающего.

8. Производство лекарственного препарата

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу изготовления лекарственного средства для лечения нарушения, связанного с активностью киназы PINK1 у млекопитающего, причем способ включает комбинирование терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или продукта раскрытого способа с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу изготовления лекарственного средства для лечения митохондриального нарушения у млекопитающего, причем способ включает комбинирование терапевтически эффективного количества раскрытого соединения или продукта раскрытого способа с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Что касается этих применений, способ по настоящему изобретению включает введение животному или субъекту, нуждающемуся в лечении, особенно млекопитающему, и более конкретно человеку, терапевтически эффективного количества соединения, эффективного при лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1. Доза, вводимая животному, особенно человеку, в контексте настоящего изобретения должна

быть достаточной, чтобы повлиять на терапевтический ответ у животного в течение разумного периода времени. Специалист в данной области техники поймет, что доза будет зависеть от множества факторов, включая состояние животного и массу тела животного.

Общее количество соединения по настоящему изобретению, вводимое при типичном лечении, предпочтительно составляет от около 10 мг/кг до около 1000 мг/кг массы тела для мышей и от около 100 мг/кг до около 500 мг/кг массы тела и более предпочтительно от 200 мг/кг до около 400 мг/кг массы тела для людей в качестве ежедневной дозы. Это общее количество обычно, но не обязательно, вводится в виде серии меньших доз в течение периода от около одного раза в день до около трех раз в день в течение около 24 месяцев, и предпочтительно в течение периода два раза в день в течение около 12 месяцев.

Размер дозы также будет определяться путем, временем и частотой введения, а также наличием, природой и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов, которые могут сопровождать введение соединения, и необходимым физиологическим эффектом. Специалисту в данной области будет понятно, что различные состояния или болезненные состояния, в частности хронические состояния или болезненные состояния, могут потребовать длительного лечения, включающего многократные введения.

Любой лекарственный препарат, пригодный для применения в описанном в данном документе применении, можно использовать в совместной терапии, совместном введении или совместном составлении с композицией, описанной выше. Такие дополнительные лекарственные средства включают препараты для снижения уровня холестерина, такие как, но не ограничиваясь ими, ниацин, ацифран, статины, такой как, но не ограничиваясь ими, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин и т.п. Другие дополнительные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, эзетимиб, Трилипикс (фенофибриновую кислоту) и т.п. Другие лекарственные препараты и композиции включают, но не ограничиваются ими, рыбий жир, красный ферментированный рис, омега-жирные кислоты и т.п.

Дополнительный лекарственный препарат можно вводить в рамках совместной терапии (включая совместное составление) с одним или несколькими соединениями, описанными в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления проводят мониторинг реакции заболевания или расстройства на лечение, и схему лечения корректируют, если это необходимо, в свете такого мониторинга.

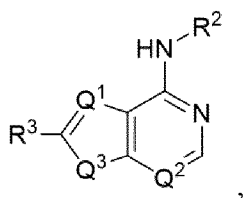
Частота введения обычно такова, что интервал дозирования, например, период времени между одной дозой и следующей, в часы бодрствования составляет от около 2 до около 12 часов, от около 3 до около 8 часов или от около 4 до около 6 часов. Специалистам в данной области техники будет понятно, что подходящий интервал дозирования зависит в некоторой степени от продолжительности времени, в течение которого выбранная композиция способна поддерживать концентрацию соединения (соединений) у субъекта и/или в ткани-мишени (например, выше EC_{50} (минимальная концентрация соединения,

которая модулирует активность рецептора на 90%). В идеале концентрация остается выше EC_{50} в течение как минимум 100% интервала дозирования. Если это недостижимо, желательно, чтобы концентрация оставалась выше EC_{50} в течение по меньшей мере примерно 60% интервала дозирования или должна оставаться выше EC_{50} в течение по меньшей мере примерно 40% интервала дозирования.

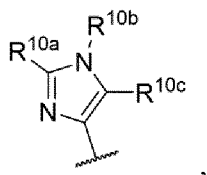
Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретение относится к производству лекарственного препарата, включающему объединение раскрытого соединения или продукта раскрытого способа получения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

9. Наборы

В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



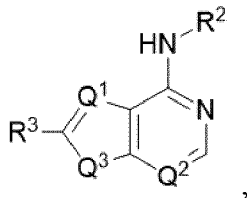
где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



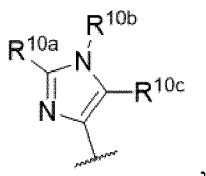
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4$ алкил), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (a) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций

для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (с) инструкций для лечения нарушения.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, имеющее структуру, представленную формулой:

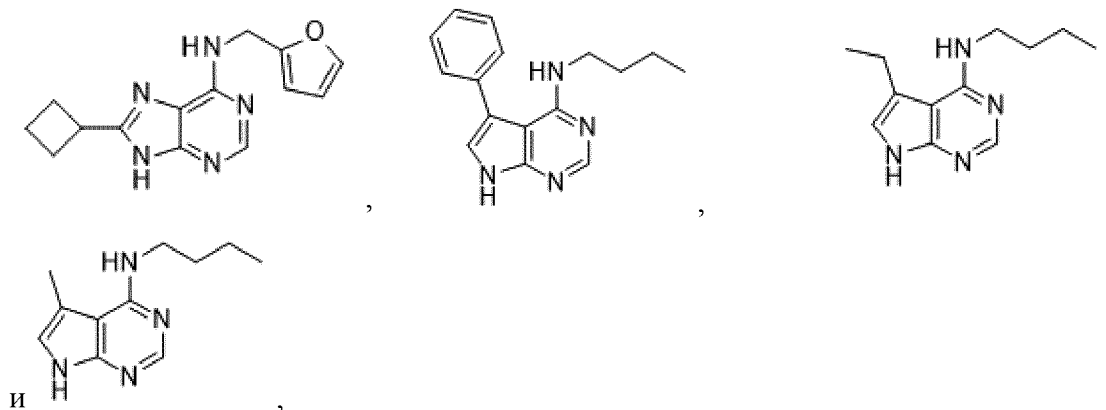


где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксильный алкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород; R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксильный, или структуру, представленную формулой:



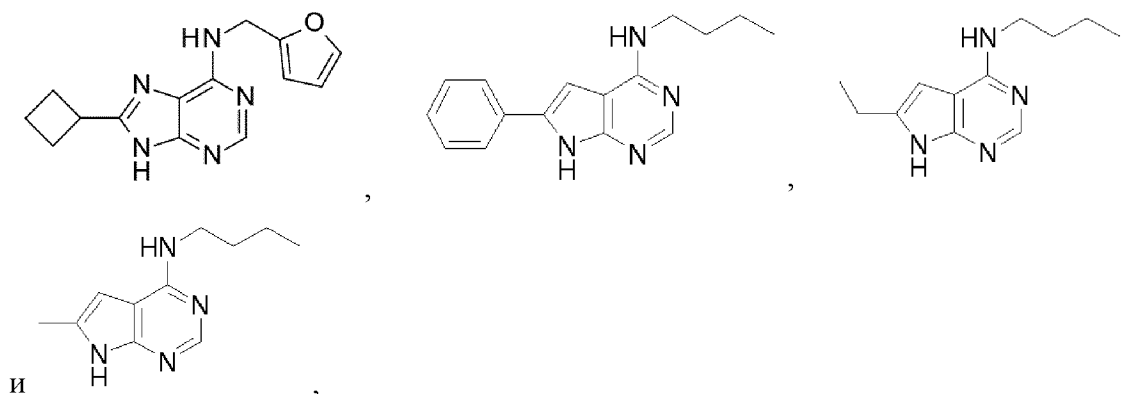
где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cu^1$ или Cu^1 ; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C5 гидроксильного алкила; или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил; где Cu^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксильного алкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино, при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cu^1 , то Cu^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (а) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (б) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (с) инструкций для лечения нарушения.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, выбранное из:



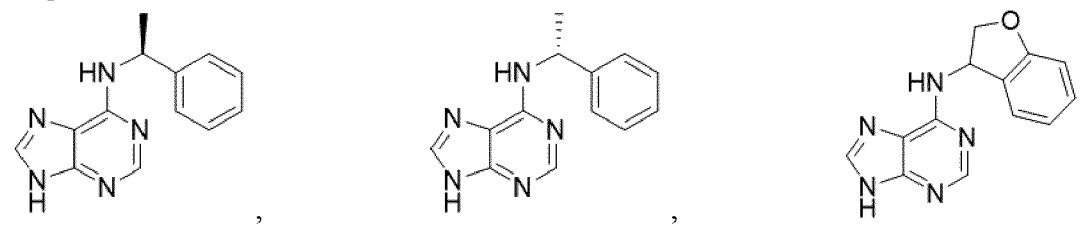
или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (а) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (с) инструкций для лечения нарушения.

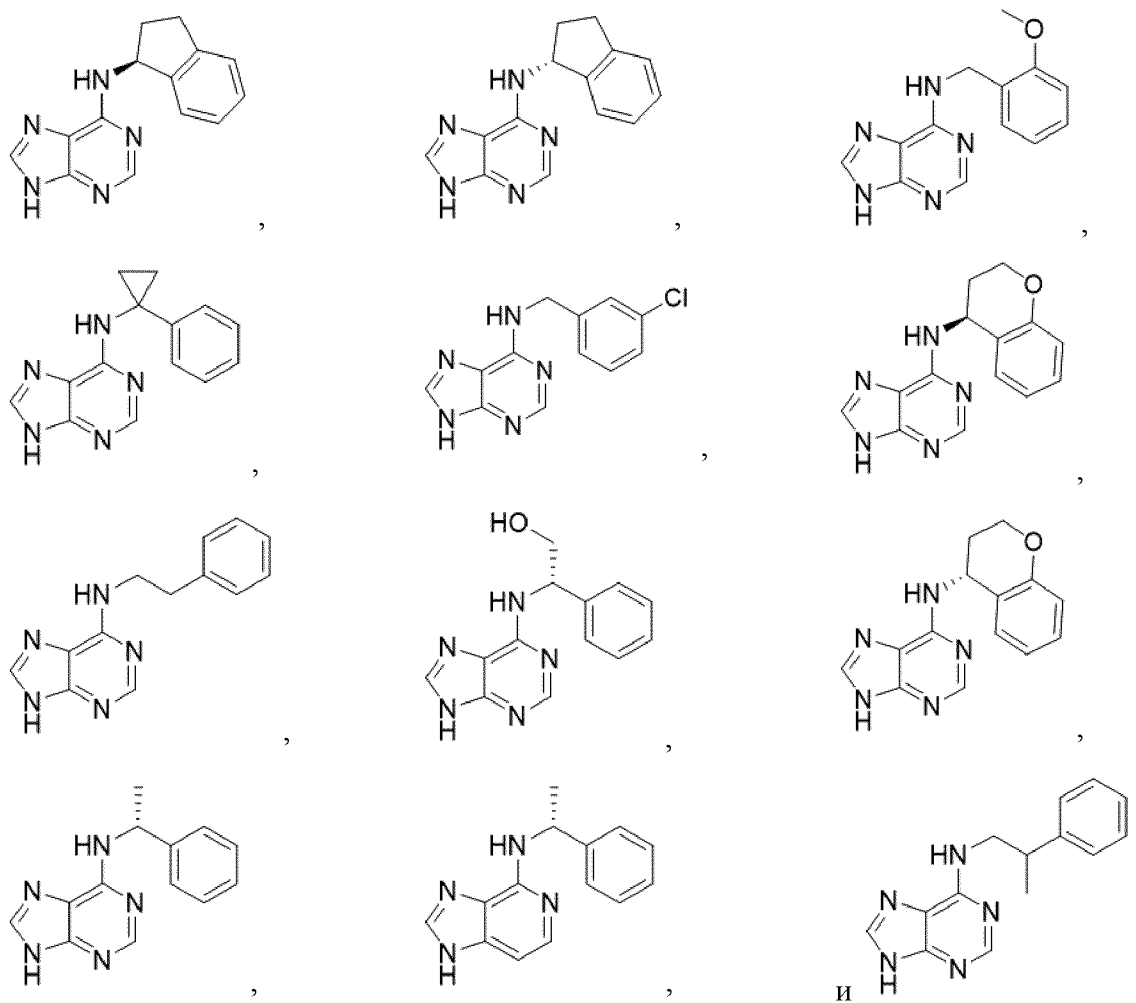
В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (а) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (с) инструкций для лечения нарушения.

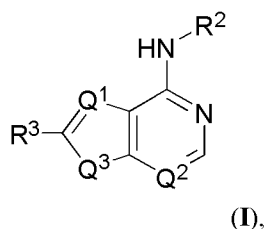
В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, выбранное из:





или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (а) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (с) инструкций для лечения нарушения.

В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, имеющее структуру, представленную формулой I:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 цианоалкил, C1-C4 гидроксильный алкил, C1-C4 галогеналкокси, CF_3 , CBr_3 или CCl_3 ; где Q^2 представляет собой CH или N; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; R^1 представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкокси, 5- или 6-членный гетероарил или фенил, где

каждый из указанных C_1 - C_6 алкила и галоген(C_1 - C_4)алкила необязательно и независимо замещен группой OR^a , и где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^b ; R^a , если присутствует, представляет собой H, (C_1 - C_4)алкил или (C_1 - C_4)алкокси; в каждом случае R^b , если присутствует, независимо представляет собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси или галоген(C_1 - C_4)алкокси; R^2 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, 9-членный кислород-содержащий конденсированный гетероцикл или 9-10-членный карбоцикл, где указанный (C_1 - C_6)алкил необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из R^c , и где каждый из указанных 9-членного кислород-содержащего конденсированного гетероцикла и 9-10-членного карбоцикла необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^d ; в каждом случае R^c , если присутствует, представляет собой фенил, 3- или 4-членный циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил, где каждый из указанных фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно и независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из R^e ; в каждом случае R^d и R^e , если присутствуют, независимо представляют собой галоген, галоген(C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкокси или галоген(C_1 - C_4)алкокси; и R^3 представляет собой водород, галоген, (C_1 - C_4)алкил или 3-6-членный циклоалкил, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из: (a) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с нейродегенеративным нарушением, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией; и/или (c) инструкций для лечения нарушения.

В дополнительных вариантах осуществления известно средство для лечения нейродегенеративного нарушения. Примеры средств, известных для лечения нейродегенеративных нарушения, включают, помимо прочего, ингибитор холинэстеразы, антидепрессант, мемантин, рилутек, радикаву, леводопу, карбидопу, агонист дофамина, ингибитор МАО-В, ингибитор катехол-О-метилтрансферазы, антихолинергическое средство, спинразу, тетрабеназин, антипсихотическое средство, леветирацетам, клоназепам, антипсихотическое средство, средство, стабилизирующее настроение, и амантадин.

В дополнительных вариантах осуществления средство известно для лечения митохондриального заболевания. Примеры средств, известных для лечения митохондриальных заболеваний, включают, но не ограничиваются ими, витамины и добавки, такие как кофермент Q10, витамины комплекса В (например, тиамин (B1) и рибофлавин (B2)), альфа-липоевая кислота, L-карнитин, (Carnitor), креатин и L-аргинин.

В дополнительных вариантах осуществления средство известно для лечения фиброза, такого как, например, идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольная жировая болезнь печени (NASH), фиброз печени, фиброз сердца, фиброз средостения, фиброз костного мозга, фиброз брюшной полости и фиброз почек. Примеры средств, известных для лечения фиброза, включают, но не ограничиваются ими, пирфенидон,

нитеданиб, простагландины, такие как латанопрост и бимаотопрост, бета-блокатор, такой как тимолол и бетаксолол, альфа-адренергический агонист, такой как апраклонидин и бримонидин, ингибитор карбоновой ангидразы, такой как дорзоламид и бринзоламид, мотилюм или холинергическое средство, такое как пилокарпин, диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокатор рецепторов ангиотензина II, противовоспалительное средство и антифибротическое средство.

В дополнительных вариантах осуществления средство известно для лечения кардиомиопатии. Примеры агентов, известных для лечения кардиомиопатии, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин и антиаритмические средства. В разных вариантах осуществления средство, известное для лечения кардиомиопатии, представляет собой медицинское устройство, такое как, например, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ICD), устройство поддержки желудочков (VAD) или кардиостимулятор. В дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение и по меньшей мере одно средство входят составлены совместно. В дополнительных вариантах реализации по меньшей мере одно соединение и по меньшей мере одно средство упакованы совместно.

В дополнительных вариантах осуществления соединение и средство вводят последовательно. В других вариантах осуществления соединение и средство вводят одновременно.

Наборы также могут включать соединения и/или препараты, упакованные совместно, составленные совместно и/или совместно доставленные с другими компонентами. Например, производитель лекарств, продавец лекарств, врач, аптека с рецептурно-производственным отделом или фармацевт могут предоставить набор, содержащий раскрытое соединение и/или препарат и другой компонент для доставки пациенту.

Понятно, что описанные наборы могут быть приготовлены из раскрытых соединений, препаратов и фармацевтических композиций. Также понятно, что описанные наборы можно использовать в соответствии с раскрытыми способами применения.

Вышеприведенное описание иллюстрирует и описывает раскрытие. Кроме того, раскрытие показывает и описывает только предпочтительные варианты осуществления, но, как упомянуто выше, следует понимать, что его можно использовать в различных других комбинациях, модификациях и средах, а также можно вносить изменения или модификации в пределах объема идей изобретения, выраженных в данном документе, соизмеримы с приведенными выше идеями и/или навыками или знаниями в соответствующей области. Описанные выше варианты осуществления дополнительно предназначены для объяснения лучших режимов, известных заявителю, и для того, чтобы дать возможность другим специалистам в данной области техники использовать раскрытие в таких или других вариантах осуществления и с различными модификациями, необходимыми для конкретных применений или их использования. Соответственно, описание не предназначено для

ограничения изобретения формой, раскрытой в данном документе. Также подразумевается, что прилагаемая формула изобретения включает альтернативные варианты осуществления.

Все публикации и патентные заявки, процитированные в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте и для любых и всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В случае несоответствия между настоящим раскрытием и любыми публикациями или патентной заявкой, включенными сюда посредством ссылки, настоящее изобретение имеет преимущественную силу.

Примеры

Типичные примеры раскрытых соединений проиллюстрированы следующими неограничивающими способами, схемами и примерами.

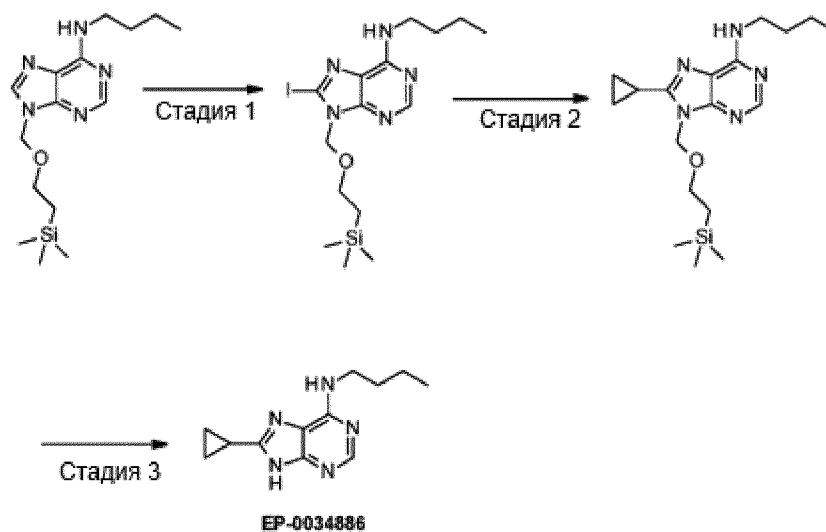
10. Общий экспериментальный метод

Обычно используемые исходные материалы получали из коммерческих источников или получали в других примерах, если не указано иное. Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C) и не исправлены. Химические реагенты и безводный растворитель были приобретены из коммерческих источников и, если не указано иное, использовались без дополнительной очистки. Названия продуктов были определены с помощью программного обеспечения для присвоения названий, включенного в электронный лабораторный блокнот Biovia. Хроматографию на силикагеле выполняли на приборах Teledyne Isco с использованием предварительно упакованных одноразовых колонок с неподвижной фазой SiO₂ с диапазоном скорости потока элюента от 15 до 200 мл/мин., УФ-обнаружением (254 и 280 нм). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18, УФ-обнаружение (214 и 254 нм), элюирование градиентами MeCN в H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH, высокий pH) или MeCN в H₂O (0,1% HCOOH, низкий pH). Аналитические хроматограммы ВЭЖХ были выполнены с использованием прибора Agilent серии 1100 с диодно-матричным детектором (от 190 нм до 300 нм). Масс-спектры записывали с помощью детектора Waters Micromass ZQ при 130°C. Масс-спектрометр был оборудован источником ионов с электрораспылением (ИЭР), работающим в режиме положительных ионов, и был настроен на сканирование в диапазоне m/z 150-750 с временем сканирования 0,3 с. Продукты и промежуточные продукты анализировали с помощью ВЭЖХ/МС на Gemini-NX (5 мкМ, 2,0×30 мм) с использованием градиента буфера с высоким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH) за 2,5 мин. при 1,8 мл/мин. в течение цикла 3,5 мин. (B05) и EVO C18 (5 мкМ, 3,0×50 мм) с использованием градиента буфера с низким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,1% HCOOH) за 2,5 мин. при 2,2 мл/мин. в течение цикла 3,5 мин. (A05). Спектры ¹H ЯМР записаны на приборе Bruker UltraShield 500 МГц/54 мм (BZH 43/500/70B, D221/54-3209). Химические сдвиги относятся к пикам растворителя, которые в ¹H ЯМР появляются при 7,26 ppm для CDCl₃, 2,50 для DMSO-*d*₆ и 3,31 ppm для CD₃OD.

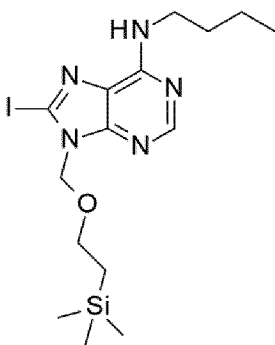
Следующие сокращения имеют указанные значения:

водн.	водный;
(Bpin) ₂	бис(пинаколато)дибор;
Реагент Коминса	N-бис(трифторметансульфонимид);
DBDMH	1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DMF	N, N-диметилформамид;
ДМСО	диметилсульфоксид;
Et ₂ O	диэтиловый эфир;
EtOAc	этилацетат;
EtOH	этанол;
экв. или эквив.	эквивалент
ч	час(ы);
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография;
ЖХМС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	метанол;
мин.	минута(ы);
МС	масс-спектрометрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс;
23°C	комнатная температура;
насыщ.	насыщенный;
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография;
ТГФ	тетрагидрофуран;
OTf	трифторметансульфонат.

11. Синтез *N*-бутил-8-циклопропил-9*H*-пурин-6-амин (EP-0034886)

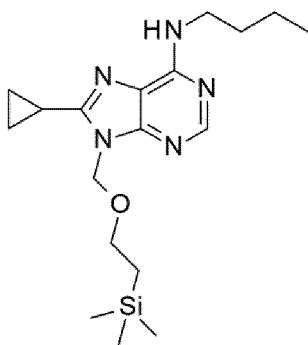


Стадия 1. *N*-Бутил-8-йод-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



N-Бутил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (150 мг, 0,47 ммоль) растворяли в ТГФ (7,50 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота перед тем, как лития диизопропиламид (1,00 М в ТГФ, 2,33 мл, 2,33 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Йод (0,22 г, 0,86 моль) в ТГФ (2,00 мл) добавляли по каплям, и раствор перемешивали при -78°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl (15,0 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50,0 мл), соевым раствором (50,0 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием гексанами и EtOAc (0-60%) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 23%) в виде масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,45 (dd, $J=15,1, 7,5$ Гц, 2H), 1,00-0,90 (m, 5H), -0,02 - -0,05 (m, 9H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=447,3$; ВЭЖХ (В05) $t_{\text{R}}=2,14$ мин.

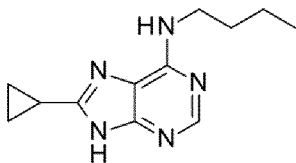
Стадия 2. *N*-Бутил-8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



N-Бутил-8-йод-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (48,0 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,00 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл, и циклопропилбороновую кислоту (18,7 мкл, 0,16 ммоль), трехосновный фосфат калия (68,3 мг, 0,32 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (3,93 мг, 0,006 ммоль) добавляли. Раствор дегазировали с помощью N_2 в течение 15 мин. перед облучением в микроволновой печи до 150°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl (10,0 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($3 \times 10,0$ мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

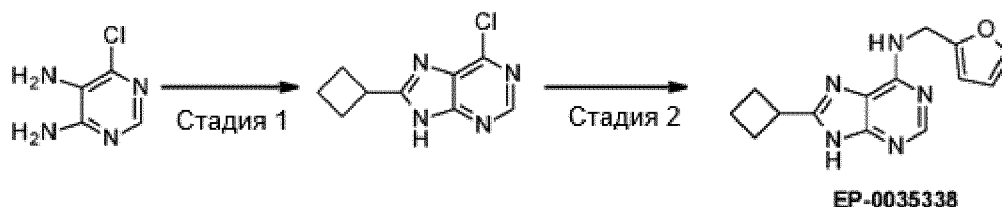
хроматографии на силикагеле (картридж с 4 г) с элюированием гексанами и EtOAc (0-70%) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 62%) в виде масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,17 (tt, $J=8,2, 5,0$ Гц, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,45 (dd, $J=15,0, 7,4$ Гц, 2H), 1,22-1,09 (m, 4H), 0,95 (dt, $J=16,4, 7,7$ Гц, 5H), -0,02 - -0,06 (m, 9H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=361,6$; ВЭЖХ (A05) $t_R=1,90$ мин.

Стадия 3. *N*-Бутил-8-циклопропил-9*H*-пурин-6-амин (EP-0034886)

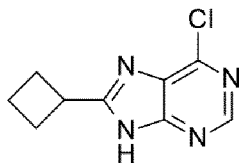


N-Бутил-8-циклопропил-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (24,0 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТГФ (0,50 мл), и TBAF (1,00 М в ТГФ, 79,7 мкл, 0,08 ммоль) добавляли. Раствор перемешивали в атмосфере азота при 75°C в течение 4 ч. Раствор разбавляли водой (5,00 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 4 г) с элюированием гексанами и EtOAc (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, 33%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,48 (dq, $J=14,8, 7,5$ Гц, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,13 (dd, $J=7,7, 2,9$ Гц, 2H), 1,00 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=231,7$; ВЭЖХ (B05) $t_R=1,56$ мин.

12. Синтез 8-циклобутил-*N*-(2-фурилметил)-9*H*-пурин-6-амин (EP-0035338)



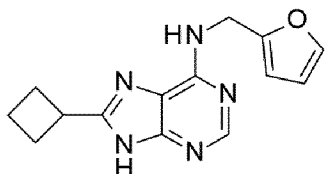
Стадия 1. 6-Хлор-8-циклобутил-9*H*-пурин



В раствор 6-хлорпиримидин-4,5-диамина (345 мг, 2,39 ммоль) в POCl_3 (9,20 мл) добавляли NH_4Cl (766 мг, 14,3 ммоль) и циклобутанкарбоновую кислоту (239 мг, 2,39 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли водой (200 мл) и насыщ. раствор K_2CO_3 (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (4×50,0 мл), и объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

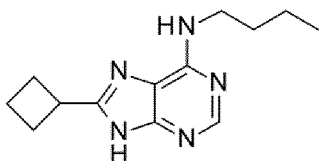
хроматографии на силикагеле (картридж с 40 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 86%) в виде твердого вещества. m/z (ИЭР⁺): $[M+H]^+ = 209,3$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 1,92$ мин.

Стадия 2. 8-Циклобутил-*N*-(2-фурилметил)-9*H*-пурин-6-амин (EP-0035338)



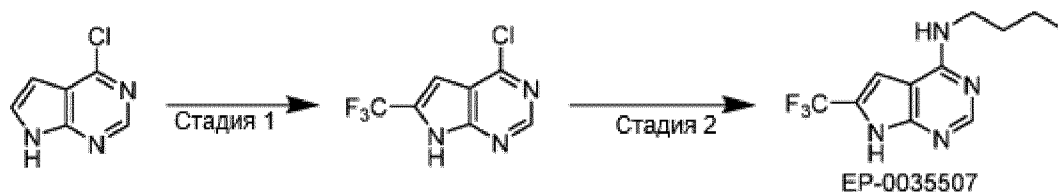
6-Хлор-8-циклобутил-9*H*-пурин (35,0 мг, 0,17 ммоль) растворяли в EtOH (1,50 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед добавлением 2-фурилметиламина (0,02 мл, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,04 мл, 0,22 ммоль). Раствор подвергали облучению в микроволновой печи при 140°C в течение 1,2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (17,0 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,66 (p, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,44-2,26 (m, 4H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H); m/z (ES⁺): $[M+H]^+ = 270,2$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 2,06$ мин.

13. *N*-Бутил-8-циклобутил-9*H*-пурин-6-амин (EP-0035339)

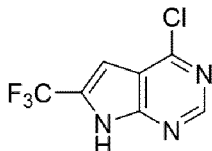


6-Хлор-8-циклобутил-9*H*-пурин (28,0 мг, 0,13 ммоль) растворяли в EtOH (1,50 мл), и *n*-бутиламин (19,9 мкл, 0,20 ммоль) и DIPEA (30,4 мкл, 0,17 ммоль) добавляли. Раствор подвергали облучению в микроволновой печи при 120°C в течение 1,2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (17,0 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,64 (p, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,44-2,23 (m, 4H), 2,14-1,93 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); m/z (ES⁺): $[M+H]^+ = 245,9$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 2,14$ мин.

14. Синтез *N*-бутил-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035507)

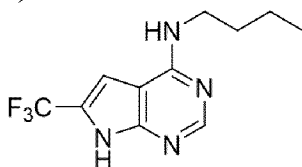


Стадия 1. 4-Хлор-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



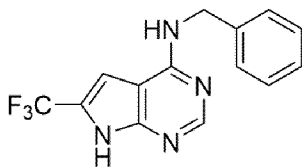
В раствор 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (11,0 г, 71,6 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты, соли натрия (33,5 г, 215 ммоль) в смеси ДХМ (250 мл) и воды (100 мл) добавляли *трет*-бутил-гидропероксид (46,1 мл, 358 ммоль) при 0°C на скорости 17 мл/ч. Раствор перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. и нагревали до комнатной температуры в течение 96 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора бикарбоната натрия (100 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×70,0 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 120 г силикагеля) с элюированием гексаном и EtOAc (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (4,85 г, 31%) в виде твердого вещества. m/z (ES⁺): [M+H]⁺=222,7; ВЭЖХ (A05) t_R=2,30 мин.

Стадия 2. N-Бутил-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (EP-0035507)



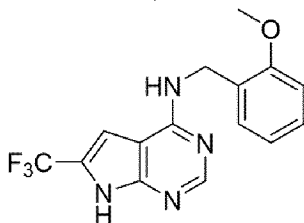
В раствор 4-хлор-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (16,0 мг, 72,2 мкмоль) в EtOH (1,50 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл добавляли н-бутиламин (10,7 мкл, 0,11 ммоль) и DIPEA (31,6 мкл, 0,18 ммоль). Раствор перемешивали при 110°C в течение 14 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (11,0 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 2H), 1,46-1,26 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺= 259,7; ВЭЖХ (A05) t_R=2,31 мин.

15. N-Бензил-5-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (EP-0035640)



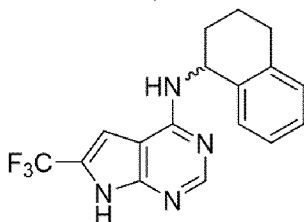
4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и бензиламин (16,3 мл, 0,149 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (23,9 мг, 60%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,78 (s, 1H), 8,35 (t, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,24 (dt, *J*=9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,73 (d, *J*=6,0 Гц, 2H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=293,7; ВЭЖХ (B05) *t_R*=2,43 мин.

16. *N*-[(2-Метоксифенил)метил]-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035764)



4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и (2-метоксифенил)метанамина (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (22,5 мг, 52%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,01 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,87 (td, *J*=7,4, 1,0 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=323,5; ВЭЖХ (B05) *t_R*=2,49 мин.

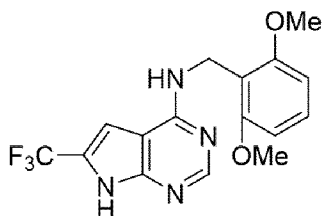
17. *N*-(1-Фенилциклопропил)-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035788)



4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и тетралин-1-амин (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством

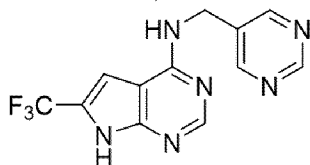
хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (20,4 мг, 45%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,27-7,08 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=333,9$; ВЭЖХ (B05) $t_R=2,75$ мин.

18. *N*-[(2,6-Диметоксифенил)метил]-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035855)



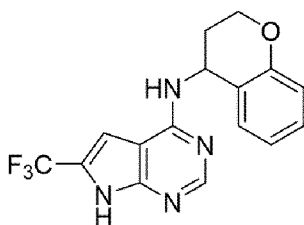
4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (16,0 мг, 72,2 мкмоль) растворяли в EtOH (1,50 мл), и (2,6-диметоксифенил)метанамин (12,1 мг, 72,2 мкмоль) и DIPEA (31,6 мкл, 0,18 ммоль) добавляли. Раствор перемешивали при 110°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (15,0 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38-7,18 (m, 2H), 6,70 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,59 (d, $J=4,1$ Гц, 2H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=253,9$; ВЭЖХ (A05) $t_R=2,49$ мин.

19. *N*-(Пиримидин-5-илметил)-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035910)



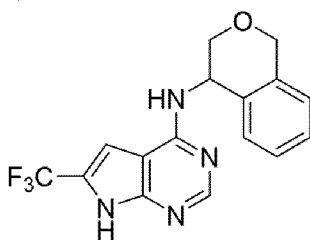
4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и пиримидин-5-илметанамин (0,02 мл, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (28,1 мг, 71%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,45 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,14 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=5,8$ Гц, 2H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+=295,2$; ВЭЖХ (B05) $t_R=2,05$ мин.

20. *N*-Хроман-4-ил-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035987)



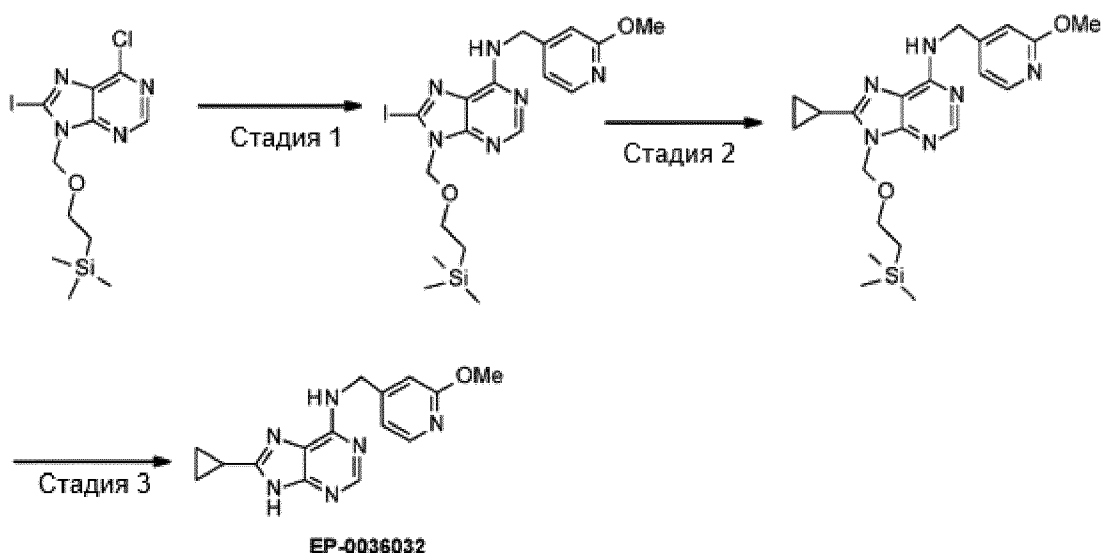
4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и хроман-4-амин (0,02 мл, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, 43%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,18 (ddd, *J*=11,2, 9,6, 4,3 Гц, 3H), 6,86 (ddd, *J*=14,2, 10,2, 4,7 Гц, 2H), 5,59 (dd, *J*=13,3, 5,7 Гц, 1H), 4,31-4,23 (m, 2H), 2,17 (dq, *J*=18,9, 5,5 Гц, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=335,2; ВЭЖХ (B05) *t_R*=2,46 мин.

21. *N*-Изохроман-4-ил-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0036023)

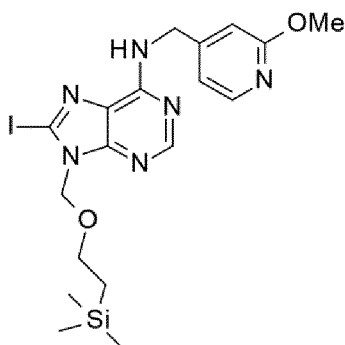


4-Хлор-5-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл), и изохроман-4-иламмония хлорид (30,0 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) добавляли. Раствор нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке соединения (30,5 мг, 67%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,32-7,16 (m, 4H), 7,14-7,03 (m, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 4,74 (q, *J*=15,2 Гц, 2H), 3,97 (dd, *J*=11,4, 4,4 Гц, 1H), 3,82 (dd, *J*=11,4, 5,4 Гц, 1H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=335,4; ВЭЖХ (B05) *t_R*=2,41 мин.

22. Синтез 8-циклопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-9*H*-пурин-6-амин (EP-0036032)

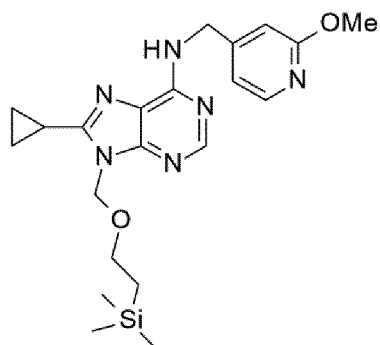


Стадия 1. 8-Йод-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



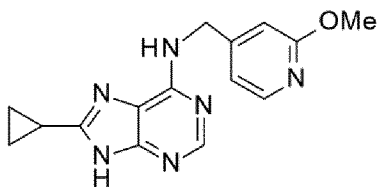
2-[(6-Хлор-8-йод-пурин-9-ил)метокси]этил-триметил-силан (610 мг, 1,49 ммоль), пиримидин-5-илметанамин (259 мг, 2,38 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,74 ммоль) растворяли в EtOH (10,0 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 25 г силикагеля) с элюированием гексанами и EtOAc (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (645 мг, 90%). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=484,2 ВЭЖХ; (A05) t_R =2,25 мин.

Стадия 2. 8-Циклопропил-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



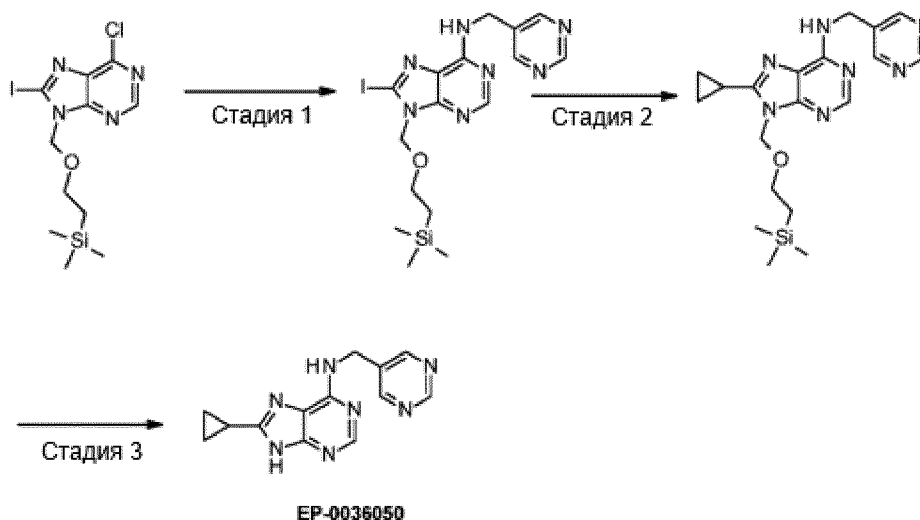
8-Йод-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,00 мл), и циклопропилбороновую кислоту (35,5 мг, 0,41 ммоль), трифосфат калия (66,0 мг, 0,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (7,57 мг, 0,01 ммоль) добавляли. Смесь вакуумировали и обратно заполняли N₂ в течение 15 мин. перед облучением в микроволновой печи до 150°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли насыщ. раствором NH₄Cl (5,00 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (50,0 мг, 61%). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=398,4; ВЭЖХ (A05) t_R=2,38 мин.

Стадия 3. EP-0036032, 8-циклопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-9*H*-пурин-6-амин

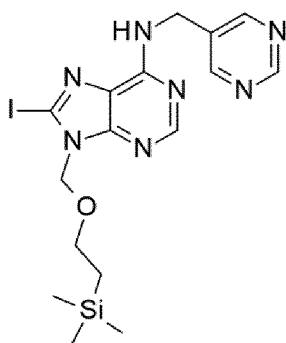


TFA (3,00 мл) добавляли в раствор 8-циклопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (120 мг, 0,28 ммоль) в сухом ДХМ (2,00 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Раствор разбавляли с помощью NaOH (2,5 М, 20,0 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×15,0 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 25 г силикагеля) с элюированием гексанами и EtOAc (0-100%) и посредством обращенно-фазовой хроматографии (картридж C18 с 25 г) с элюированием водой и MeOH (0-80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (35,5 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 6,91 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,11-0,96 (m, 4H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺=297,2; ВЭЖХ (A05) t_R=2,00 мин.

23. Синтез 8-циклопропил-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9*H*-пурин-6-амин (EP-0036050)

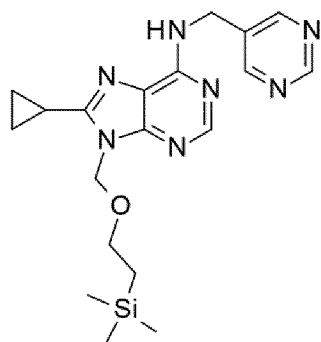


Стадия 1. 8-Йод-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



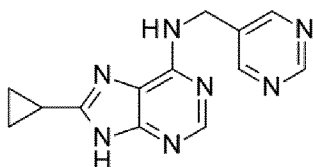
2-[(6-Хлор-8-йод-пурин-9-ил)метокси]этил-триметил-силан (610 мг, 1,49 ммоль), пиримидин-5-илметанамин (259 мг, 2,38 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,74 ммоль) растворяли в EtOH (10,0 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 25 г силикагеля) с элюированием гексанами и EtOAc (0-100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (645 мг, 90%). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=484,2 ВЭЖХ; (A05) t_R =2,25 мин.

Стадия 2. 8-Циклопропил-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин



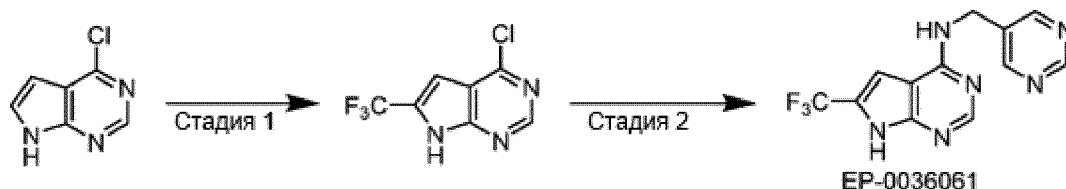
8-Йод-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,00 мл), и циклопропилбороновую кислоту (35,5 мг, 0,41 ммоль), трифосфат калия (65,9 мг, 0,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (7,57 мг, 0,01 ммоль) добавляли. Смесь вакуумировали и обратно заполняли N₂ в течение 15 мин. перед облучением в микроволновой печи до 150°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли насыщ. раствором NH₄Cl (5,00 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (50,0 мг, 61%). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=398,4; ВЭЖХ (A05) t_R=2,38 мин.

Стадия 3. 8-Циклопропил-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9*H*-пурин-6-амин (EP-0036050)

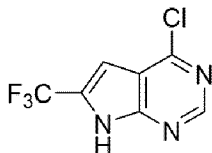


В раствор 8-циклопропил-*N*-(пиримидин-5-илметил)-9-(2-триметилсилилэтоксиметил)пурин-6-амин (промежуточное соединение 5) (50,0 мг, 0,126 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (2,00 мл), добавляли TFA (3,00 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Смесь разбавляли с помощью NaOH (2,5 М, 5,00 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×5,00 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (картридж C₁₈ с 25 г) с элюированием водой и MeOH (0-80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (12,0 мг, 36%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-D₆) δ 12,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 4H). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=268,1; ВЭЖХ (A05) t_R=1,82 мин.

24. Синтез *N*-(пиримидин-5-илметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амин (EP-0036061)

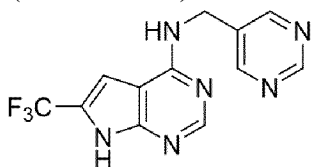


Стадия 1. 4-Хлор-3-(трифторметил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин:



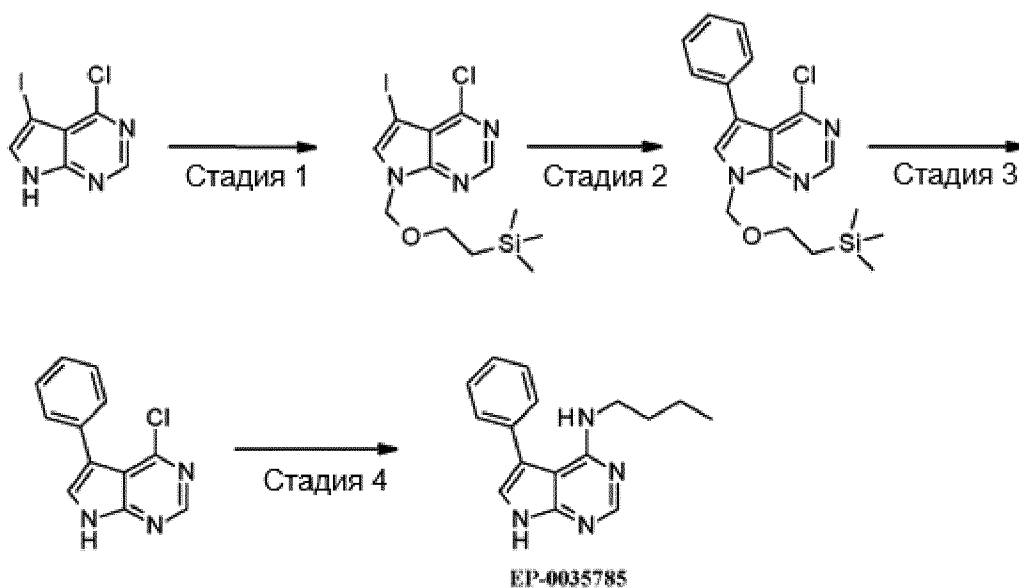
трет-Бутилгидропероксид (3,80 мл, 29,5 ммоль) добавляли в раствор 4-хлор-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (900 мг, 5,90 ммоль) и трифторметанесульфоновую кислоту, соль натрия (3,15 г, 20,2 ммоль) в TPGS-750-M (30,0 мл, 2 вес.% раствор) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин. и нагревали до комнатной температуры в течение 96 ч. Смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора бикарбоната натрия (50,0 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3×50,0 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием гексаном и EtOAc (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 12%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J*=5,8, 0,8 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=221,0; ВЭЖХ (A05) *t_R*=2,02 мин.

Стадия 2. *N*-(Пиримидин-5-илметил)-3-(трифторметил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амин (EP-0036061)

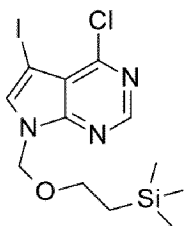


В раствор 4-хлор-3-(трифторметил)-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (33,0 мг, 0,15 ммоль), пиримидин-5-илметанамина (22,1 мг, 0,23 ммоль) и K₂CO₃ (66,2 мг, 0,48 ммоль) в сухом, дегазированном 1,4-диоксане (2,00 мл) добавляли Xphos Pd G2 (15,2 мг, 18,0 мкмоль). Раствор перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали с помощью ДХМ (10,0 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии с элюированием водой (1% формиат аммония) и ACN (0-100%), с последующей препаративной ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmBicarb и ACN 25-45%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (3,50 мг, 8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,71 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,67 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,67 (d, *J*=5,8 Гц, 2H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺= 294,1; ВЭЖХ (A05) *t_R*=1,57 мин.

25. Альтернативный синтез соединений

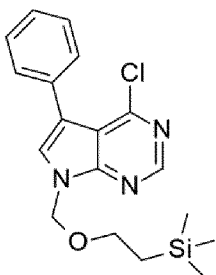


Стадия 1. 2-[(4-Хлор-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этил-триметил-силан



В 4-хлор-5-йод-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (7,08 г, 25,3 ммоль) в сухом DMF (100 мл) добавляли NaH (1,11 г, 27,9 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Раствор перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением 2-(хлорметокси)этил-триметил-силана (6,73 мл, 38,0 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью NaOH (1 М, 100 мл), фильтровали, и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (10,0 г, 89%). m/z (ES⁺): [M+H]⁺=410,1; ВЭЖХ (A05) t_R=2,73 мин.

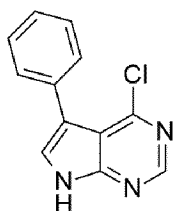
Стадия 2. 2-[(4-Хлор-5-фенил-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этил-триметил-силан



В раствор 2-[(4-хлор-5-йод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этил-триметил-силана (700 мг, 1,71 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли K₂CO₃ (708 мг, 5,13 ммоль), фенилбороновую кислоту (229 мг, 1,88 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (150 мг, 0,21 ммоль)

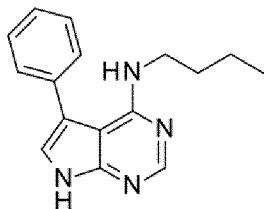
во флаконе для микроволновой обработки. Раствор дегазировали и обратно заполняли с помощью N_2 . Раствор перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит с промывкой с помощью MeOH (15,0 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 25 г силикагеля) с элюированием гексанами и EtOAc (0-80%) с получением указанного в заголовке продукта (475 мг, 77%) в виде твердого вещества. m/z (ES^+): $[M+H]^+ = 360,9$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 2,92$ мин.

Стадия 3. 4-Хлор-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



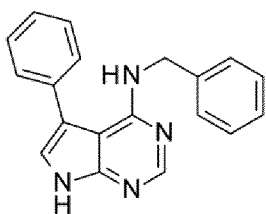
В раствор 2-[(4-хлор-5-фенил-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метокси]этил-триметил-силана (370 мг, 1,03 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (5,00 мл), добавляли TFA (5,00 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в MeOH (5,00 мл) и NH_4OH (3,00 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (43 мг). m/z (ES^+): $[M+H]^+ = 230,7$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 2,42$ мин.

Стадия 4. EP-0035785, *N*-бутил-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин



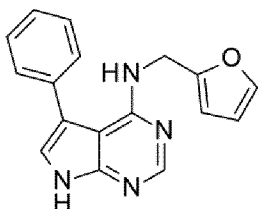
4-Хлор-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (43,0 мг, 0,19 ммоль) растворяли в EtOH (1,50 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл перед добавлением бутан-1-амин (13,7 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (82,0 μ л, 0,47 ммоль). Раствор закрывали и перемешивали при $110^\circ C$ в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (12,0 мг, 24%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,79 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H); m/z (ES^+): $[M+H]^+ = 267,8$; ВЭЖХ (A05) $t_R = 2,49$ мин.

26. *N*-Бензил-5-фенил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035786)



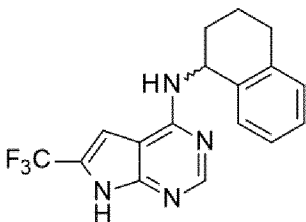
4-Хлор-5-фенил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (43,0 мг, 0,19 ммоль) растворяли в EtOH (1,50 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл перед добавлением фенилметанамина (20,1 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (82,0 μ л, 0,47 ммоль). Раствор закрывали и перемешивали при 110°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали промывкой полученного твердого вещества ацетонитрилом (15,0 мл) и фильтрацией твердого вещества с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (12,0 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,68 (d, *J*=5,8 Гц, 2H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺= 301,3; ВЭЖХ (А05) *t_R*=2,50 мин.

27. *N*-(2-Фурилметил)-5-фенил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035787)



4-Хлор-5-фенил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (47,0 мг, 0,21 ммоль) растворяли в EtOH (1,50 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл перед добавлением 2-фурилметанамина (19,9 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (89,7 μ л, 0,52 ммоль). Раствор закрывали и перемешивали при 110°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (16,0 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,26 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,37 (dd, *J*=3,2, 1,9 Гц, 1H), 6,23 (dd, *J*=3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,64 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*=5,6 Гц, 2H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺= 291,1; ВЭЖХ (А05) *t_R*=2,44 мин.

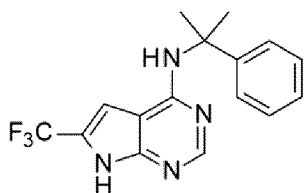
28. *N*-(1-Фенилциклопропил)-6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035788)



4-Хлор-6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед

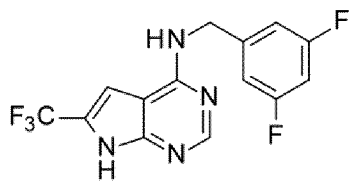
добавлением тетралин-1-амин (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль). Раствор затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке продукта (20,4 мг, 45%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,27-7,08 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺=333,9; ВЭЖХ (B05) t_R=2,75 мин.

29. N-(1-Метил-1-фенил-этил)-6-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (EP-0035836)



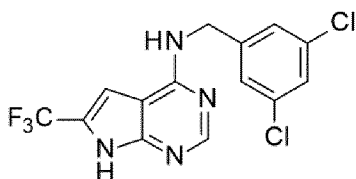
4-Хлор-6-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед добавлением 2-фенилпропан-2-амин (0,02 мл, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль). Раствор затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке продукта (5,00 мг, 12%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,24 (dd, J=10,5, 5,0 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=10,3, 4,2 Гц, 1H), 1,78 (s, 6H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺=321,7; ВЭЖХ (B05) t_R=2,63 мин.

30. N-[(3,5-Дифторфенил)метил]-6-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (EP-0035837)



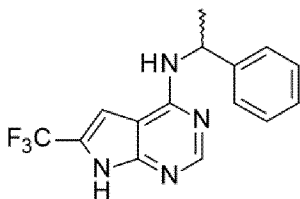
4-Хлор-6-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед добавлением (3,5-дифторфенил)метанамина (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль). Раствор затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке продукта (28,6 мг, 64%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13-7,00 (m, 3H), 4,74 (d, J=6,0 Гц, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺=329,9; ВЭЖХ (B05) t_R=2,57 мин.

31. *N*-[(3,5-Дихлорфенил)метил]-6-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035838)



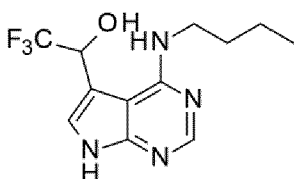
4-Хлор-6-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед добавлением (3,5-дихлорфенил)метанамина (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль). Раствор затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке продукта (23,1 мг, 63%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,42 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,39 (t, *J*=2,8 Гц, 2H), 7,17 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 4,73 (d, *J*=6,0 Гц, 2H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=361,8; ВЭЖХ (B05) *t*_R=2,75 мин.

32. *N*-(1-Фенилэтил)-6-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (EP-0035839)



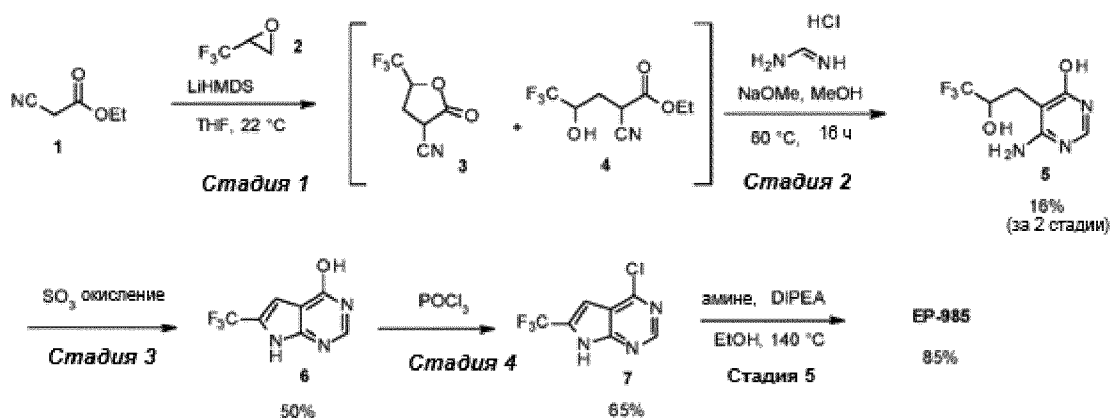
4-Хлор-6-(трифторметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (30,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в EtOH (0,48 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 2 мл перед добавлением 1-фенилэтанамина (0,02 мл, 0,14 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль). Раствор затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-6%) с получением указанного в заголовке продукта (8,90 мг, 22%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,40 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,21 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 1,52 (d, *J*=7,0 Гц, 3H); *m/z* (ES⁺): [M+H]⁺=307,8; ВЭЖХ (B05) *t*_R=2,60 мин.

33. 1-[4-(Бутиламино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-2,2,2-трифтор-этанол (EP-0035851)

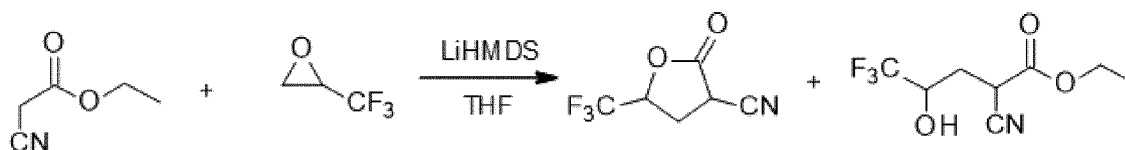


В раствор 1-[4-(бутиламино)-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]-2,2,2-трифтор-этанола (40,0 мг, 0,005 ммоль) растворяли в сухом ДХМ (5,00 мл), добавляли TFA (5,00 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. в атмосфере N₂. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в MeOH (5,00 мл) и NH₄OH (5,00 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля) с элюированием с помощью ДХМ и MeOH (0-10%) с получением указанного в заголовке продукта (8,00 мг, 58%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,37 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 3,59-3,38 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 2H), 0,98-0,81 (m, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺=288,1; ВЭЖХ (A05) t_R= 2,23 мин.

34. Синтез N-[(1R)-тетралин-1-ил]-6-(трифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



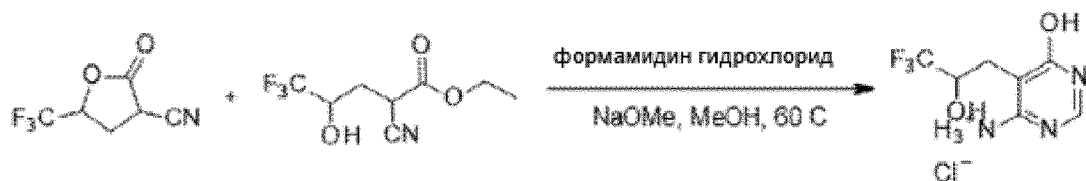
Стадия 1. 2-Оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил и этил-2-циано-5,5,5-трифтор-4-гидрокси-пентаноат



[0003] Этил-2-цианоацетат (329 мл, 3,09 моль) добавляли по каплям при 0°C в инертной атмосфере в раствор LiHMDS (1 М в ТГФ, 3,09 л, 3,09 моль). Смесь перемешивали в течение 30 мин., и 2-(трифторметил)оксиран (266 мл, 3,09 моль) добавляли по каплям. Раствор нагревали до 23°C в течение 4 ч. и перемешивали в течение дополнительных 20 ч. Смесь охлаждали до 0°C, и 3 М водн. раствор HCl (2,00 л) медленно добавляли в течение 2,5 ч. Смесь нагревали до 23°C, и EtOAc (2,50 л) добавляли. Смесь перемешивали в течение 1 ч., и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (250 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Последовательность повторяли пять раз. Остаток использовали в

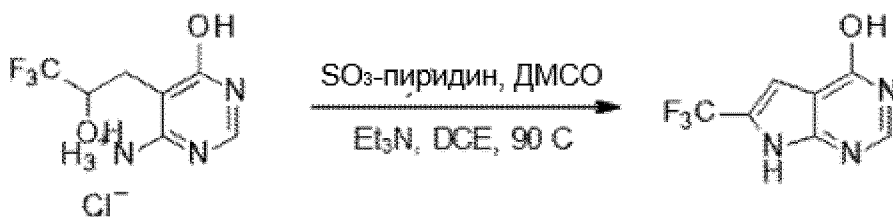
следующей реакции без дополнительной очистки (616 г).

Стадия 2. [6-Гидрокси-5-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-пропил)пиримидин-4-ил]аммония хлорид



[0004] 2-Оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил (616 г, 3,09 моль) растворяли в MeOH (2,10 л), и гидрохлорид формамида (249 г, 3,09 моль) и NaOMe (1,06 л, 3,09 моль) добавляли. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 23°C, и SiO₂ (500 г) добавляли. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток перемешивали в смеси EtOAc/ДХМ 7/3 (5,00 л) и перемешивали в течение 5 ч. Смесь фильтровали, и твердое вещество перемешивали в MeOH (5,00 л) в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и твердое вещество промывали с помощью MeOH (2,00 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в диоксане (2,00 л) и фильтровали. HCl в диоксане (4 М, 800 мл) медленно добавляли в фильтрат при 0°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении до объема 1 л и фильтровали. Твердое вещество промывали диоксаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении в течение 48 ч. При 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (118 г, 16% с 2 стадий). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) (сигналы OH не видимы) δ 8,21 (s, 1H), 7,19 (br, 3H), 4,16-4,07 (m, 1H), 2,67 (dd, *J*=14,2, 3,4 Гц, 1H), 2,56 (dd, *J*=14,2, 9,5 Гц, 1H). *m/z*: (ES⁺) [M-H]⁺=224,2; ЖХМС (A05); *t_R*=0,87 мин.

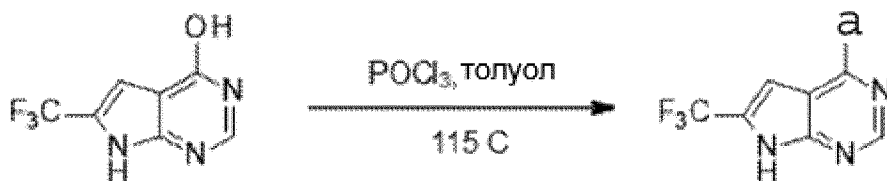
Стадия 3. 6-(Трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ол



[0005] Комплекс триоксид серы-пиридин (337 г, 2,12 моль) добавляли в смесь [6-гидрокси-5-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-пропил)пиримидин-4-ил]аммония хлорида (118 г, 0,455 моль) и безводного TEA (0,369 л, 2,65 моль) в безводном DCE (1,50 л) и безводном ДМСО (0,376 л, 5,29 моль) при 22°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (6,80 л). Водную фазу промывали с помощью ДХМ (2×6,00 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×3,40 л). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в солевом растворе (800 мл), фильтровали, и твердое вещество промывали водой (500 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (46,4 г, 50,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,16

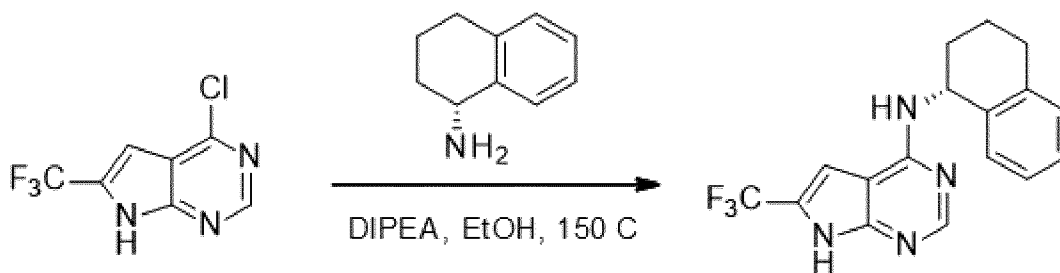
(s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,01 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ - 59,03 (d, $J=0,8$ Гц). m/z : (ES^+) $[\text{M}-\text{H}]^+=202,08$; ЖХМС (A05); $t_R=1,83$ мин.

Стадия 4. 4-Хлор-6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



[0006] POCl_3 (60,0 мл, 655 ммоль) добавляли в смесь 6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ола (95,0%, 45,9 г, 215 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,66 мл, 21,5 ммоль) и безводном толуоле (1,20 л) при 22°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 125°C и перемешивали в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 22°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в EtOAc (1,00 л), и смесь добавляли по каплям в ледяную баню с энергичным перемешиванием. Смесь перемешивали в течение 2 ч, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (1,00 л), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (37,9 г, 68%, чистота 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,23 (s). m/z : (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=333,20$; ЖХМС (A05); $t_R=2,59$ мин.

Стадия 5. N-[(1*R*)-тетралин-1-ил]-6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин

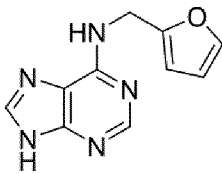
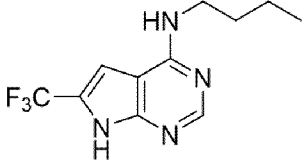
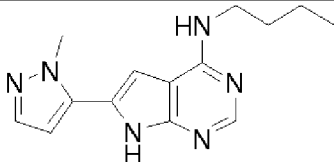
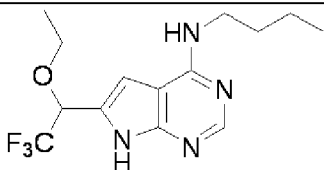
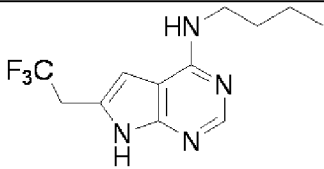
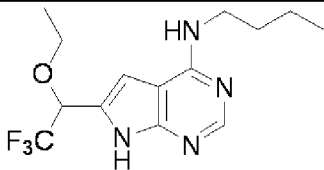


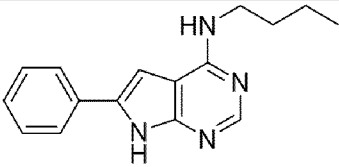
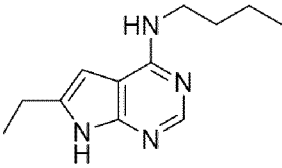
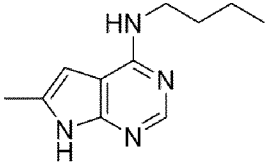
[0007] (1*R*)-Тетралин-1-амин (9,55 г, 64,9 ммоль) и DIPEA (14,1 мл, 82,6 ммоль) добавляли в раствор 4-хлор-6-(трифторметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (13,1 г, 59,0 ммоль) в EtOH (49,0 мл). Сосуд под давлением герметизировали и смесь нагревали до 150°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 23°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в горячем MeOH (270 мл). Активированный уголь (13,0 г) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь фильтровали через целит, и слой промывали с помощью Et_2O (2,5 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растворяли в горячем MeOH (270 мл). Воду (810 мл) добавляли по каплям. Суспензию фильтровали, и твердое вещество растворяли в горячем MeOH и фильтровали. Фильтрат оставляли при температуре окружающей среды до образования

кристаллов. Кристаллы фильтровали и отстаивали. Фильтрат концентрировали, и остаток растворяли в горячем MeOH. Смесь оставляли при температуре окружающей среды до образования кристаллов. Кристаллы собирали таким же образом, и последовательность повторяли в последний раз. Объединенные кристаллы растирали в ступке с пестиком и сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 16 ч. с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (10,6 г, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,22-7,08 (m, 4H), 5,60 (br s, 1H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 2H). m/z (ES⁺) [M+H]⁺=333,1; ВЭЖХ (C18 5-100% ACN/AmForm 10 mM pH4) t_R=1,70 мин.

35. Оценка N-содержащих аналогов гетероарила на активность киназы PINK1

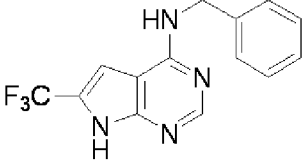
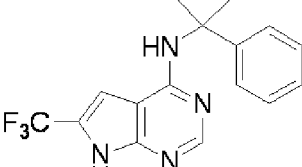
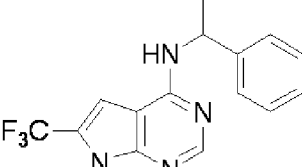
Таблица 1.

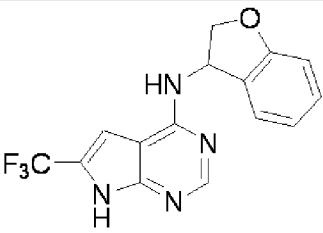
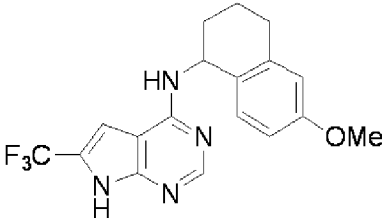
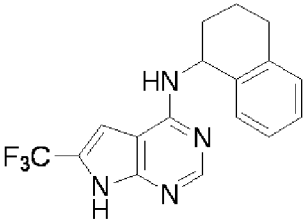
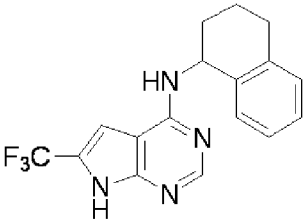
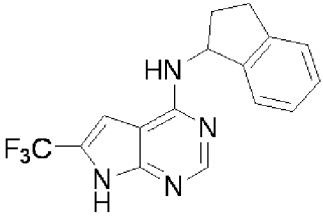
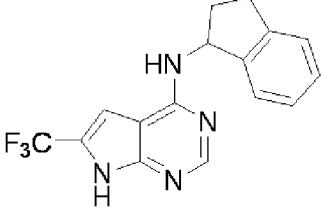
№	соединения	Эффективность при 1 мкМ токсина F/O	Токсичность (% положительности для поглощения DAPI при 50 мкМ)
Кинетин		n/d	4,9%
1 (EP-0035507)		42,3%	4,6%
2		15,0%	94,6%
3		25,9%	15,8%
4		13,9%	24,8%
5		17,9%	47,4%

6		52,0%	90,0%
7		14,0%	93,4%
8		43,4%	15,4%

Эффективность определяется как EC_{50} активации митофагии или % активации митофагии при обработке соединением 6,3 мкМ.

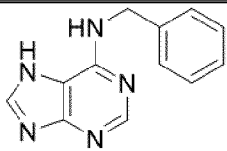
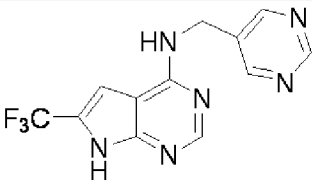
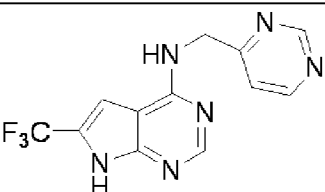
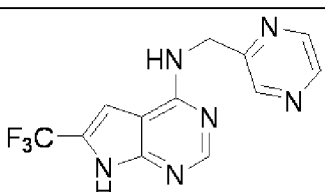
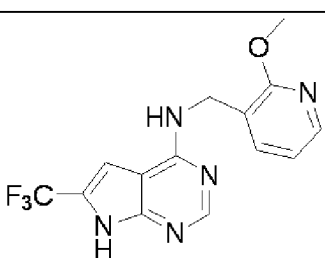
Таблица 2.

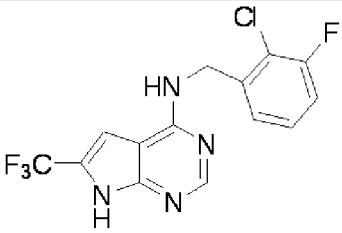
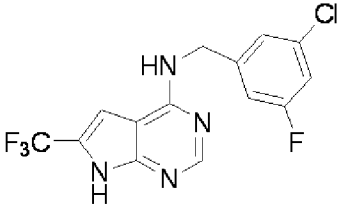
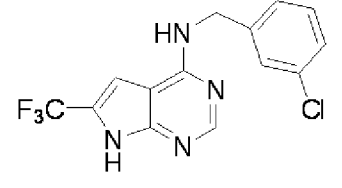
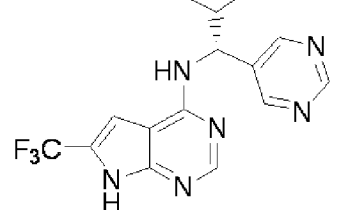
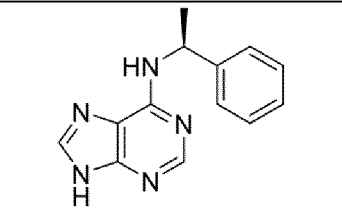
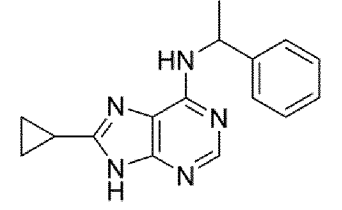
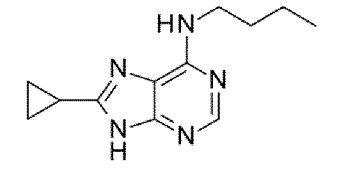
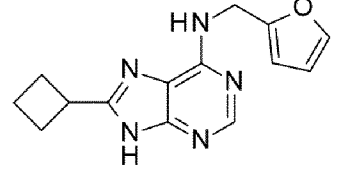
№	соединения	Эффективность при 1 мкМ токсина F/O*	Токсичность (% положительности для поглощения DAPI при 50 мкМ)
9 (EP-0035640)		35,1%	50,4%
10		17,0%	5,6%
11		20,8%	80,5%
12 (EP-0036084)		88,4%	2,4%

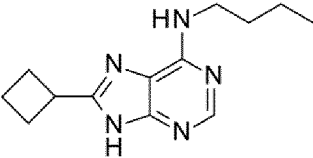
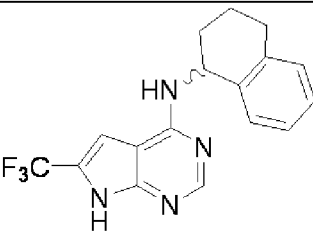
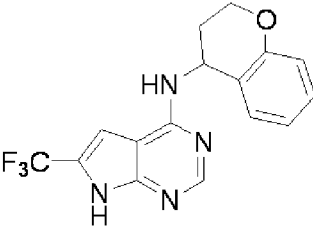
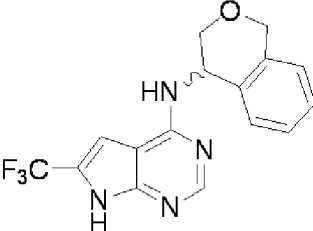
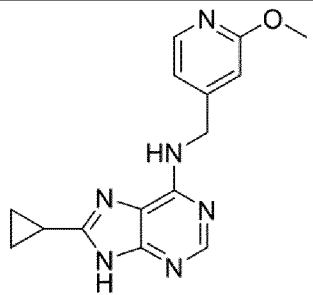
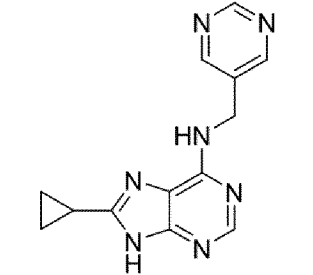
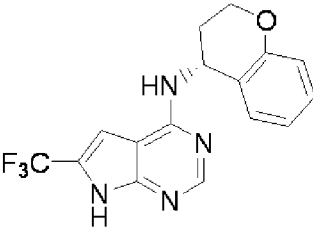
13 (EP-0035941)		52,5%	39,7%
14		29,8%	95,5%
15 (EP -0035985)	 Изомер 1	55,5% EC ₅₀ =0,44 ± 0,12 μM при N=128 циклов	2,1%
16	 Изомер 2	10,1%	4,5%
17	 Изомер 1	14,8%	2,3%
18	 Изомер 2	14,3%	1,7%

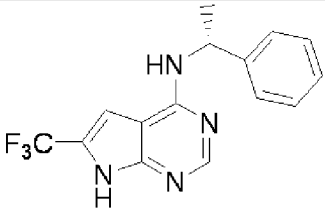
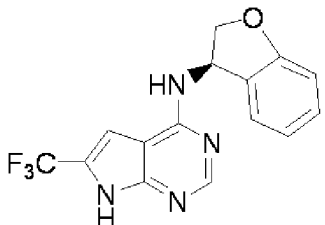
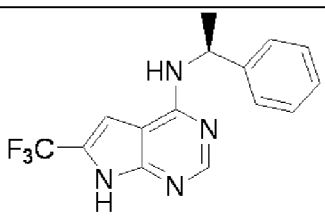
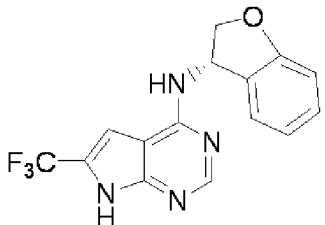
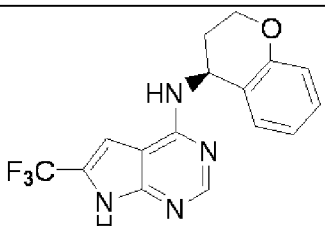
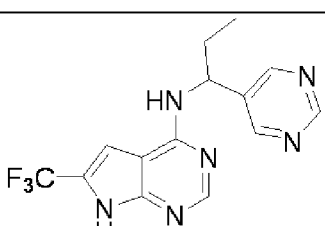
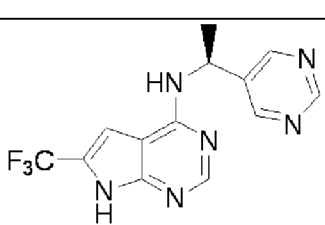
Эффективность определяется как EC_{50} активации митохондрии или % активации митохондрии при обработке соединением 1,6 мкМ.

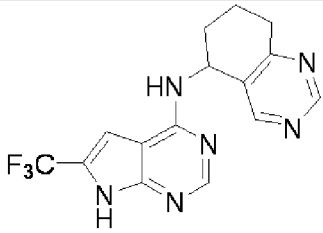
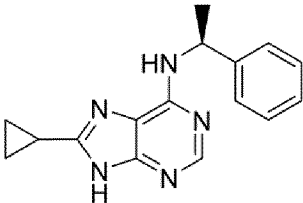
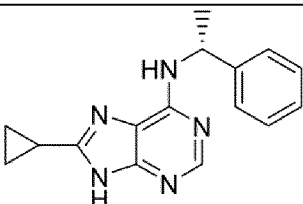
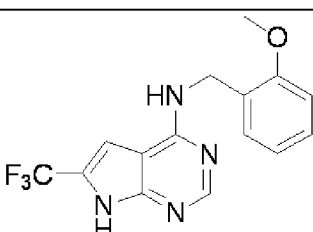
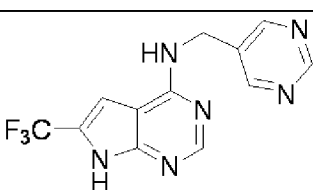
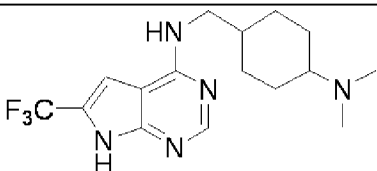
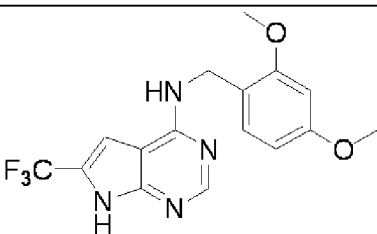
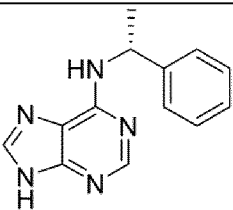
Таблица 3.

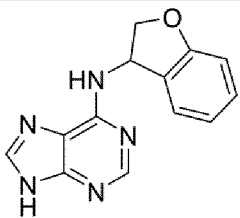
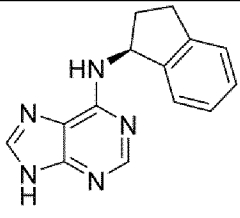
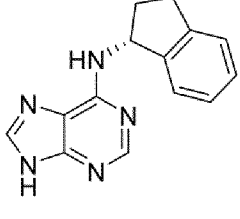
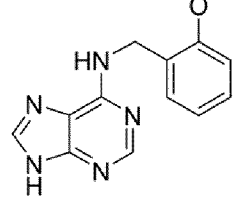
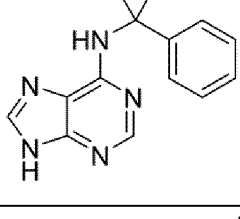
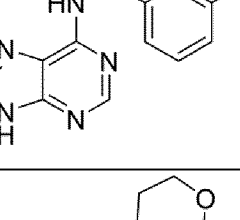
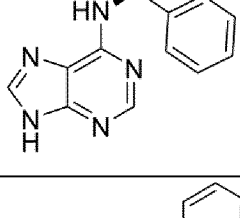
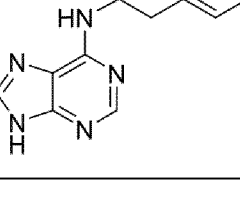
№	соединения	Эффективность при 1 мкМ токсина F/O*	Токсичность (% положительность и для поглощения DAPI при 50 мкМ)
6-Бензиламинопуридин (6BAP)		н.о.	
19 (EP-0035910)		50,3%	1,7%
20		7,9%	1,5%
21		9,1%	0,9%
22		18,5%	7,6%

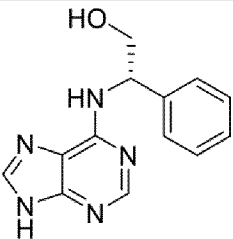
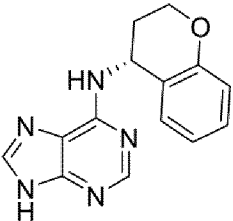
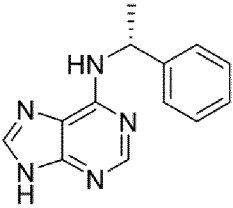
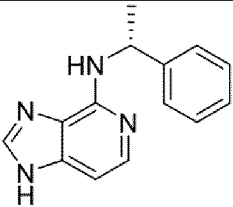
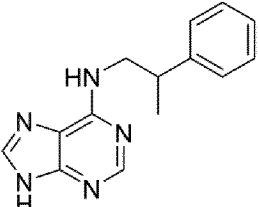
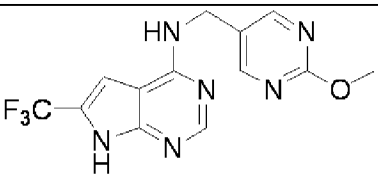
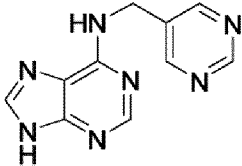
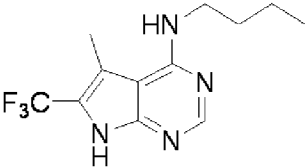
23		87,7%	4,5%
24		51,2%	4,8%
25		49,9%	20,3%
26 (EP-0036336)		EC ₅₀ =6,9 μM	6,8%
27 (EP-0036296)		EC ₅₀ =2,0 μM	11,7%
28 (EP-0036329)		EC ₅₀ =6,3 μM	18,3%
29 (EP-0034886)		EC ₅₀ =18,8 μM	16,2%
30 (EP-0035338)		>50 μM	3,0%

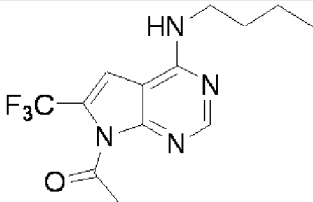
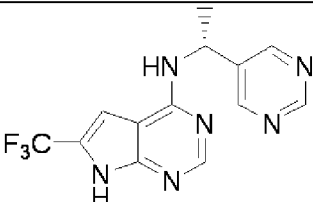
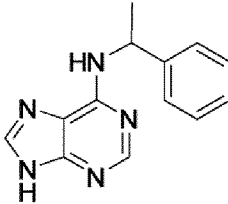
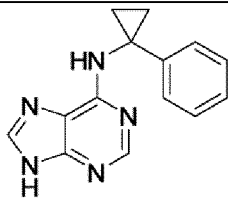
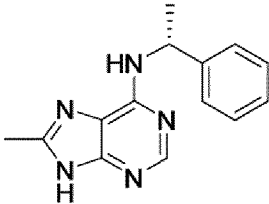
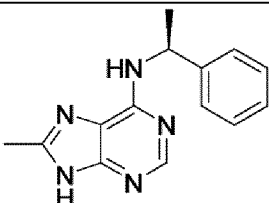
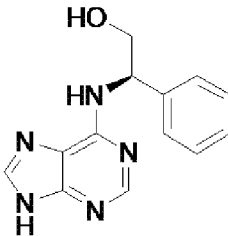
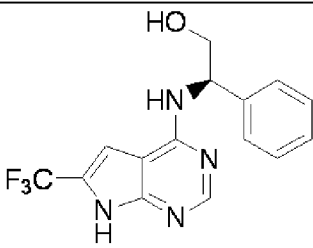
31 (EP-0035339)		>50 μM	6,1%
32 (EP-0035788)		>50 μM	27,1%
33 (EP-0035987)		$\text{EC}_{50}=3,5 \mu\text{M}$	22,3%
34 (EP-0036023)		>50 μM	42,9%
35 (EP-0036032)		>50 μM	7,1%
36 (EP-0036050)		>50 μM	7,1%
37 (EP-0036081)		$\text{EC}_{50}=6,3 \mu\text{M}$	21,1

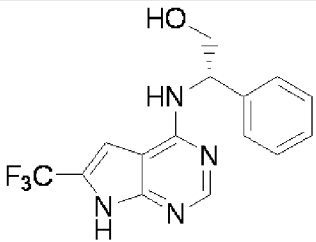
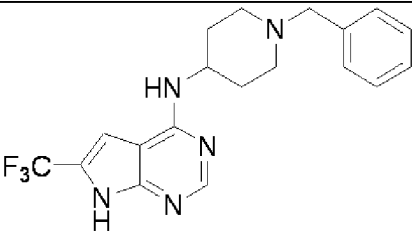
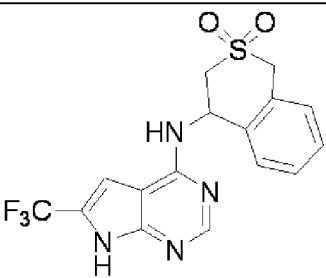
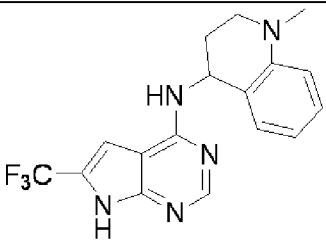
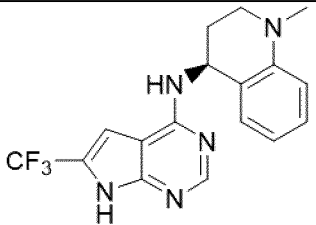
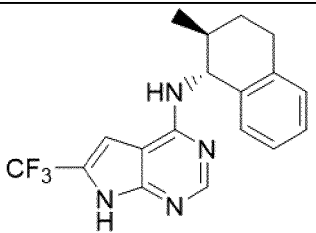
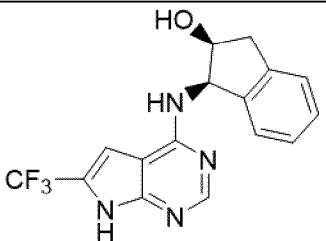
38 (EP-0036082)		$EC_{50}=3,1 \mu M$	63,7%
39 (EP-0036078)		$EC_{50}=1,4 \mu M$	22,8%
40 (EP-0036083)		$EC_{50}=0,3 \mu M$	90,8%
41 (EP-0036079)		$EC_{50}=14,9 \mu M$	29,2%
42 (EP-0036080)		$EC_{50}=5,6 \mu M$	37,7%
43 (EP-0036193)		$EC_{50}=18,8 \mu M$	15,9%
44 (EP-0036194)		$EC_{50}=3,1 \mu M$	23,7%

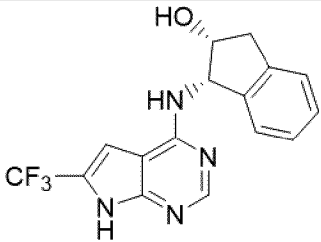
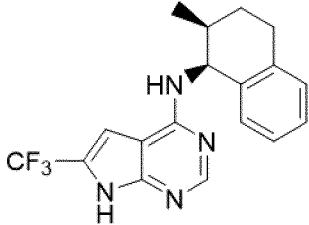
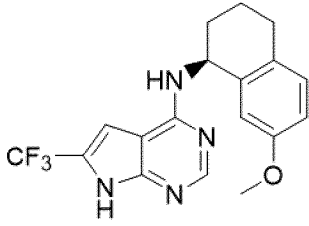
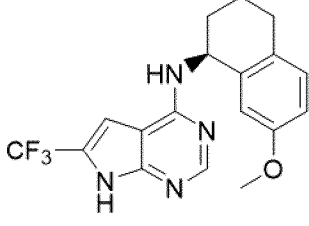
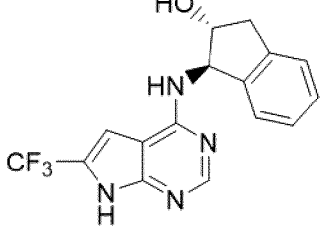
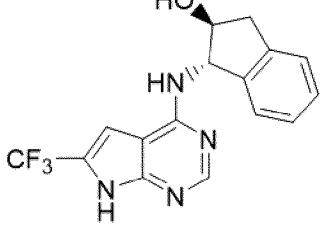
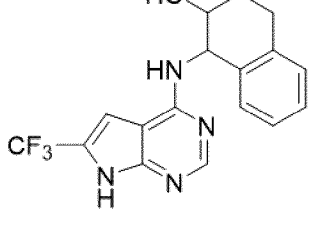
45 (EP-0036404)		>50 μM	12,0%
46 (EP-0036438)		$\text{EC}_{50}=3,2 \mu\text{M}$	27,6%
47 (EP-0036439)		>50 μM	12,3%
48 (EP-0035764)		$\text{EC}_{50}=2,0 \mu\text{M}$	24,7%
49 (EP-0036061)		$\text{EC}_{50}=11,7 \mu\text{M}$	23,0%
50 (EP-0036198)		>50 μM	5,2%
51 (EP-0035855)		$\text{EC}_{50}=2,1 \mu\text{M}$	42,6%
52 (EP-0036297)		>50 μM	10,1%

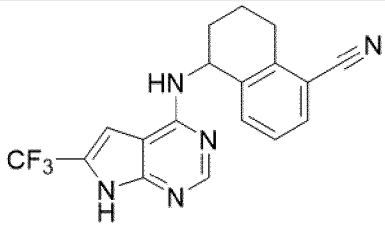
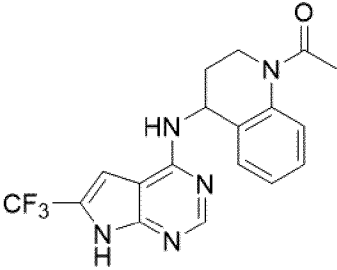
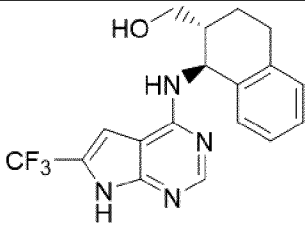
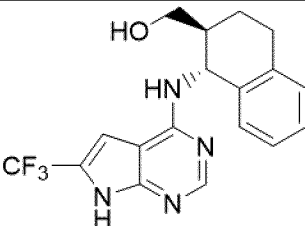
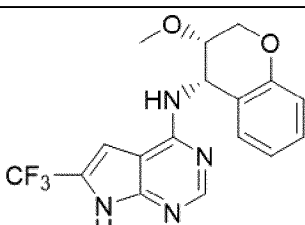
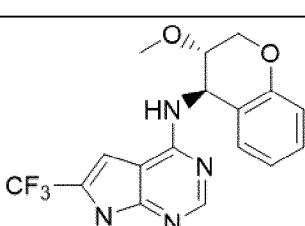
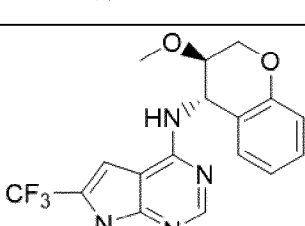
53 (EP-0036405)		$EC_{50}=6,1\ \mu\text{M}$	21,0%
54 (EP-0036406)		$EC_{50}=4,4\ \mu\text{M}$	16,2%
55 (EP-0036407)		$>50\ \mu\text{M}$	10,3%
56 (EP-0036408)		$EC_{50}=10,8\ \mu\text{M}$	12,4%
57 (EP-0036409)		$>50\ \mu\text{M}$	13,4%
58 (EP-0036411)		$EC_{50}=16,0\ \mu\text{M}$	12,5%
59 (EP-0036413)		$EC_{50}=1,8\ \mu\text{M}$	17,0%
60 (EP-0036414)		$EC_{50}=2,8\ \mu\text{M}$	19,7

61 (EP-0036451)		>50 μM	8,9%
62 (EP-0036453)		>50 μM	16,0%
63 (EP-0036422)		$\text{EC}_{50}=47,4 \mu\text{M}$	11,5%
64 (EP-0036425)		>50 μM	7,6%
65 (EP-0036426)		$\text{EC}_{50}=3,6 \mu\text{M}$	28,9%
66 (EP-0036002)		$\text{EC}_{50}=10,6 \mu\text{M}$	5,8%
67 (EP-0036004)		$\text{EC}_{50}=4,4 \mu\text{M}$	5,3%
68 (EP-0036022)		>50 μM	11,9

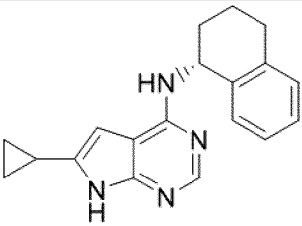
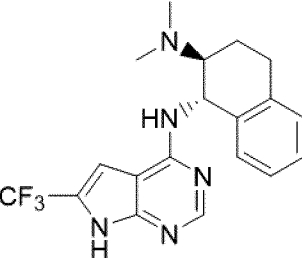
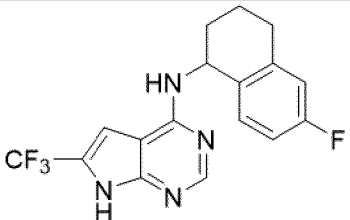
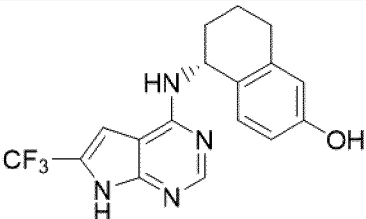
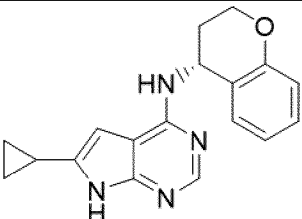
69 (EP-0036025)		>50 μM	36,6%
70 (EP-0036195)		$\text{EC}_{50}=21,6 \mu\text{M}$	22,9%
71 (EP-0036202)		$\text{EC}_{50}=3,5 \mu\text{M}$	18,2%
72 (EP-0036410)		>50 μM	13,4%
73 (EP-0036428)		>50 μM	9,7%
74 (EP-0036437)		$\text{EC}_{50}=4,6 \mu\text{M}$	31,9%
75 (EP-0036463)		$\text{EC}_{50}=3,5 \mu\text{M}$	14,5%
76 (EP-0036468)		$\text{EC}_{50}=14,7 \mu\text{M}$	30,4%

77 (EP-0036477)		$EC_{50}=4,4\text{ }\mu\text{M}$	30,3
78 (EP-0036837)		$EC_{50}=21,4\text{ }\mu\text{M}$	43,9%
79 (EP-0036847)		$>50\text{ }\mu\text{M}$	13,2%
80 (EP-0036848)		$EC_{50}=1,9\text{ }\mu\text{M}$	28,1%
81 (EP-0037056)		$EC_{50}=1,7\text{ }\mu\text{M}$	59,0
82 (EP-0037059)		$EC_{50}=1,0\text{ }\mu\text{M}$	28,3%
83 (EP-0037085)		$>50\text{ }\mu\text{M}$	21,2%

84 (EP-0037092)		EC ₅₀ =9,0 μM	35,6%
85 (EP-0037094)		EC ₅₀ =1,1 μM	31,4%
86 (EP-0037130)		EC ₅₀ =4,0 μM	3,2%
87 (EP-0037131)		EC ₅₀ =9,5 μM	5,9%
88 (EP-0037154)		EC ₅₀ =15,1 μM	7,6%
90 (EP-0037155)		EC ₅₀ =18,5 μM	14,4%
91 (EP-0037178)		>50 μM	12,8%

92 (EP-0037214)		$EC_{50}=3,0\ \mu\text{M}$	71,2%
93 (EP-0037845)		$EC_{50}=17,3\ \mu\text{M}$	6,9
94 (EP-0037852)		$EC_{50}=1,1\ \mu\text{M}$	59,5%
95 (EP-0037853)		$EC_{50}=5,5\ \mu\text{M}$	30,9%
96 (EP-0037861)		$EC_{50}=1,6\ \mu\text{M}$	12,1%
97 (EP-0037862)		$EC_{50}=6,3\ \mu\text{M}$	10,6%
98 (EP-0037863)		$EC_{50}=4,0\ \mu\text{M}$	15,9%

99 (EP-0037871)		EC ₅₀ =13,3 μM	3,6%
100 (EP-0037880)		EC ₅₀ =1,8 μM	8,7%
101 (EP-0037881)		>50 μM	12,0%
102 (EP-0037882)		EC ₅₀ =0,6 μM	13,3%
103 (EP-0037883)		EC ₅₀ =4,2 μM	23,8
104 (EP-0037962)		EC ₅₀ =1,5 μM	7,7%
105 (EP-0037963)		EC ₅₀ =22,1 μM	18,4%

107 (EP-0038205)		$EC_{50}=0,48 \mu M$	16,6%
108 (EP-0038252)		$>50 \mu M$	79,3%
109 (EP-0038313)		$>50 \mu M$	30,1%
110 (EP-0038508)		$EC_{50}=4,4 \mu M$	11,0%
111 (EP-0039729)		$EC_{50}=2,0 \mu M$	17,3%

Эффективность определяется как EC_{50} активации митоза или % активации митоза при обработке соединением 6,3 мкМ.

Таблица 3 Дополнение А.

№	Эффективность (EC_{50} Макс митоза) (мкМ)*	Токсичность (% положительных результатов для поглощения DAPI при 50 мкМ)*
EP-0035338	>25	3,04
EP-0035339	>25	6,13
EP-0035764	2,01	10,93
EP-0035788	>25	27,12

EP-0035855	2,08	42,56
EP-0035987	3,24	26,04
EP-0036002	10,59	5,76
EP-0036004	4,42	5,33
EP-0036022	>25	11,94
EP-0036023	>25	42,92
EP-0036023	>25	36,65
EP-0036032	>25	7,06
EP-0036050	>25	7,06
EP-0036061	11,67	22,97
EP-0036078	1,49	27,32
EP-0036079	14,93	29,25
EP-0036080	5,64	37,66
EP-0036081	6,28	21,05
EP-0036082	3,62	52,58
EP-0036083	0,02	92,03
EP-0036193	18,79	15,86
EP-0036194	3,15	23,68
EP-0036195	21,58	22,95
EP-0036198	0,01	5,16
EP-0036202	2,69	22,24
EP-0036296	2,09	13,52
EP-0036297	>25	10,14
EP-0036329	6,32	18,26
EP-0036336	6,85	6,82
EP-0036404	>25	11,97
EP-0036405	6,11	20,95
EP-0036406	4,38	16,16
EP-0036407	>25	10,31
EP-0036408	10,79	12,42
EP-0036409	н/д	н/д
EP-0036410	>25	13,38
EP-0036411	15,96	12,54
EP-0036413	1,69	19,76

EP-0036414	2,26	23,09
EP-0036422	>25	11,51
EP-0036425	>25	7,63
EP-0036426	3,61	28,92
EP-0036428	>25	9,69
EP-0036437	4,65	31,93
EP-0036438	3,17	27,61
EP-0036439	>25	12,33
EP-0036451	>25	8,9
EP-0036453	>25	15,96
EP-0036463	3,48	14,49
EP-0036468	14,69	30,45
EP-0036477	4,41	30,27
EP-0036837	21,43	43,86
EP-0036847	>25	13,18
EP-0036848	1,81	8,7

*Как измерено в таблице 3 выше.

Таблица 3 Дополнение В.

Название молекулы	Митофагия EC50 (анализ HeLa mKeima) (мкМ)	Максимальная гибель клеток при 25 мкМ соединения, 1 мкМ FO (%)	Гибель клеток при 25 мкМ (без FO) (%)
EP-0035985	0,44 ± 0,12 мкМ при N=128 циклов	10,7	2,59
EP-0036081	6,25	21	3,04
EP-0037056	1,33	16	2,51
EP-0037059	1,02	26	4,9
EP-0037085	Минимальная активность	21,2	2,75
EP-0037092	9,04	35,6	5,5
EP-0037094	1,08	31,4	7,13
EP-0037130	3,99	3,18	1,18
EP-0037131	9,46	5,9	1,2
EP-0037154	15,1	7,59	2,35

EP-0037155	18,5	14,4	2,51
EP-0037178	Минимальная активность	12,8	3,79
EP-0037214	2,98	71,2	57,1
EP-0037845	17,3	6,92	2,69
EP-0037852	1,15	59,535	27
EP-0037853	5,55	30,87	9,83
EP-0037861	1,63	12,11	3,4
EP-0037862	6,32	10,645	2,61
EP-0037863	4,00	15,865	3,66
EP-0037871	13,34	3,555	2,49
EP-0037880	1,81	8,735	5,04
EP-0037881	Минимальная активность	12	6,45
EP-0037882	0,59	13,32	3,79
EP-0037883	4,18	23,8	17,9
EP-0037962	1,48	7,67	5,15
EP-0037963	22,1	18,4	15,3
EP-0037965	2,78	25,1	3,16
EP-0038205	0,47	14,9	9,32
EP-0038252	0,81	79,29	4,33
EP-0038313	1,06	30,1	3,27
EP-0038508	4,38	11	3,32
EP-0039729	1,98	17,3	7,26

Таблица 3 Дополнение В (Продолжение).

Название молекулы	Предел безопасности митотокса (терапевтическое окно)	Растворимость (мкМ в 1х PBS)	Соотношен ие**
EP-0035985	++++	1	40,02
EP-0036081	+	150	8,85
EP-0037056	++++	74,8	30
EP-0037059	+	1	8,69
EP-0037085		194	н/д
EP-0037092		194	н/д

EP-0037094	+	н/д	7,74
EP-0037130		1,2	н/д
EP-0037131		1,2	н/д
EP-0037154	+	19,2	1,66
EP-0037155	+	20,1	1,35
EP-0037178		1	н/д
EP-0037214	+	1	8,39
EP-0037845		1,32	н/д
EP-0037852	+	12,9	7,25
EP-0037853		9,07	н/д
EP-0037861		23,8	н/д
EP-0037862		16,4	н/д
EP-0037863		16,3	н/д
EP-0037871		20,9	н/д
EP-0037880	++	9,39	13,8
EP-0037881		7,79	н/д
EP-0037882	++++	1	42,16
EP-0037883		1	н/д
EP-0037962		1,31	н/д
EP-0037963		1	н/д
EP-0037965		2,37	н/д
EP-0038205	++++	1	53,2
EP-0038252		190	н/д
EP-0038313		1	н/д
EP-0038508		102	н/д
EP-0039729			н/д

* +=соотношение < 10 ; ++=соотношение $10 < x < 20$; +++=соотношение $20 < x < 30$;

++++=соотношение $30 <$

**Отношение=максимальная концентрация без наблюдаемой митотоксичности (мкМ), деленная на EC_{50} (мкМ) соединения.

Таблица 4.

соединение	Эффективность (EC ₅₀ Макс митофагия) (мкМ)	Токсичность (% положительных результатов для поглощения DAPI при 50 мкМ)
35169	>25	5,4
34884	>25	3,7
34886	9,1	9,1
35339	>25	2,6
35418	>25	3,3
35476	>25	4,0
35536	>25	3,5
35571	>25	2,0
35574	>25	2,3
35507	4,9	5,3
35985	0,44 ± 0,12 мкМ при N=128 циклов	2,4

36. Проверка кристаллизации и круглых клеток

Вкратце, клетки Hela МКУР (Mito-Keima/YFP-Parkin) высевали из расчета 10 тыс. клеток/лунку. Соединения ЕР/МТК добавляли при посеве (клетки все еще находились в суспензии). Клетки инкубировали соединениями ЕР/МТК в течение 16 часов, затем добавляли 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов. Перед сбором клетки оценивали на глаз при 20-кратном увеличении на наличие или отсутствие кристаллического или агрегированного соединения или круглых клеток.

Таблица 4.

мкМ	Log [M]
50,000	-4,3
25,000	-4,6
12,5000	-4,9
6,250	-5,2
3,125	-5,5
1,563	-5,8
0,781	-6,1
0,391	-6,4
0,195	-6,7
0,098	-7,0
0,049	-7,3

0,024	-7,6
0,01 (использовали для 0)	-8

Данные, соответствующие визуальному контролю кристаллизации (1=есть кристаллы; 0=нет кристаллов), показаны в таблицах 5А-5D ниже.

Таблица 5а.

мкМ	Соединение №				
	36296	36329	36337	6BAP	35910
50,0	0	0	0	0	0
25,0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0

Таблица 5b.

мкМ	Соединение №							
	Кинетин	35910	36002	36004	36022	35985	36023	36025
50,0	0	0	1	0	0	0	1	0
25,0	0	0	1	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 5с.

мкМ	Соединение №							
	Кинетин	35910	36193	36194	36195	36198	36202	36082
50,0	0	0	0	0	0	0	0	0
25,0	0	0	0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 5d.

мкМ	Соединение №				
	Кинетин	35910	36202	36296	36297
50,0	0	0	0	0	0
25,0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0

Данные, соответствующие проверке круглых клеток (1=много круглых клеток; 0=нормальное количество круглых клеток), показаны в таблицах 6А-6D ниже.

Таблица 6а.

мкМ	Соединение №				
	36296	36329	36337	6BAP	35910
50,0	0	0	0	0	0
25,0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0

Таблица 6б.

мкМ	Соединение №							
	Кинетин	35910	36002	36004	36022	35985	36023	36025
50,0	0	0	1	0	0	0	1	0
25,0	0	0	1	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 6с.

мкМ	Соединение №							
	Кинетин	35910	36193	36194	36195	36198	36202	36082
50,0	0	0	0	0	0	0	0	1
25,0	0	0	0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0	0	0	0

6,3	0	0	0	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 6d.

мкМ	Соединение №				
	Кинетин	35910	36202	36296	36297
50,0	0	0	0	0	0
25,0	0	0	0	0	0
12,5	0	0	0	0	0
6,3	0	0	0	0	0
3,1	0	0	0	0	0
1,6	0	0	0	0	0

37. Анализ фосфоубиквитина человека (pS65) ub2

Вкратце, клетки HeLa МКУР высевали из расчета 1 300 000 клеток/планшет в 10-сантиметровые планшеты в 10 мл среды, содержащей соединение в различных концентрациях. После 16 часов инкубации клетки обрабатывали 0,5 мкМ FCCP/олигомицина в течение 2 часов, затем собирали. Затем митохондрии выделяли в соответствии с опубликованными протоколами (Ordureau et al, 2014; <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.007>). Равные количества образцов были загружены в 26-луночные градиентные гели, и был проведен вестерн-блоттинг с использованием коммерчески доступных антител для различных маркеров, включая rho. Вестерн-блоты, иллюстрирующие результаты анализов киназы PINK1 *in vitro*, показаны на фиг. 14А и фиг. 14В.

38. Анализ митофагии человека

Вкратце, клетки HeLa МКУР высевали из расчета 10 000 клеток/луночка в 96-луночные планшеты вместе с соединениями в различных концентрациях. После 16 часов инкубации клетки обрабатывали 1 мкМ FCCP/олигомицина в течение 6 часов, затем анализировали с помощью FACS на наличие митохондрий в лизосомах (как определено по сдвигу спектра излучения от pH-чувствительной метки mtKeima). Примеры показаны на фиг. 1 - фиг. 13 ниже.

39. Анализ липополисахарида (LPS)

Вкратце, мышей P0-P2 умерщвляли, и их корковую ткань вырезали и высевали в соответствии со стандартными методами для получения первичных смешанных кортикальных культур. Культуры поддерживали в течение 14 дней. В день 15 или около него добавляли соединение МТК и обеспечивали инкубацию в течение 24 часов. После инкубации с соединением клетки заражали 100 нг/мл LPS. Через 24 часа после начала заражения клеточную среду собирали для анализа уровней цитокинов с помощью ИФА. Использовали коммерческий набор ИФА для IL-6, TNF-α и IL1-β. Активность

иллюстративных соединений в анализе LPS показана на фиг. 15.

40. Анализ орнитинкарбамоилтрансферазы (dOTC)

Экспрессия мутанта с делецией dOTC приводит к образованию агрегатов нерастворимого белка Triton X-100 в митохондриальном матриксе. Эта неправильно свернутая экспрессия белка способна рекрутировать PINK1/паркин в митохондрии без деполяризации внутренней митохондриальной мембраны. Таким образом, без ограничения теорией, это может представлять более физиологический механизм стабилизации PINK1.

В данном документе были получены клетки HeLa, стабильно экспрессирующие паркин YFP, содержащие доксициклин-индуцируемую экспрессию dOTC. Клетки высевали из расчета 20 000 клеток/лунка с доксициклином (1 мкг/мл) с МТК на 96-луночный планшет. На 3 день клетки фиксировали, пермеабелизовали и связывали антителом ОТС. Добавляли DAPI и маску клетки. Промывки доксорубицина не было. Результаты были получены при 40-кратном увеличении неконфокально. Анализировали 85-600 клеток на лунку. В каждом состоянии было 1-3 лунки.

Результаты анализа dOTC показаны на фиг. 16. После трех дней обработки DOX и 50 мкМ EP-0035985 количество клеток было ниже, хотя этот эффект, по-видимому, не вызван гибелью клеток. МТК очень эффективно уменьшал сигнал ОТС; тем не менее, можно было увидеть, что некоторое количество dOTC оставалось в клетках, поэтому оно полностью не устранено.

41. Анализ ИФА убиквитина pS65

Клетки HeLa-МКУР высевали из расчета 10 000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты вместе с соединениями в различных концентрациях. После 16 часов инкубации клетки обрабатывали 1 мкМ FCCP/олигомицина (F/O) вместе с соединениями в различных дозах в течение 2-3 часов. Соответствующие контроли были включены в каждый планшет для получения максимального сигнала от обработки с помощью 10 мкМ F/O или, и минимального сигнала от клеток, обработанных без F/O с ДМСО для каждого тестируемого типа клеток (HeLa-МКУР WT или PINK1^{KO}). В желаемый момент времени среду удаляли и клетки замораживали перед лизисом. Лизаты клеток денатурировали кипячением перед анализом с помощью специального анализа ИФА с использованием коммерчески доступных антител (с использованием антител против фосфоубиквитина в качестве улавливающих антител и антител против общего убиквитина в качестве вторичных антител). Очищенный убиквитин pS65 использовали для построения стандартной кривой и определения времени развития реакции ИФА. Иллюстративные данные показаны на фиг. 17А.

Когда путь PINK1/паркина активируется FCCP, PINK1 стабилизируется на митохондриальной мембране, и ее активность приводит к рекрутированию паркина в митохондрии (Narendra et al., PLoS Biol 2010; Narendra et al., J. Cell Biol 2008; Vives-Bauza et al., PNAS 2009). Цель этого анализа - проверить, как соединения МТК влияют на скорость рекрутирования паркина в митохондрии. Вкратце, клетки HeLa-МКУР высевали из расчета 7000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты вместе с соединениями в различных

концентрациях. После 16 часов инкубации клетки обрабатывали в среде, не содержащей фенол, 1 мкМ FCCP/олигомицина (F/O) вместе с соединениями в различных дозах в течение 2-3 часов. Сразу после добавления новой среды планшет для обработки клеток был перенесен в камеру с CO₂ и регулируемой температурой в микроскопе для многопараметрической визуализации [Molecular Devices], чтобы получать изображения живых клеток через равные промежутки времени во время курса лечения. Соответствующие контроли были включены в каждый планшет для получения максимального сигнала от обработки с помощью 2 мкМ F/O или минимального сигнала от клеток, обработанных без F/O с ДМСО для каждого тестируемого типа клеток (HeLa-MKYP WT или PINK1^{KO}). Изображения были проанализированы с использованием программного пакета MetaExpress 6 и автоматически обработаны после установки пороговых значений для определения перекрытия между сигналом YFP-паркина и красным митохондриальным сигналом на основе контролей. Процент клеток с рекрутированием паркина в митохондрии представлен для каждой дозы МТК-соединения, протестированной в каждом типе клеток, как показано на фиг. 18.

42. Предварительно сформированная модель первичного нейрона А-син-амилоидных фибрилл (PFF)

Вкратце, первичные нейроны гиппокампа были получены и культивированы в соответствии со стандартными протоколами. На DIV-7 культуры обрабатывали PFF. На DIV-10 культуры начинали обрабатывать соединением митокинина или контрольными носителями, такая обработка продолжалась в течение всего эксперимента. Культуры фиксировали и окрашивали на альфа-синуклеин, TUJ1 и MAP2 на этапе DIV-14, а анализ выполняли с помощью объективной визуализации на конфокальном микроскопе ImageXpress и количественно оценивали с помощью программного обеспечения MetaXpress компании Molecular Devices.

43. Модель мыши с преформированной А-син-амилоидной фибриллой (PFF)

Животные. Мыши C57BL6 были получены из лабораторий Джексона.

Инъекционный материал и стереотаксические инъекции. Очистку рекомбинантных белков α -синуклеина и сборку фибрилл *in vitro* проводили, как описано ранее (К. С. Luk et al., Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice. J. Exp. Med. 209, 975 (2012)) из полноразмерного α -синуклеина мыши дикого типа (5 мг/мл). Реакционные смеси в сборе перемешивали в орбитальном смесителе Eppendorf (1000 об./мин. при 37 °C), и предварительно сформированные фибриллы α -синуклеина (PFF) собирали через 5 дней. Перед инъекцией препараты разбавляли стерильным PBS и кратковременно обрабатывали ультразвуком с помощью портативного ультразвукового зонда (Fisher Scientific Model 120). Мышам в возрасте от 2 до 3 месяцев проводили анестезию гидрохлоридом кетамина (100 мг/кг, внутривенно) и ксилазином (10 мг/кг, внутривенно) и стереотаксически вводили в одно полушарие полосатого тела с PFF (5 мкг). Контрольные животные получали стерильный PBS. Для нацеливания на полосатое тело использовалось введение одной иглы

(координаты: +1,0 мм относительно брегмы, +2,0 мм от средней линии) в правый передний мозг (+2,6 мм ниже твердой мозговой оболочки). Инъекции выполняли с помощью механического дозатора со скоростью 0,2 мкл в минуту (всего 2,5 мкл на участок) с иглой, находящейся на месте более 5 минут на каждую мишень. За животными регулярно наблюдали после выздоровления после операции. Через 7 дней после операции вводили ежедневную пероральную дозу EP-0035985 или контрольного носителя, продолжая в течение всего исследования. Через 30 дней после инъекции животных умерщвляли передозировкой изофлуорана, и их мозг удаляли после транскардиальной перфузии с PBS. Мозг разделяли на срезы полосатого тела и вентрального среднего мозга, немедленно замораживали и хранили при -80°C до использования.

Биохимический анализ. Рассмотренные представляющие интерес области мозга извлекали, как описано в Yun, P.S., et al. Nat Med. 2018 Jul;24(7):931-938. Вкратце, срезы гомогенизировали в буфере для лизиса мозга, содержащем 10 mM Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM ЭДТА, 0,5% IGEPAL® CA-630 (Nonidet P-40), 1x смеси ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt™. На срез ткани использовали 0,2 мл буфера. Образцы гомогенизировали с помощью ступки с пестиком, а затем добавляли 0,3 мл буфера для лизиса мозга перед очисткой при 300xg в течение 3 минут при 4°C. Затем надосадочную жидкость переносили в новую пробирку и очищали при 22 000 xg в течение 20 минут при 4°C. Надосадочную жидкость следует перенести и осадок промыть 0,3 мл буфера для лизиса мозга перед повторением стадии очистки. После этого осадок следует дополнительно гомогенизировать (обработка ультразвуком в течение 20 с при 20% амплитуде на льду) в 0,2 мл на образец SDS-буфер для лизиса мозга, содержащий 10 mM Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM ЭДТА, 0,5% Nonidet P-40, 1% SDS, 0,5% дезоксихолат натрия. Концентрации белка определяли с помощью анализа BCA (Pierce), и образцы (10 мкг общего белка) разделяли на SDS-полиакриламидных гелях (градиент 4-20%) и переносили на нитроцеллюлозные мембраны. Блоты блокировали в 5% BSA в TBST и зондировали с использованием различных первичных антител. Антигены-мишени выявляли с помощью сканера Odyssey FC (LiCor) после инкубации с соответствующими вторичными антителами в инфракрасном диапазоне.

44. Фармацевтические свойства EP-0035985 *in Vivo*

Со ссылкой на фиг. 23 и в таблице 7 ниже, дозирование *in vivo* EP-0035985 демонстрирует хорошую биодоступность.

Таблица 7.

Когорта	C _{max} (мкМ)	T _{1/2} (ч)	AUC (obs) (ч*мкМ)	AUC (inf) (ч*мкМ)	F%
IV (1 мг/кг)	1,45	1,4	1,4	1,5	
PO (10 мг/кг)	1,08	2,0	2,4	2,6	17,4%
PO (50 мг/кг)	9,80	3,9	27,4	35,5	37,9%

45. Обобщенные результаты по EP-0035985 *In Vivo*

Ссылаясь на таблицы 8А-С ниже, показаны обобщенные результаты по EP-0035985 IV *in vivo* при 1 мг/кг (8А), PO 10 мг/кг (8В) и распределение в тканях мыши (8С).

Таблица 8А.

ВИДЫ	T _{1/2} (ч.)	C ₀ (нг/мл)	AUC _{las} t (ч*нг/мл)	AUC _{Inf} (ч*нг/мл)	AUC _{Ex} tr (%)	V _z (л/кг)	V _{ss} (л/кг)	CL (мл/мин/кг)	MRT _{Inf} (час)
Мышь	1,4	1569,0	481,3	486,9	1,1	4,0	1,5	34,3	0,7
Крыса	3,6	1667,7	837,5	837,5	2,5	6,0	2,4	19,5	2,0

Таблица 8В.

ВИДЫ	T _{1/2} (ч)	C ₀ (нг/мл)	AUC _{las} t (ч*нг/мл)	AUC _{Inf} (ч*нг/мл)	AUC _{Ex} tr (%)	V _z (л/кг)	V _{ss} (л/кг)	CL (мл/мин/кг)	MRT _{Inf} (час)
Мышь	2,0	0,5	357,3	803,3	848,1	5,4	2,5	84,8	17,4
Крыса	3,7	2,6	692,4	7348,4	7562,3	2,2	7,9	756,2	88,1

Таблица 8С.

Доза	Мозг 0,5 ч (нг/г)	Мозг 1 ч (нг/г)	Мозг 2 ч (нг/г)	Плазм а 0,5 ч (нг/г)	Плазм а 1 ч (нг/г)	Плазм а 2 ч (нг/г)	Почка 0,5 (нг/г)	Почка 1 (нг/г)	Почка 2 (нг/г)
10 мг/кг	526	737	435	372	276	146	1050	1290	893
50 мг/кг	3342	6367	3985	1903	2080	1423	6433	11517	7483

46. Cisplatin Mouse Model of Mitochondrial Dysfunction Цисплатиновая модель митохондриальной дисфункции у мышей

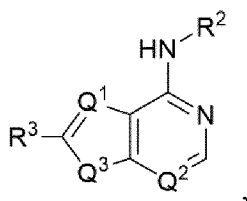
Цисплатин представляет собой химиотерапевтическое средство, которое, как сообщается в литературе, вызывает повреждение митохондрий (см.: Yang, Z., et al. "Cisplatin Preferentially Binds Mitochondrial DNA and Voltage-Dependent Anion Channel Protein in the Mitochondrial Membrane of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Possible Role in Apoptosis." *Clinical Cancer Research* 12, no. 19 (2006), 5817-5825). Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF15) является установленным биомаркером митохондриальных заболеваний и некоторых нейродегенеративных заболеваний (см.: Montero, R., et al. "GDF-15 повышен у детей с митохондриальными заболеваниями и индуцируется митохондриальной дисфункцией." *PLOS ONE* 11, no. 2 (2016); Nohara, S., et al. "GDF-15, биомаркер митохондриального заболевания, связан с тяжестью рассеянного склероза",

Journal of Neurological Sciences, Vol 405 (2019)). Вкратце, мышей в возрасте приблизительно 10 недель инфицировали однократной внутрибрюшинной дозой цисплатина (10 мг/кг), затем ежедневно перорально вводили либо соединение 35985 в различных дозах, либо контрольный носитель. На 7 день животных умерщвляли. Почки были удалены и гомогенизированы. Следуя опубликованным методам, для определения уровней экспрессии GDF15 проводили количественную ПЦР в образцах почек.

Для специалистов в данной области техники будет очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные модификации и изменения, не выходящие за рамки объема или сущности изобретения. Другие варианты осуществления изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практики изобретения, раскрытого в данном документе. Предполагается, что описание и примеры следует рассматривать только как иллюстративные, с истинным объемом и сутью изобретения, указанными в следующей формуле изобретения.

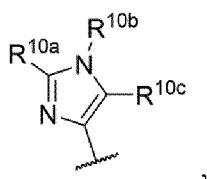
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород;

R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Q^2 представляет собой CH или N;

где Q^3 представляет собой CH_2 или NH;

где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила;

или где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил;

где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино,

при условии, что, если R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил и R^2 представляет собой Cy^1 , то Cy^1 не представляет собой 6-членный карбоцикл или 9-членный гетероарил, и

при условии, что, если R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 , один или оба из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, представляет собой водород, и Cy^1 представляет собой 6-членный арил или фуранил, то Q^1 представляет собой CH и R^3 не представляет собой C1-C6 галогеналкил,

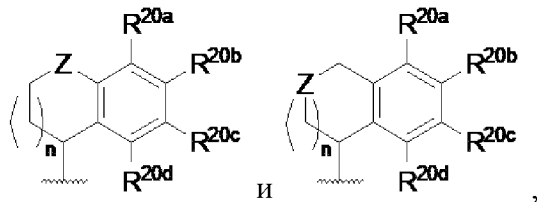
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой N и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил.

3. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой N и R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил.
4. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой N и R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил.
5. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой CH и R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил.
6. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой CH и R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил.
7. Соединение по п. 1, где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород.
8. Соединение по п. 1, где Q^2 представляет собой N.
9. Соединение по п. 1, где Q^3 представляет собой NH.
10. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой C1-C6 алкил.
11. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой бутил.
12. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 .
13. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$.
14. Соединение по п. 1, где R^2 представляет собой Cy^1 .
15. Соединение по п. 1, где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, представляет собой водород.
16. Соединение по п. 1, где каждый из R^{11a} и R^{11b} вместе содержат 3-членный циклоалкил.
17. Соединение по п. 1, где R^{11a} представляет собой водород и R^{11b} представляет собой C1-C5 алкил.
18. Соединение по п. 1, где Cy^1 , если присутствует, представляет собой 9-10-членный карбоцикл, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино.
19. Соединение по п. 1, где Cy^1 , если присутствует, представляет собой 9-10-членный гетероцикл, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино.
20. Соединение по п. 1, где Cy^1 , если присутствует, представляет собой 6-членный арил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино.
21. Соединение по п. 1, где Cy^1 , если присутствует, представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из

галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

22. Соединение по п. 1, где Cy^1 , если присутствует, представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



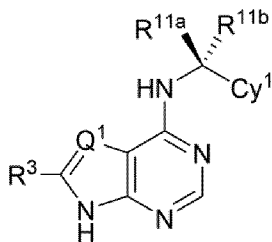
где Z представляет собой O, CH_2 или NR^{30} ;

где R^{30} , если присутствует, выбран из $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкила})$, C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила;

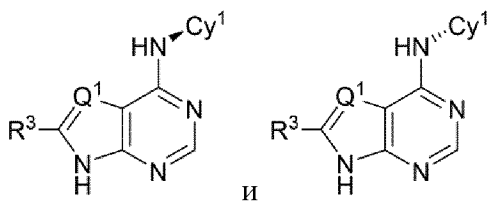
где n равно 0 или 1; и

где каждый из R^{20a} , R^{20b} , R^{20c} , и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксипалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

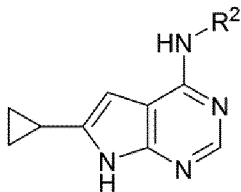
23. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой:



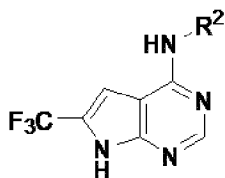
24. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:



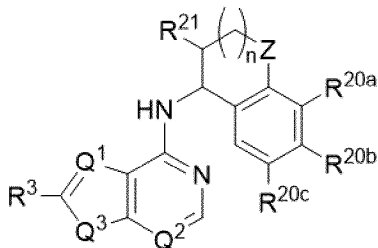
25. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой:



26. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой:



27. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой:



где Z представляет собой O, CH₂ или NR³⁰;

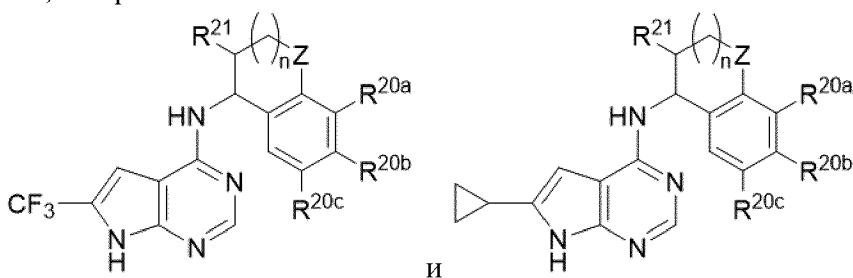
где R³⁰, если присутствует, выбран из -C(O)(C1-C4 алкила), C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила;

где n равно 0 или 1;

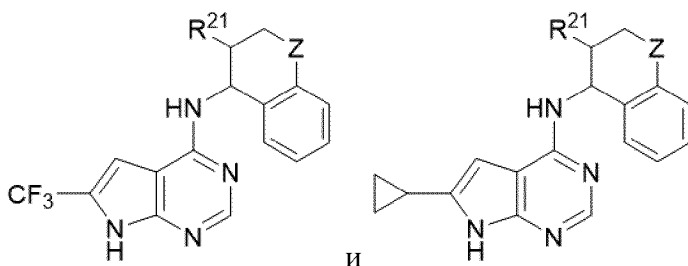
где каждый из R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} и R^{20d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -C(O)(C1-C4 алкила), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино; и

где R²¹ выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -C(O)(C1-C4 алкила), C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

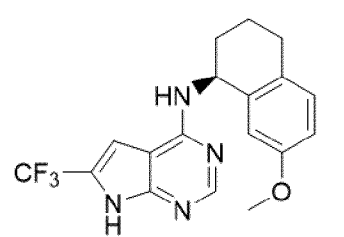
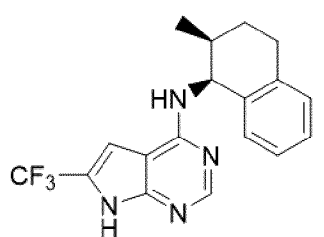
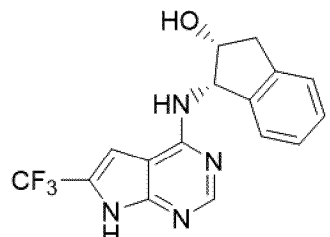
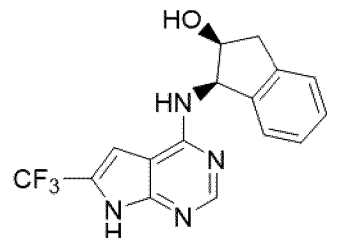
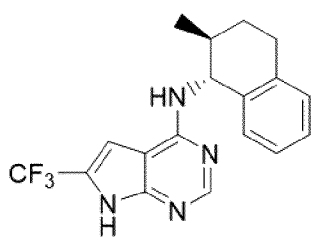
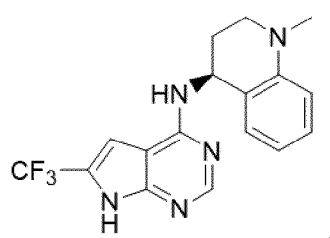
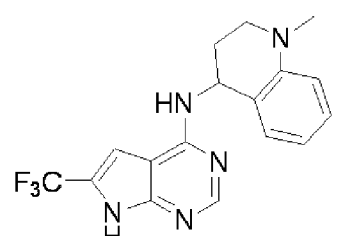
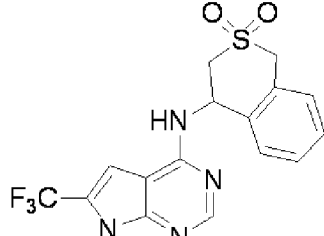
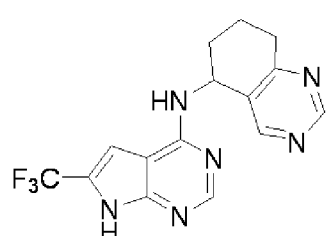
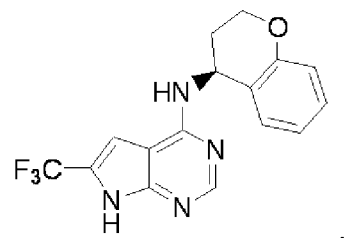
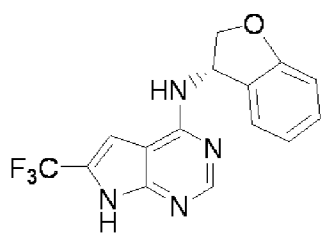
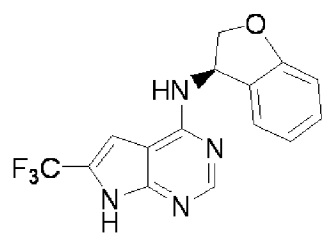
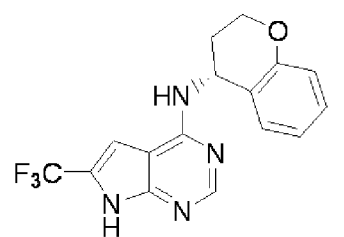
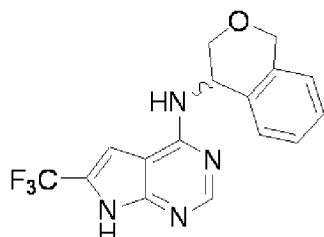
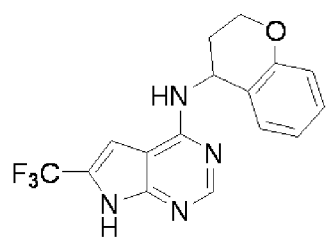
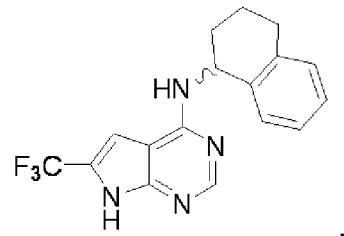
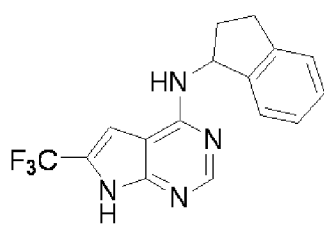
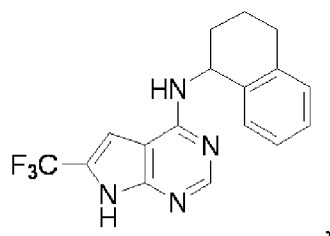
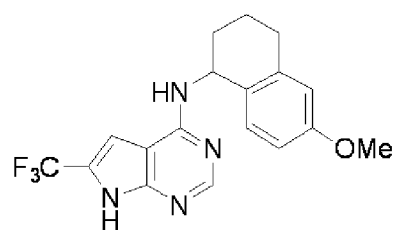
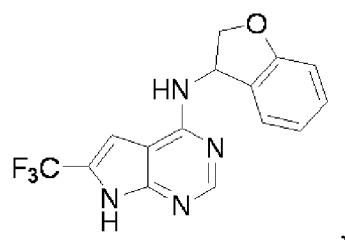
28. Соединение по п. 27, где соединение имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:

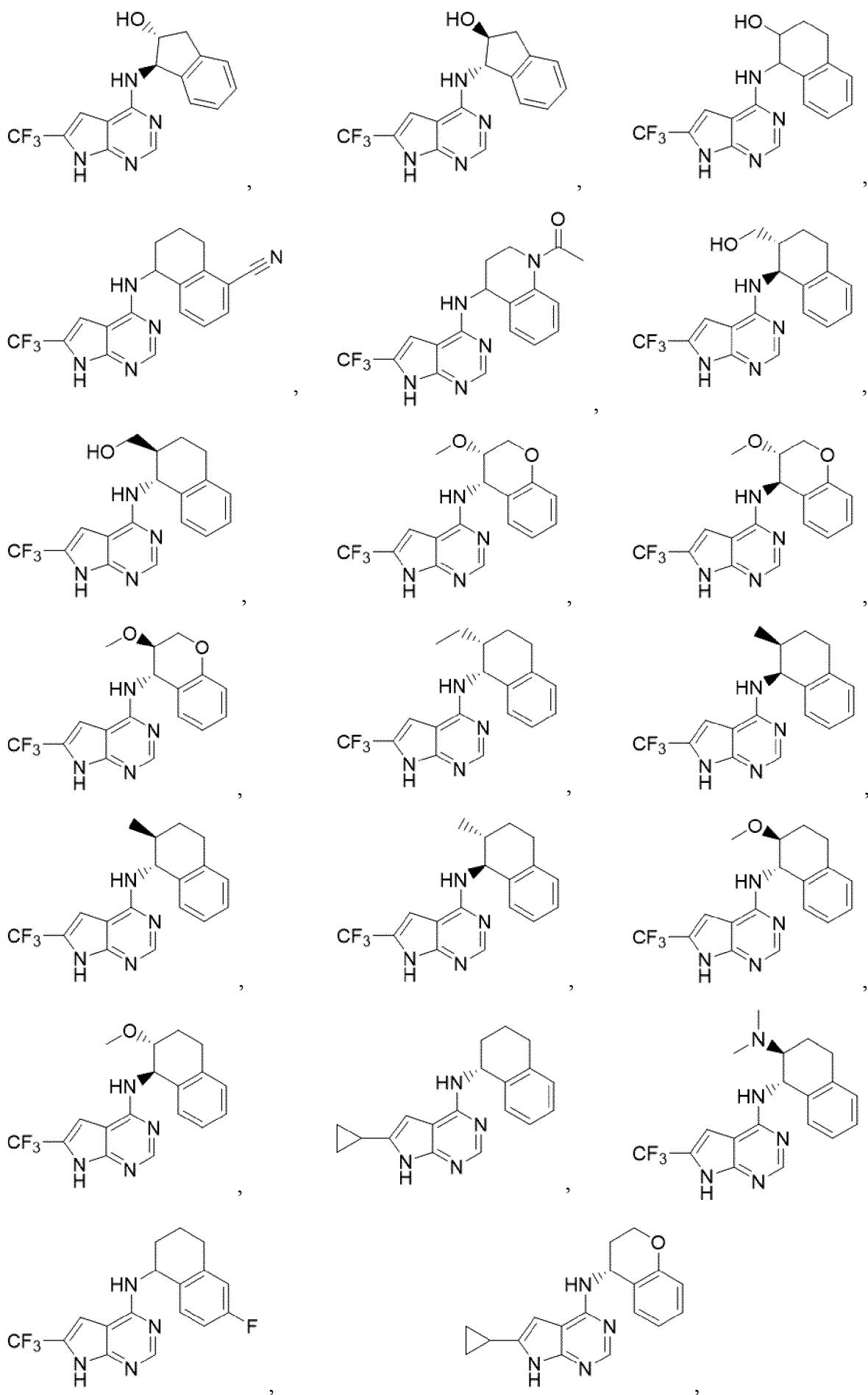


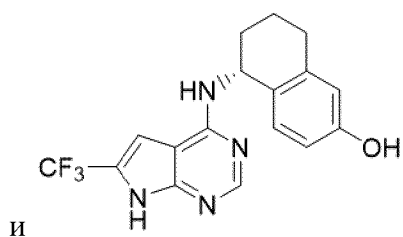
29. Соединение по п. 27, где соединение имеет структуру, представленную формулой:



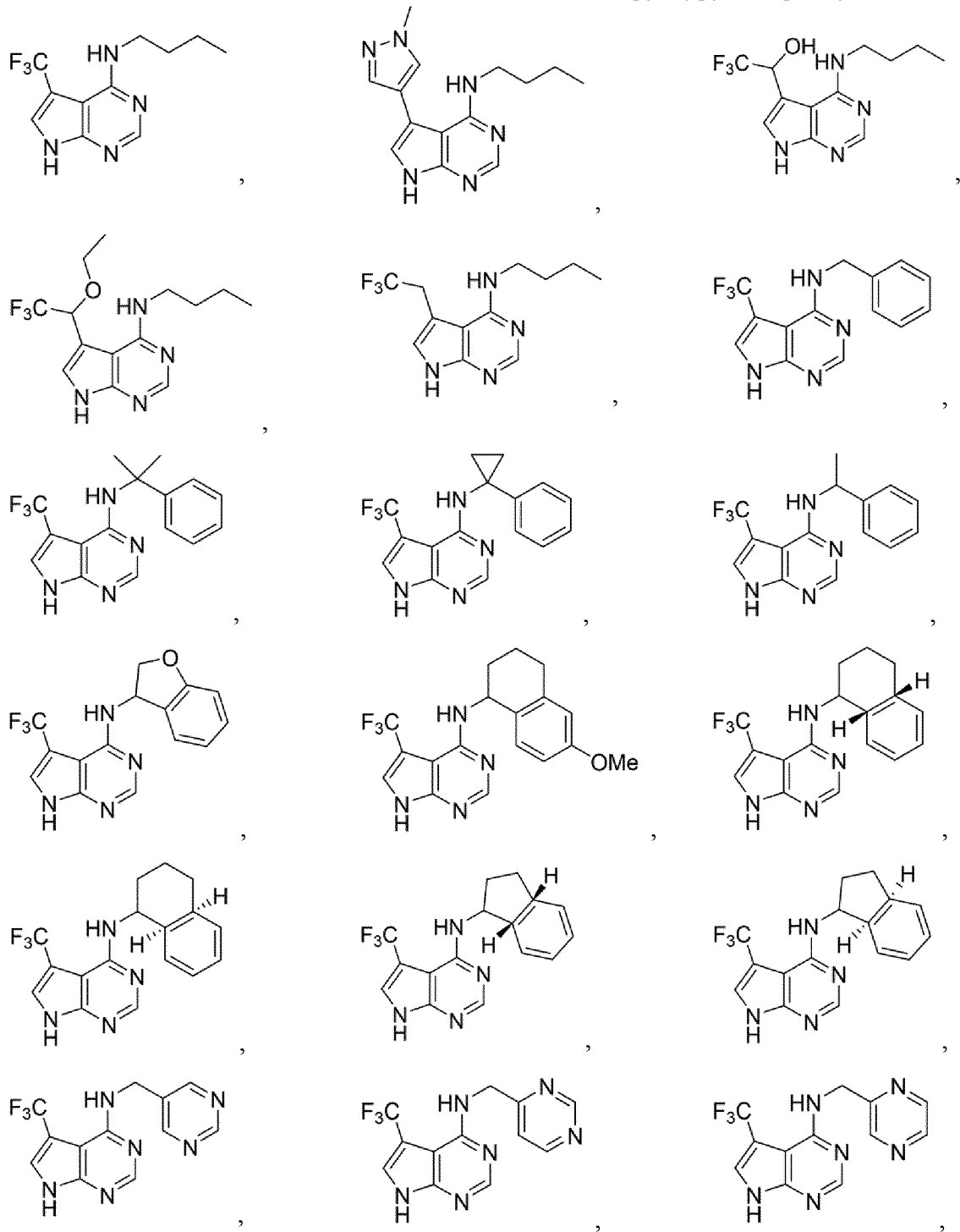
30. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:

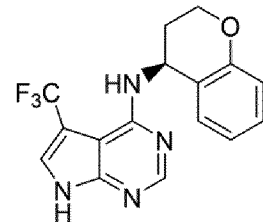
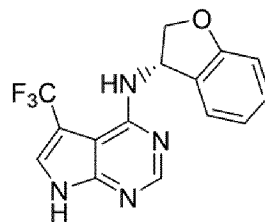
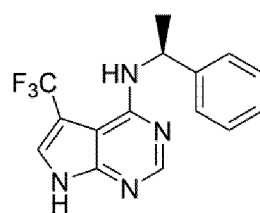
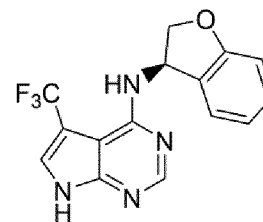
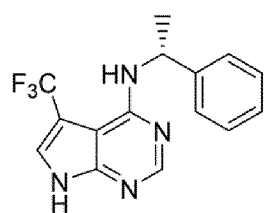
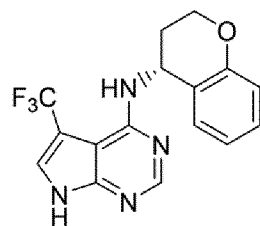
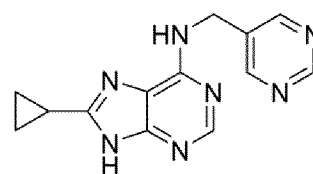
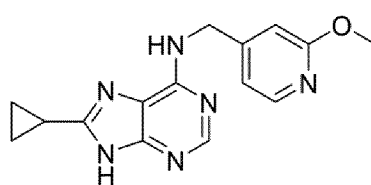
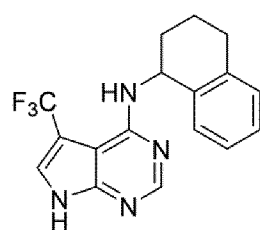
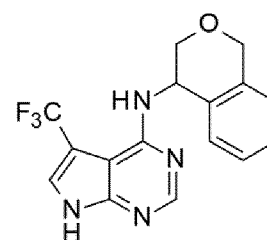
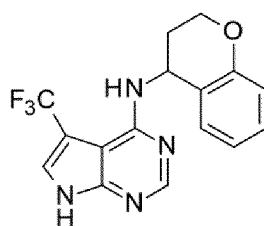
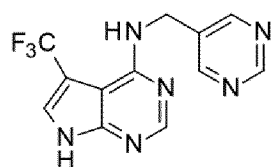
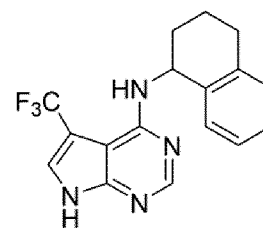
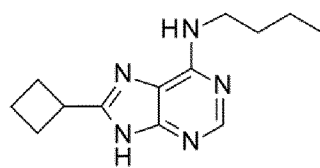
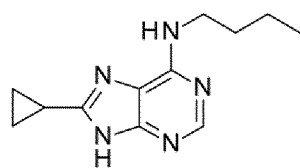
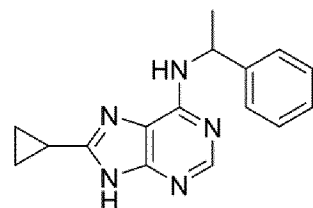
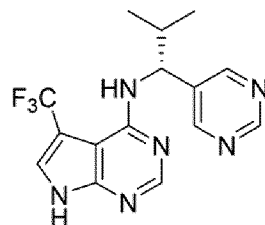
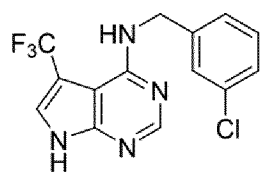
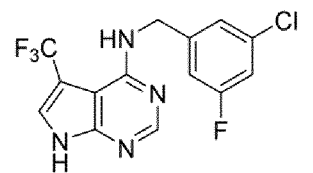
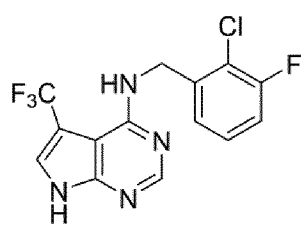
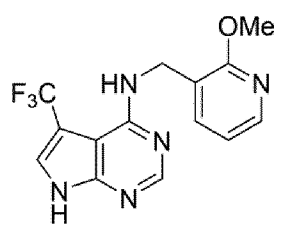


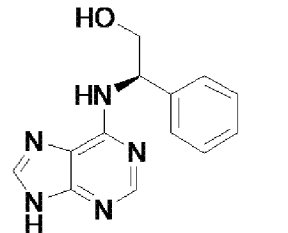
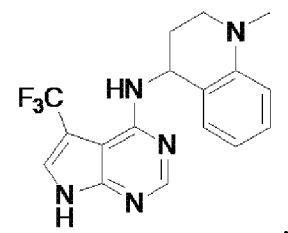
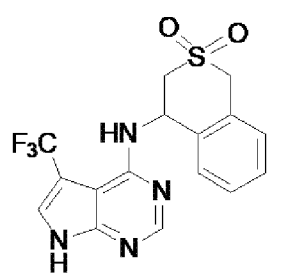
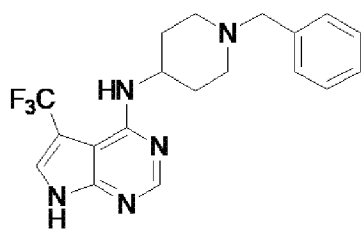
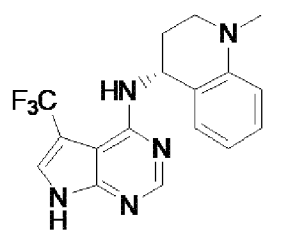
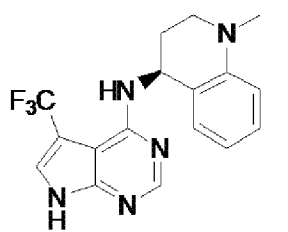
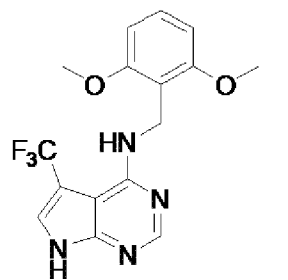
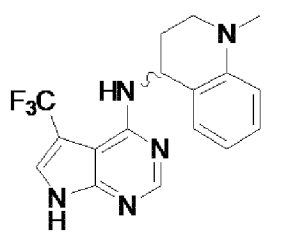
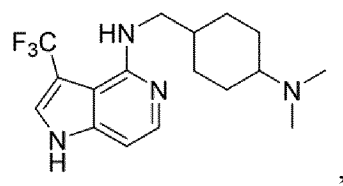
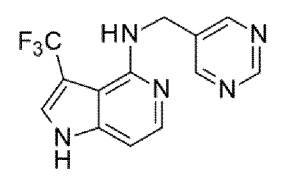
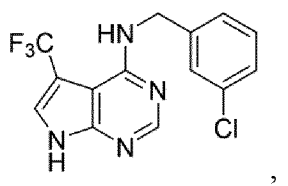
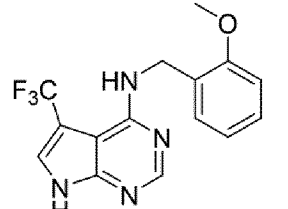
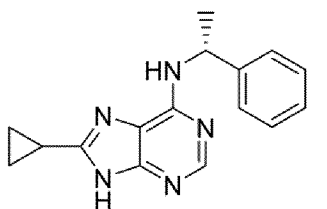
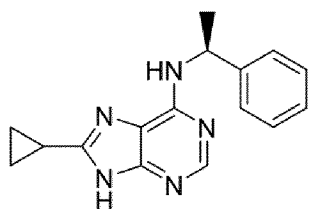
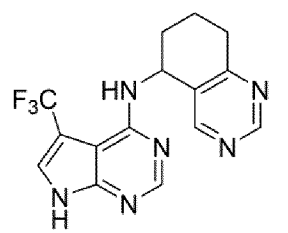
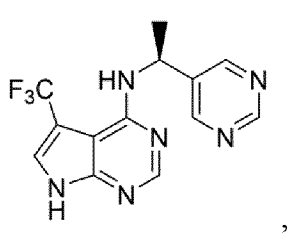
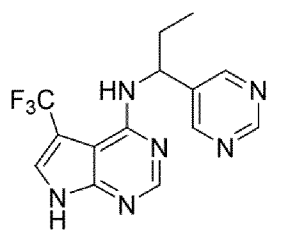


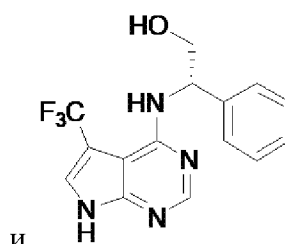
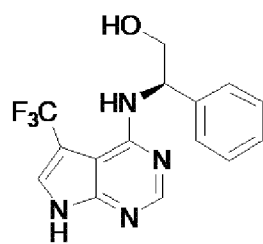


31. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:



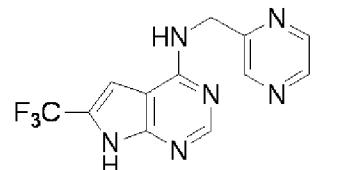
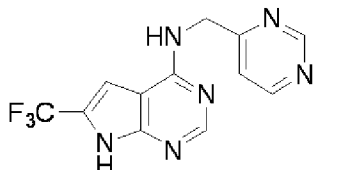
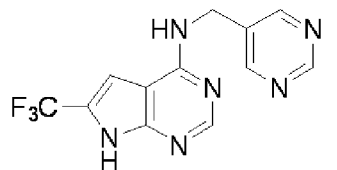
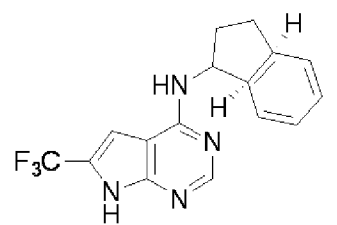
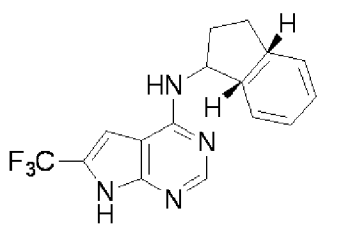
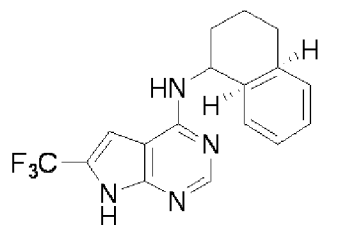
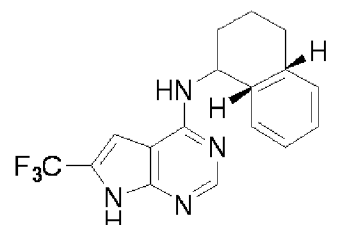
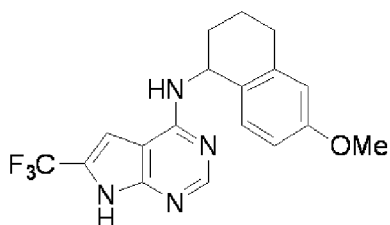
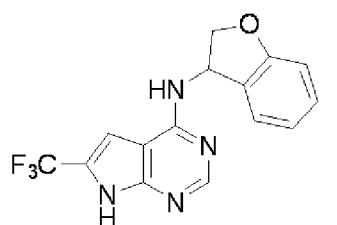
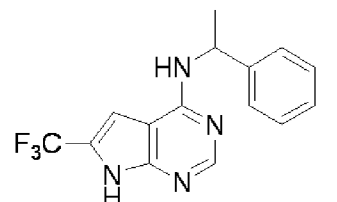
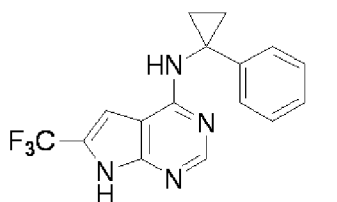
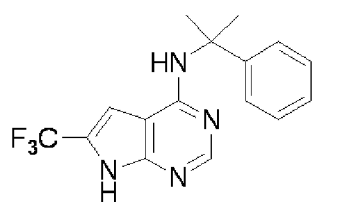
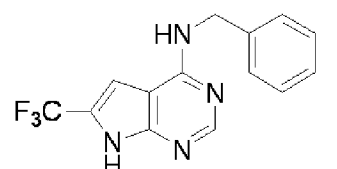
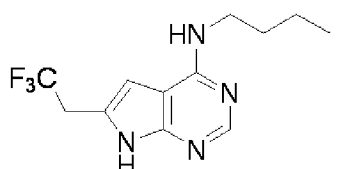
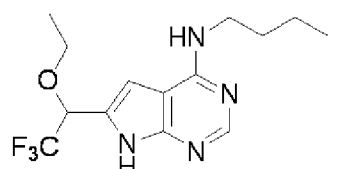
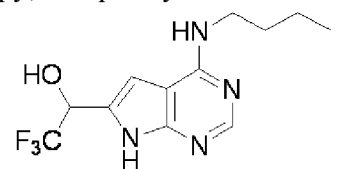
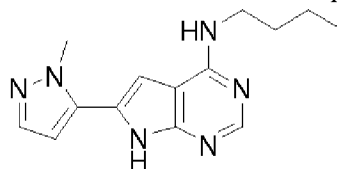
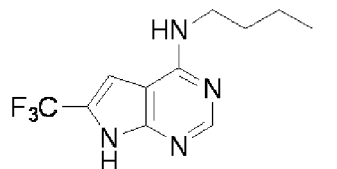




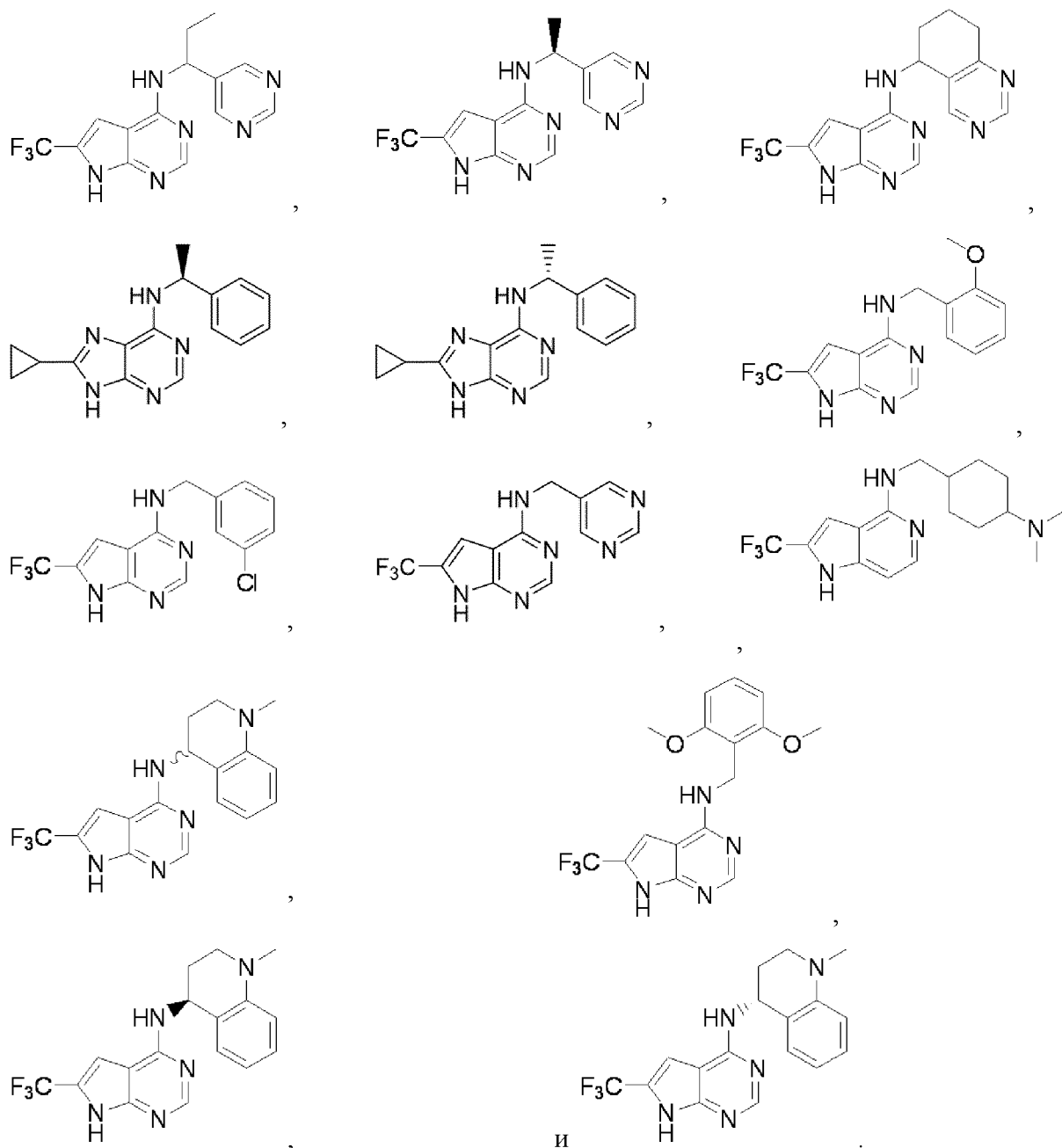


или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:

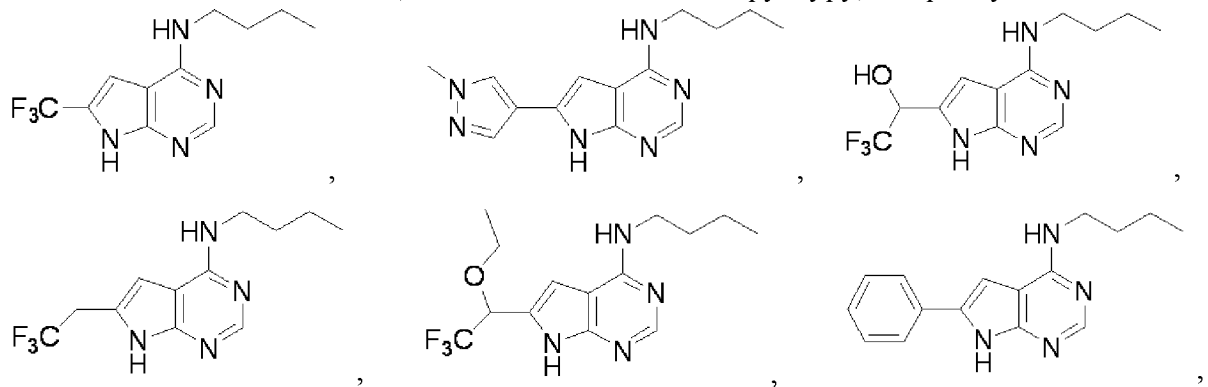


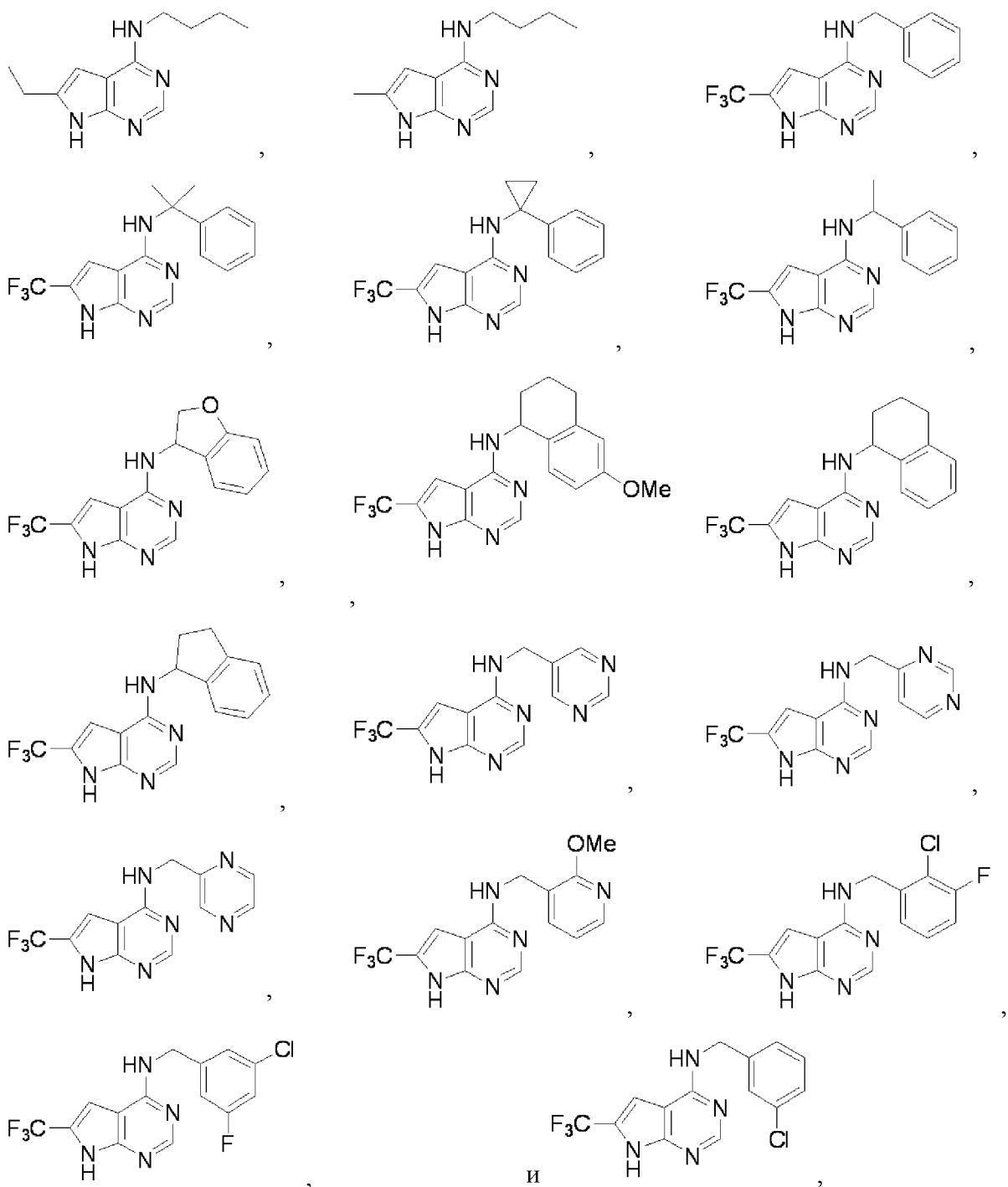




или его фармацевтически приемлемая соль.

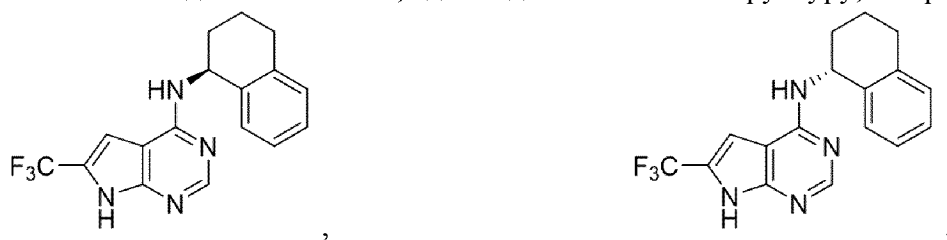
33. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:

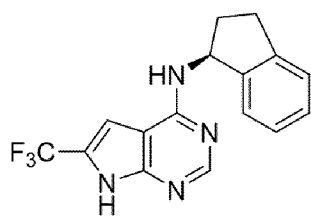




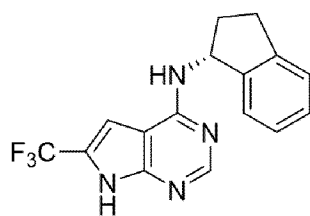
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:



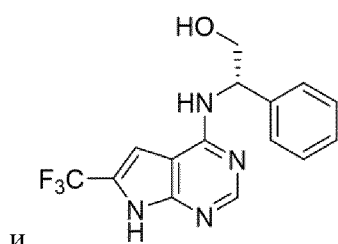
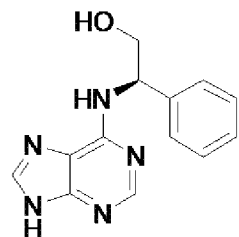
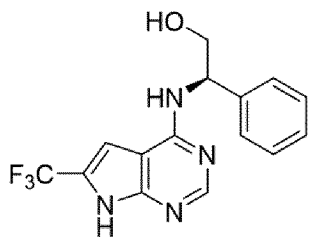


и



или его фармацевтически приемлемая соль.

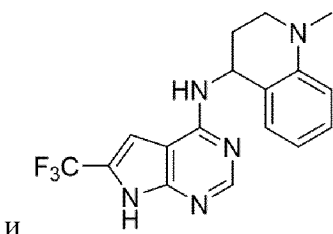
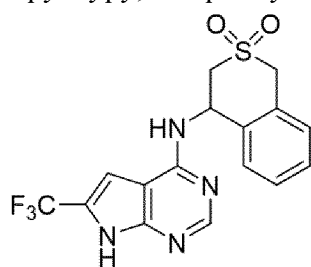
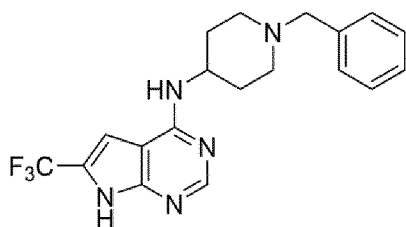
35. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:



и

или его фармацевтически приемлемая соль.

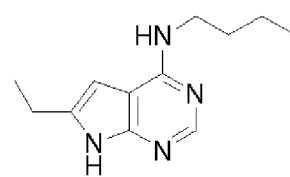
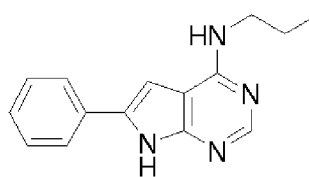
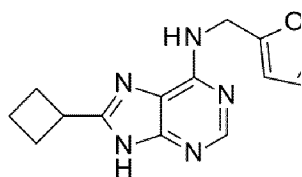
36. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:

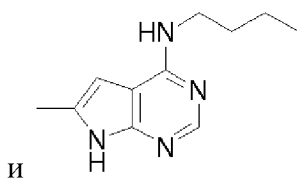


и

или его фармацевтически приемлемая соль.

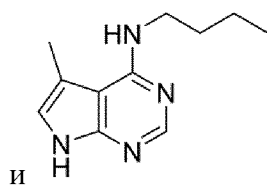
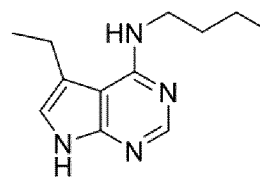
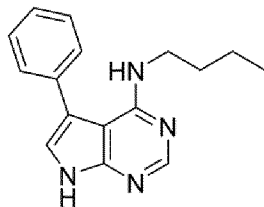
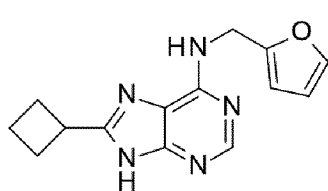
37. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, выбранную из:





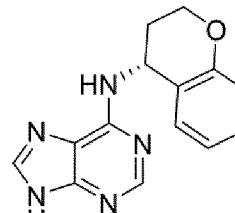
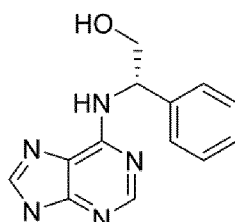
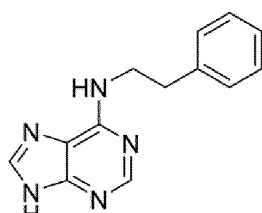
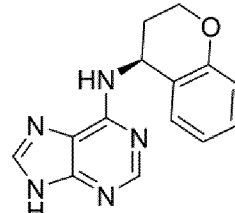
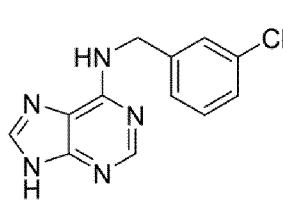
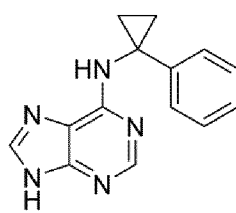
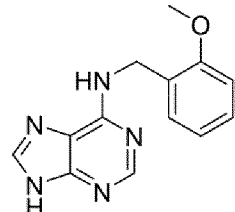
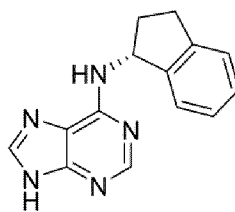
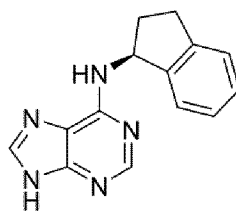
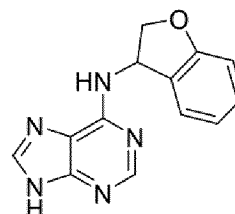
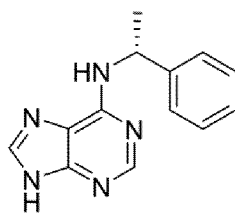
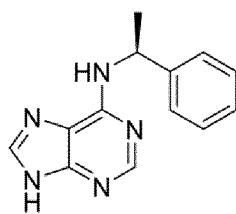
или его фармацевтически приемлемая соль.

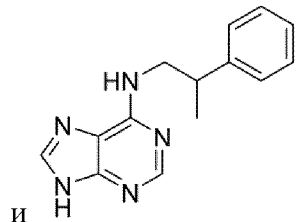
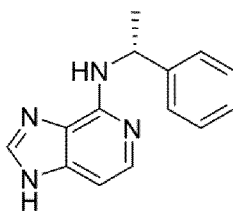
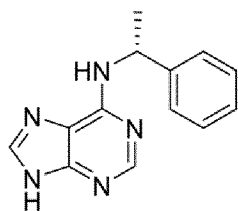
38. Соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

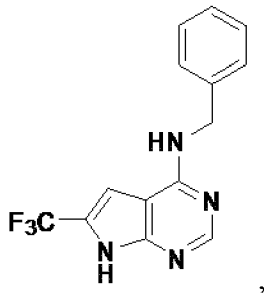
39. Соединение, выбранное из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение:



или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-40, и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Способ модуляции активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-40.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что модулирование представляет собой активацию.

44. Способ модуляции активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-40.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку млекопитающего.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что клетку выделяли от млекопитающего до стадии контактирования.

47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что клетка обладает дисфункциональной активностью киназы PINK1.

48. Способ по п. 44, отличающийся тем, что стадию контактирования проводят *in vitro*.

49. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-40, при этом нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз, или кардиомиопатию.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее.

51. Способ по п. 49, отличающийся тем, что субъектом является человек.

52. Способ по п. 49, отличающийся тем, что у субъекта было диагностировано

расстройство до этапа введения.

53. Способ по п. 49, отличающийся тем, что введение осуществляют путем перорального введения, парентерального введения, сублингвального введения, трансдермального введения, ректального введения, трансмукозального введения, местного введения, ингаляции, буккального введения, внутривенного введения, внутриартериального введения, внутрибрюшинного введения, подкожного введения, внутримышечного введения, интраназального введения, интратекального введения и внутрисуставного введения или их комбинации.

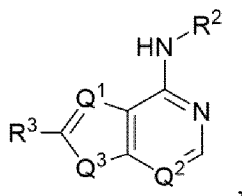
54. Способ по п. 49, отличающийся тем, что введение включает введение от около 1 до около 2000 мкг соединения, раскрытого в данном документе.

55. Способ по п. 49, отличающийся тем, что нейродегенеративное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или боковой амиотрофический склероз.

56. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-40, и одно или несколько из: по меньшей мере одно средство, известное для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии;

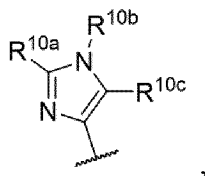
инструкции по введению соединения в связи с нейродегенеративным заболеванием, митохондриальным заболеванием, фиброзом или кардиомиопатией и/или, необязательно, инструкции по лечению расстройства.

57. Способ модуляции активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q¹ представляет собой N или CH и R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; или где Q¹ представляет собой CR¹ и R³ представляет собой водород;

R¹ представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R¹⁰ᵃ, R¹⁰ᵇ и R¹⁰ᶜ, если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Q² представляет собой CH или N;

где Q³ представляет собой CH₂ или NH;

где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила;

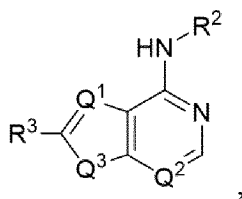
или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил;

где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино,

или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что модулирование представляет собой активацию.

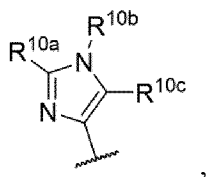
59. Способ модулирования активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил;

или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород;

R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксиалкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Q^2 представляет собой CH или N;

где Q^3 представляет собой CH_2 или NH ;

где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила;

или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил;

где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4 алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксyalкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино,

или его фармацевтически приемлемая соль.

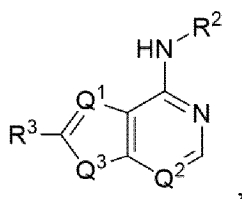
60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку млекопитающего.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что клетку выделяли от млекопитающего до стадии контактирования.

62. Способ по п. 59, отличающийся тем, что клетка обладает дисфункциональной активностью киназы PINK1.

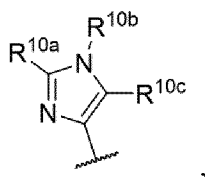
63. Способ по п. 59, отличающийся тем, что стадию контактирования проводят *in vitro*.

64. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксyalкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород;

R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксyalкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Q^2 представляет собой CH или N;

где Q^3 представляет собой CH_2 или NH;

где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{Cy}^1$ или Cy^1 ;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксyalкила;

или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный

циклоалкил;

где Su^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксyalкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино,

или его фармацевтически приемлемой соли, причем нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз или кардиомиопатию.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что субъект представляет собой млекопитающее.

66. Способ по п. 64, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

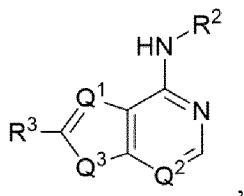
67. Способ по п. 64, отличающийся тем, что у субъекта было диагностировано расстройство до этапа введения.

68. Способ по п. 64, отличающийся тем, что введение осуществляют путем перорального введения, парентерального введения, сублингвального введения, трансдермального введения, ректального введения, трансмукозального введения, местного введения, ингаляции, буккального введения, внутривенного введения, внутриартериального введения, внутрибрюшинного введения, подкожного введения, внутримышечного введения, интраназального введения, интратекального введения и внутрисуставного введения или их комбинации.

69. Способ по п. 64, отличающийся тем, что введение включает введение от около 1 до около 2000 мкг соединения, раскрытого в данном документе.

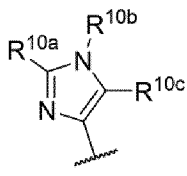
70. Способ по п. 64, отличающийся тем, что нейродегенеративное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или боковой амиотрофический склероз.

71. Набор, содержащий соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где Q^1 представляет собой N или CH и R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксyalкил; или где Q^1 представляет собой CR^1 и R^3 представляет собой водород;

R^1 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 галогенгидроксyalкил, или структуру, представленную формулой:



где каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} , если присутствует, независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Q^2 представляет собой CH или N;

где Q^3 представляет собой CH_2 или NH;

где R^2 представляет собой C1-C6 алкил, $-CR^{11a}R^{11b}Cy^1$ или Cy^1 ;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, C1-C5 алкила и C1-C4 гидроксиалкила;

или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат 3-членный циклоалкил;

где Cy^1 , если присутствует, выбран из 3-10-членного карбоцикла, 3-10-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 6-10-членного гетероарила и замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкила})$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино,

или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или более из:

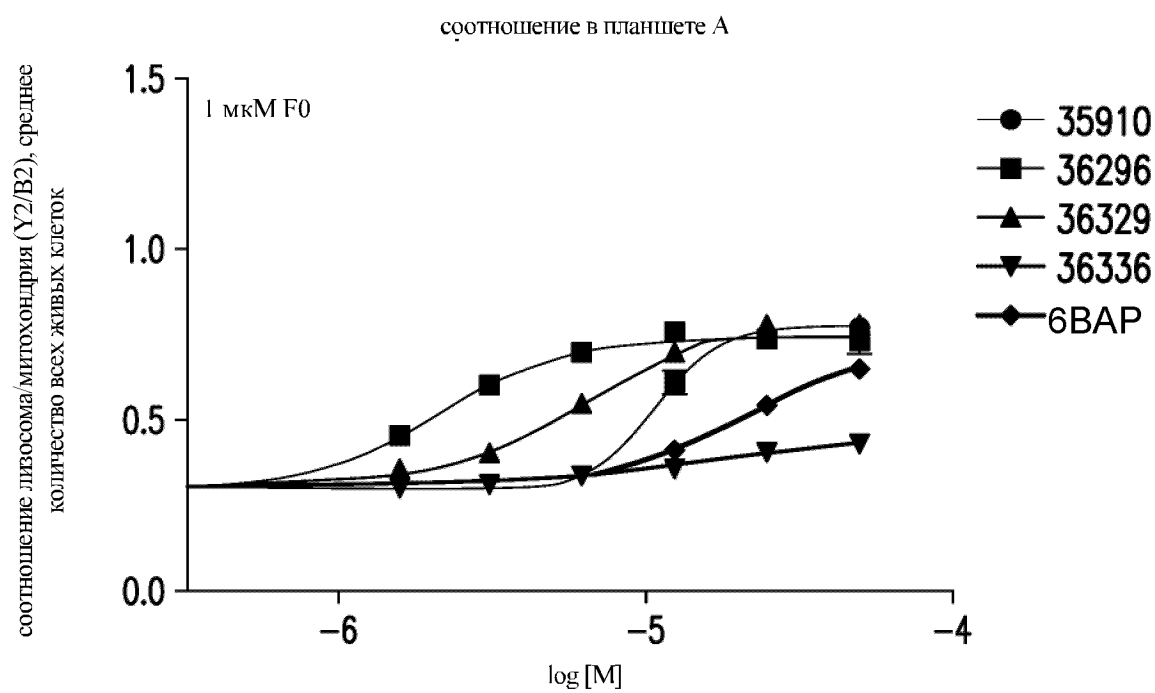
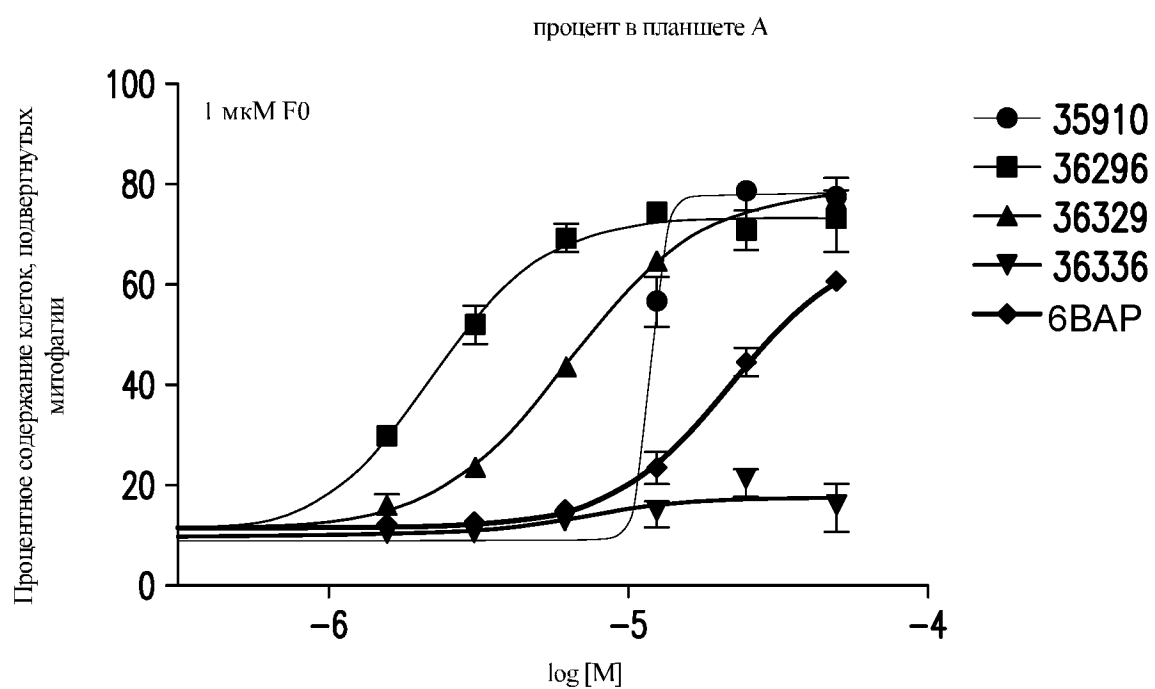
по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии;

инструкции по введению соединения в связи с нейродегенеративным заболеванием, митохондриальным заболеванием, фиброзом или кардиомиопатией и/или

инструкции по лечению расстройства.

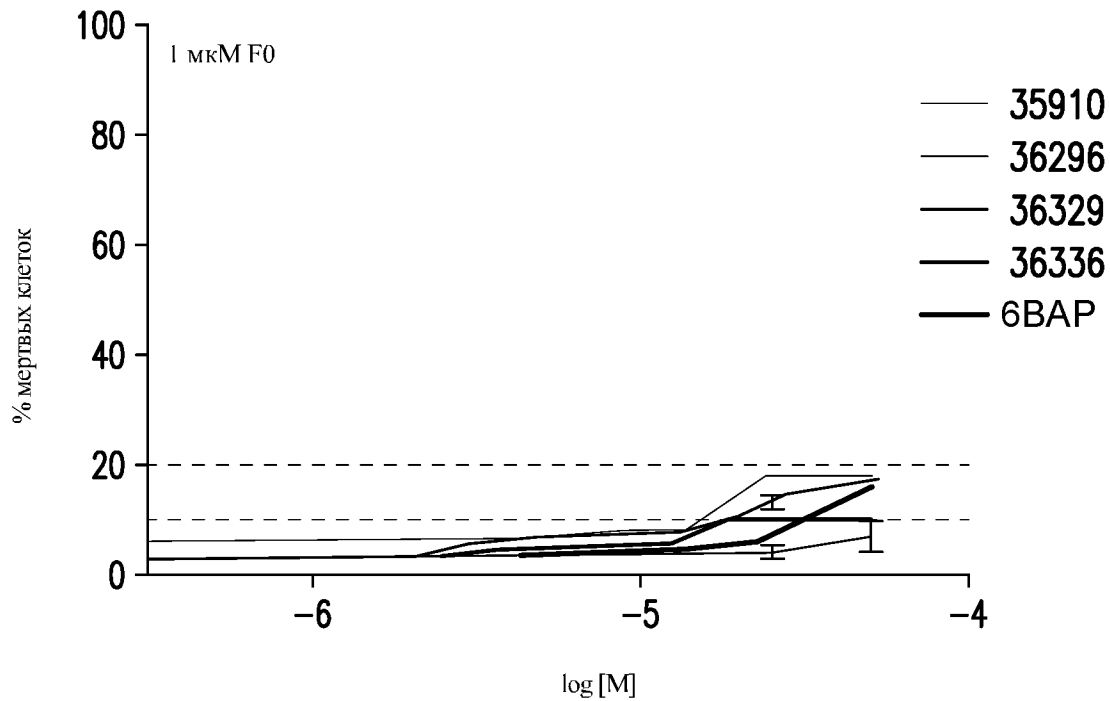
По доверенности

1/108

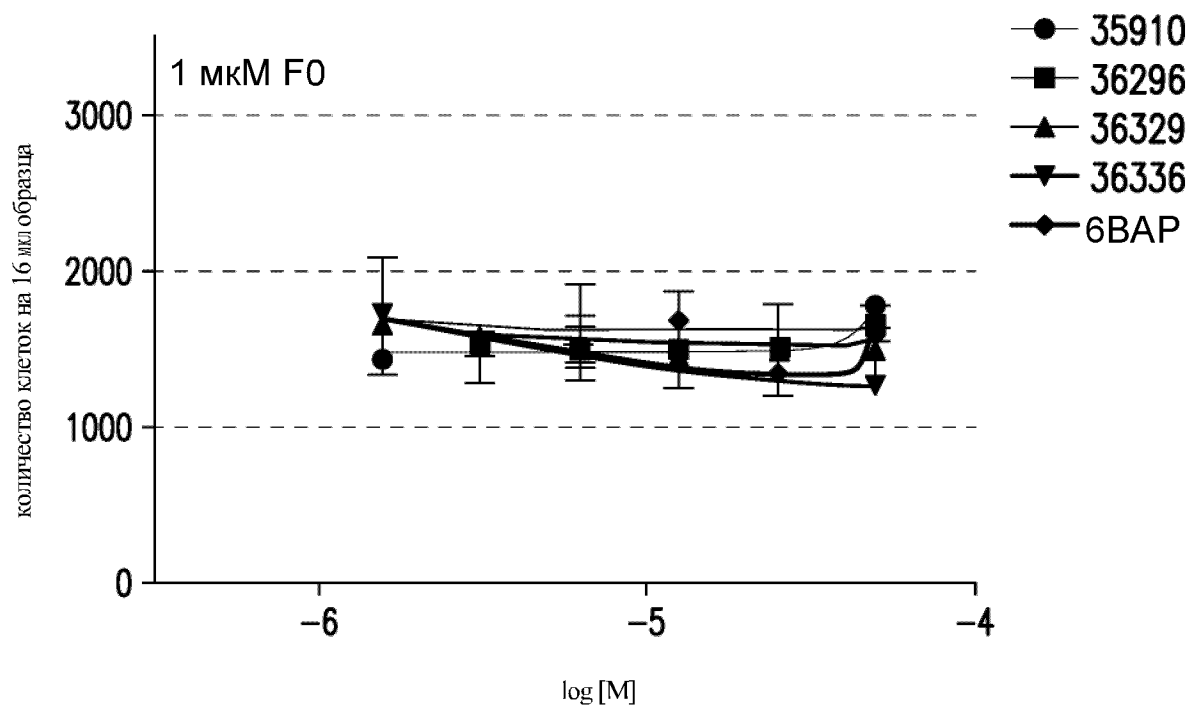


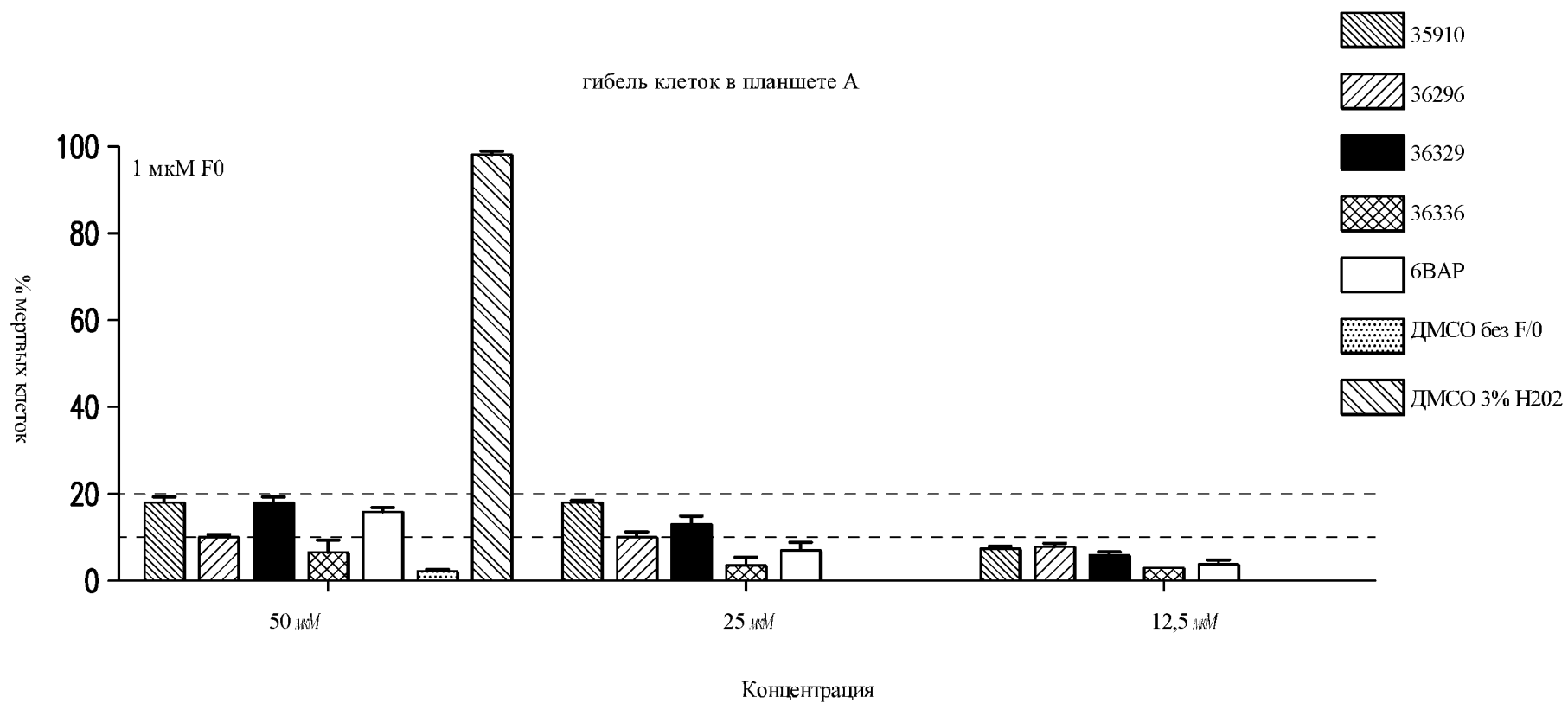
ФИГ. 1А

гибель клеток в планшете А

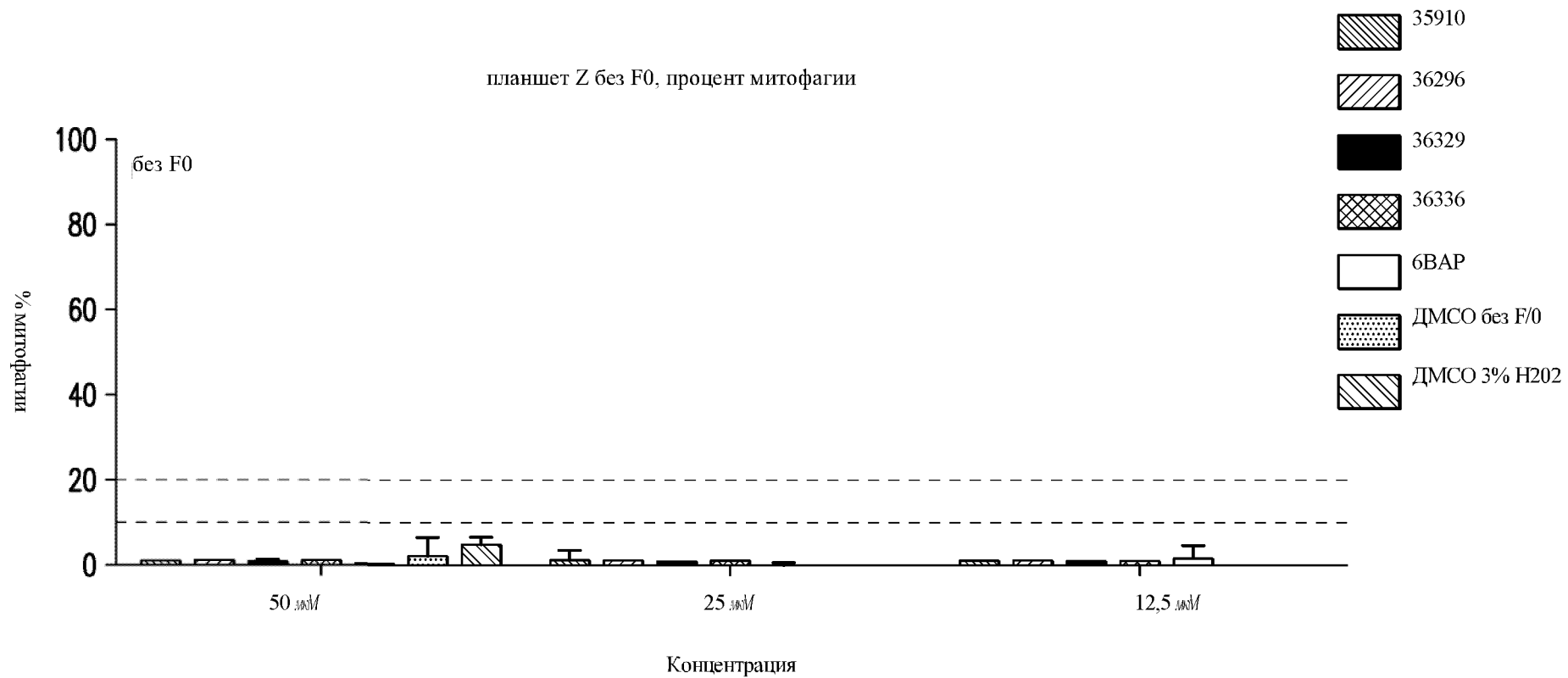


клетки в планшете А/16 мкл

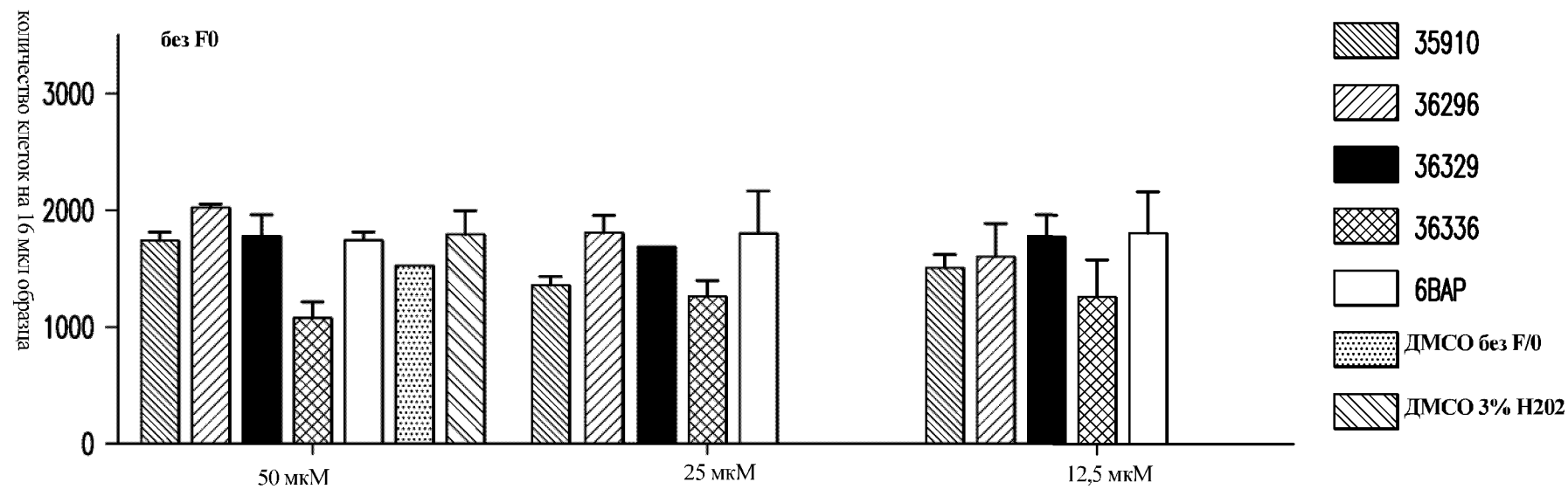
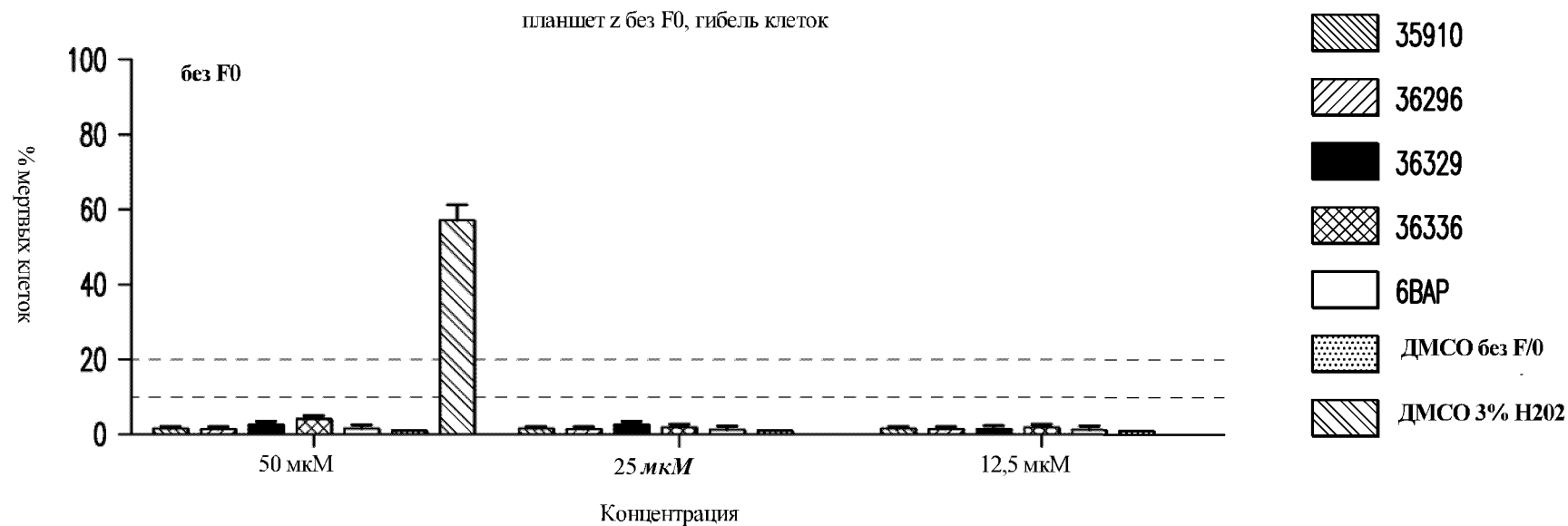




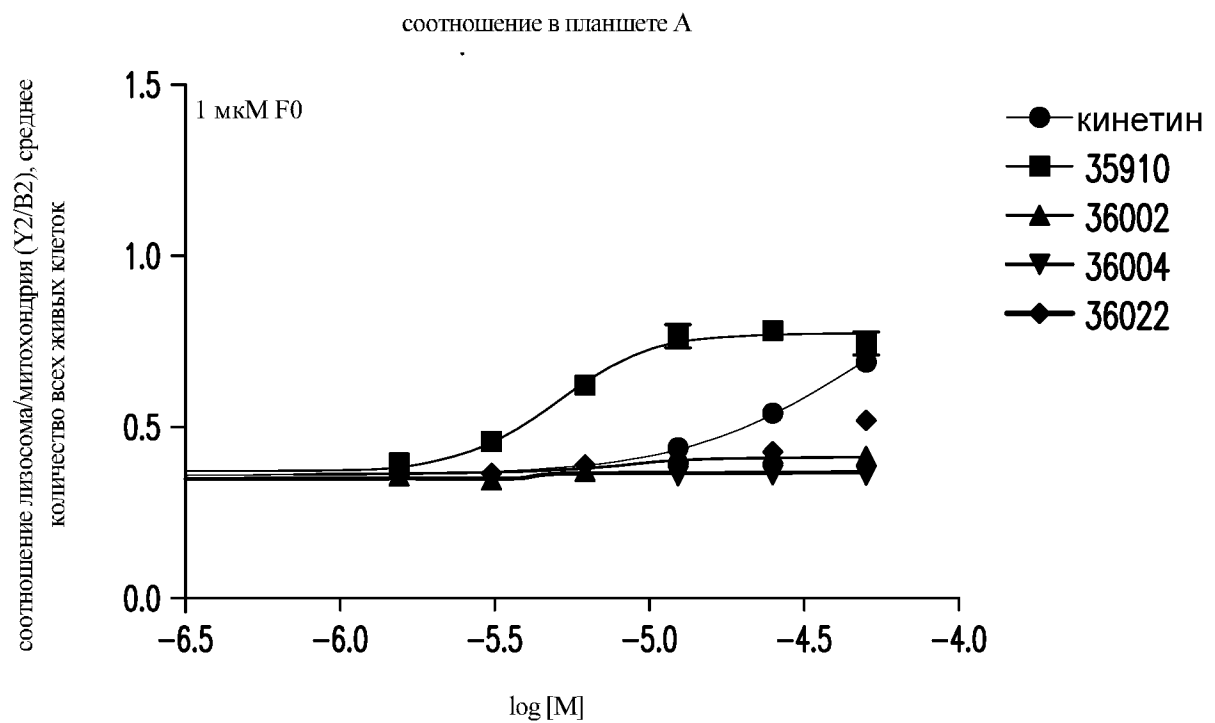
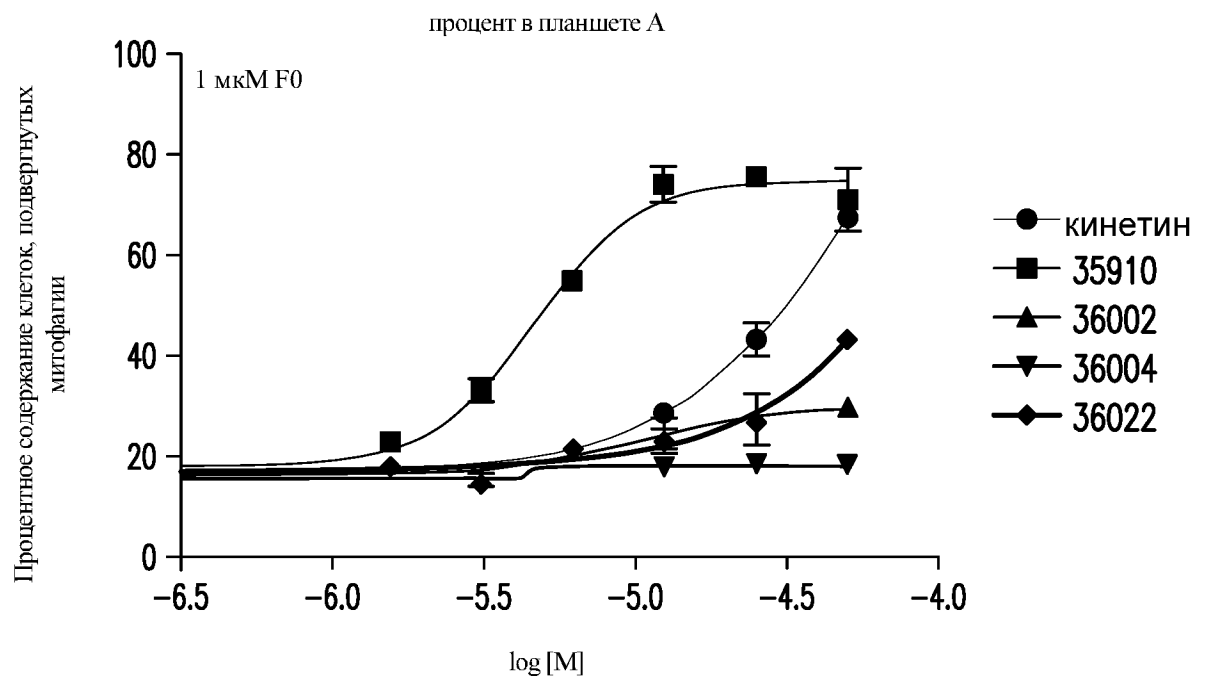
ФИГ. 1С



ФИГ. 1D



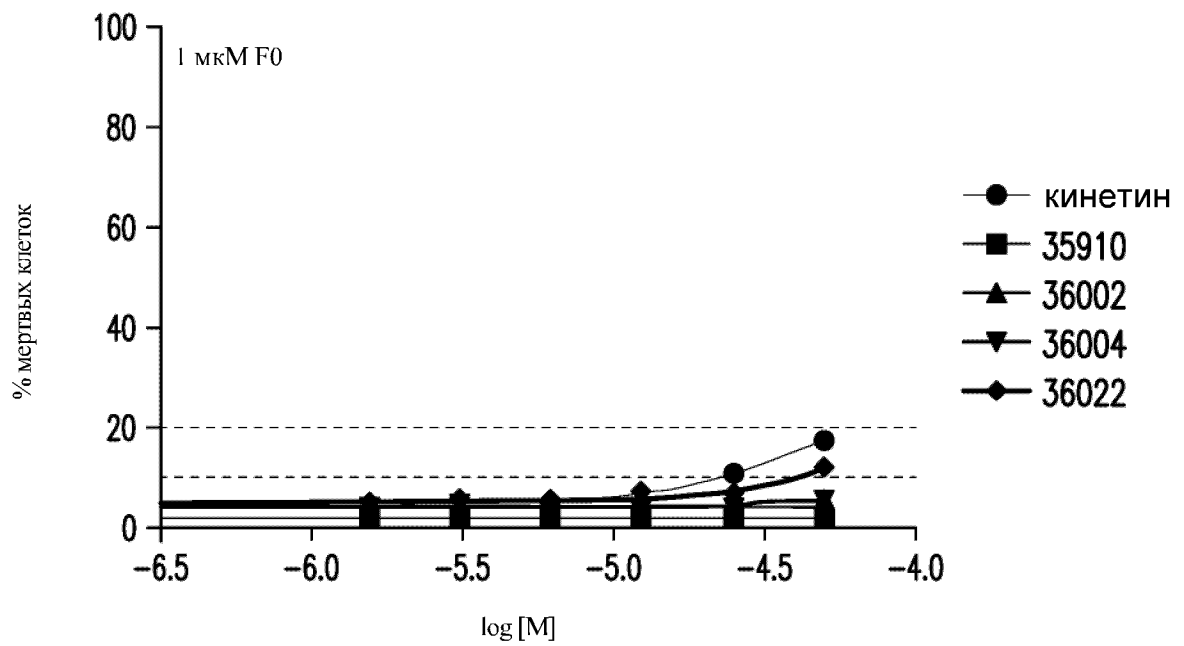
ФИГ. 1Е



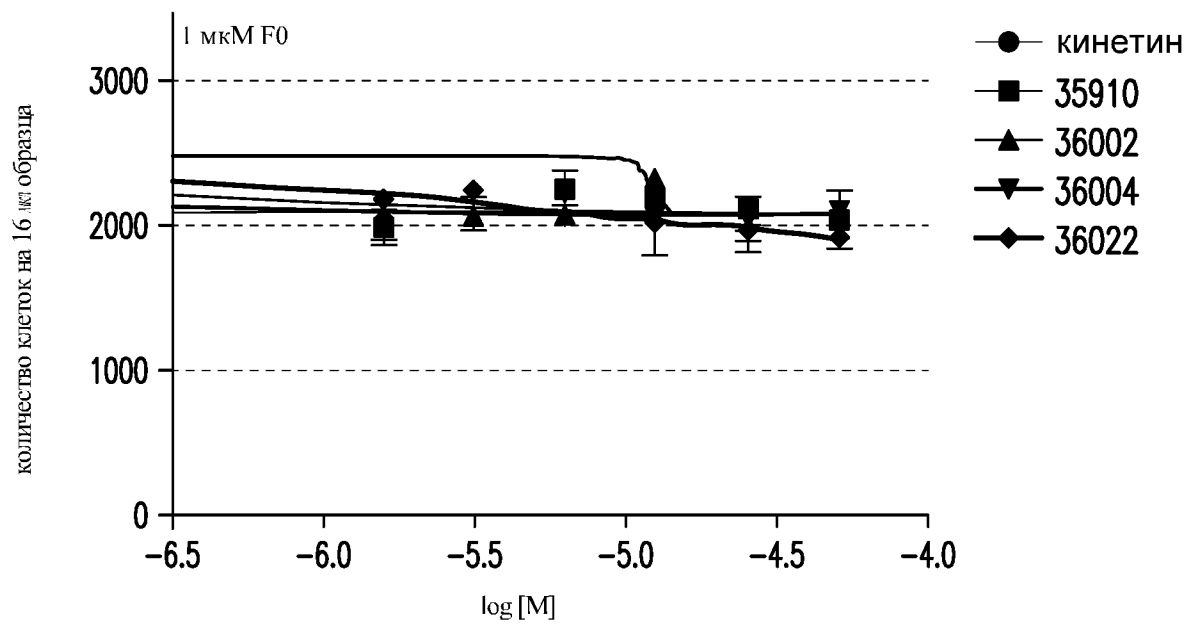
ФИГ. 2А

7/108

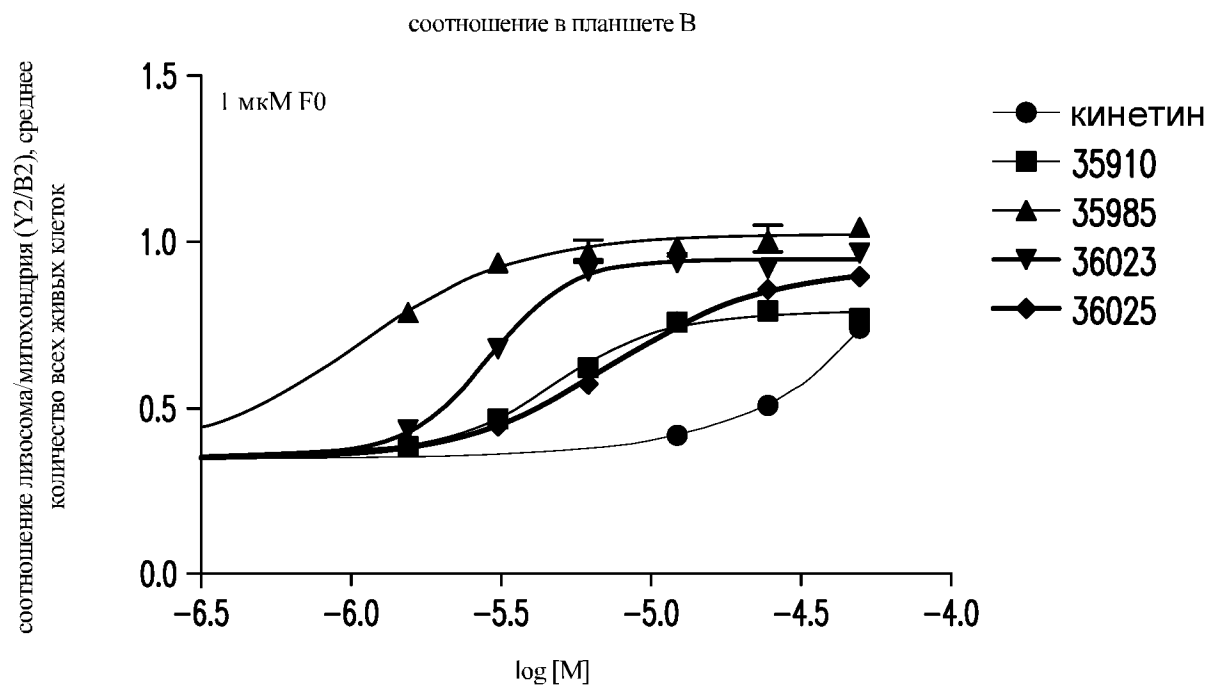
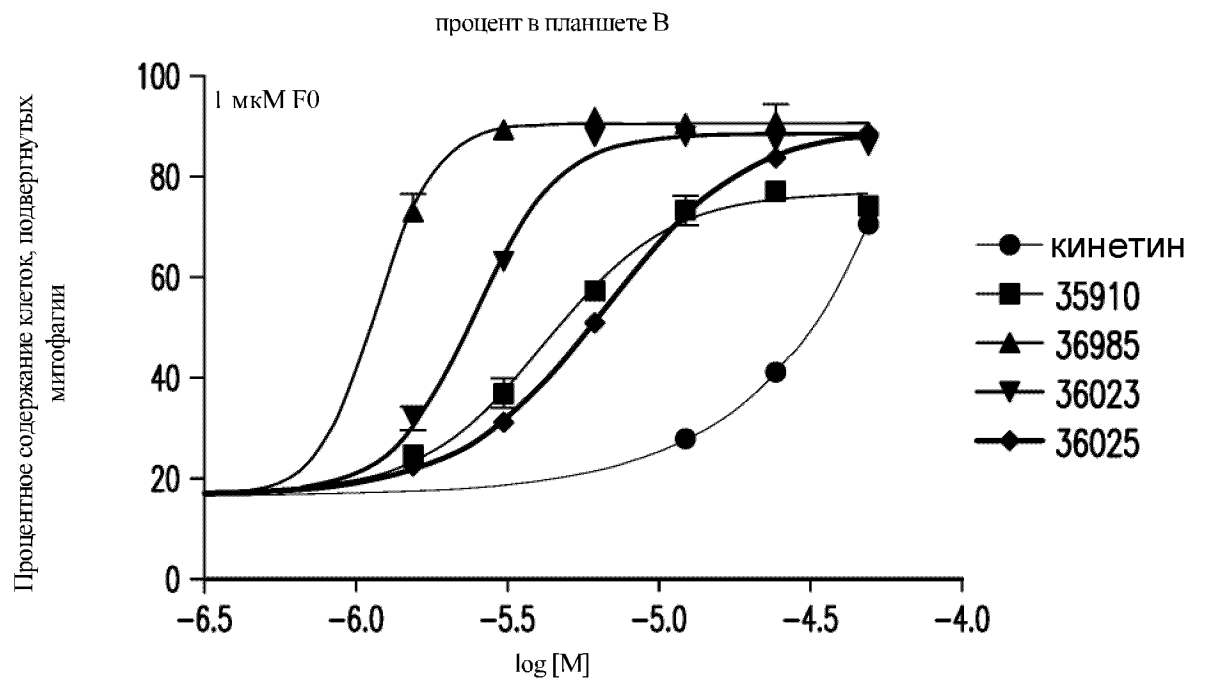
гибель клеток в планшете А

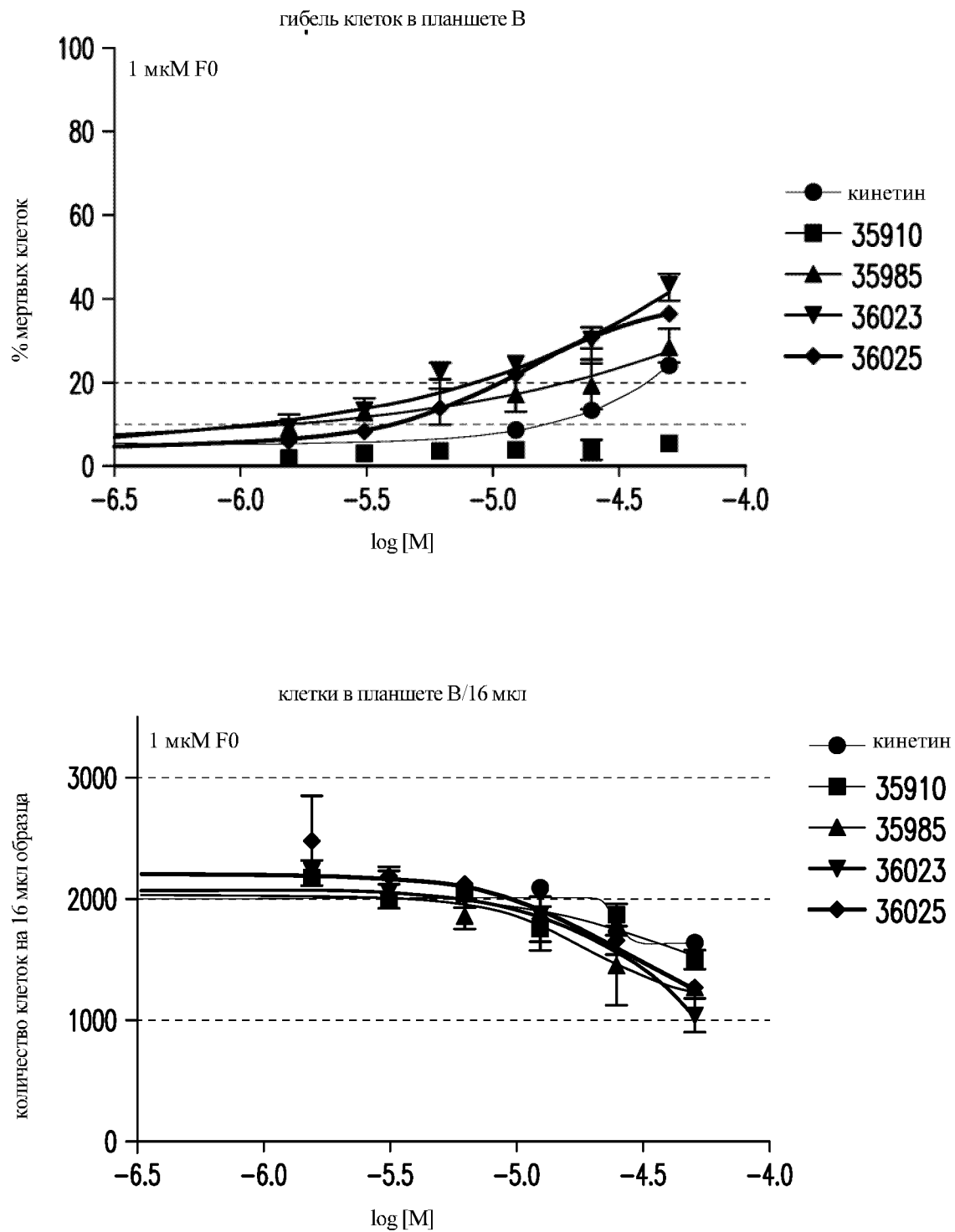


клетки в планшете А/16 мкл

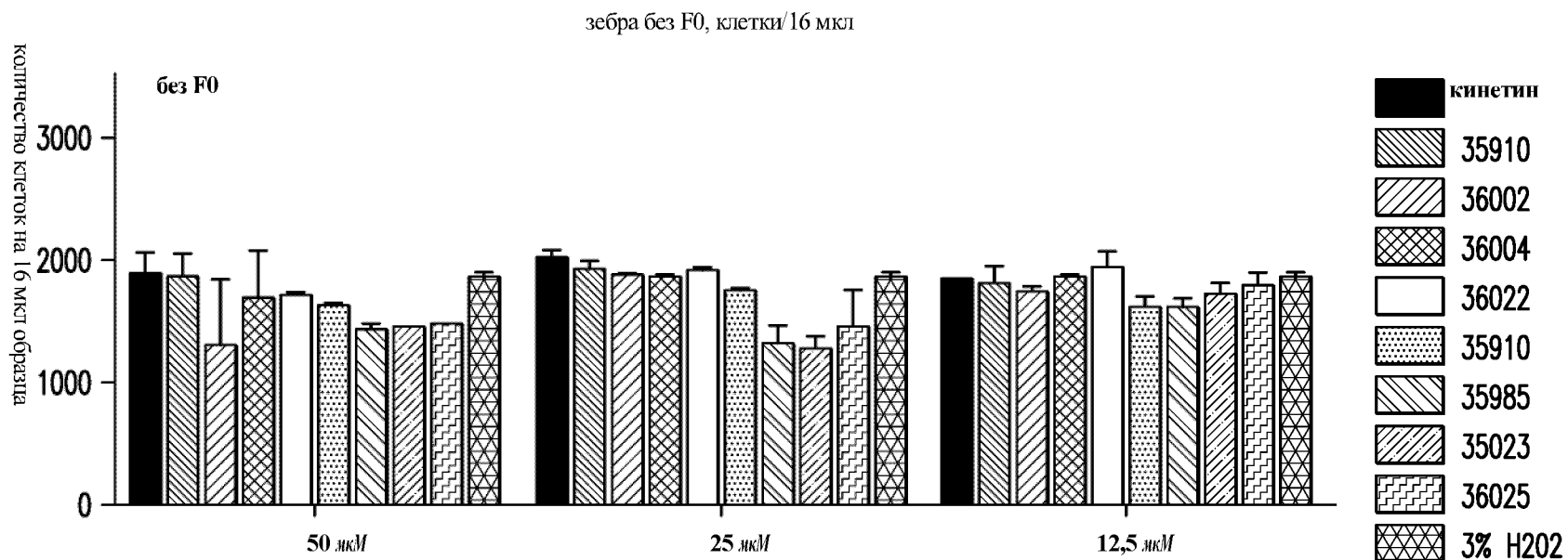
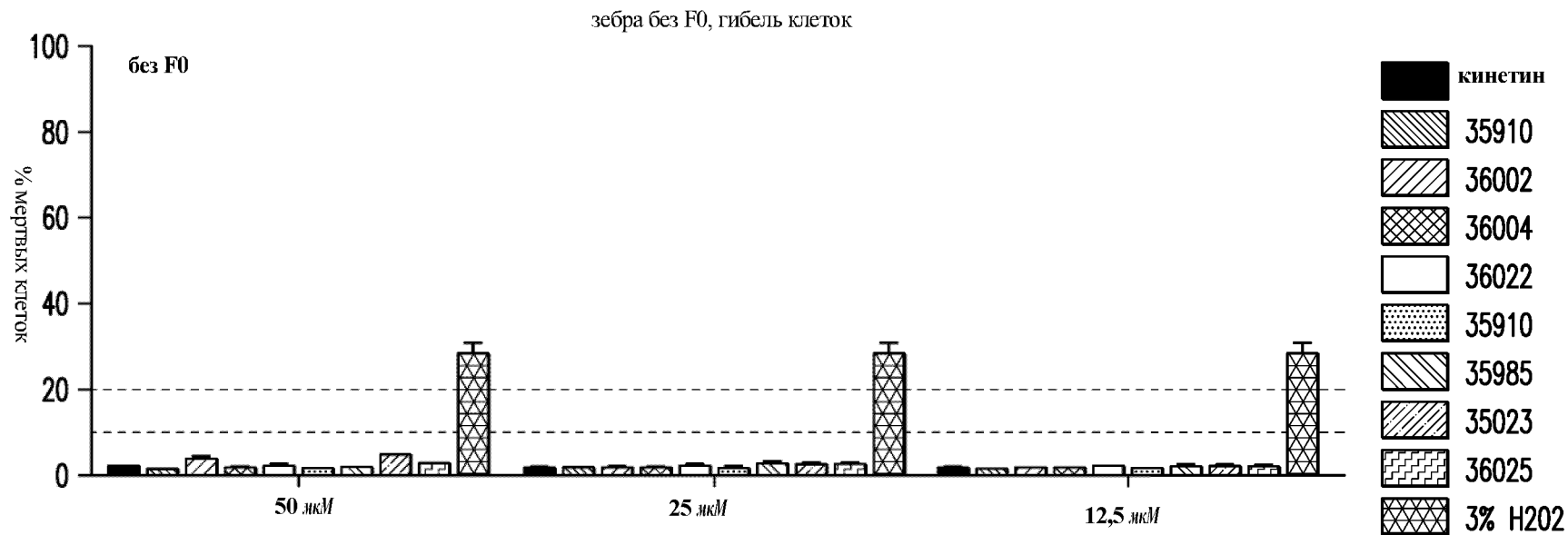


ФИГ. 2В



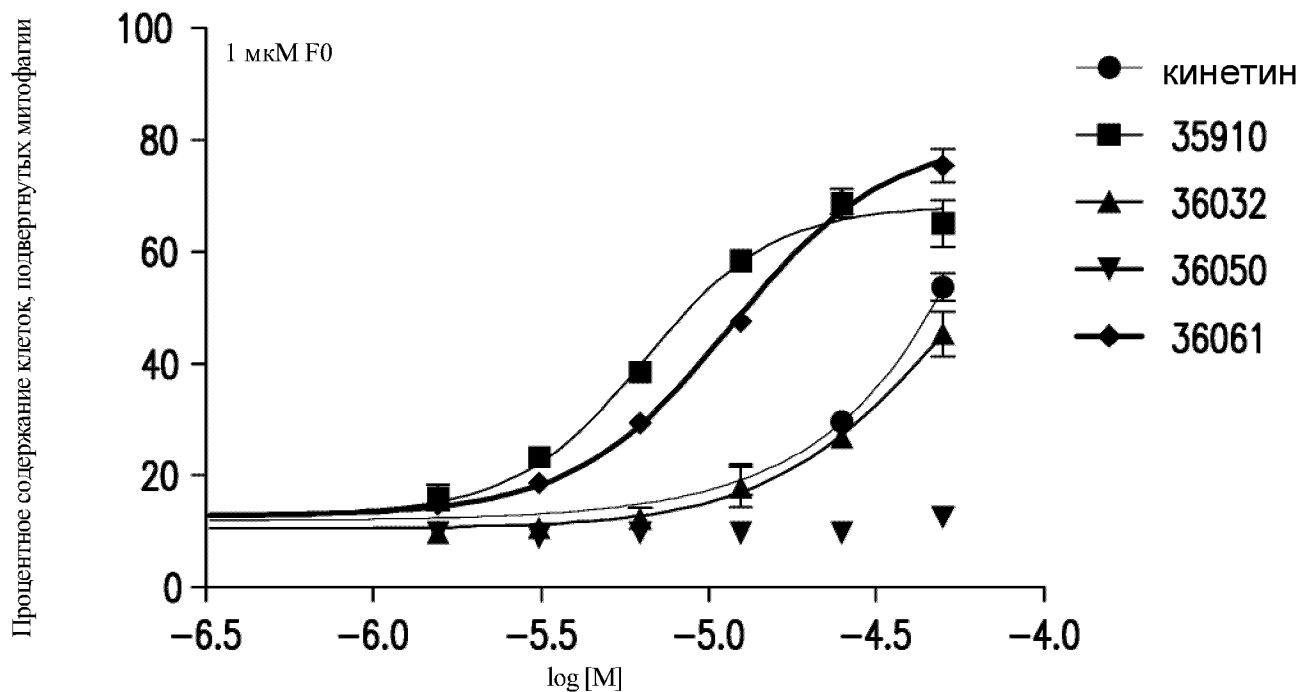


ФИГ. 2D

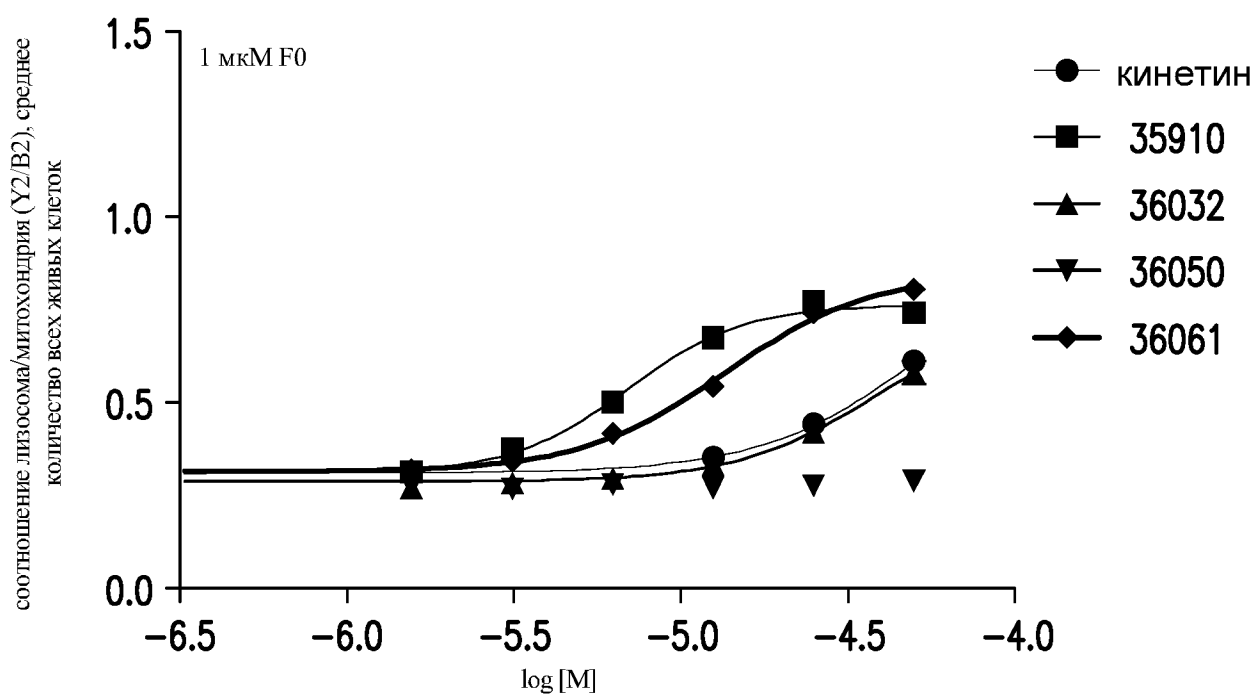


ФИГ. 2Е

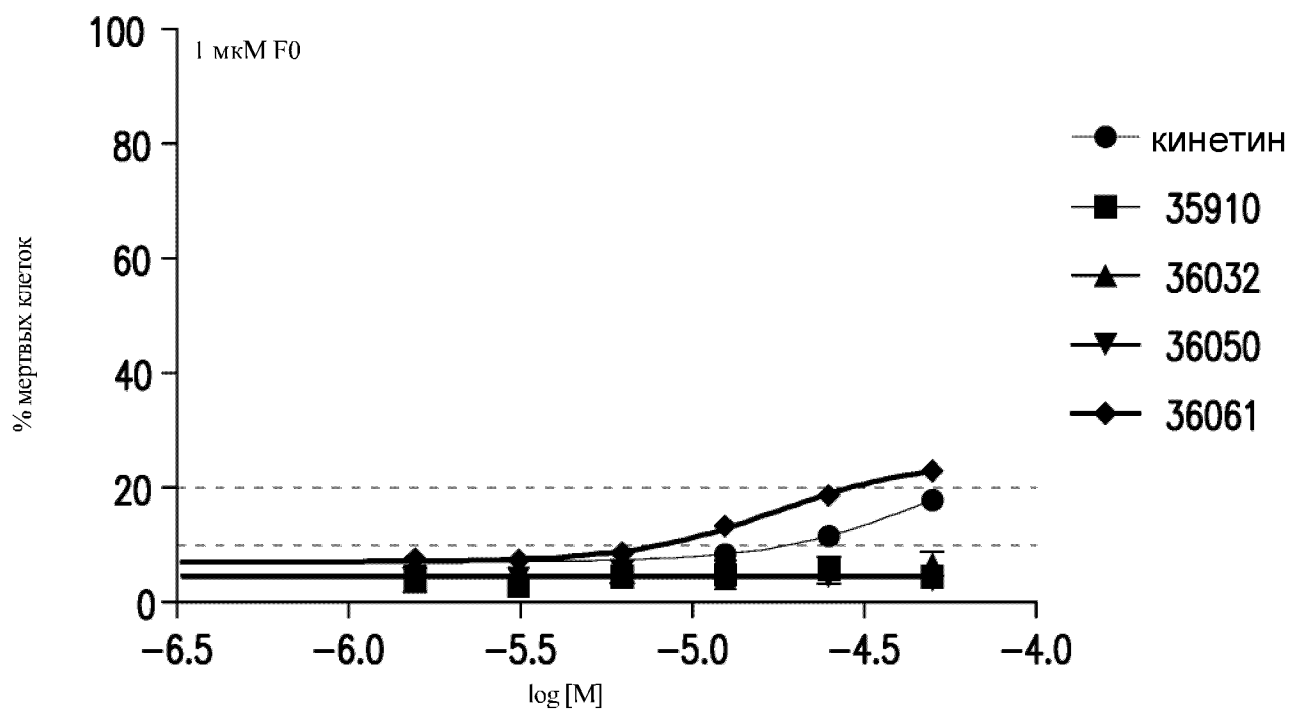
процент в планшете А



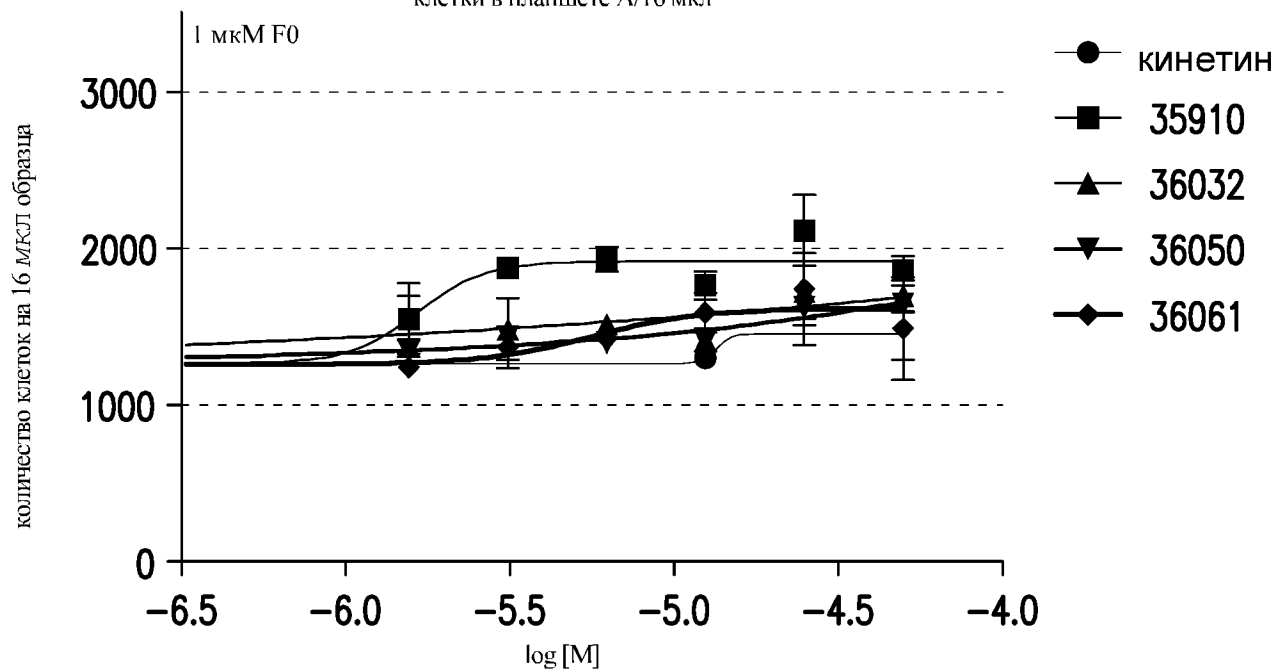
соотношение в планшете А

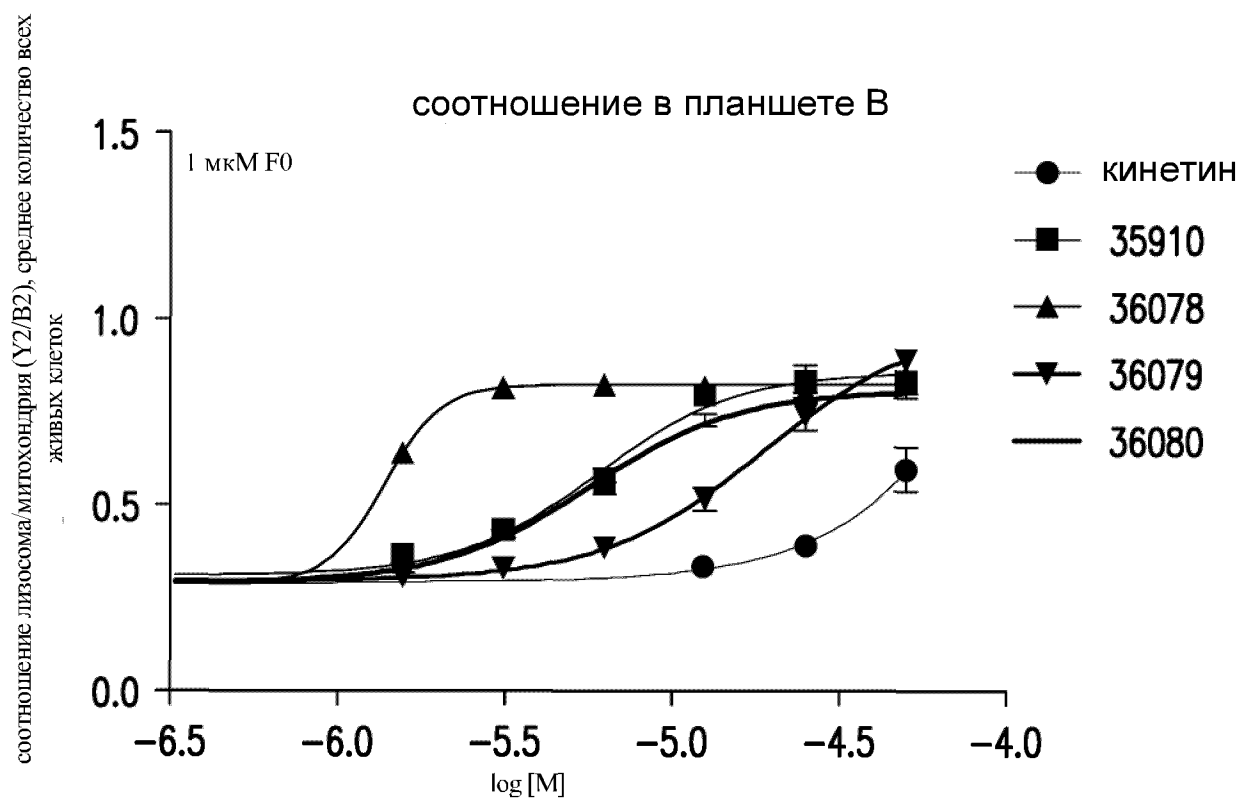
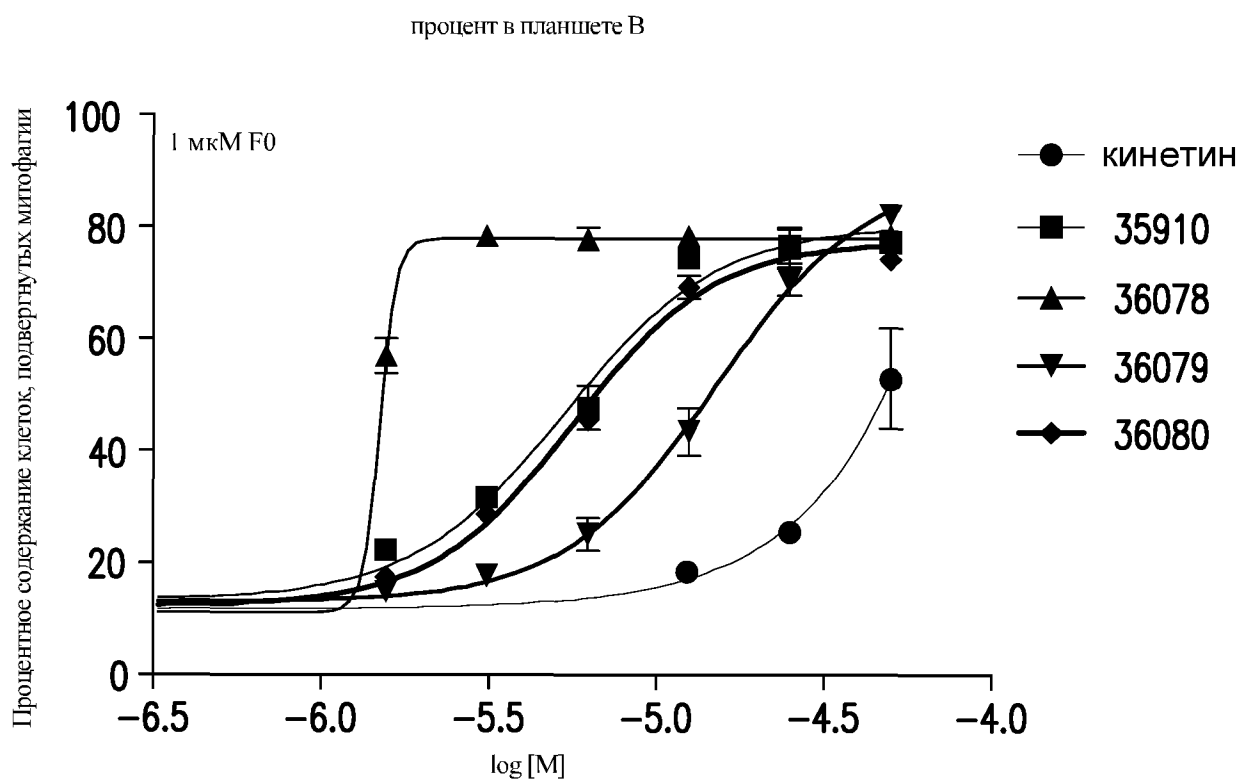


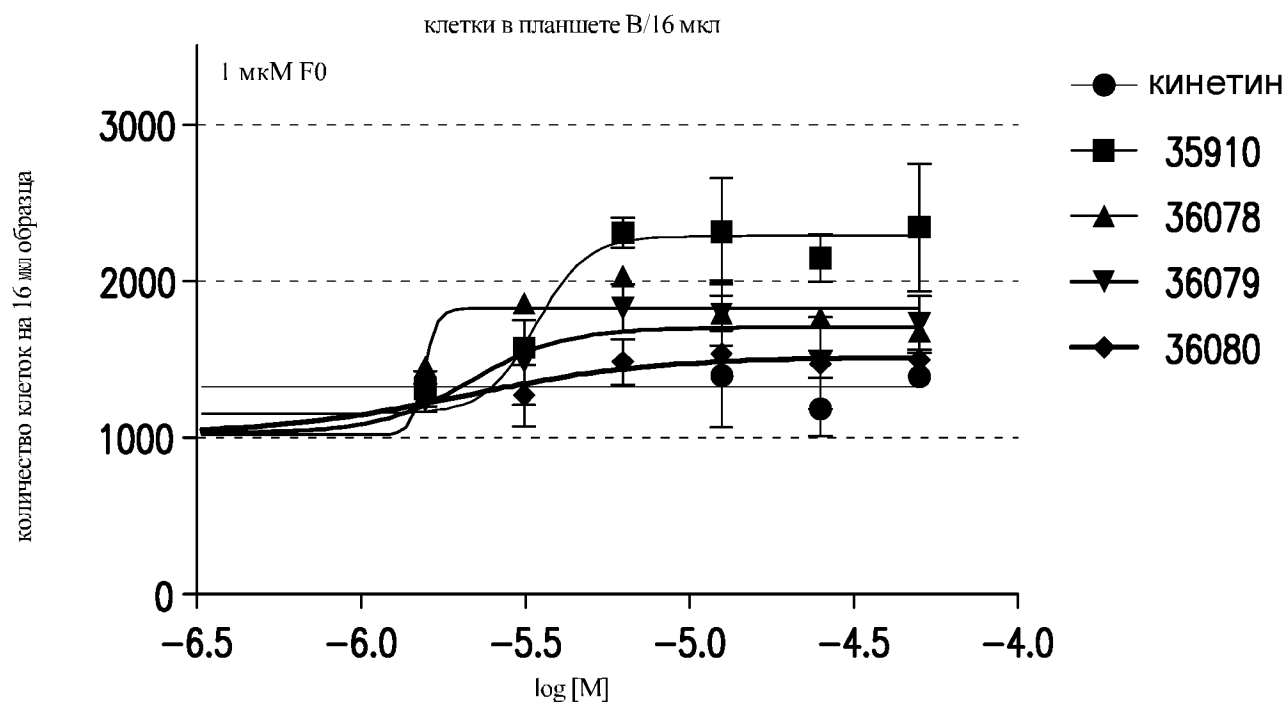
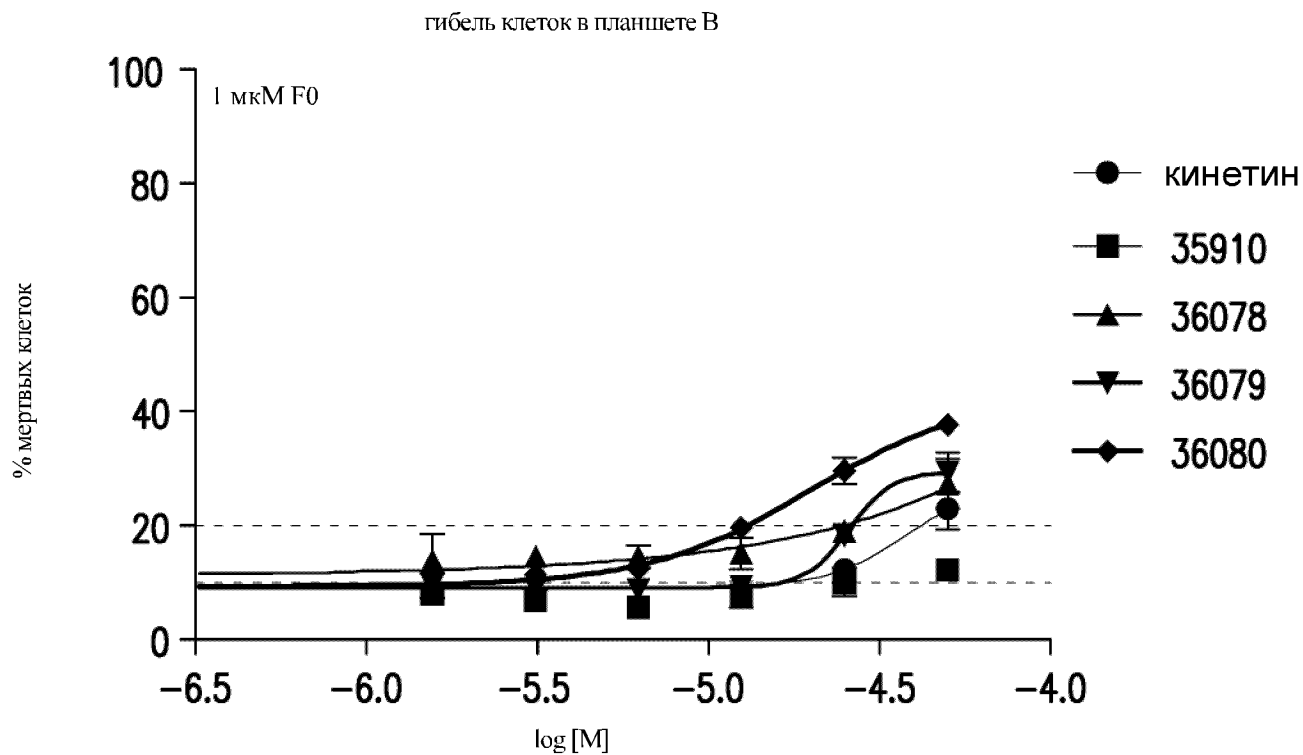
гибель клеток в планшете А

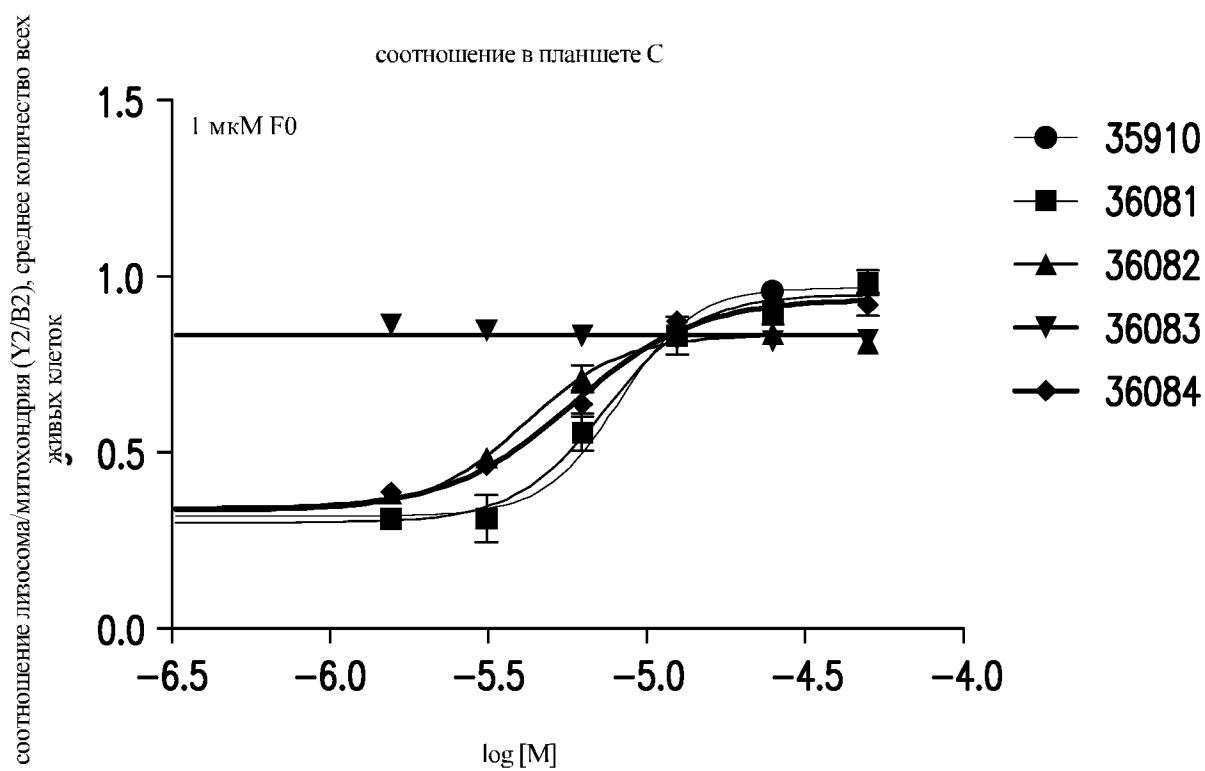
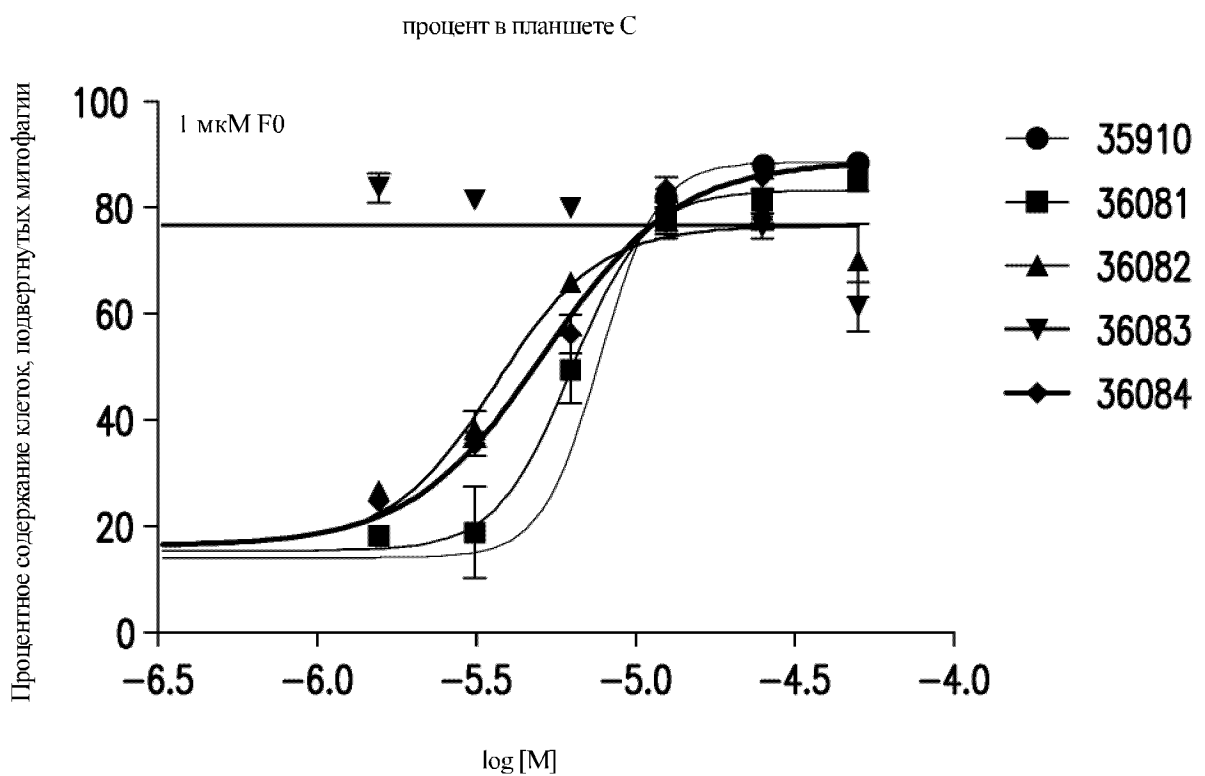


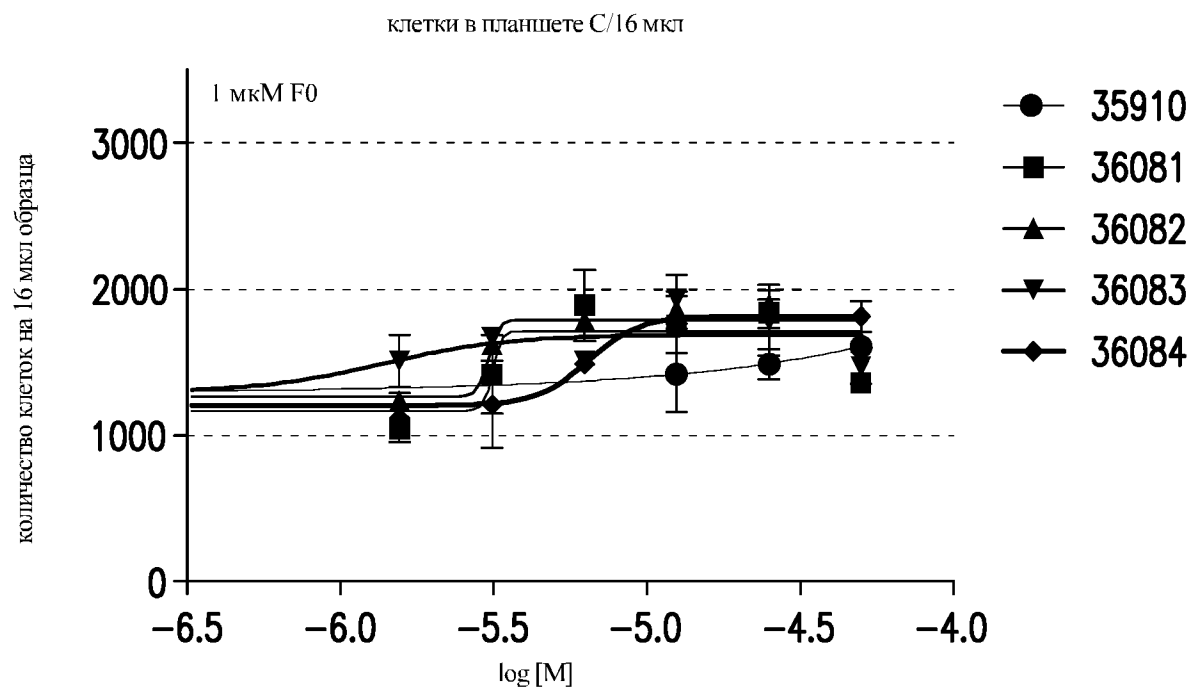
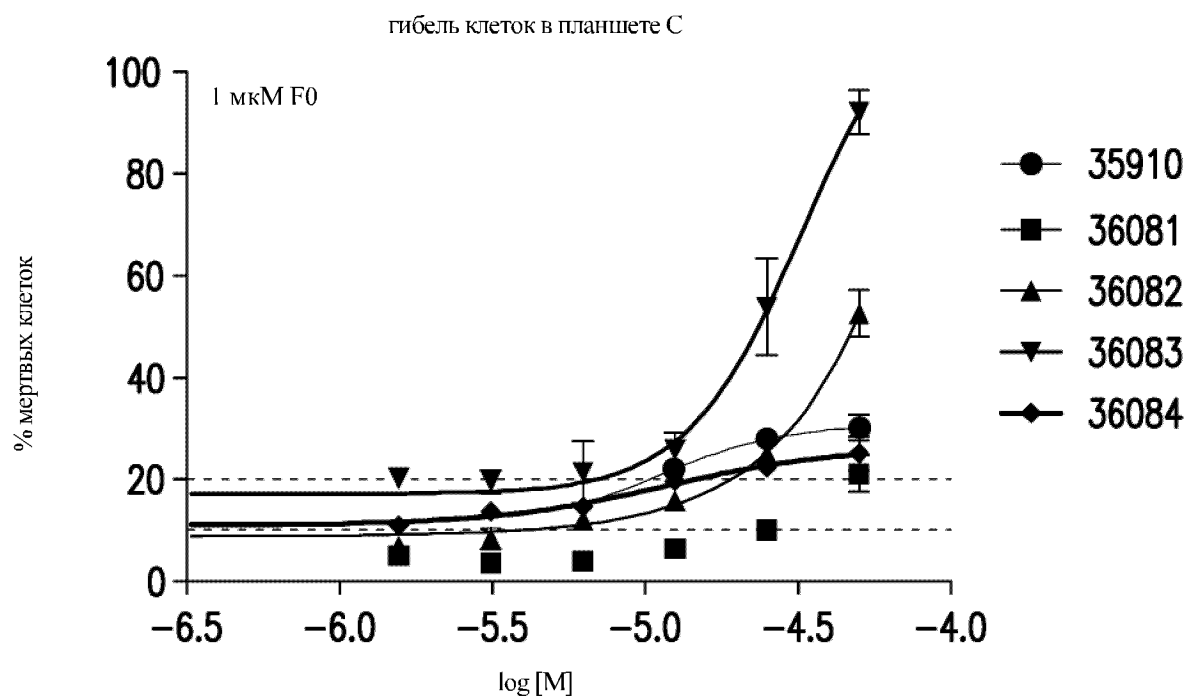
клетки в планшете А/16 мкл

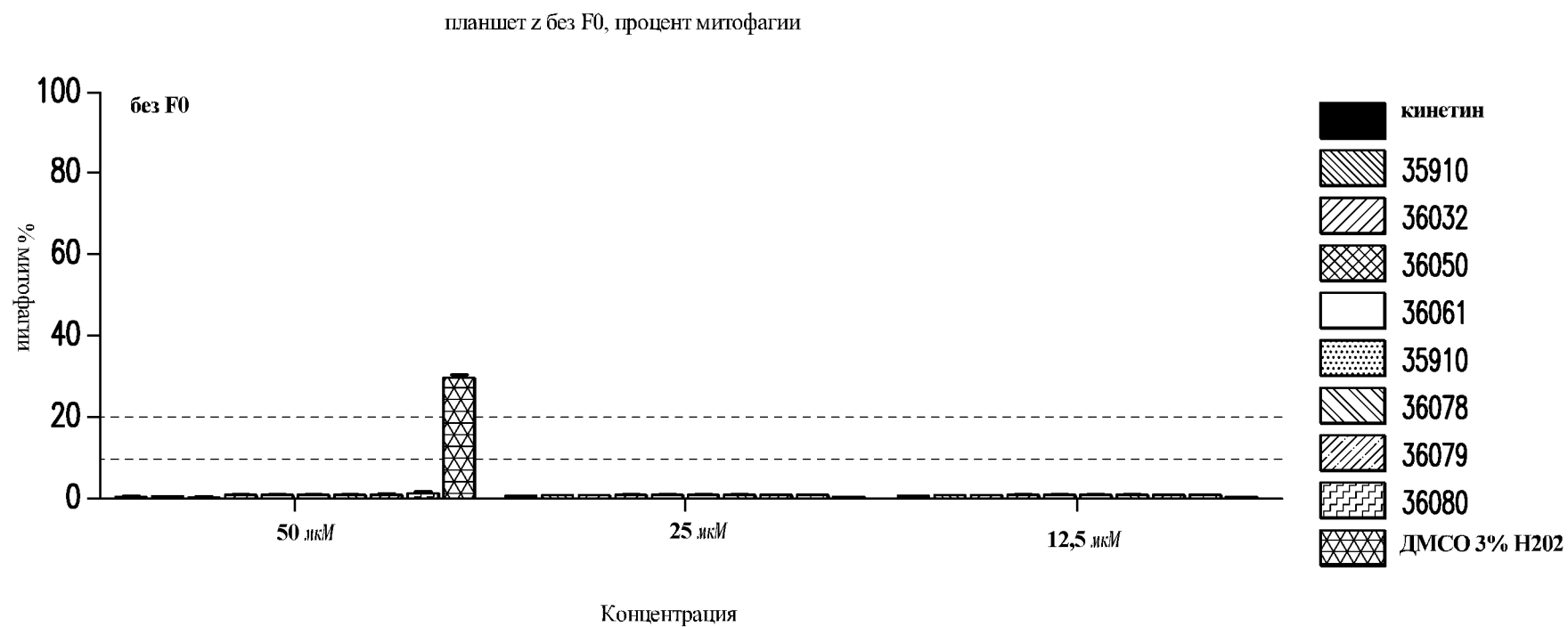




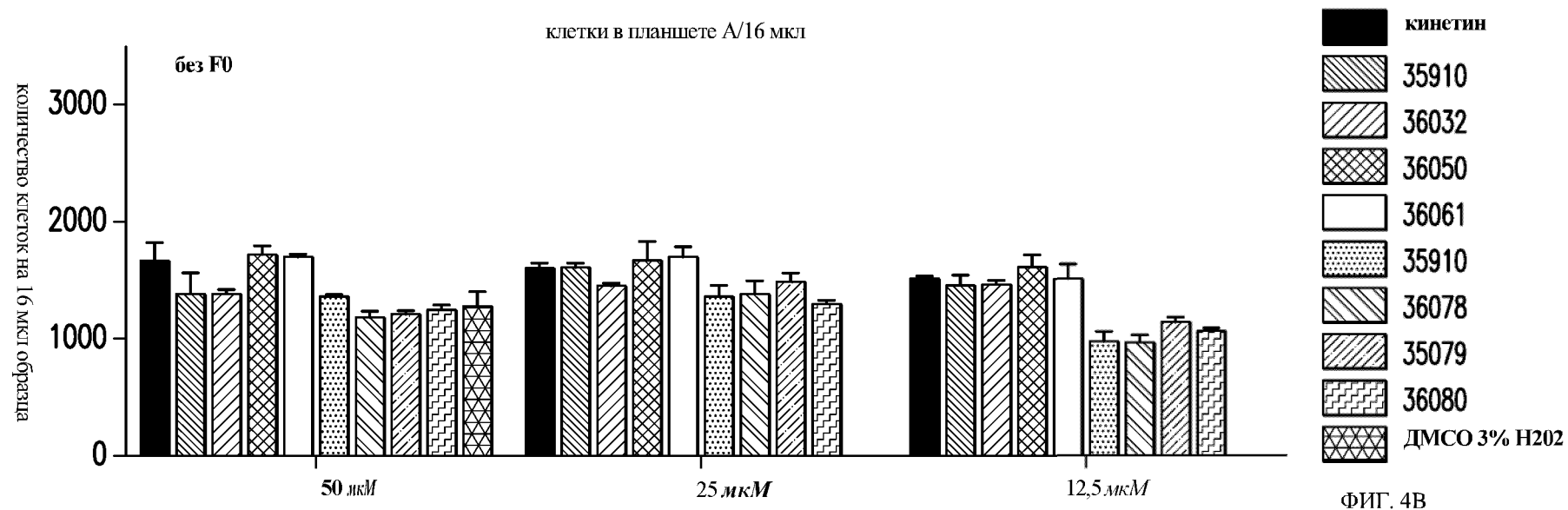
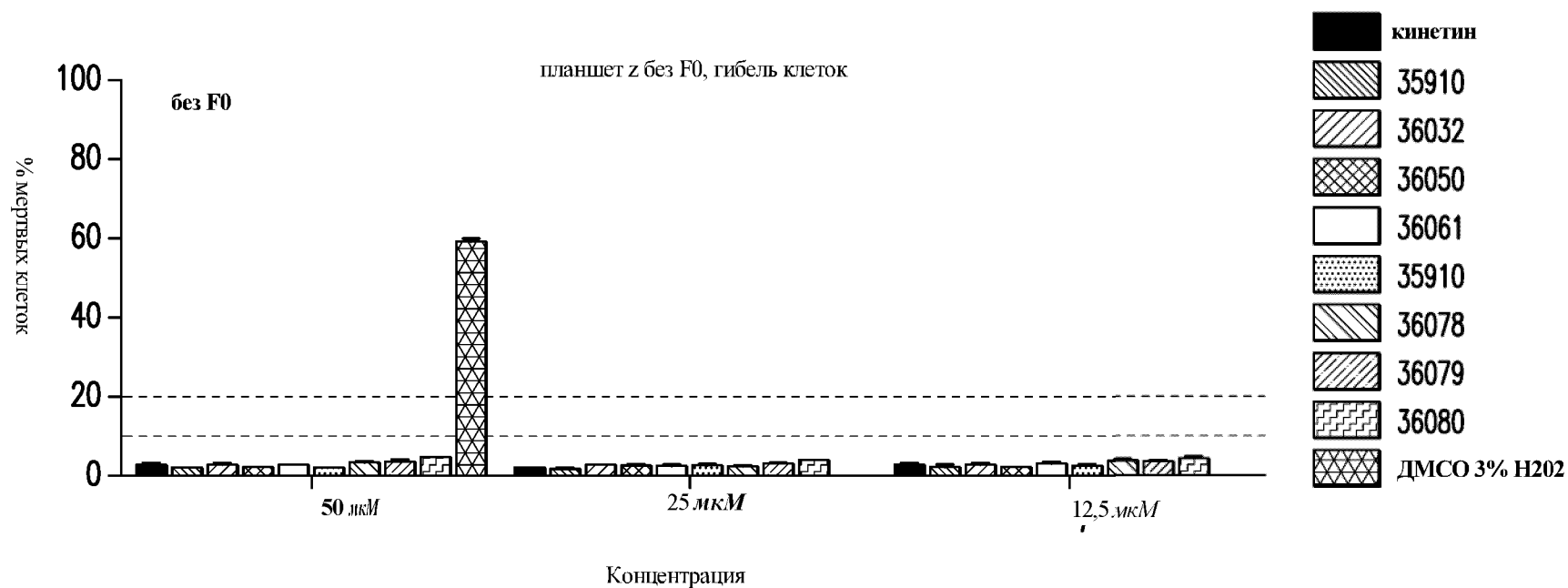




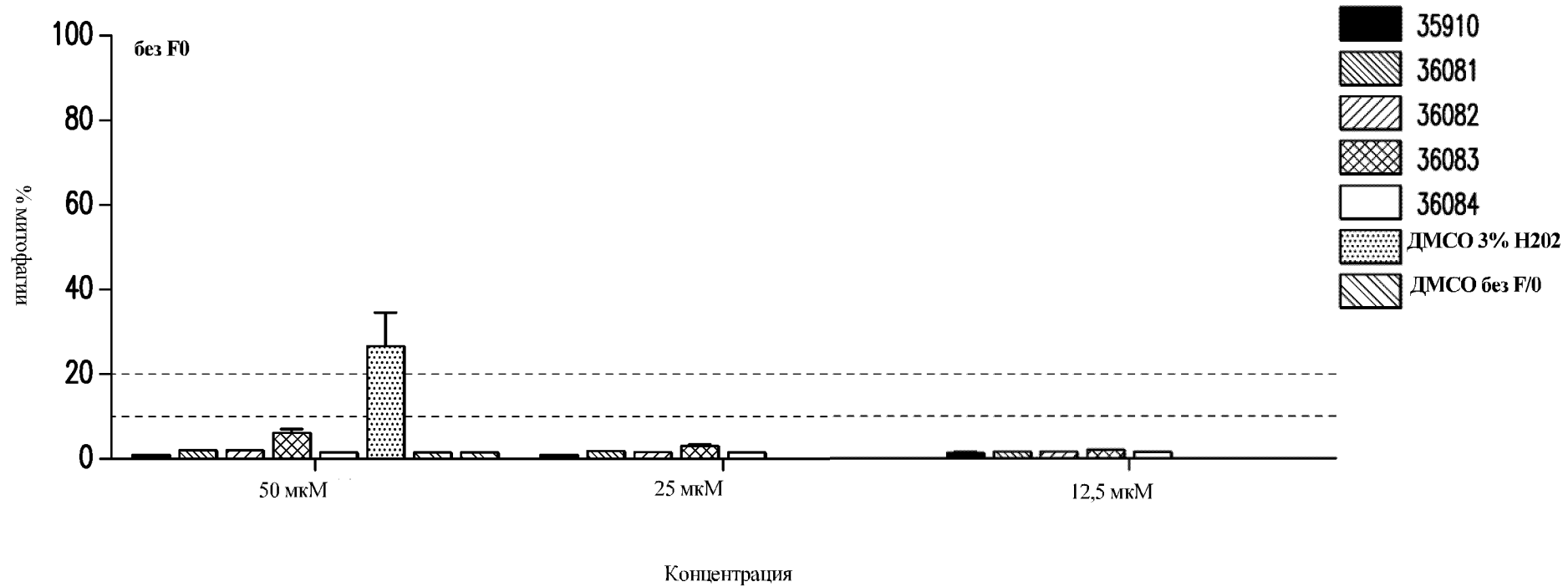




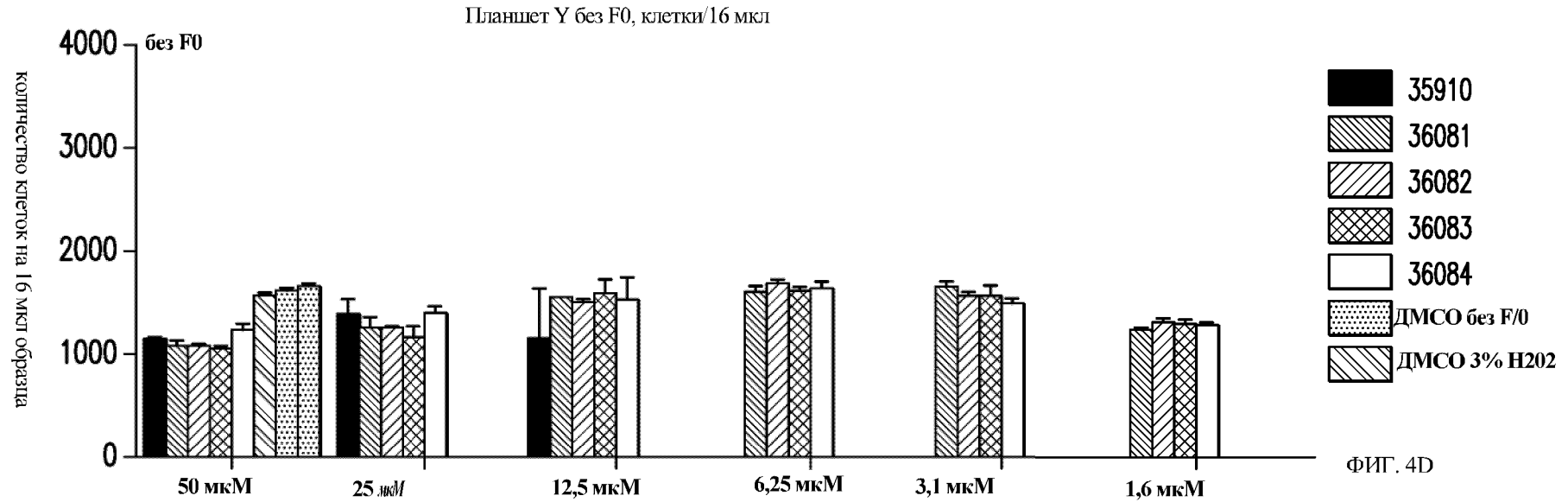
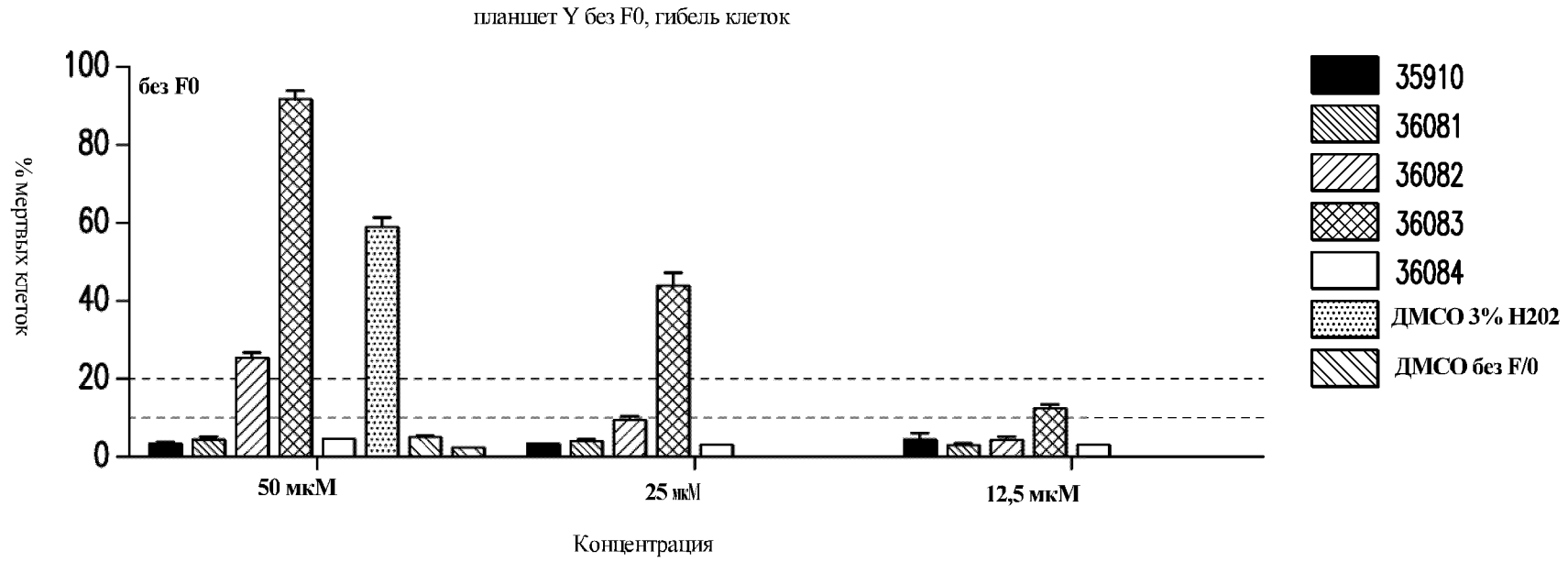
ФИГ. 4А



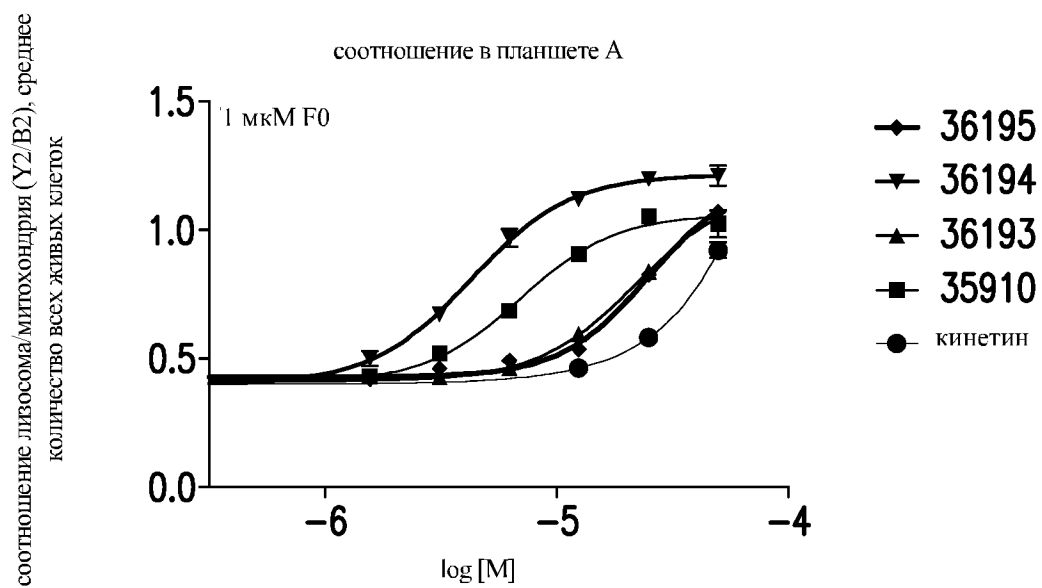
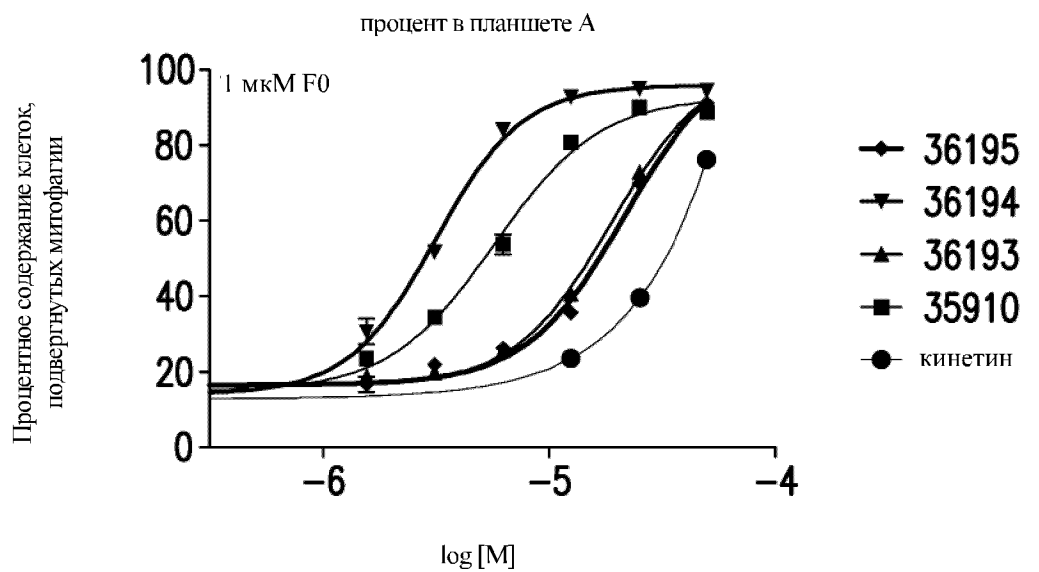
планшет Y без F0, процент митофагии



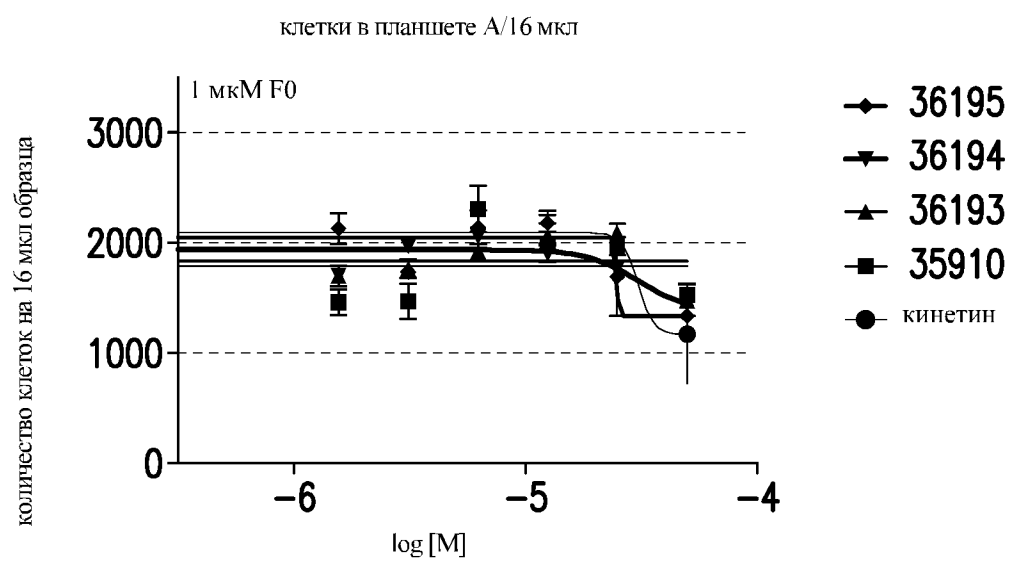
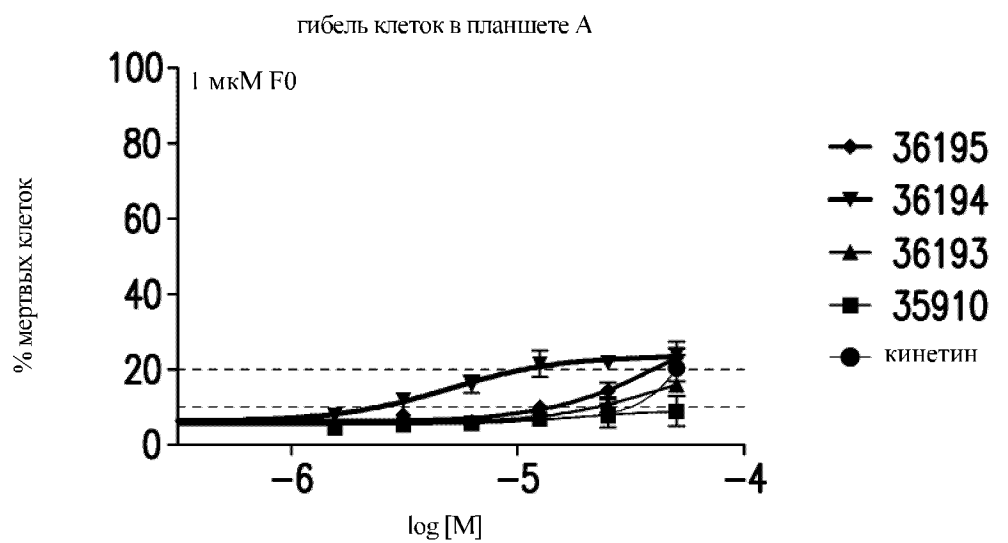
ФИГ. 4С



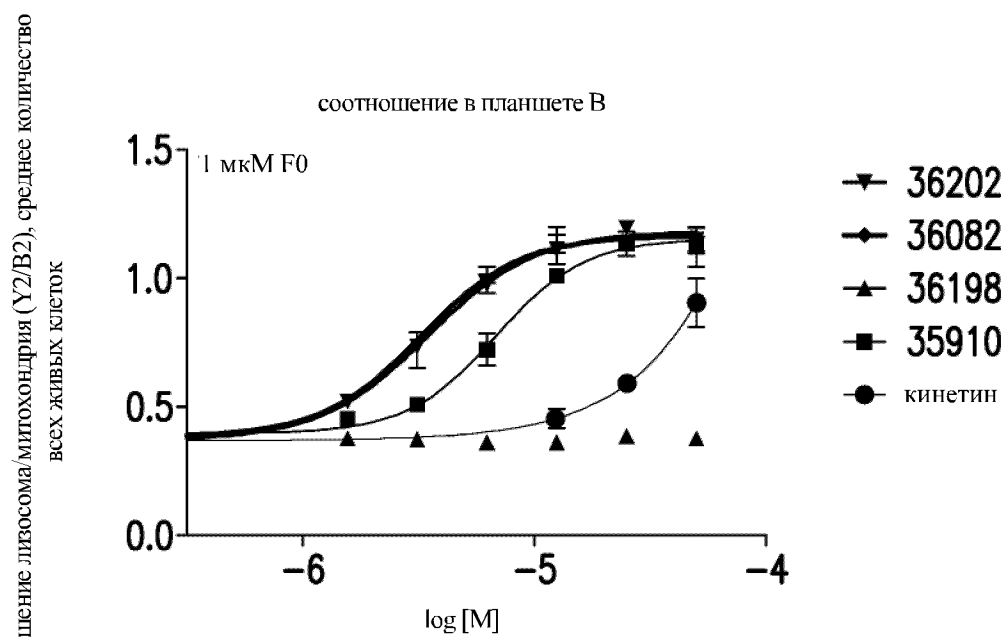
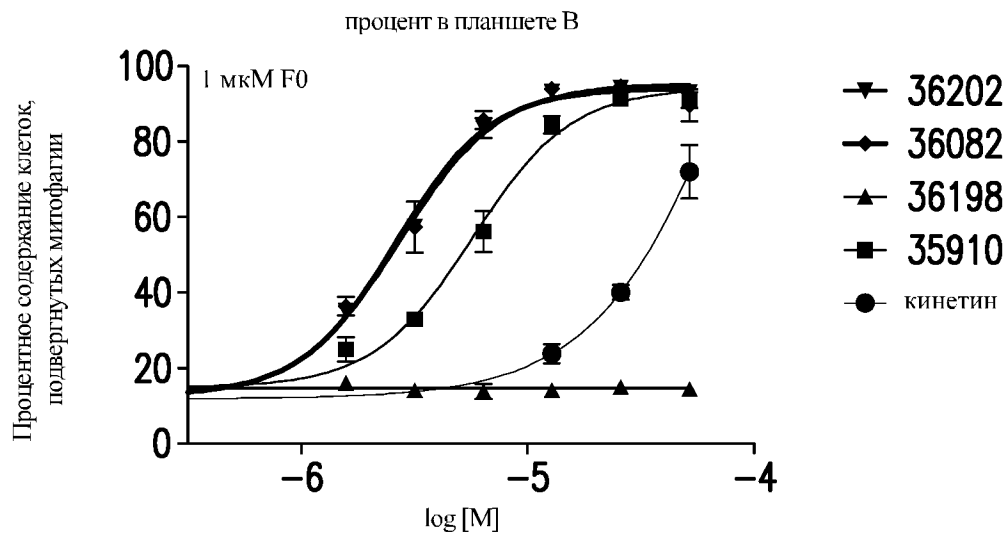
ФИГ. 4D



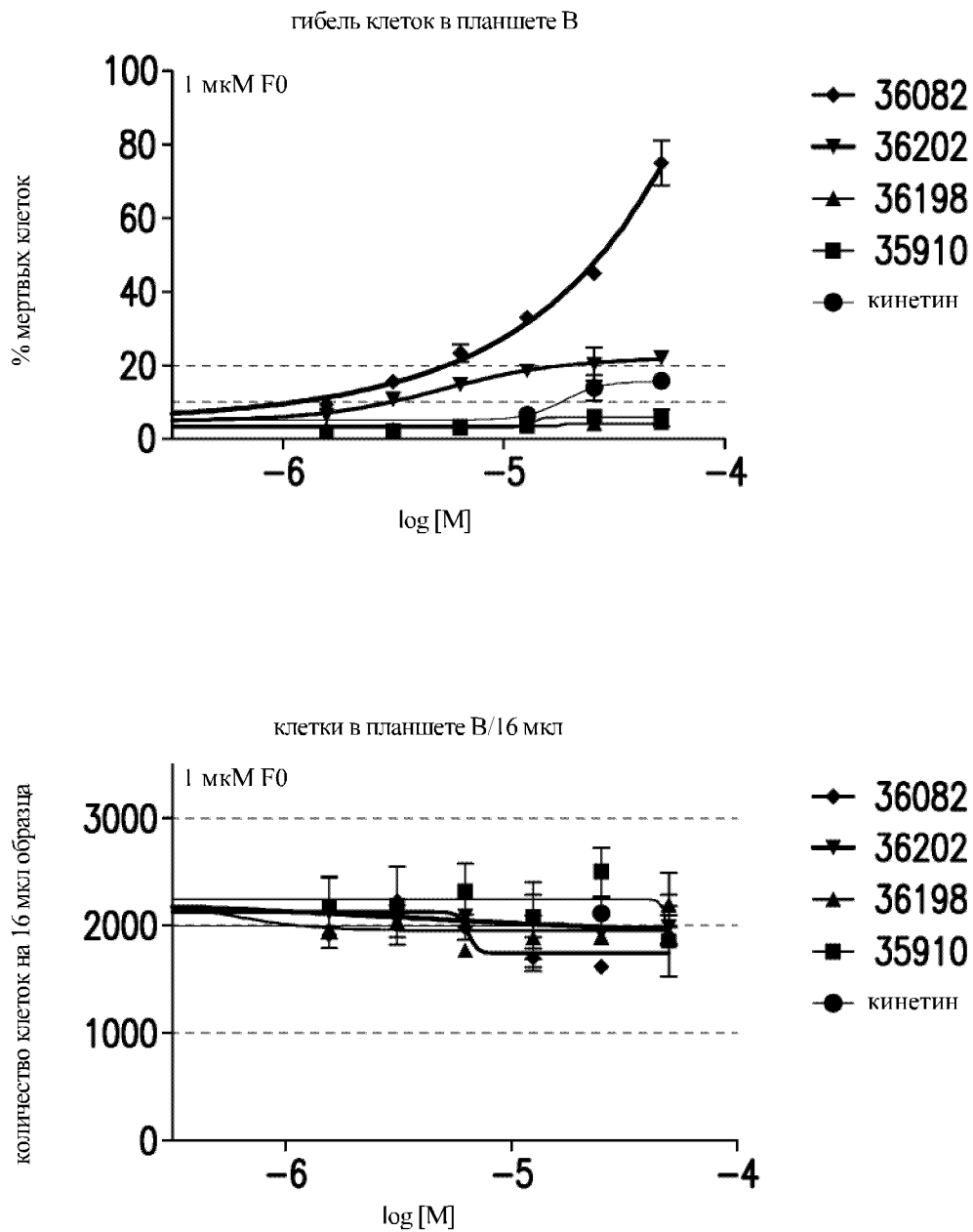
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

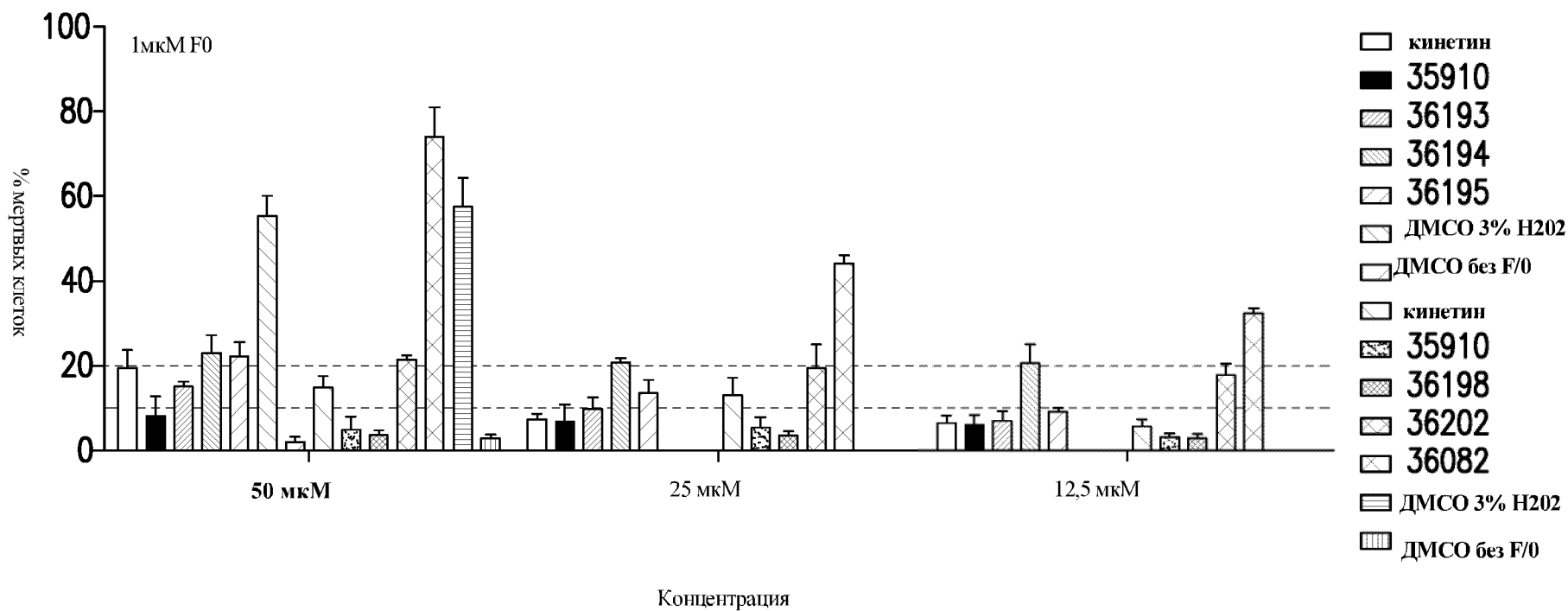


ФИГ. 5С



ФИГ. 5D

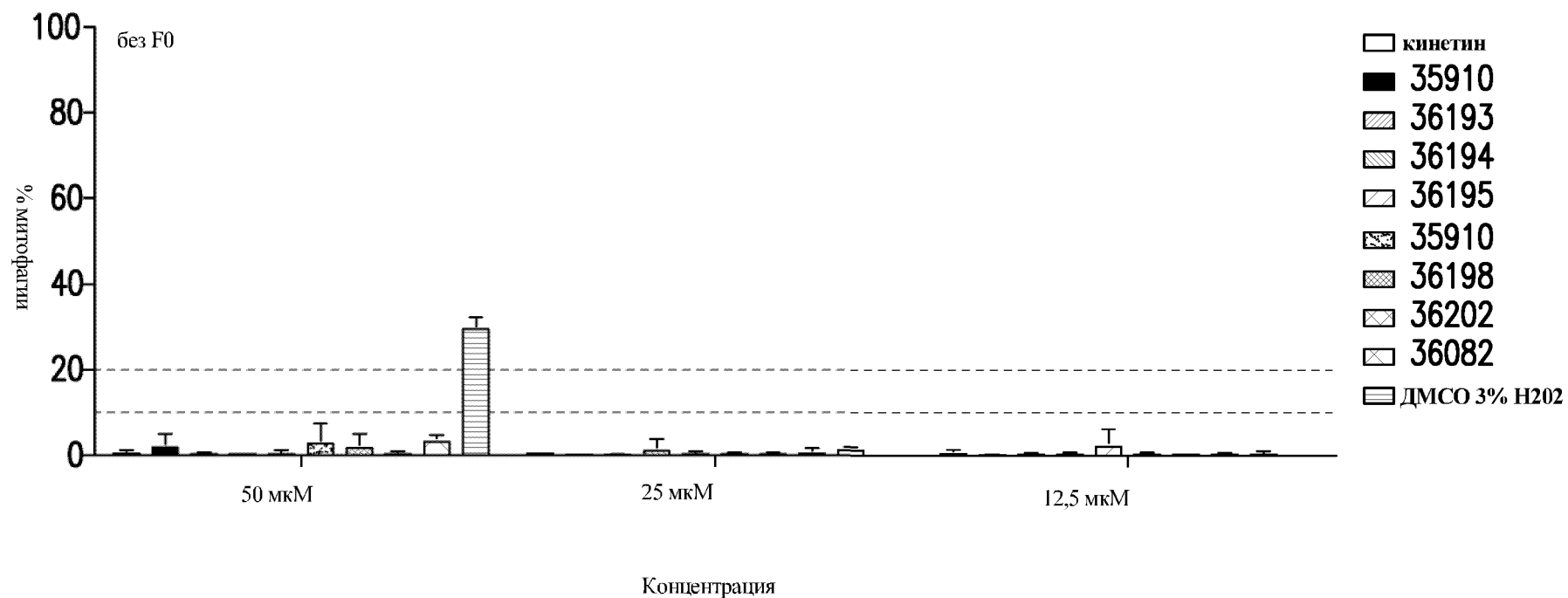
Планшеты A + B, гибель клеток



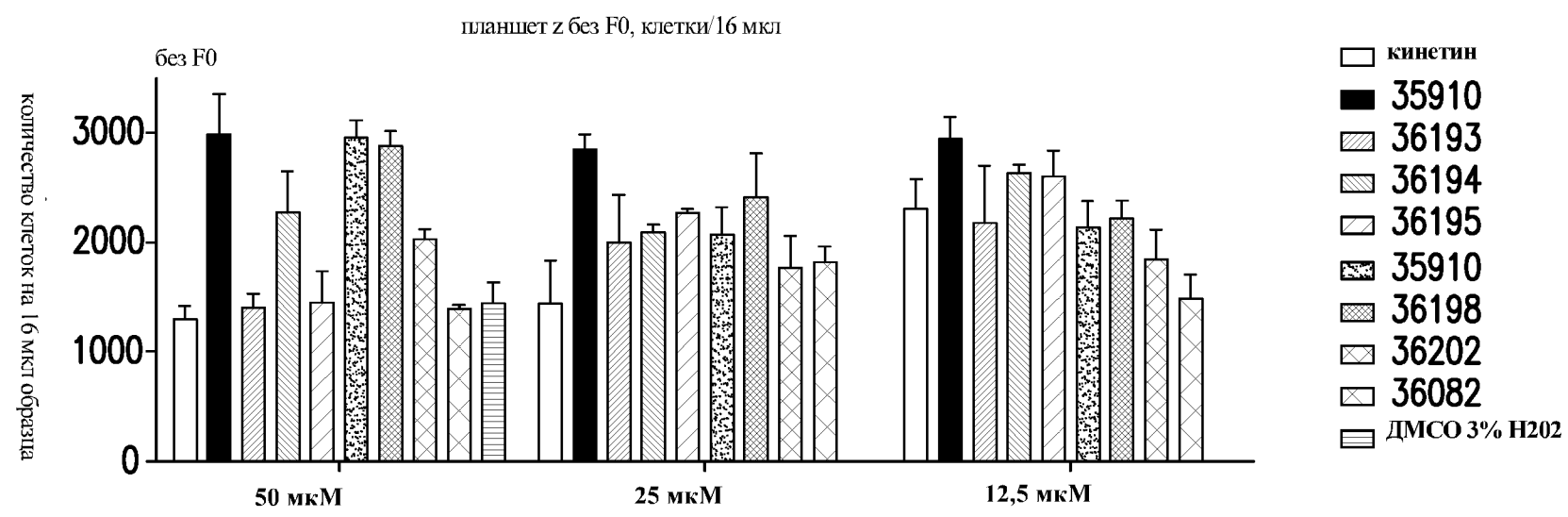
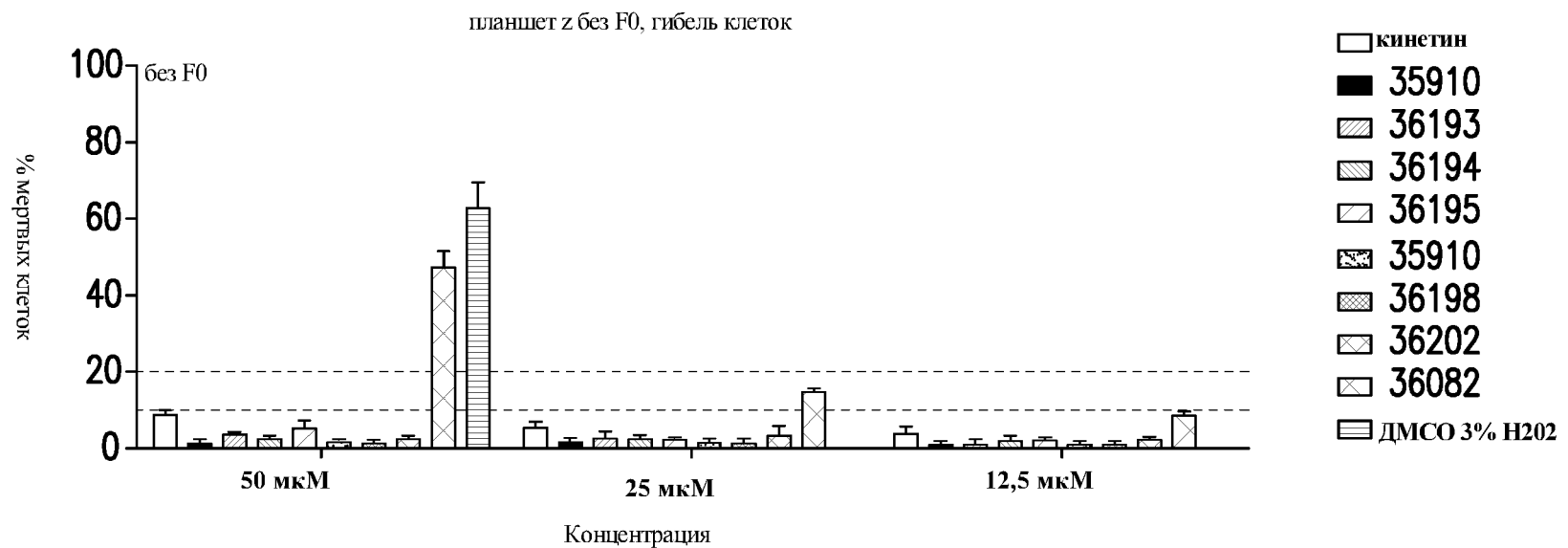
ФИГ. 5Е

25/108

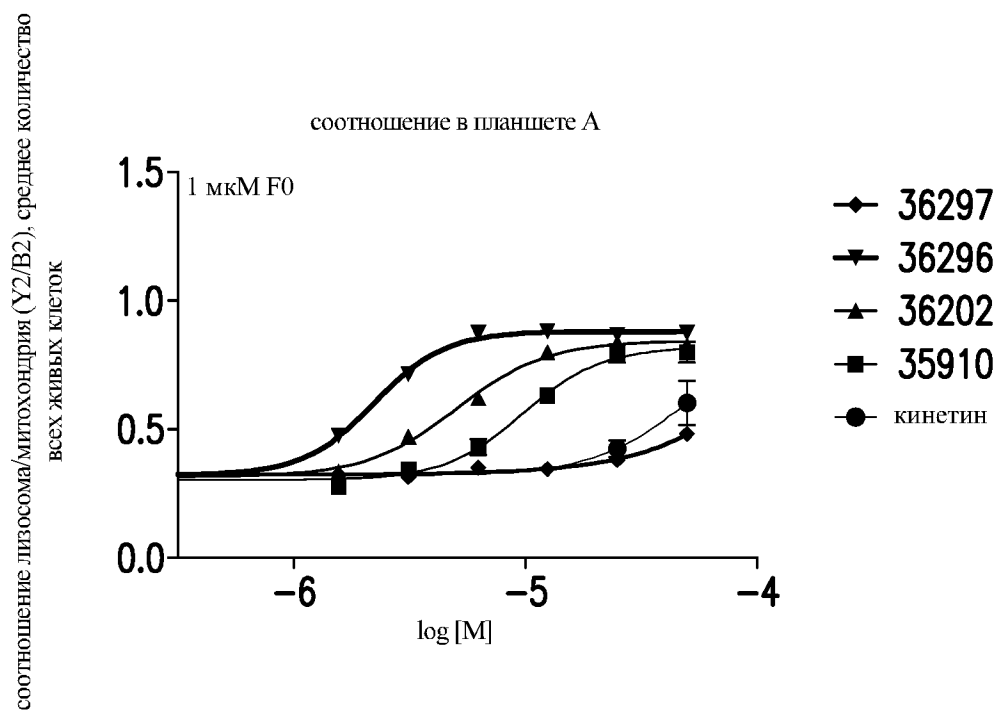
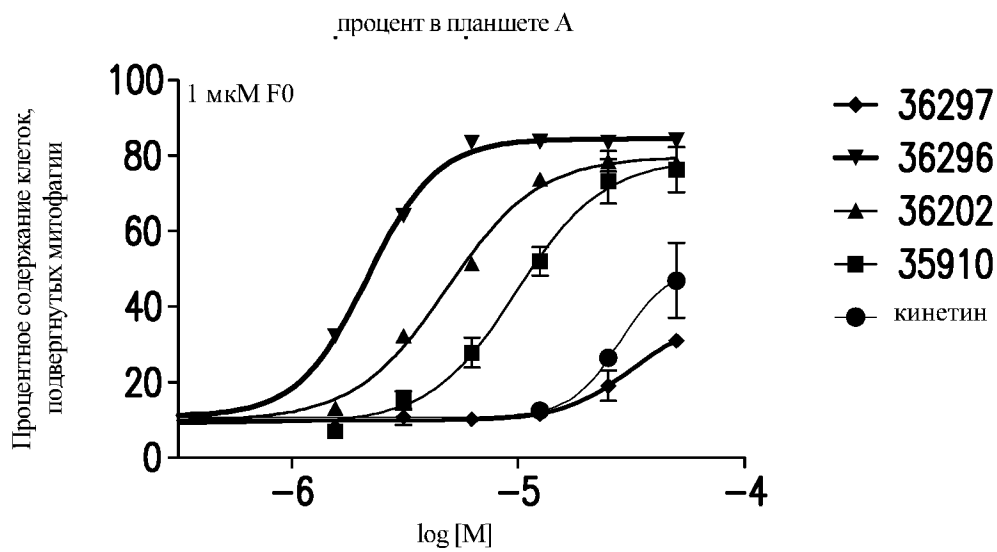
планшет z без F0, процент митоза



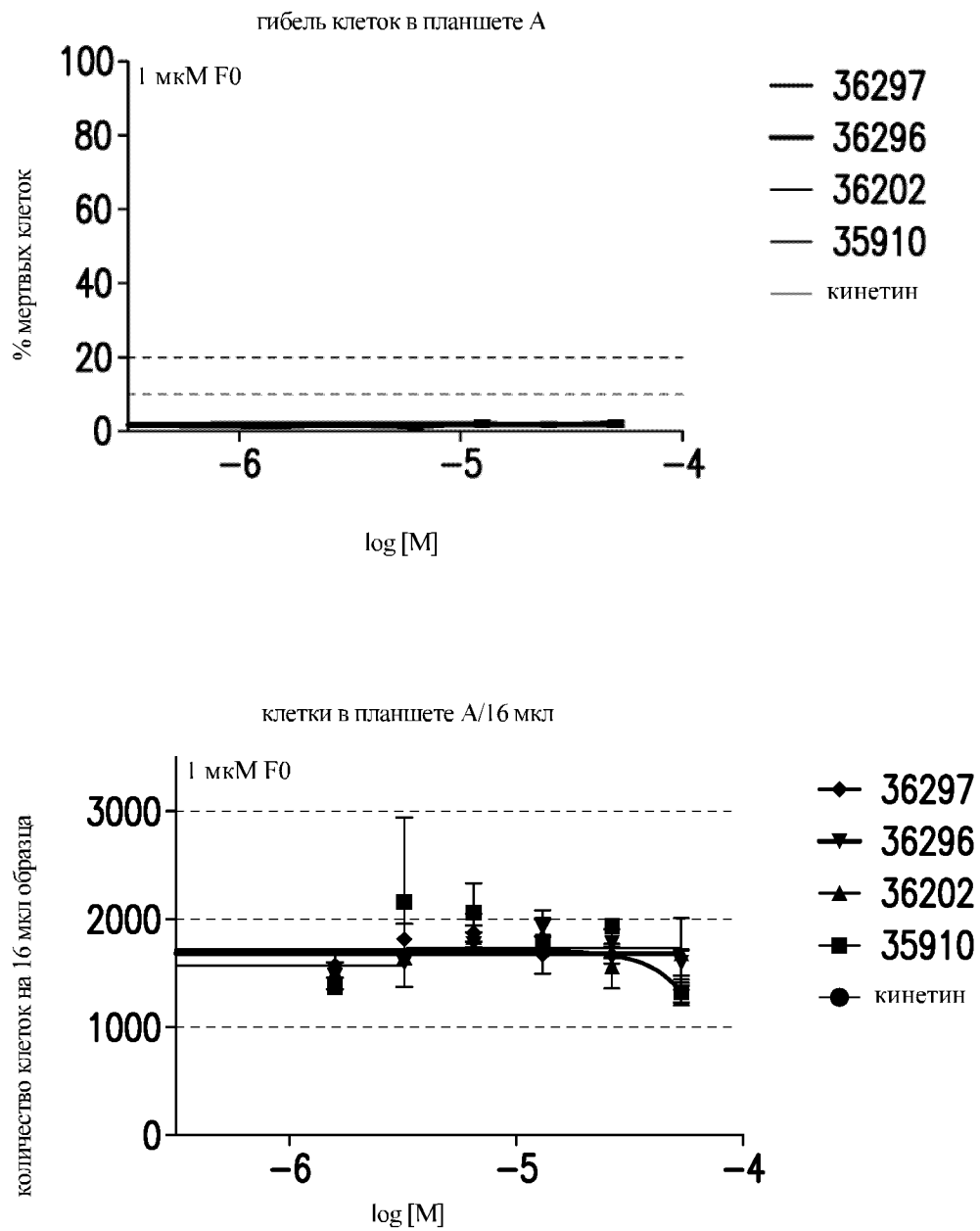
ФИГ. 5F



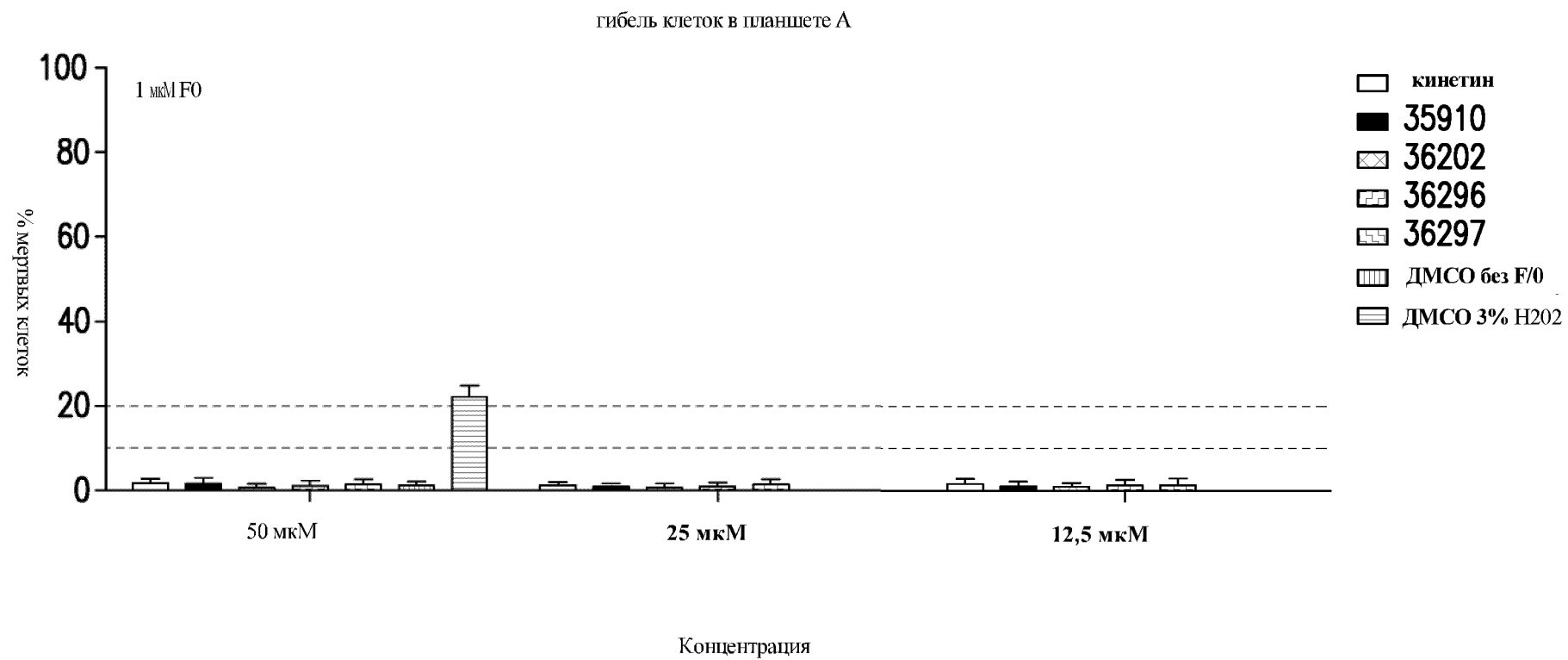
Фиг. 5G



ФИГ. 6А

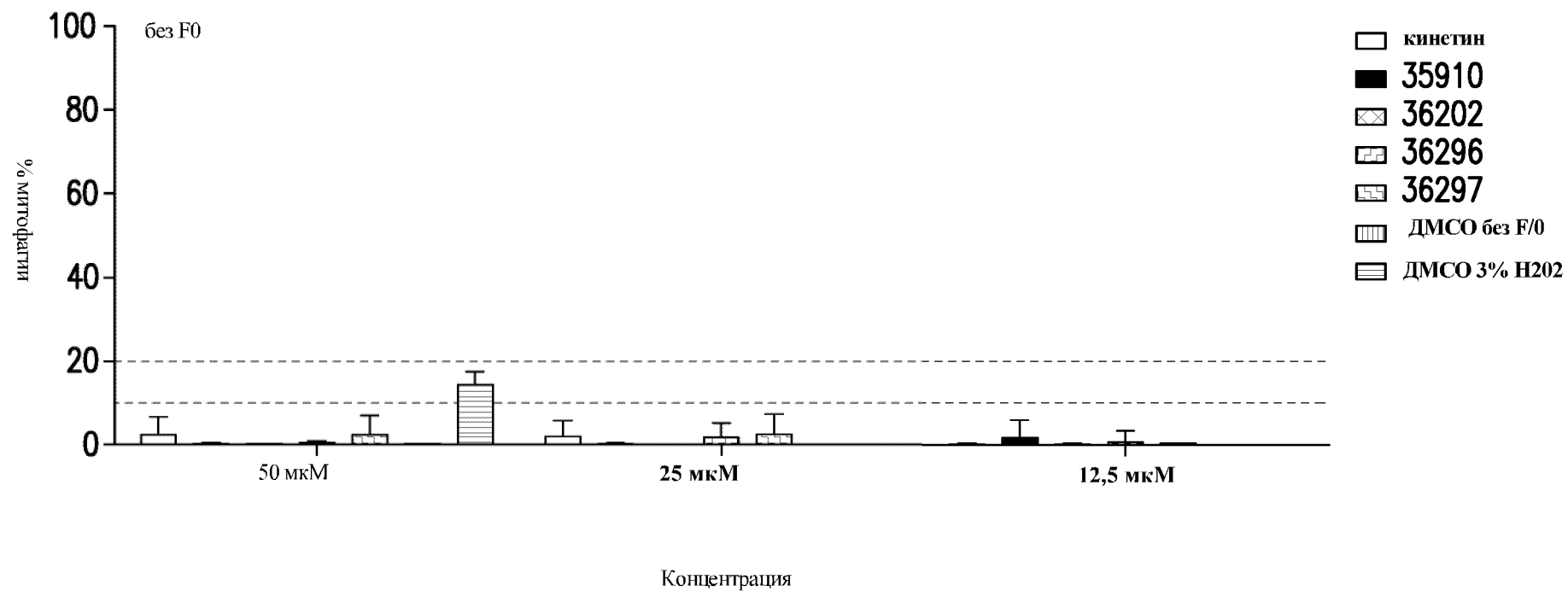


ФИГ. 6В

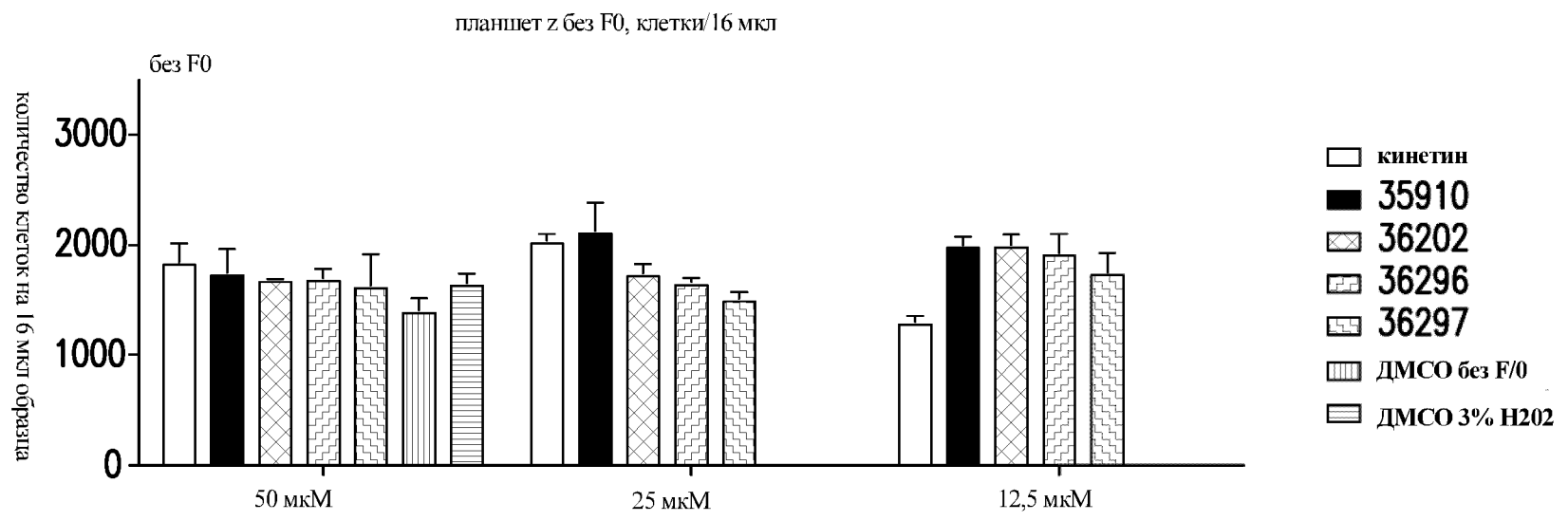
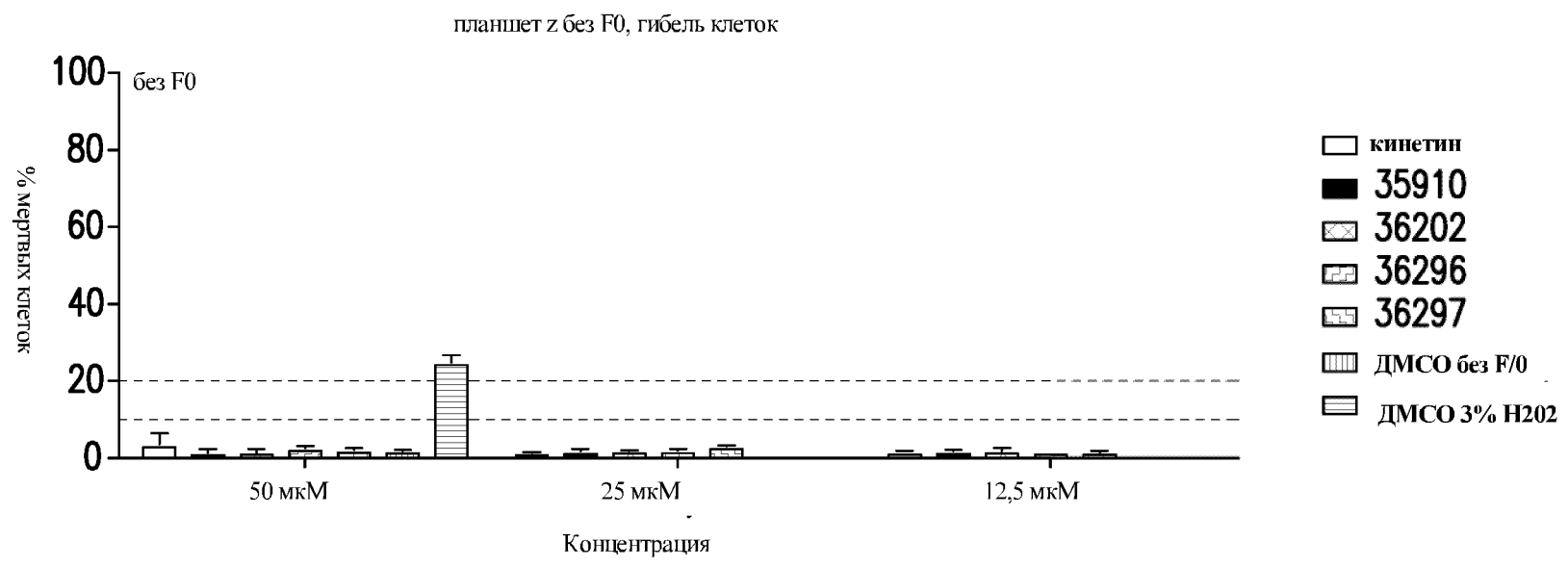


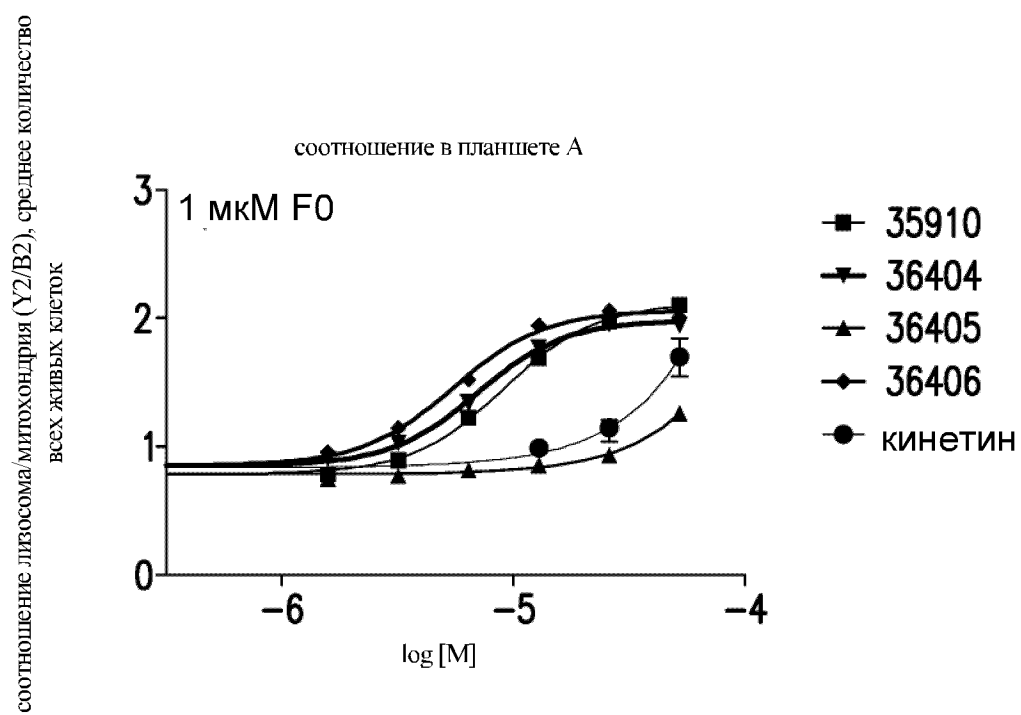
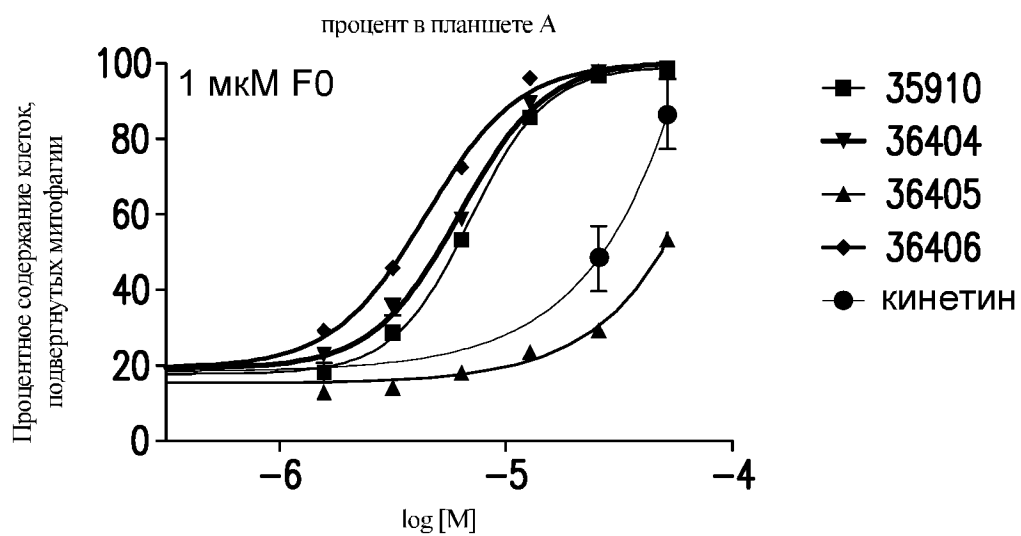
ФИГ. 6С

планшет z без F0, процент митозафии

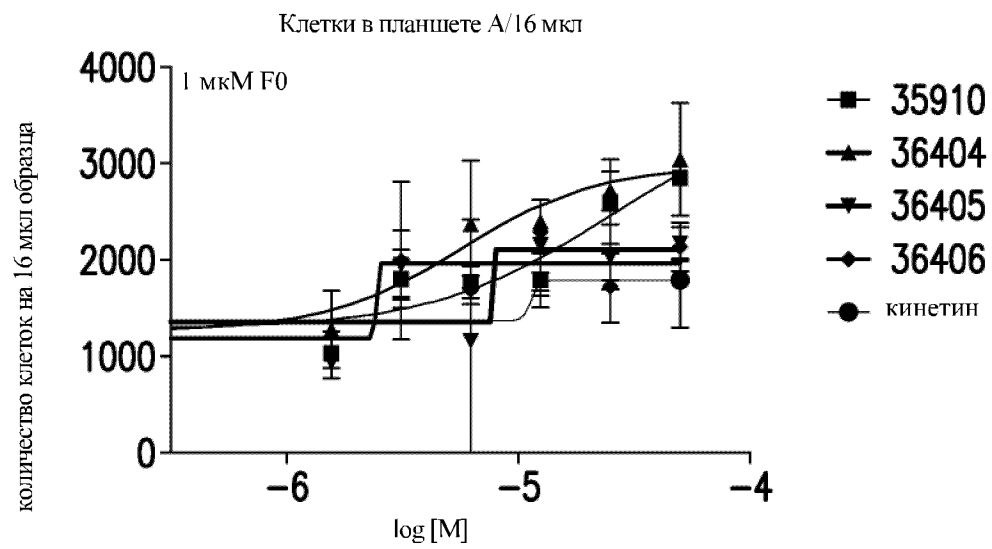
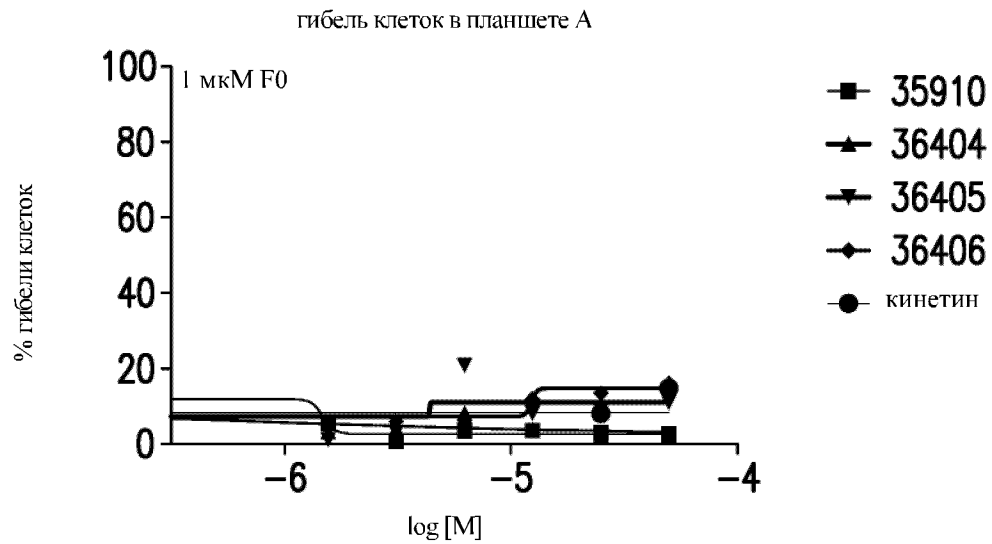


ФИГ. 6D

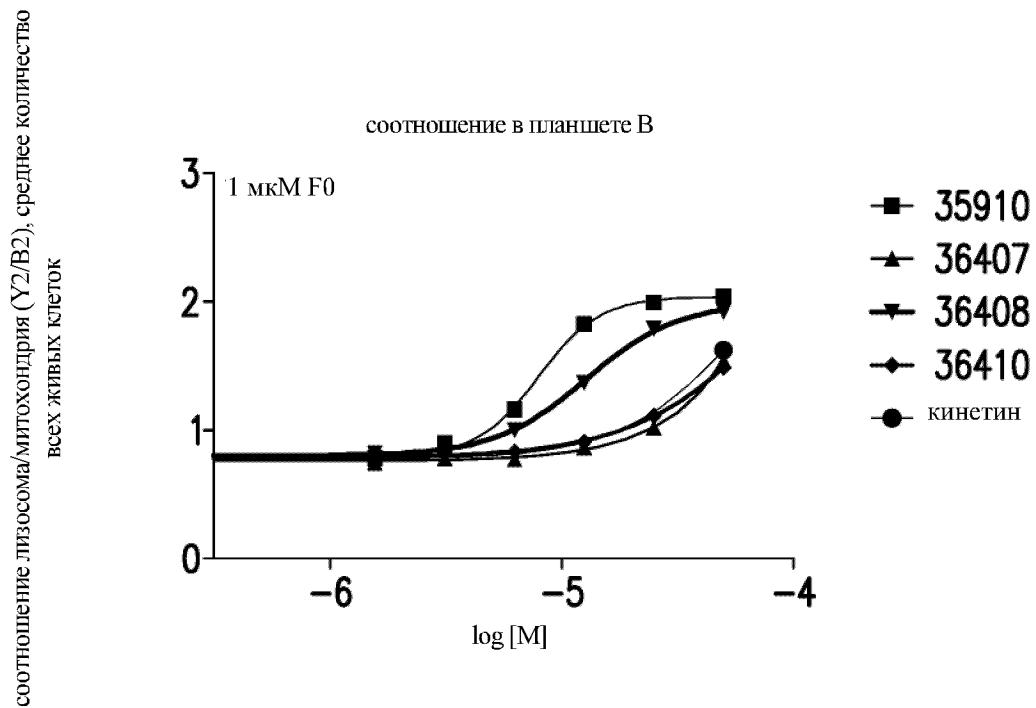
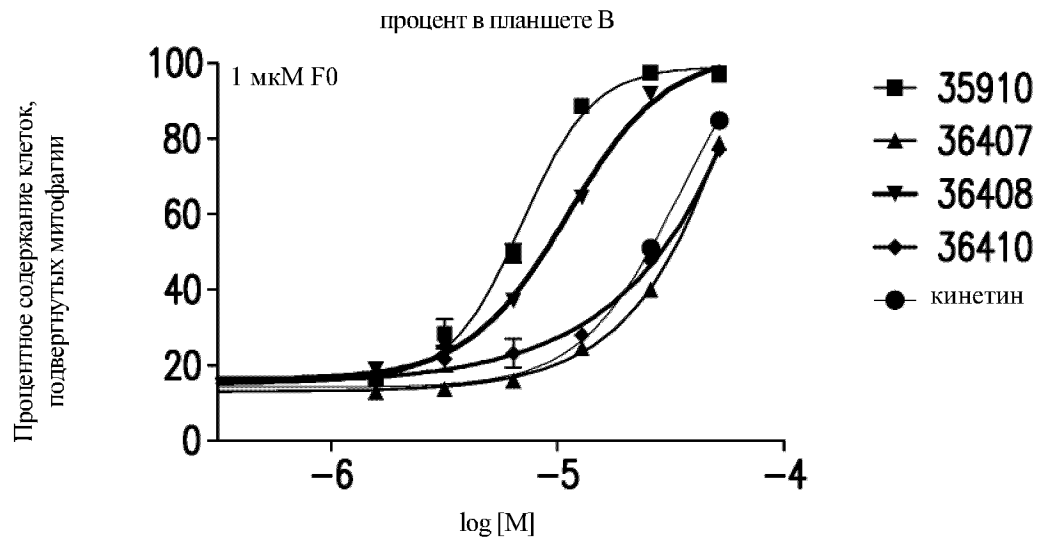




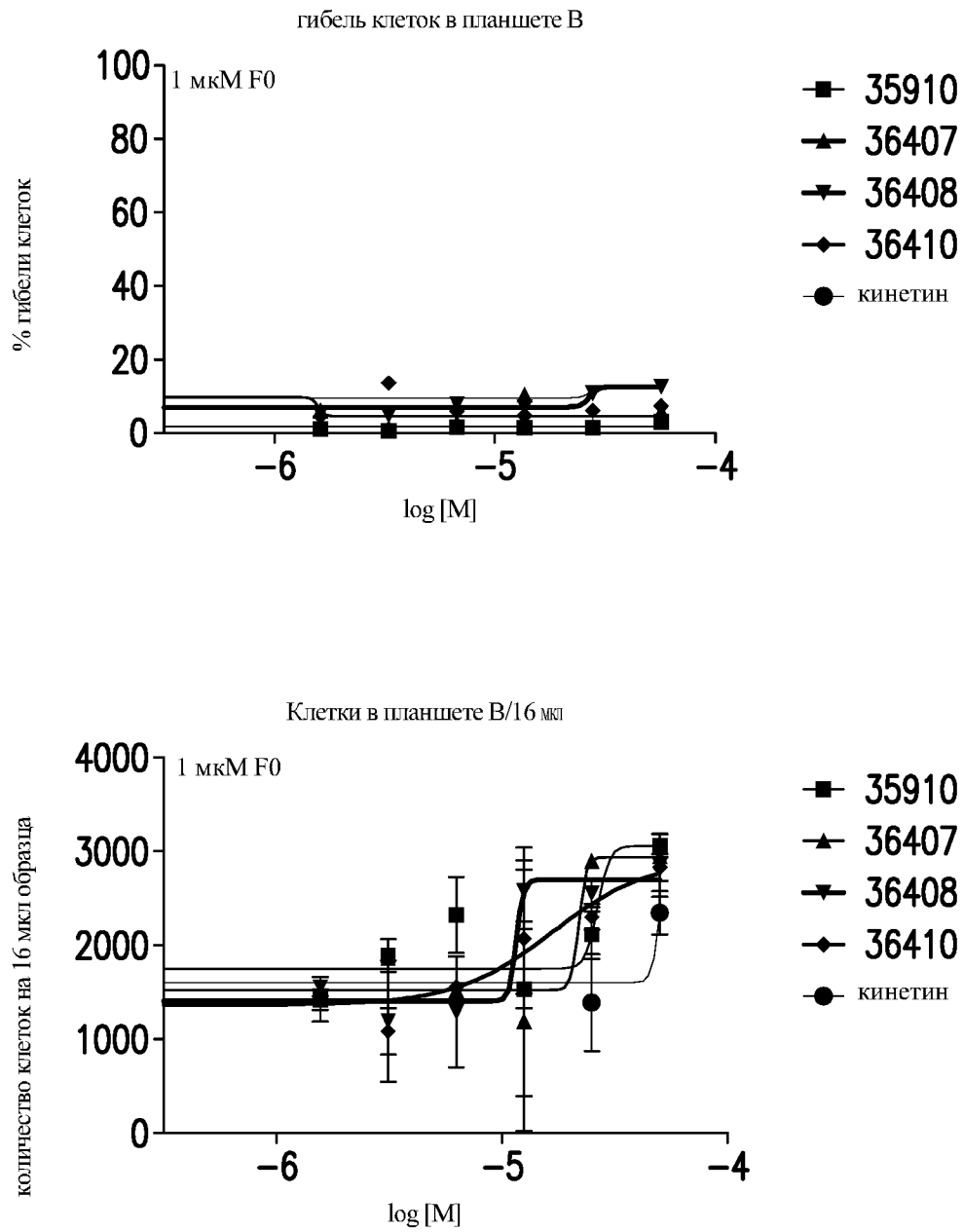
ФИГ. 7А



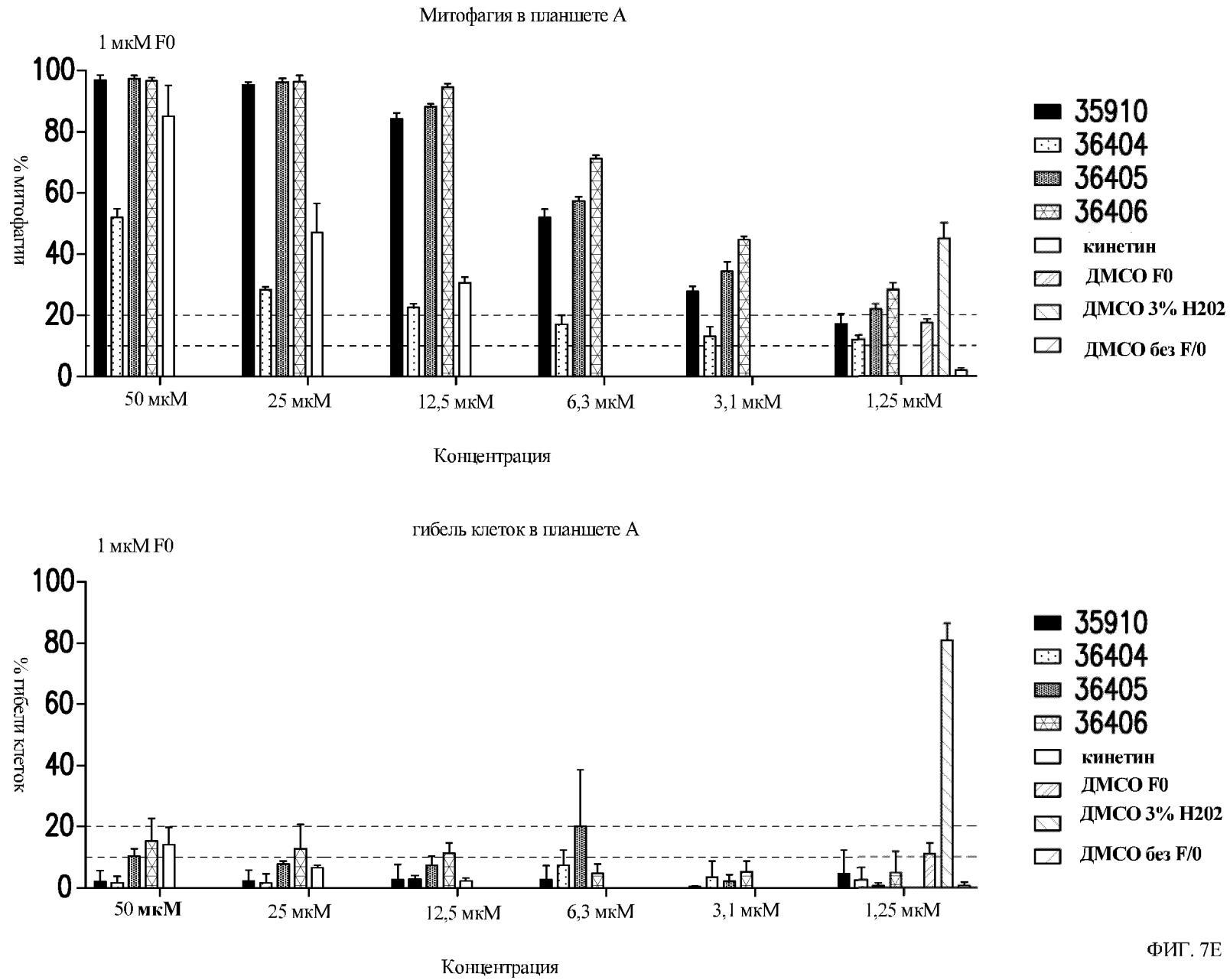
ФИГ. 7В

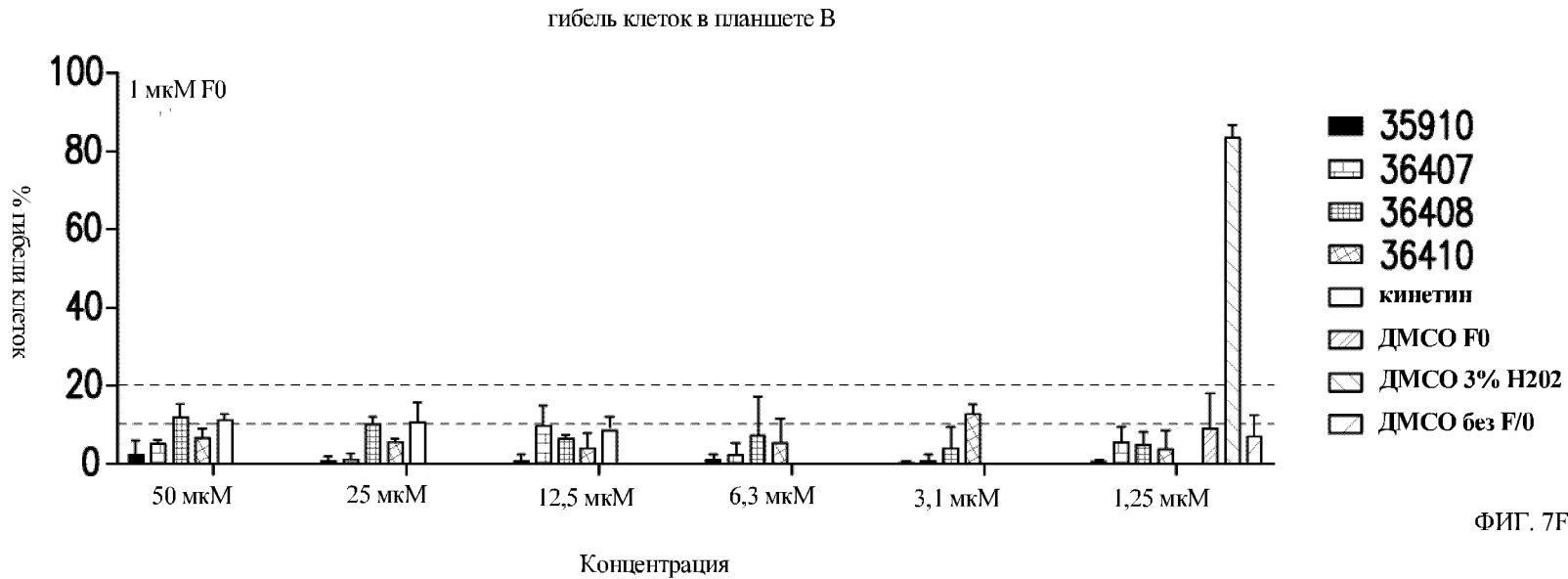
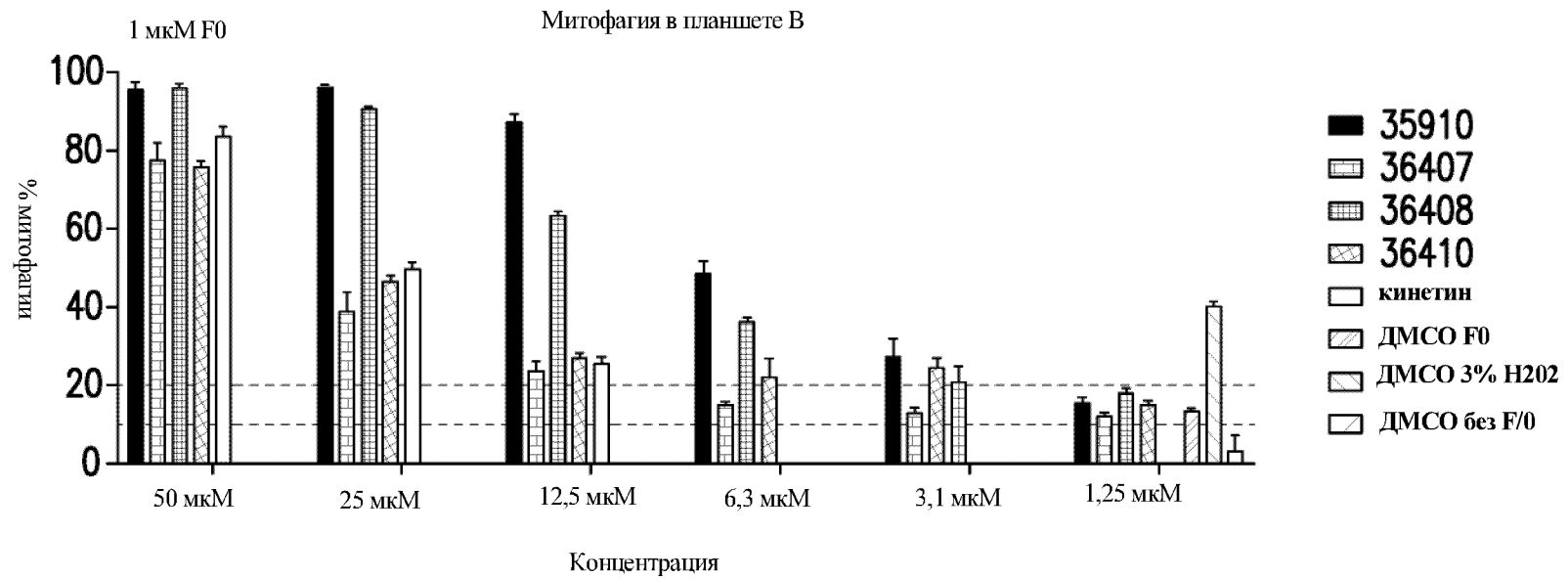


ФИГ. 7С

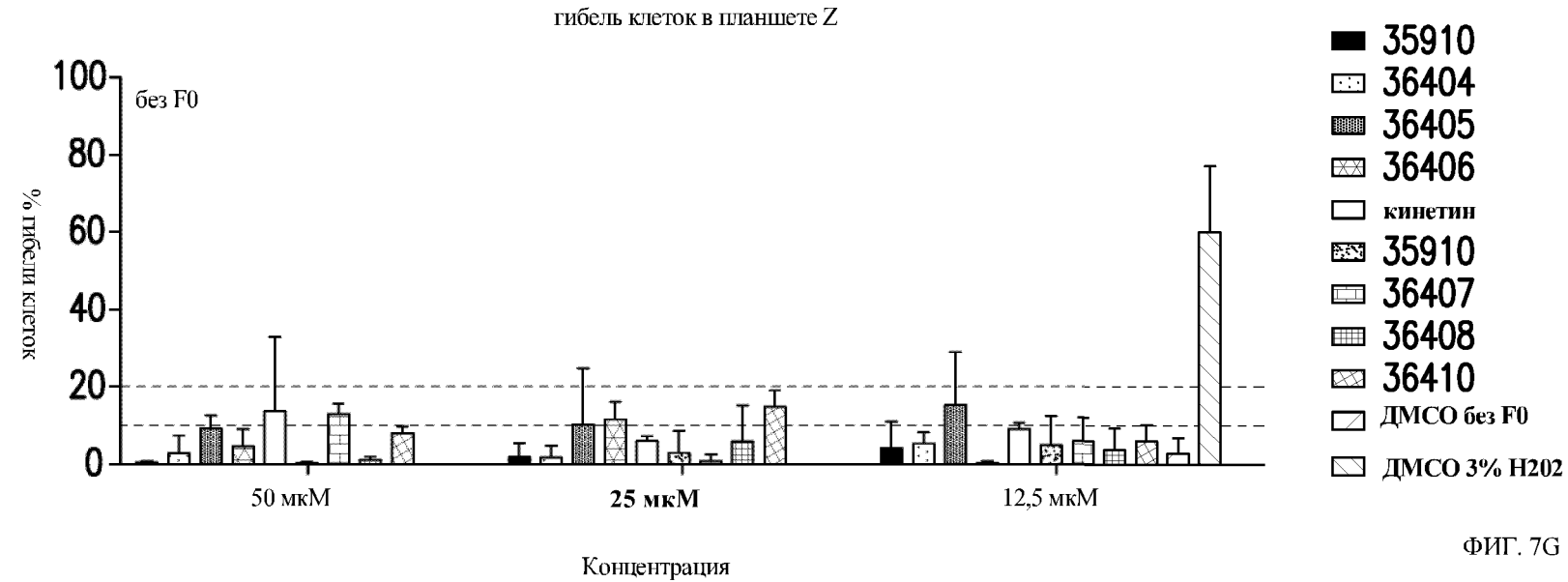
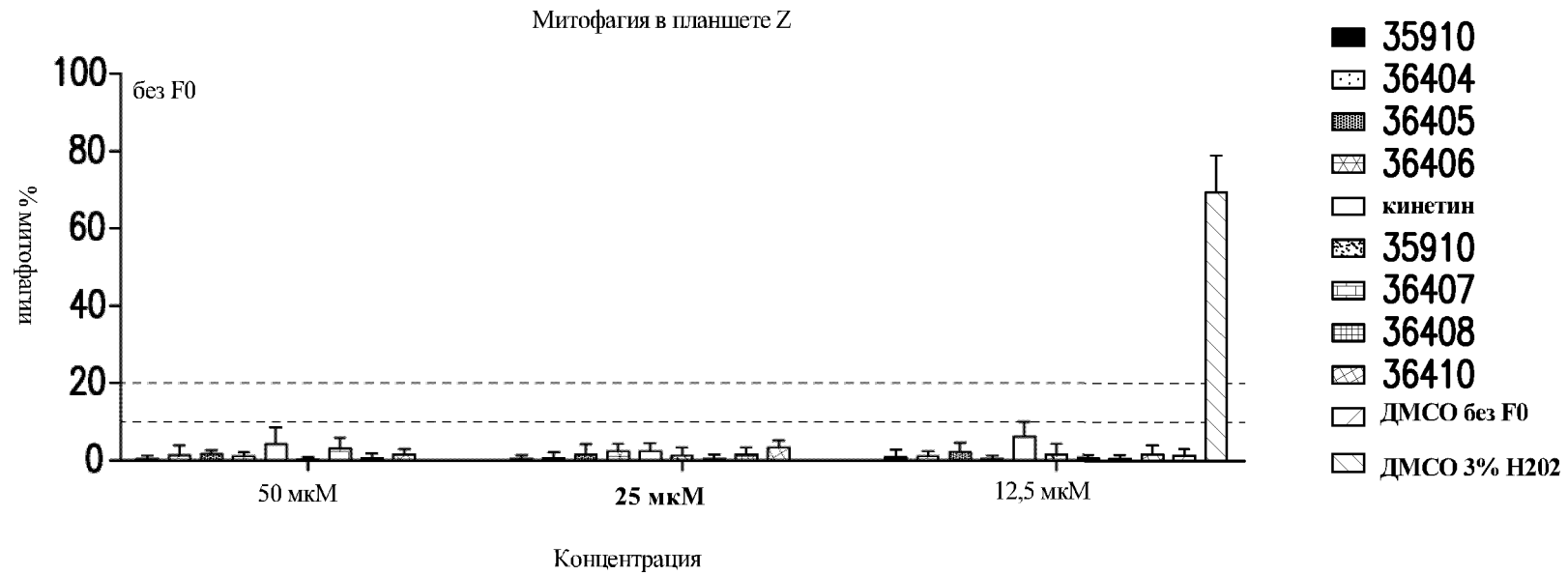


ФИГ. 7D

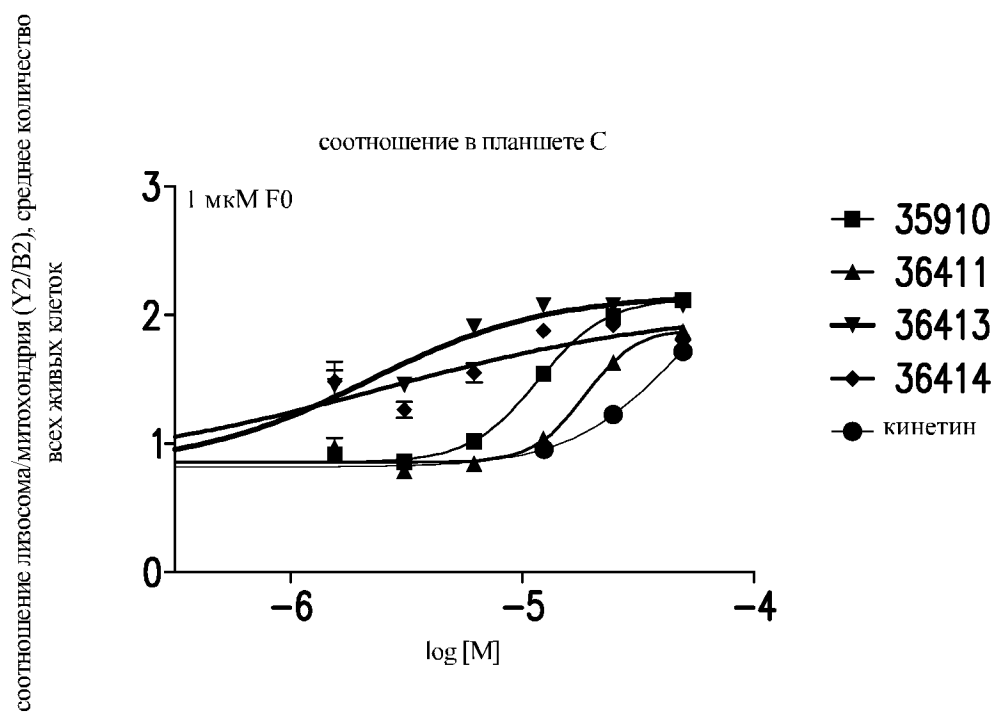
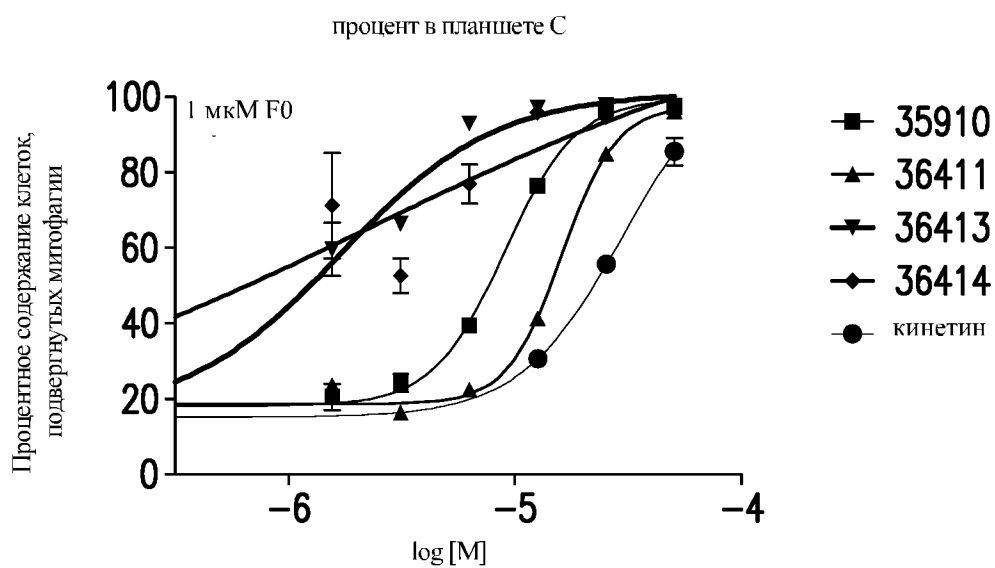




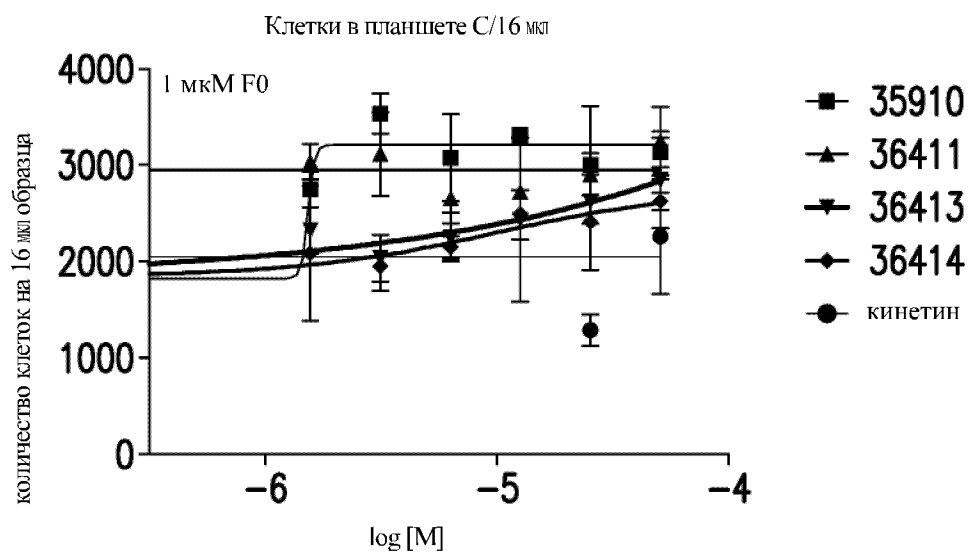
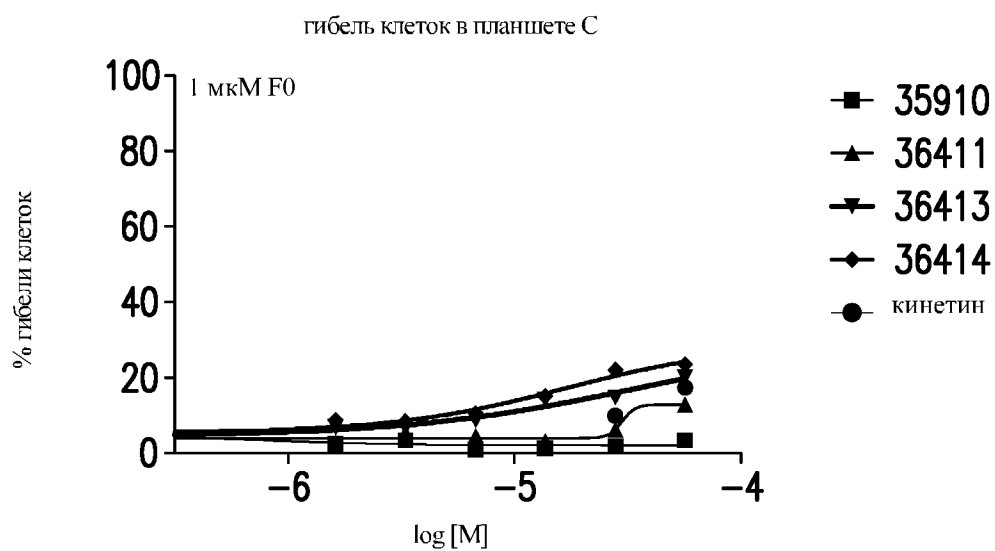
ФИГ. 7F



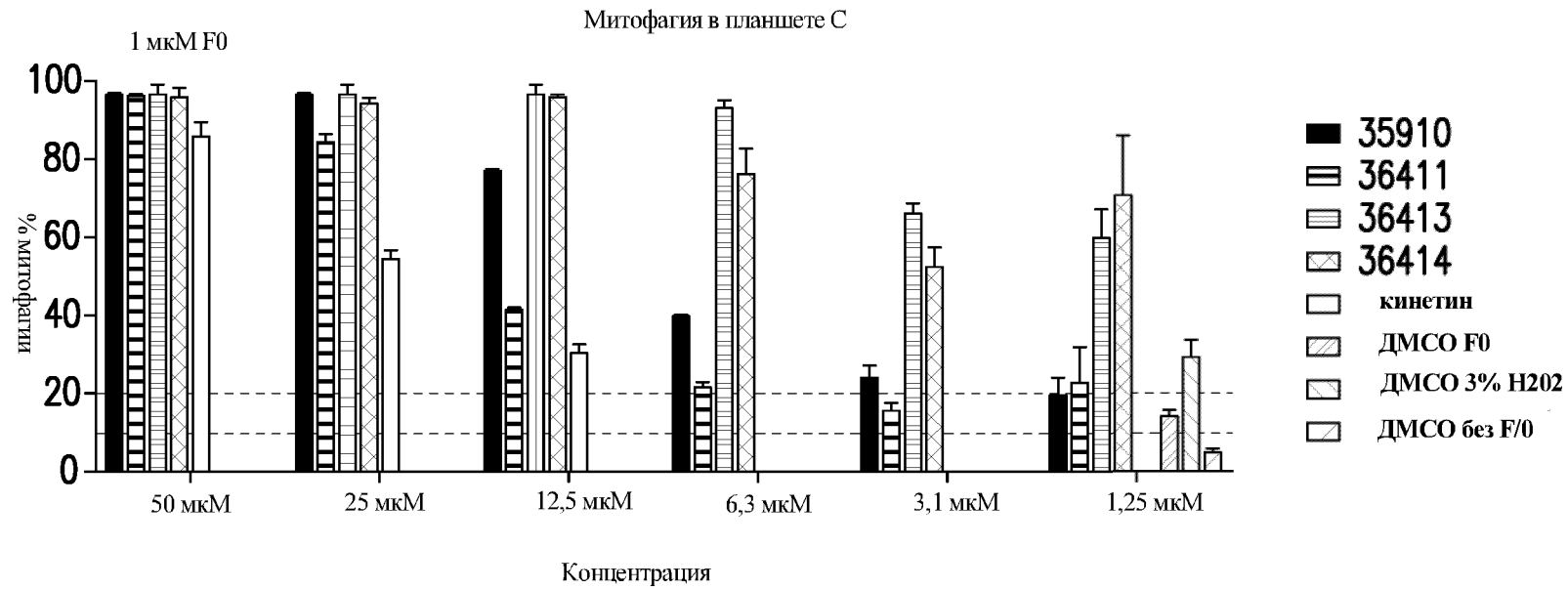
ФИГ. 7G



ФИГ. 8А

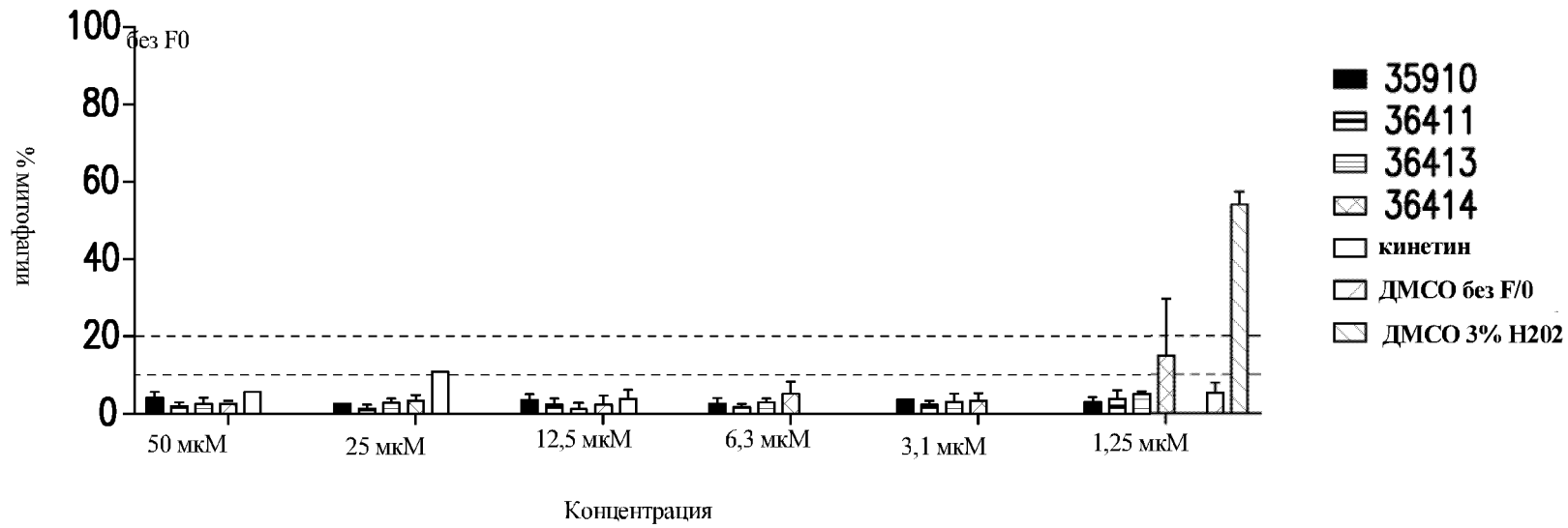


ФИГ. 8В

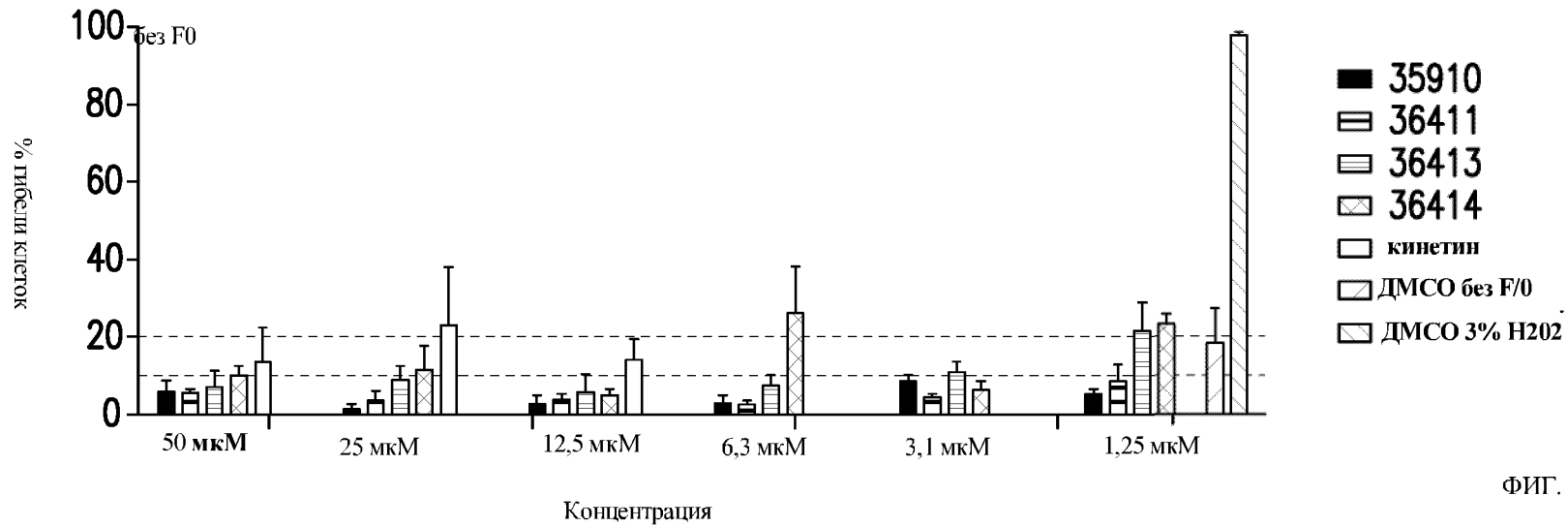


ФИГ. 8С

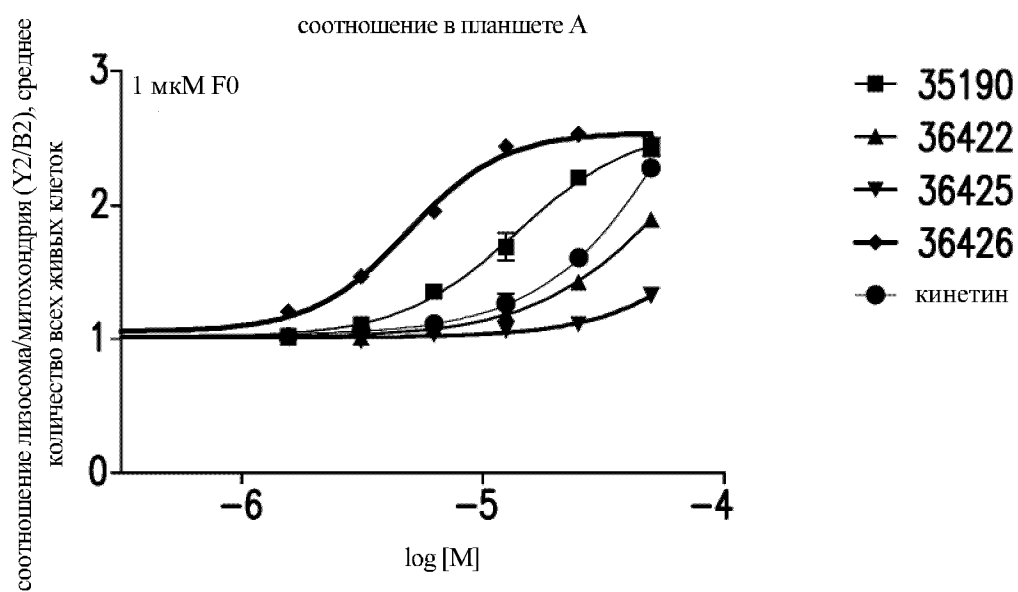
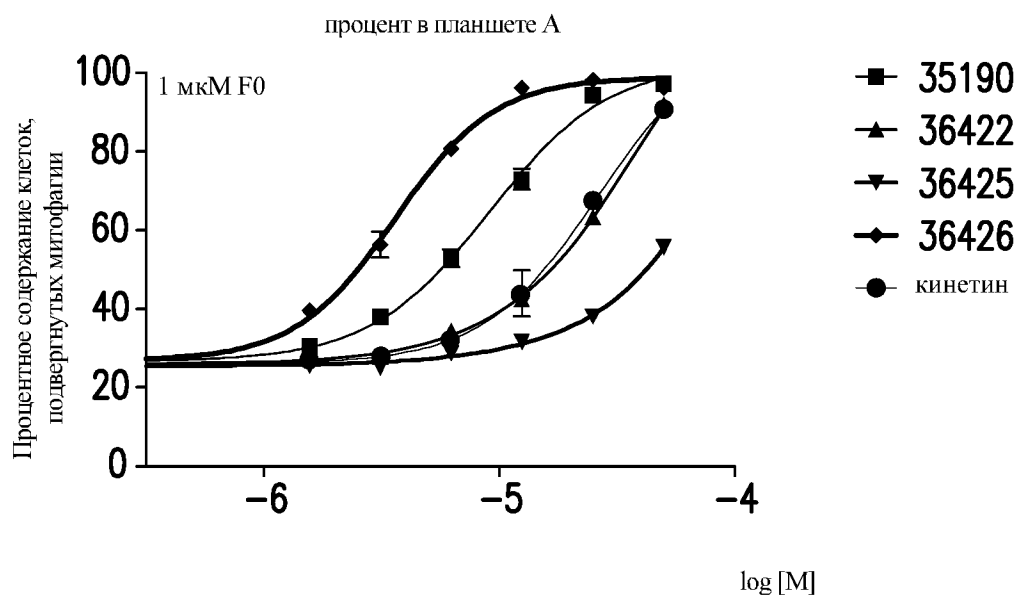
Митофагия в планшете Y



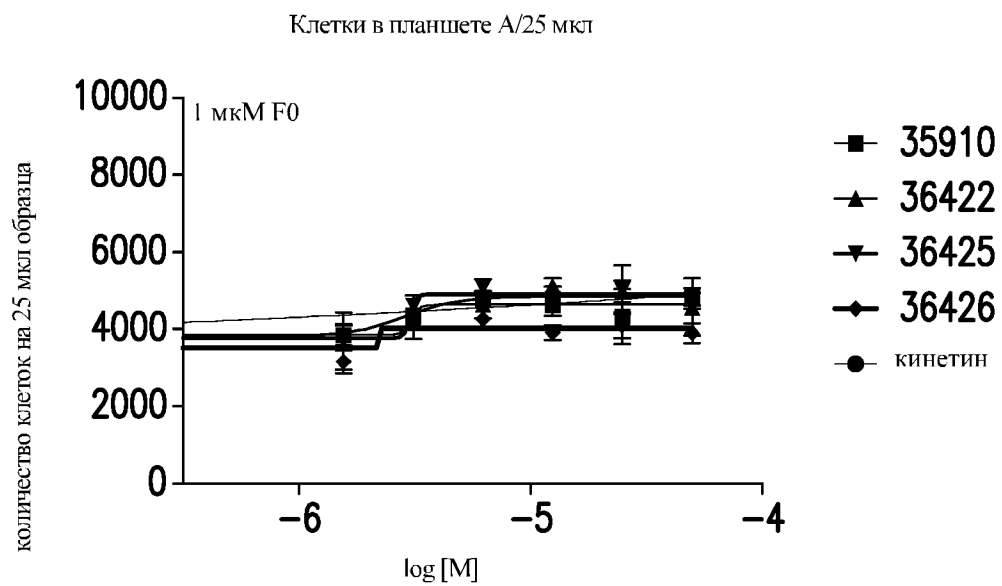
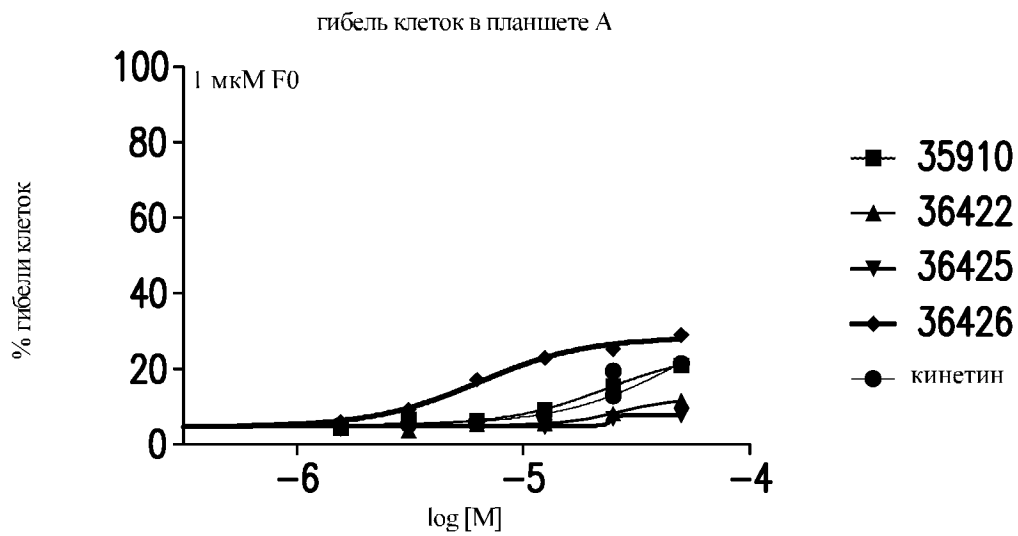
Гибель клеток в планшете Y



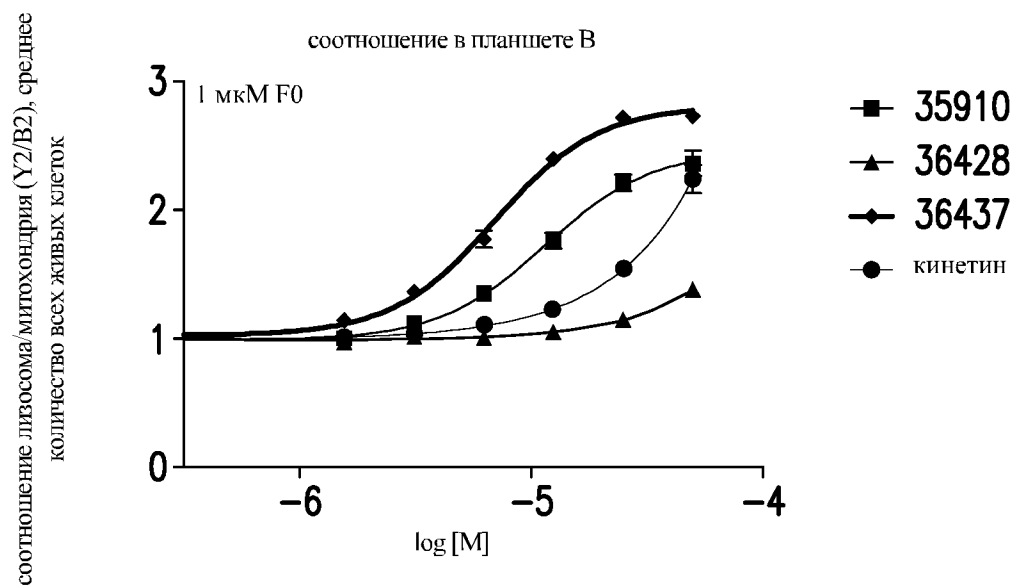
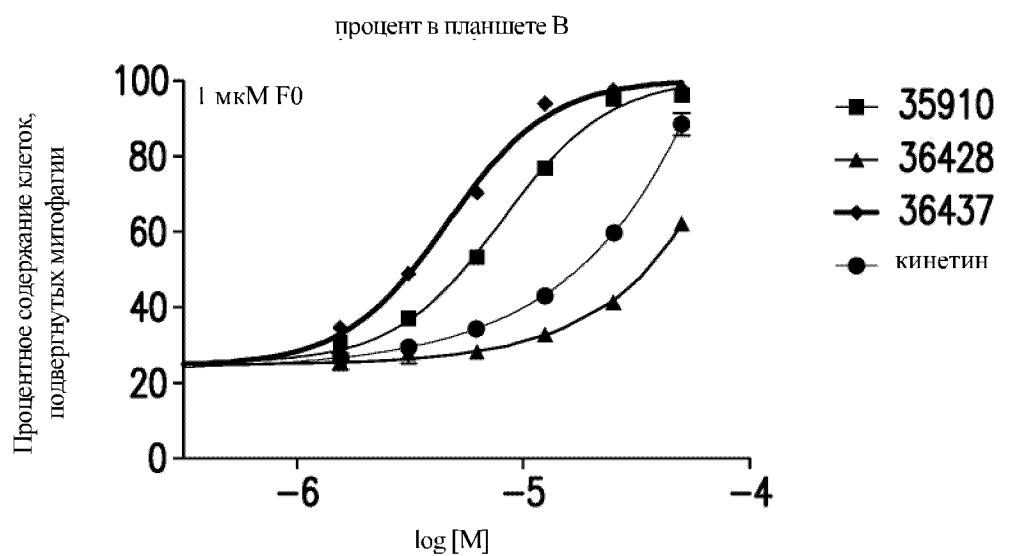
ФИГ. 8D



ФИГ. 9А

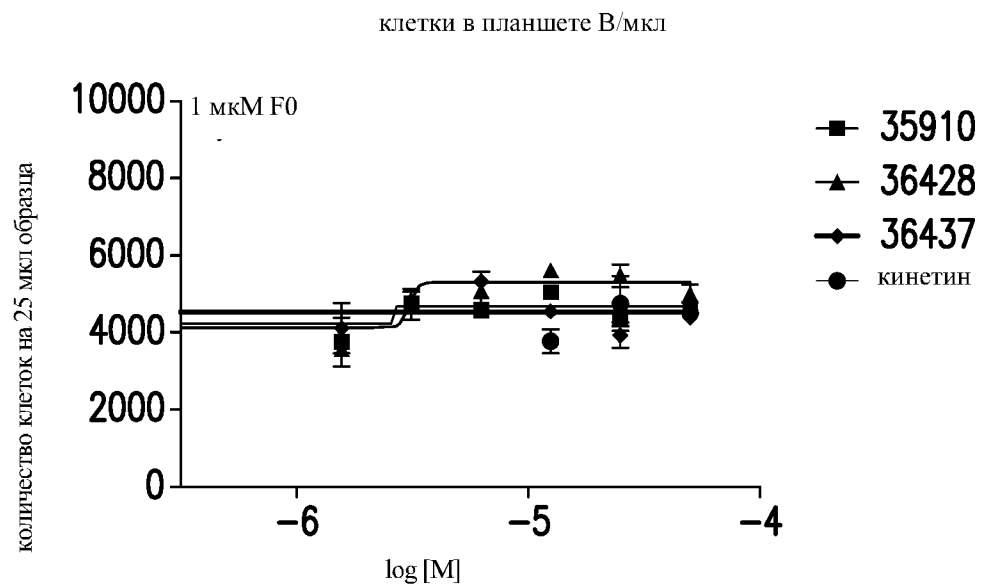
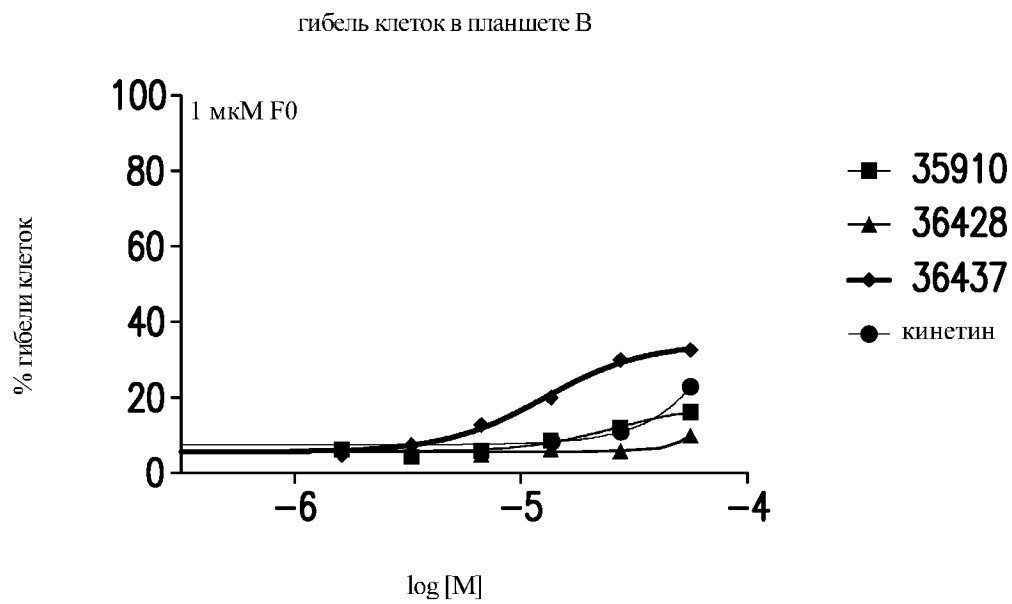


ФИГ. 9В



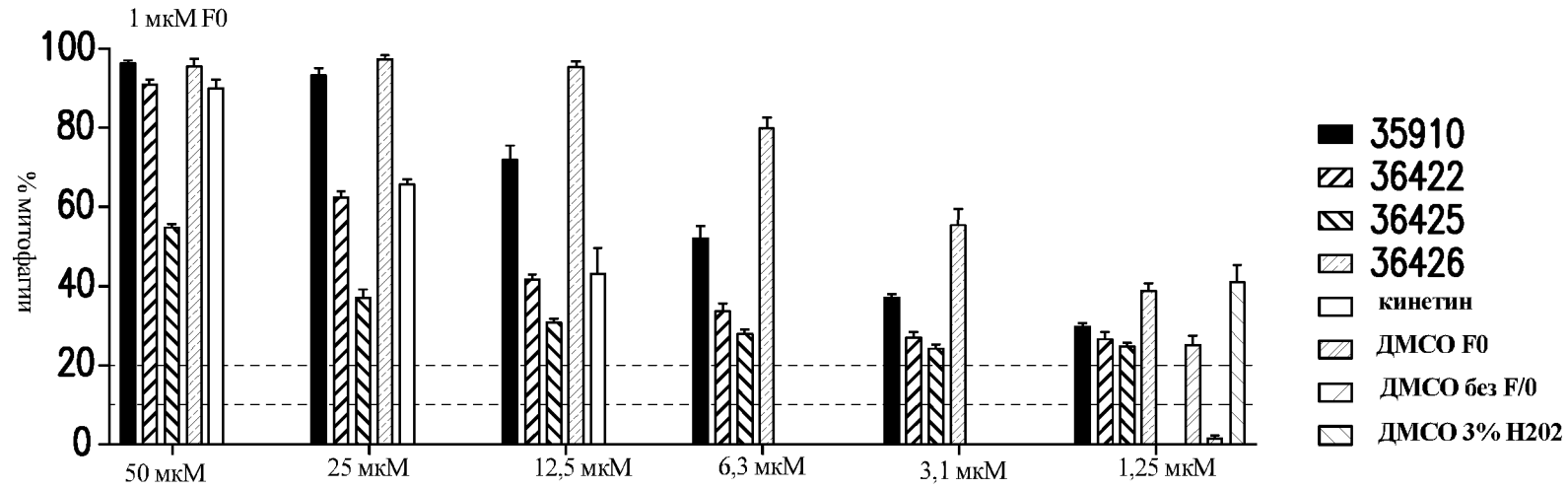
ФИГ. 9С

47/108

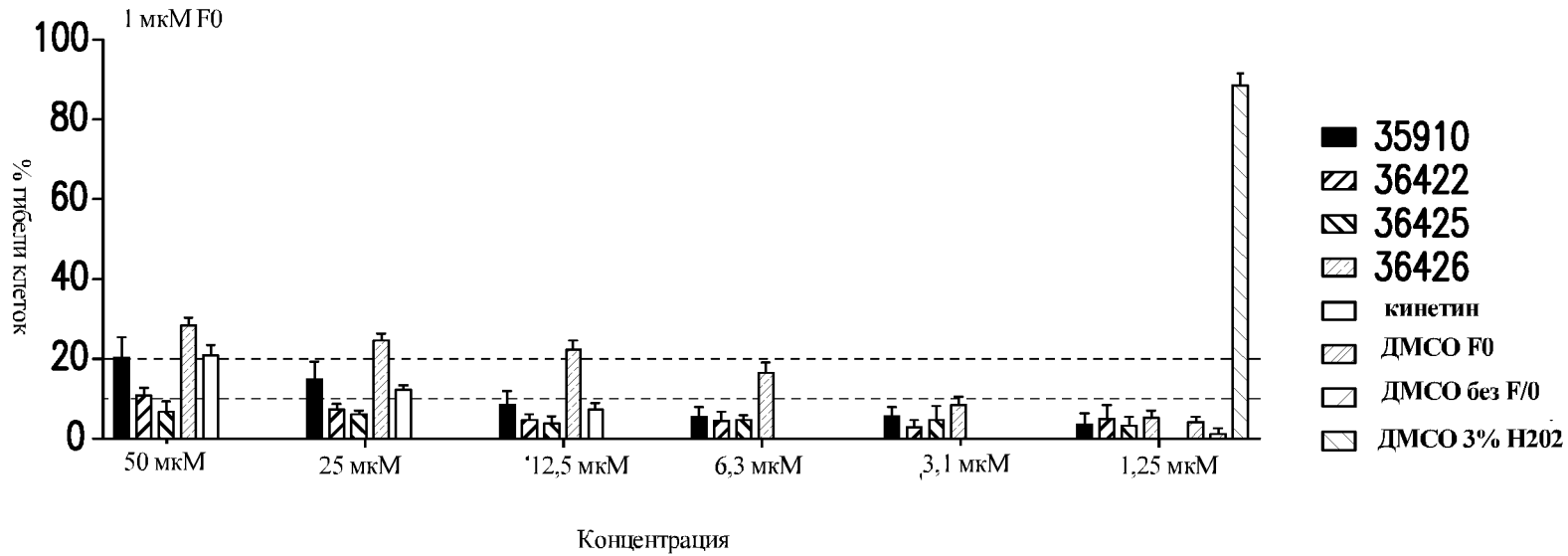


ФИГ. 9D

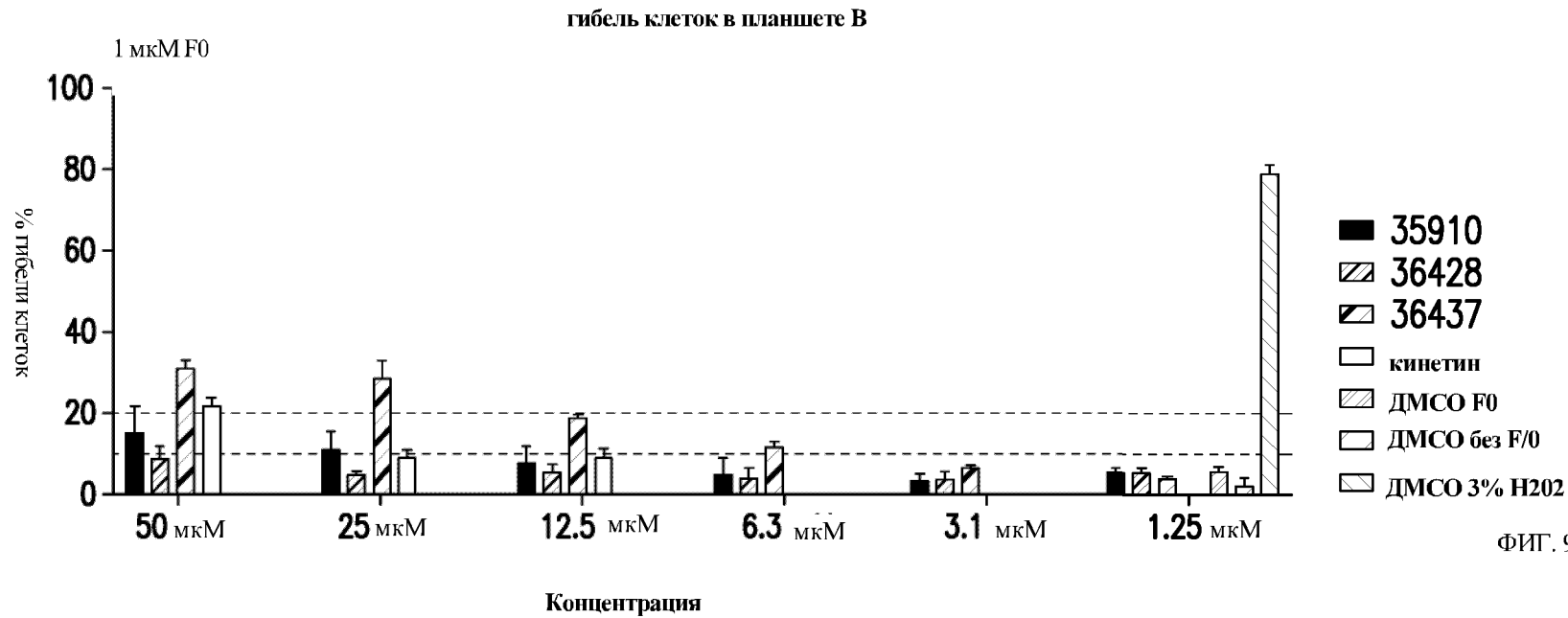
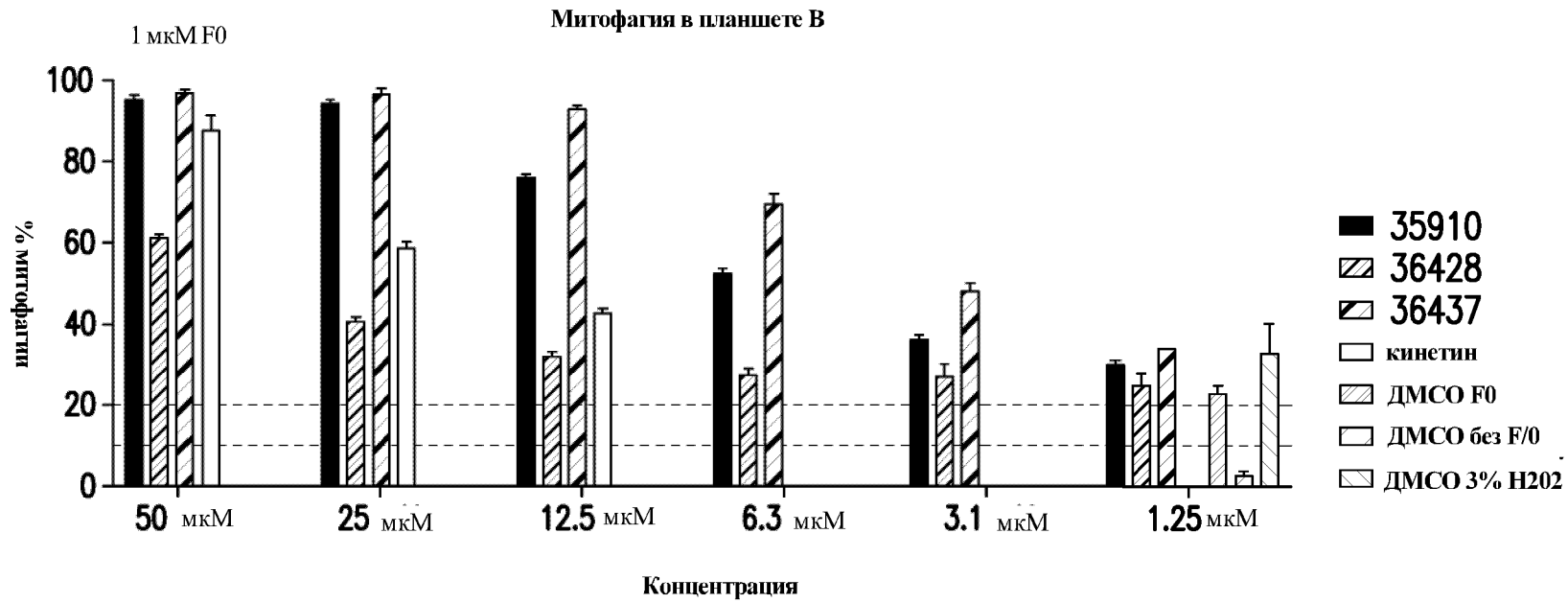
Митофагия в планшете А



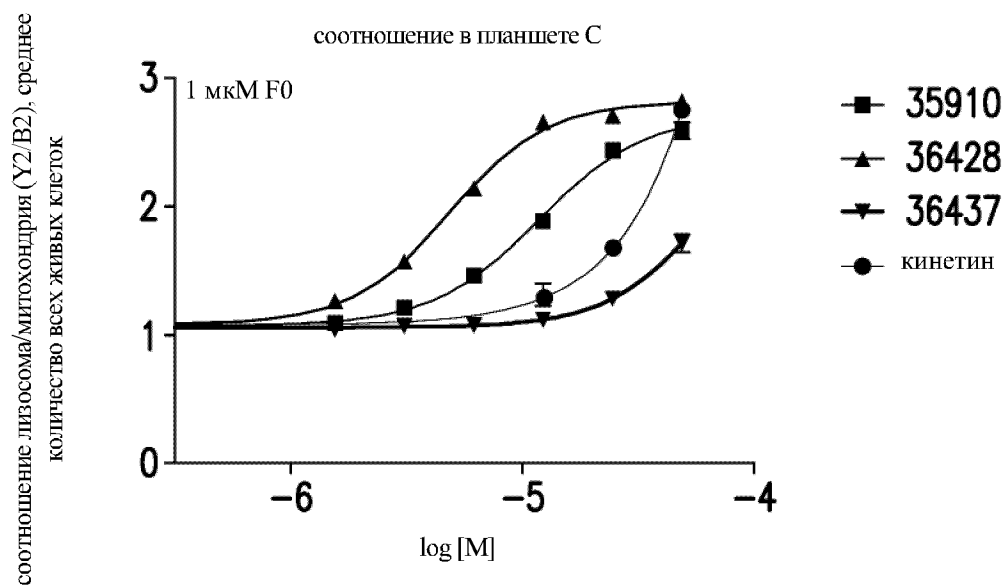
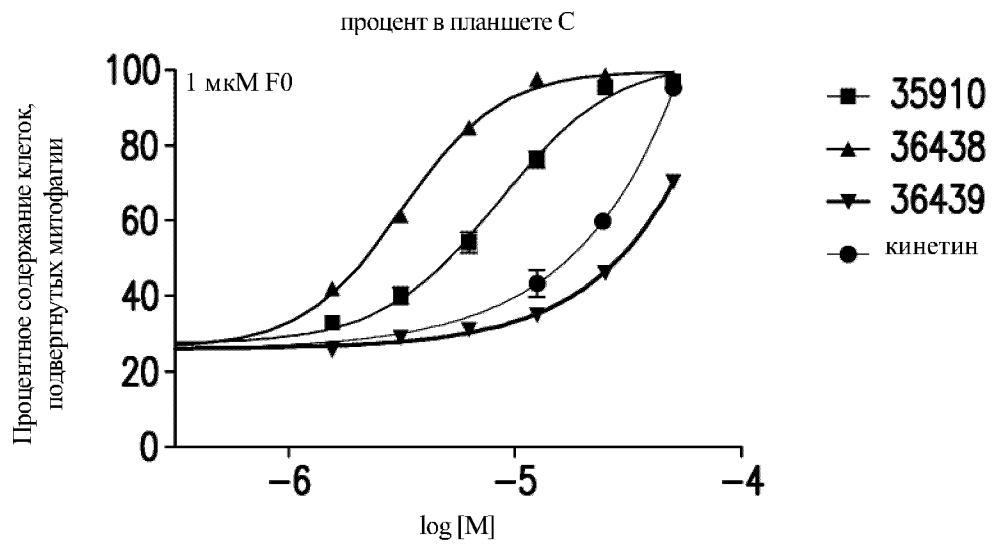
гибель клеток в планшете А



ФИГ. 9Е

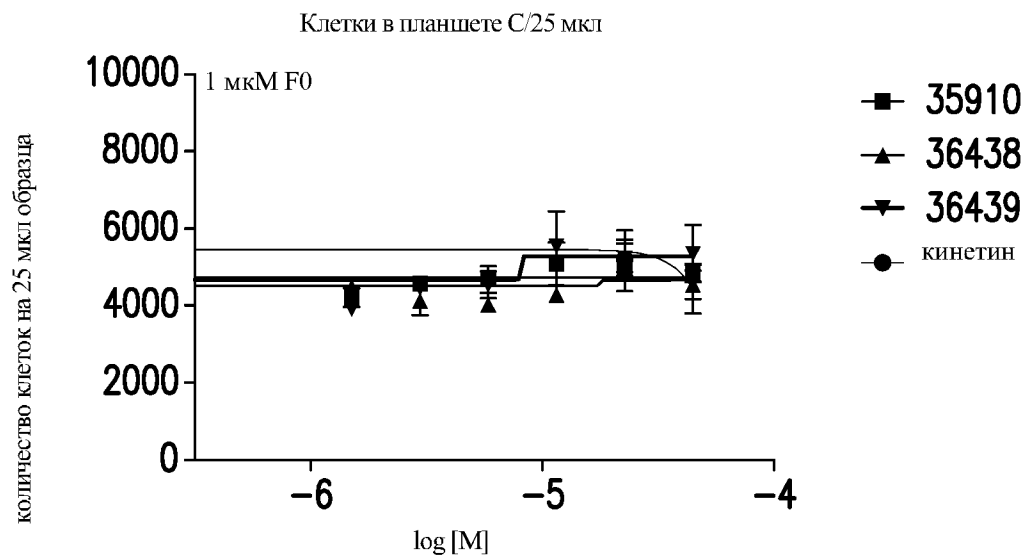
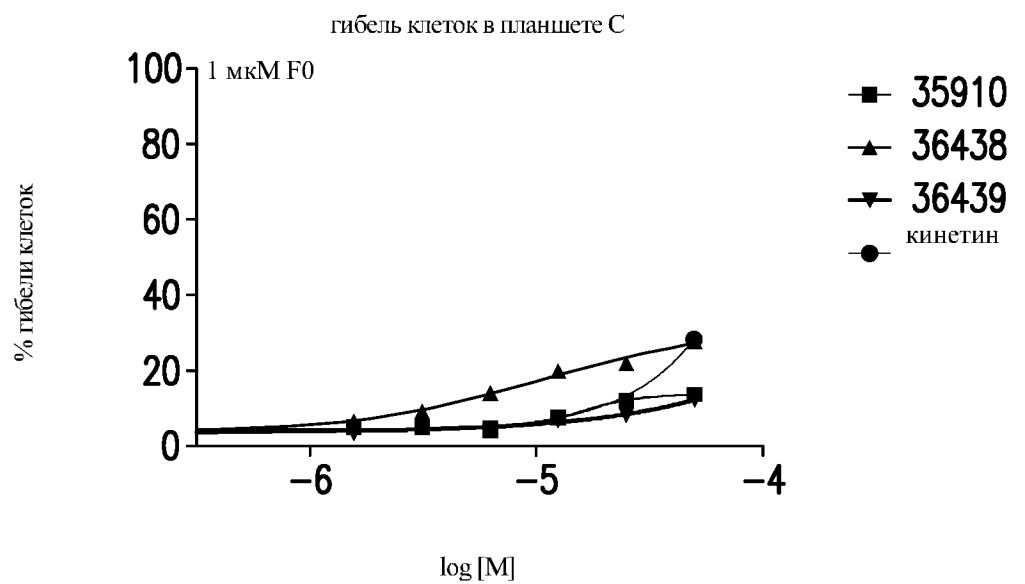


ФИГ. 9F

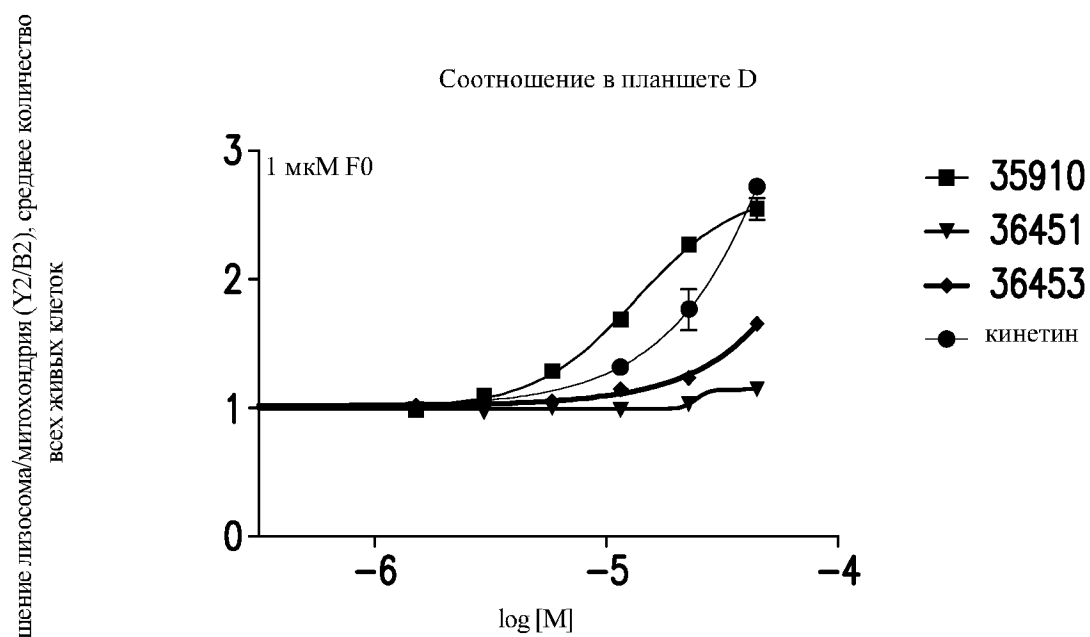
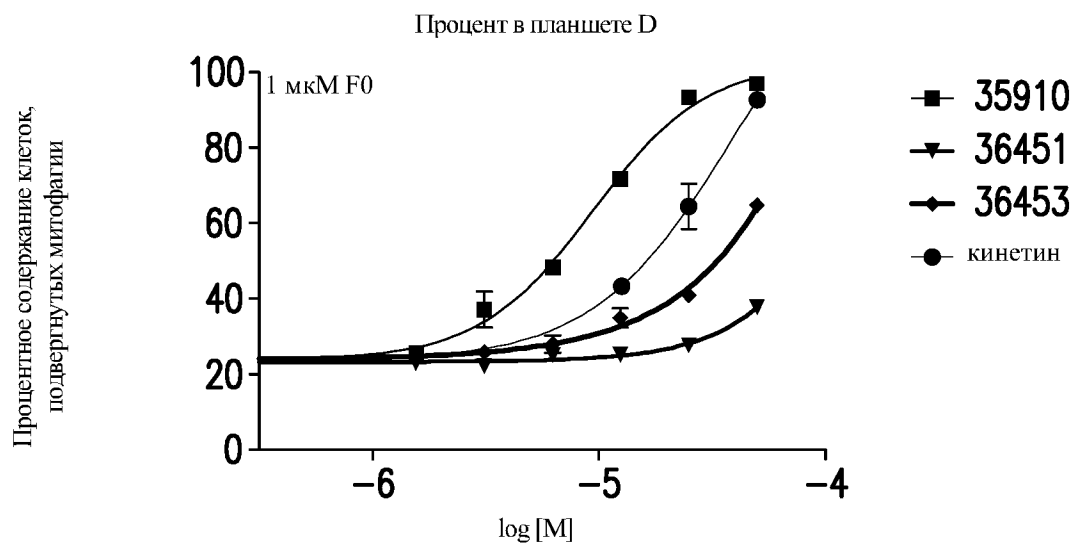


ФИГ. 10А

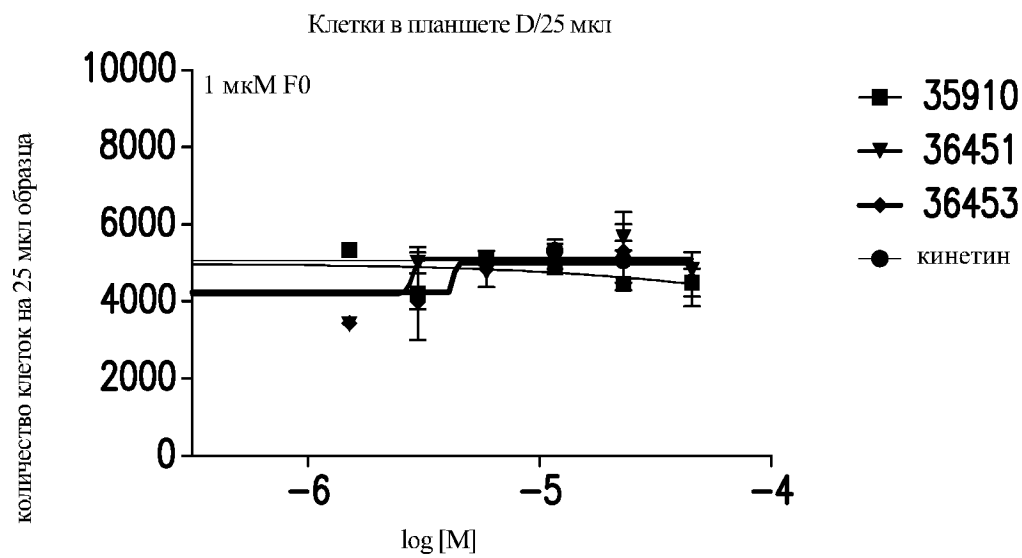
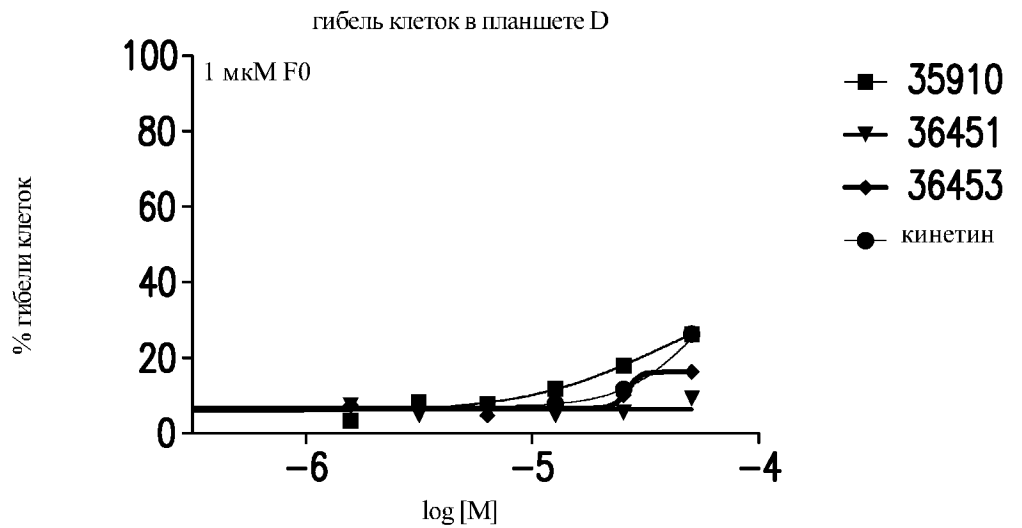
51/108



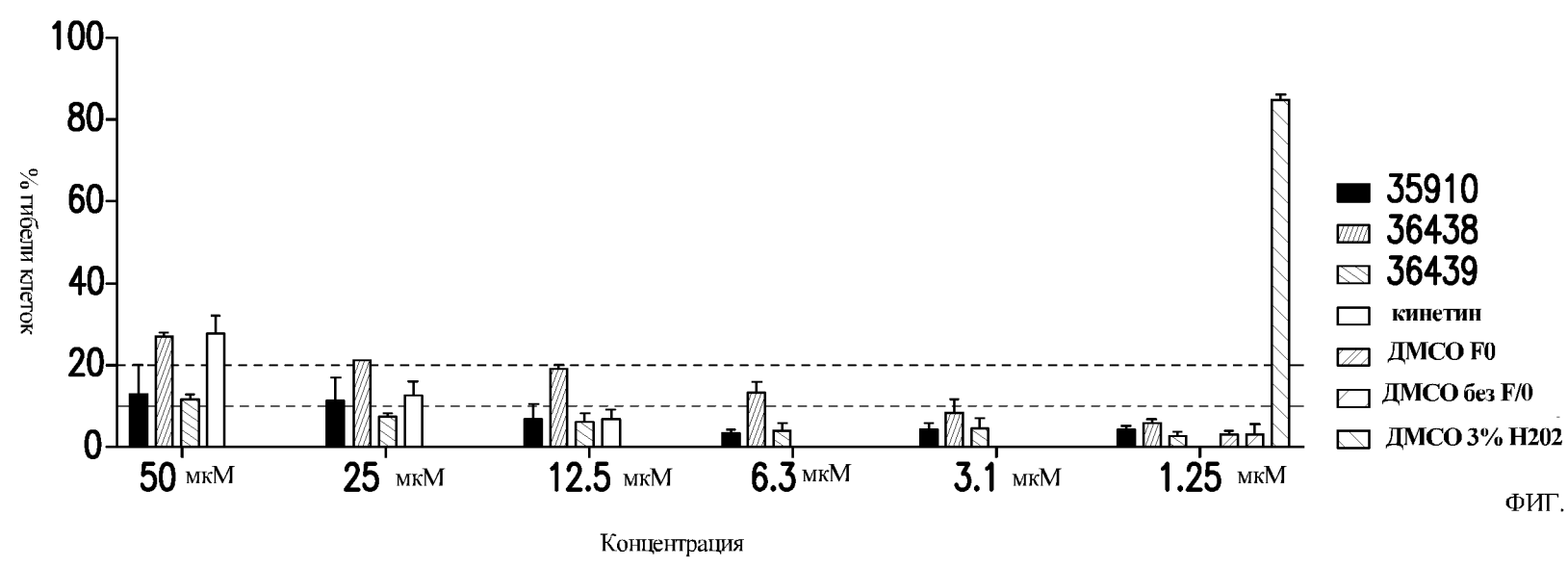
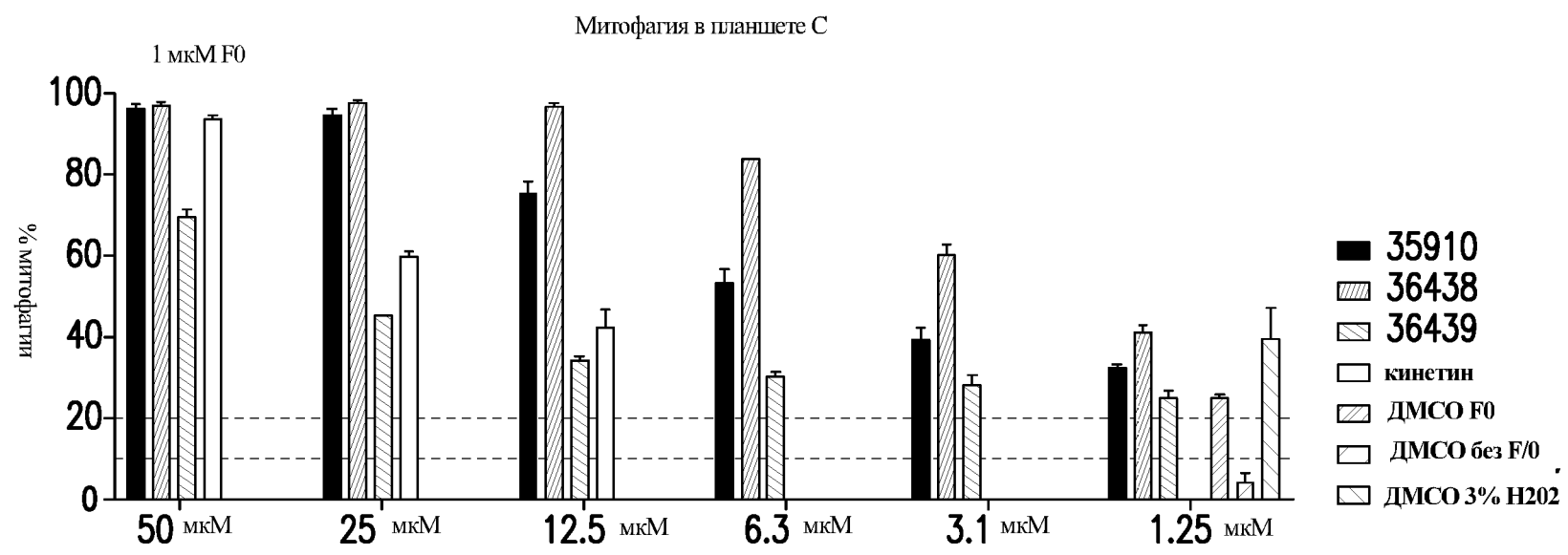
ФИГ. 10В

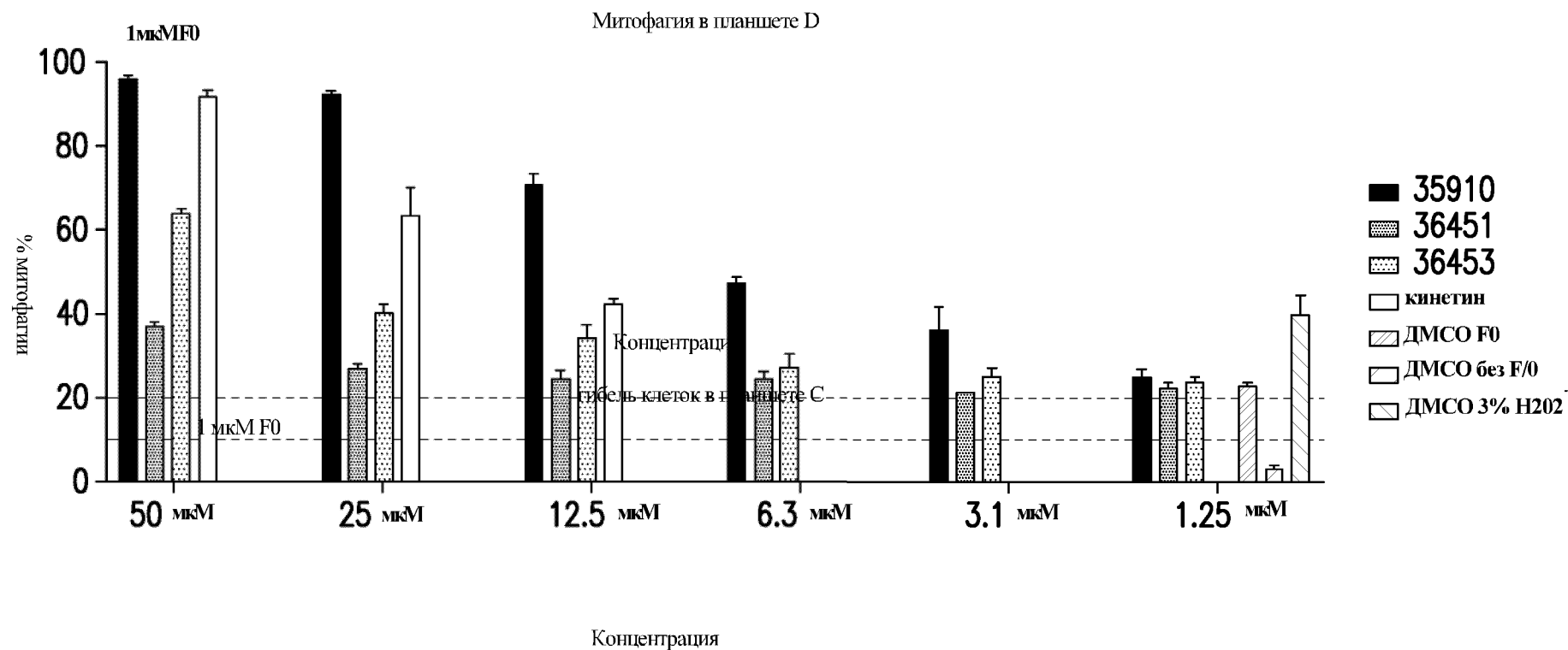


ФИГ. 10С

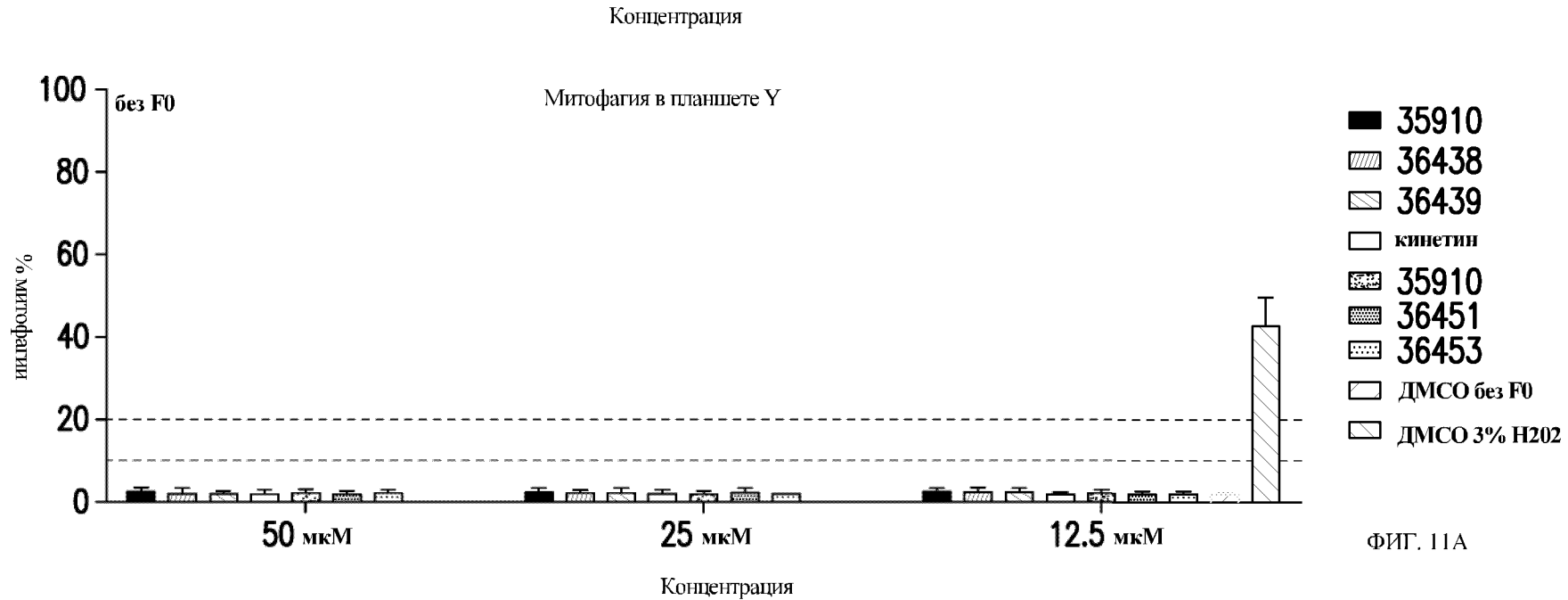
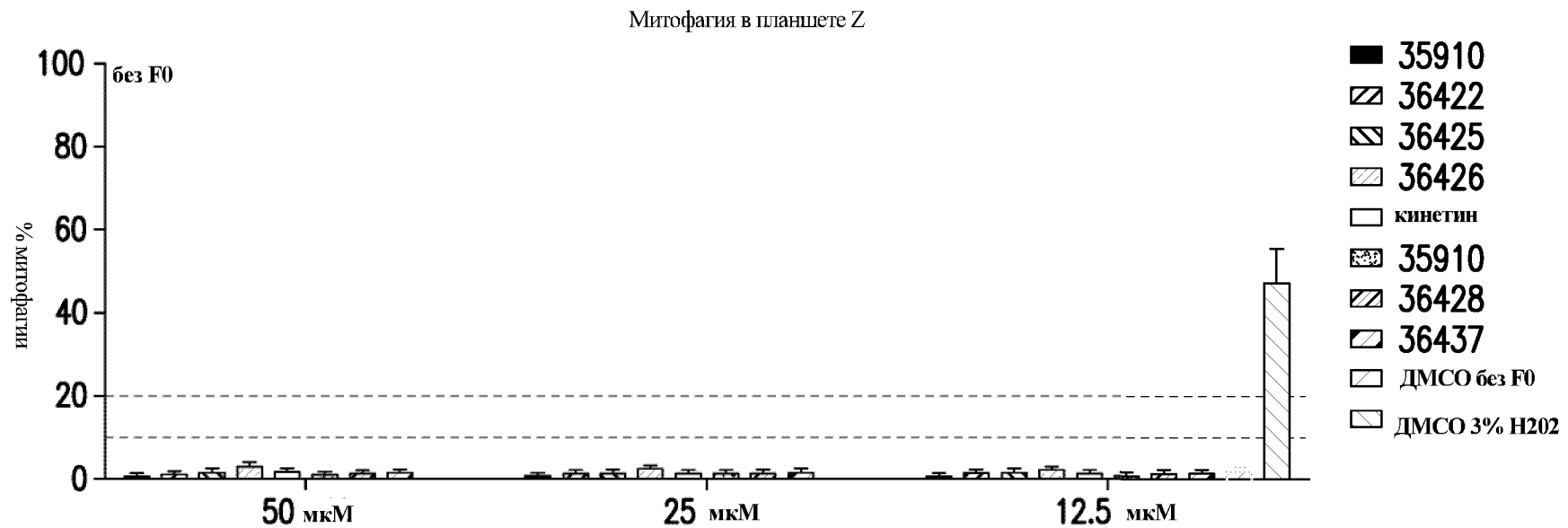


ФИГ. 10D

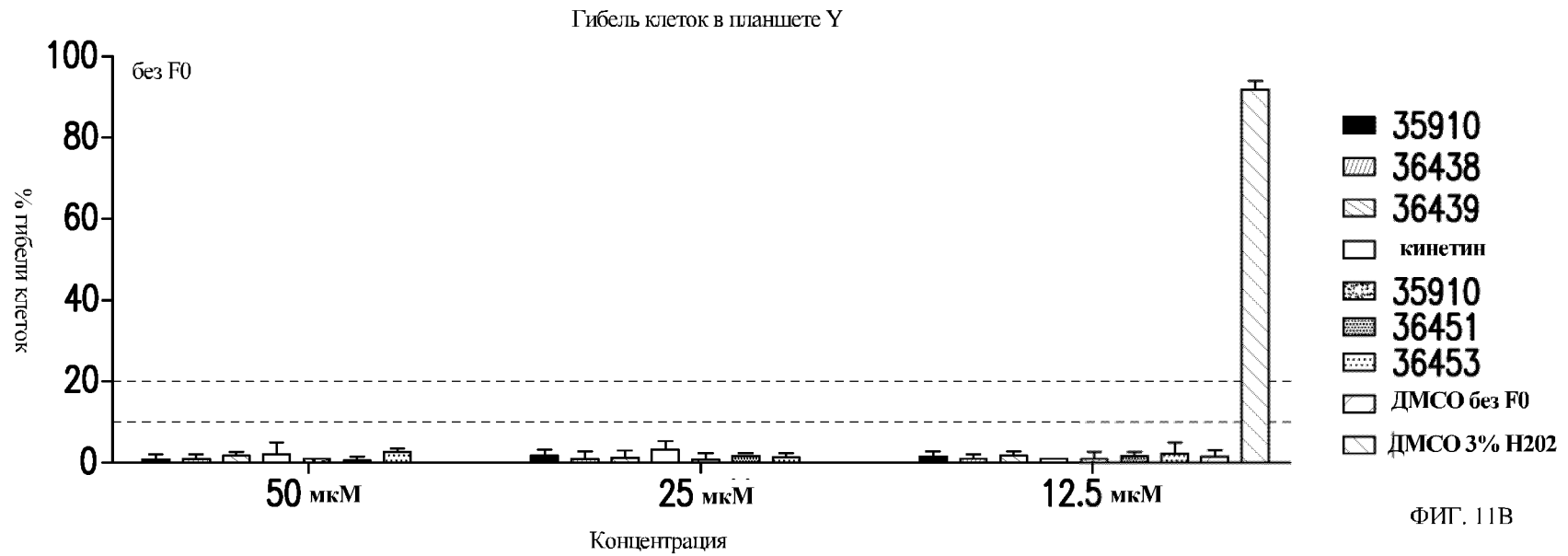
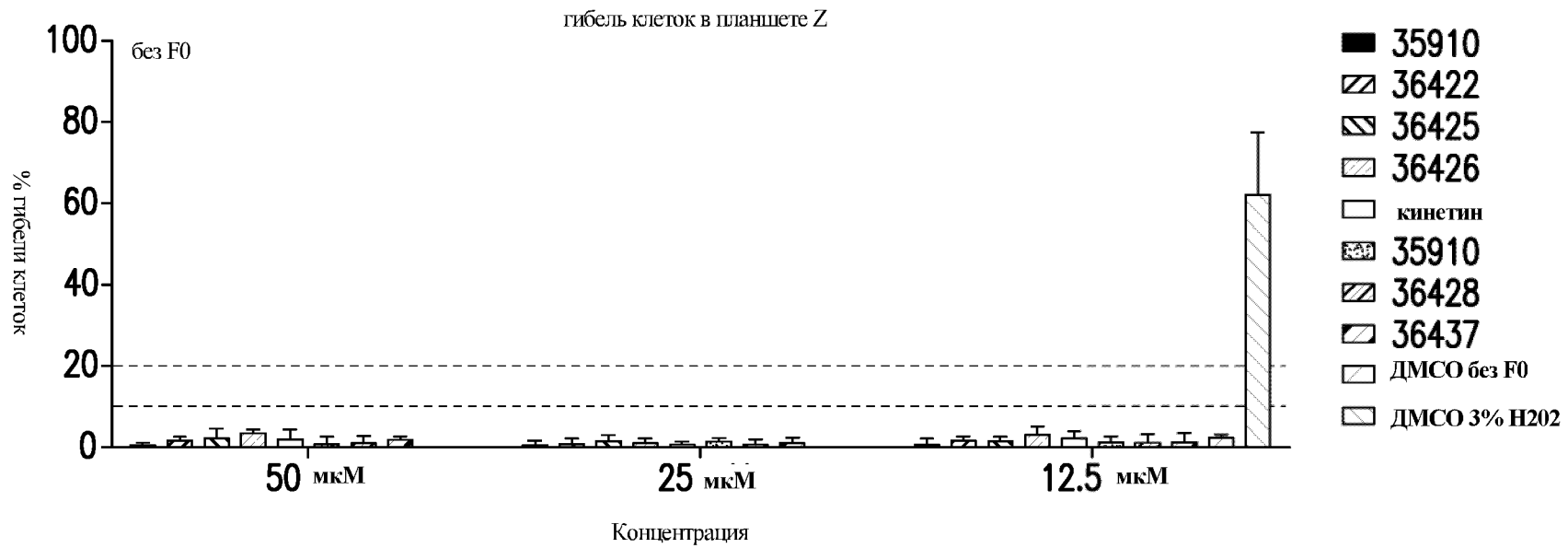




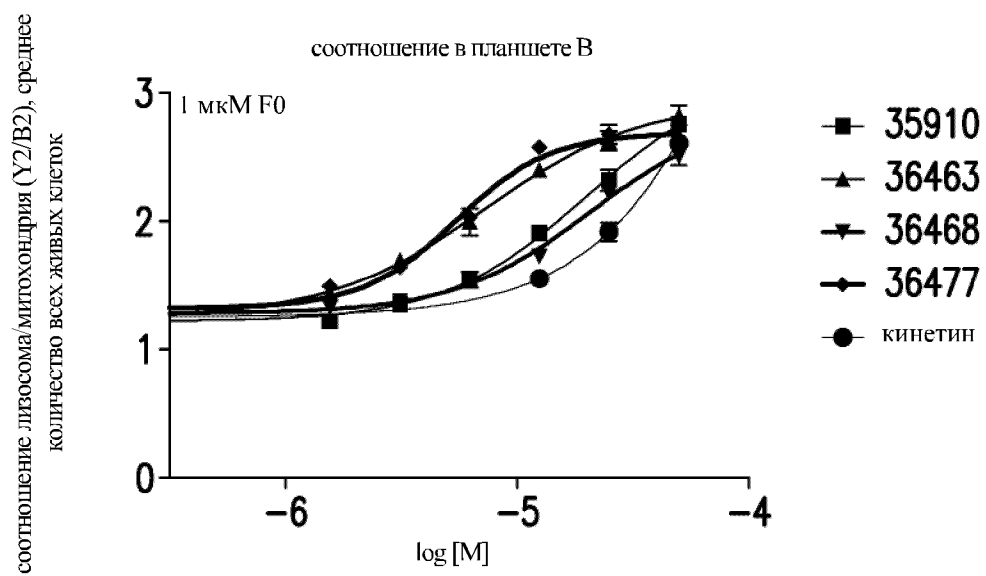
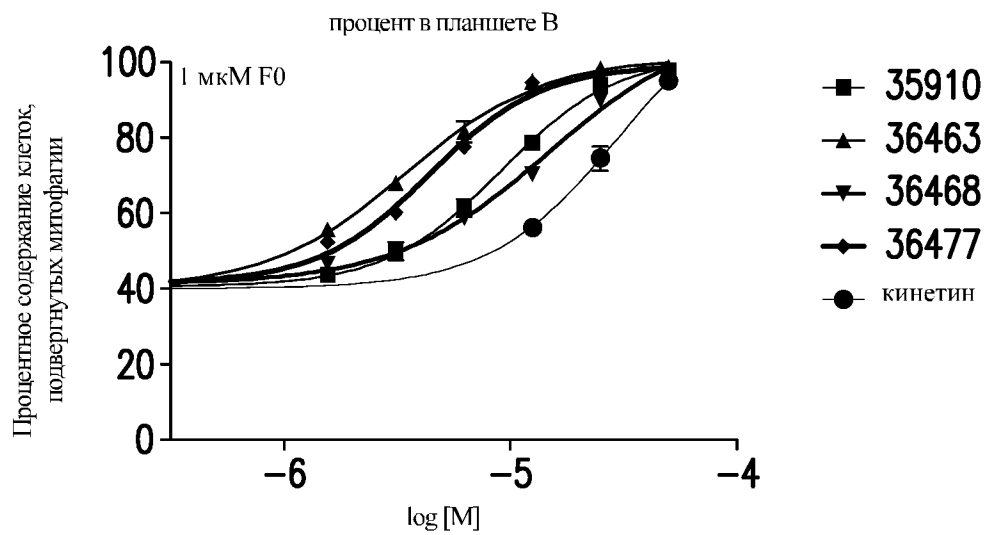
ФИГ. 10F



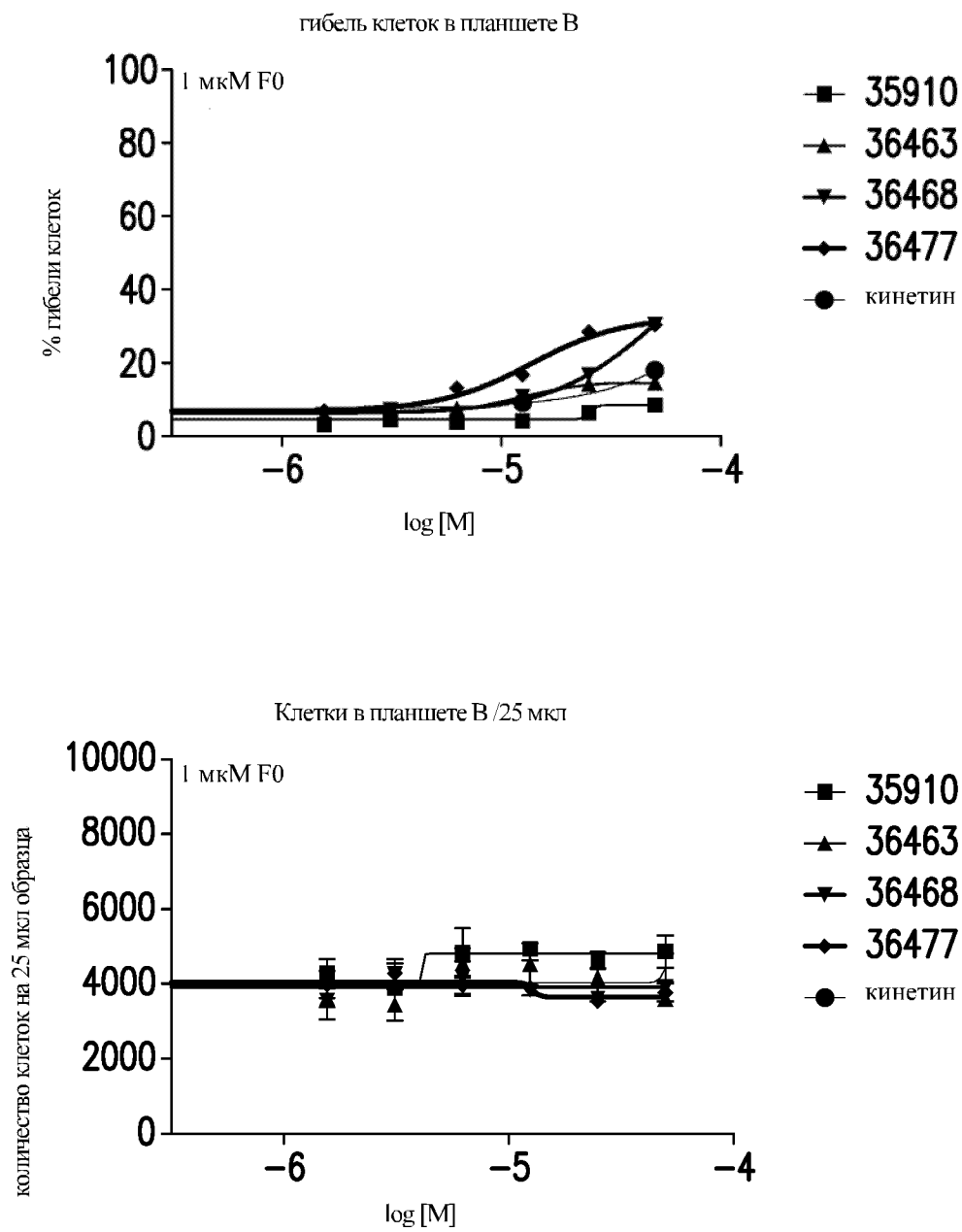
ФИГ. 11А



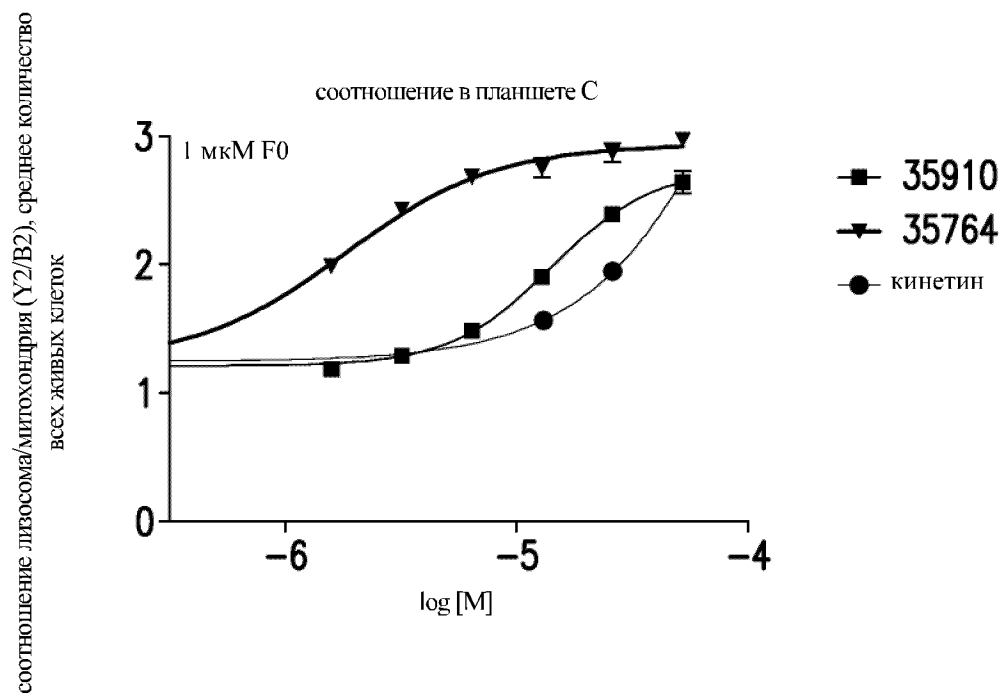
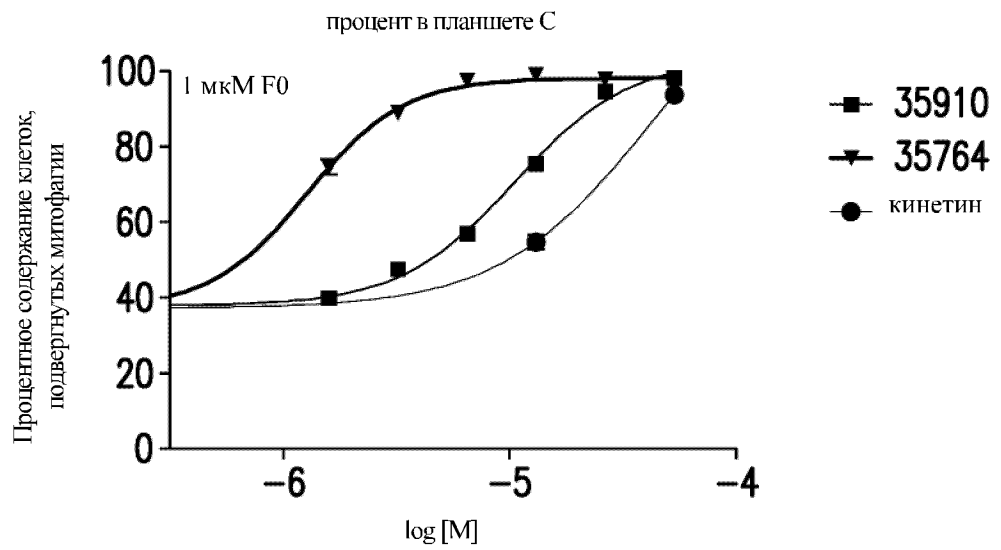
ФИГ. 11В



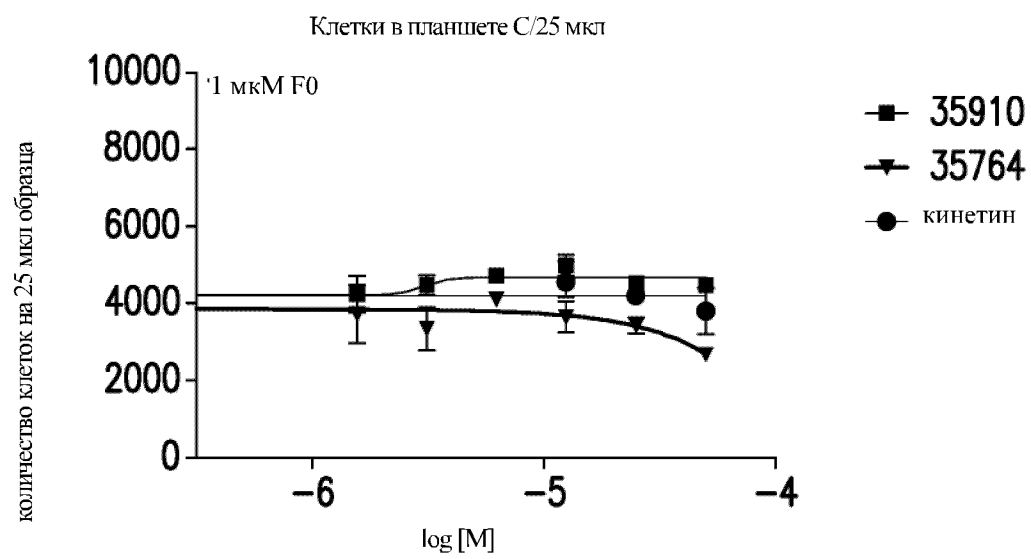
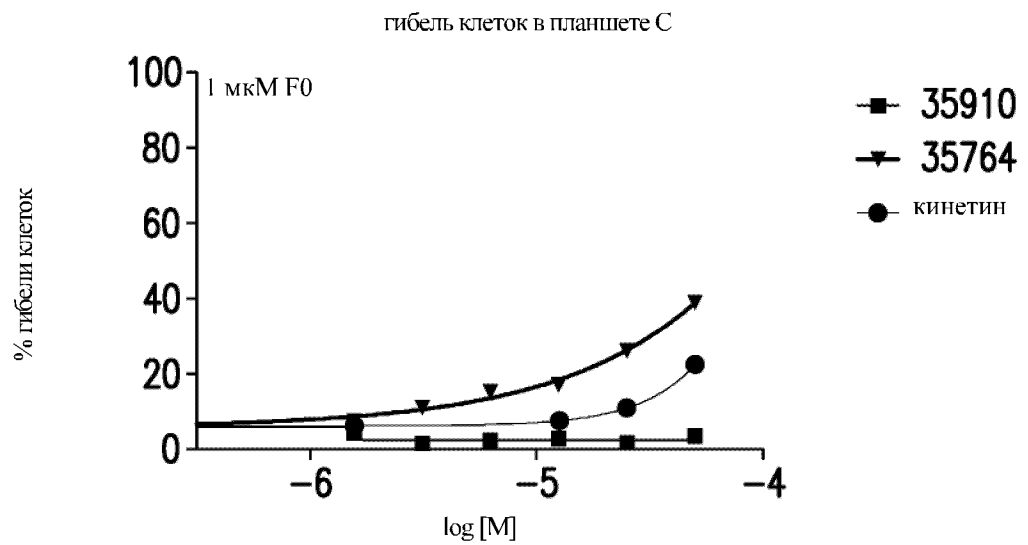
ФИГ. 12А

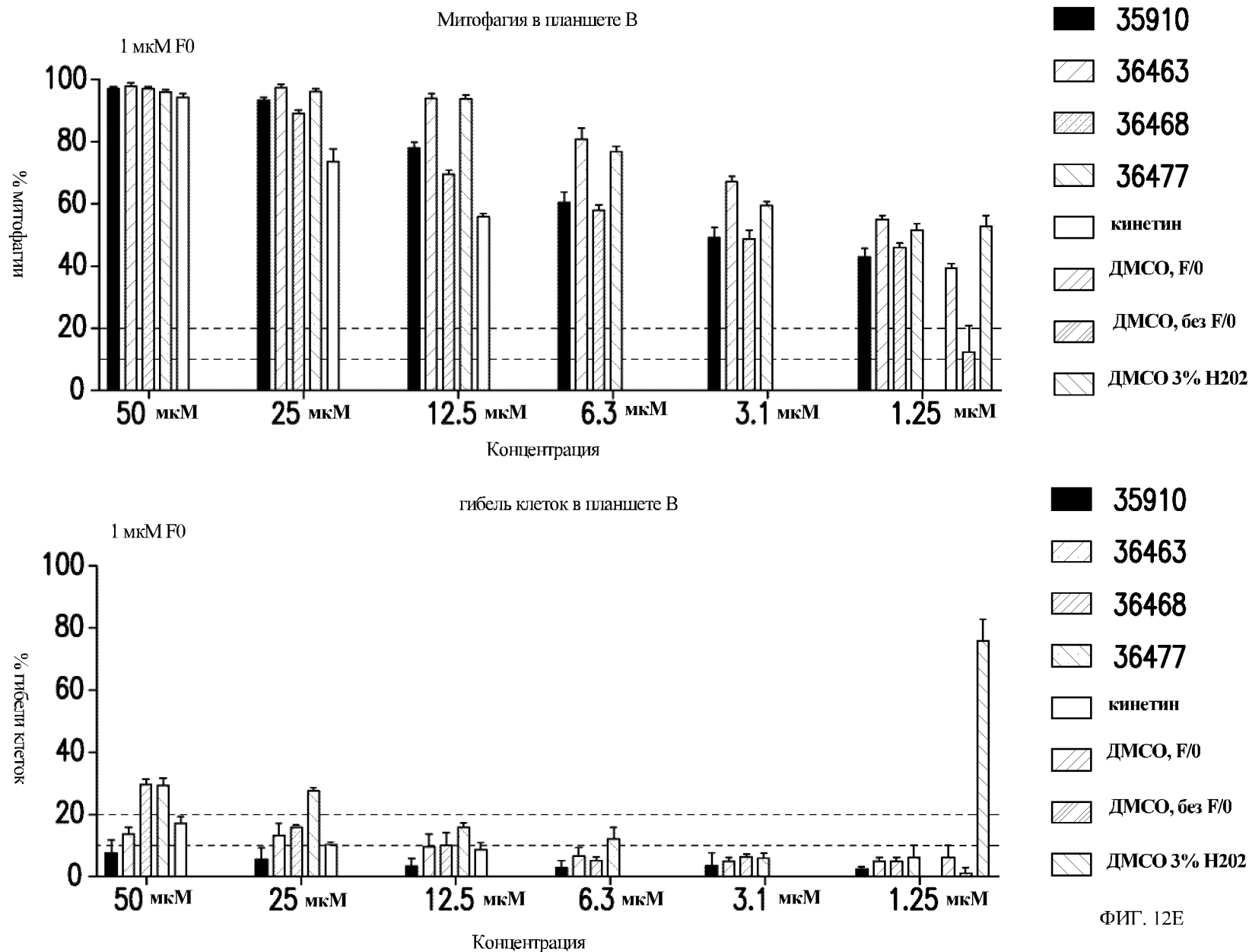


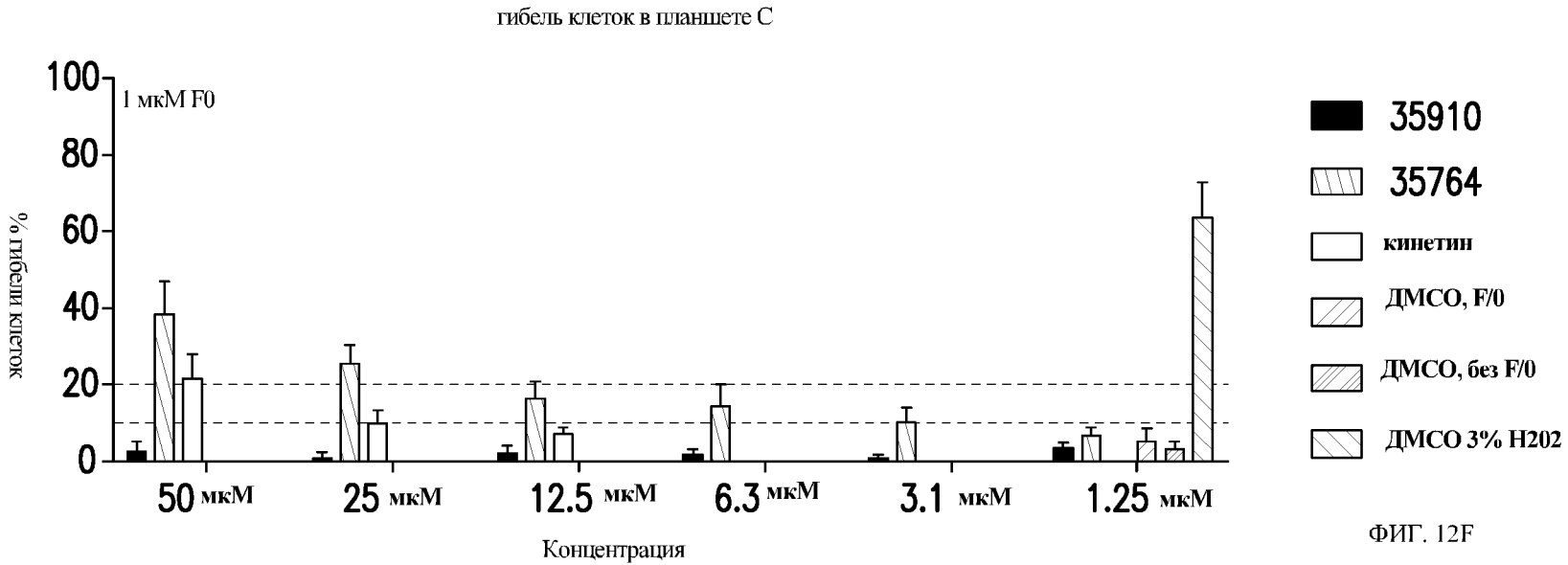
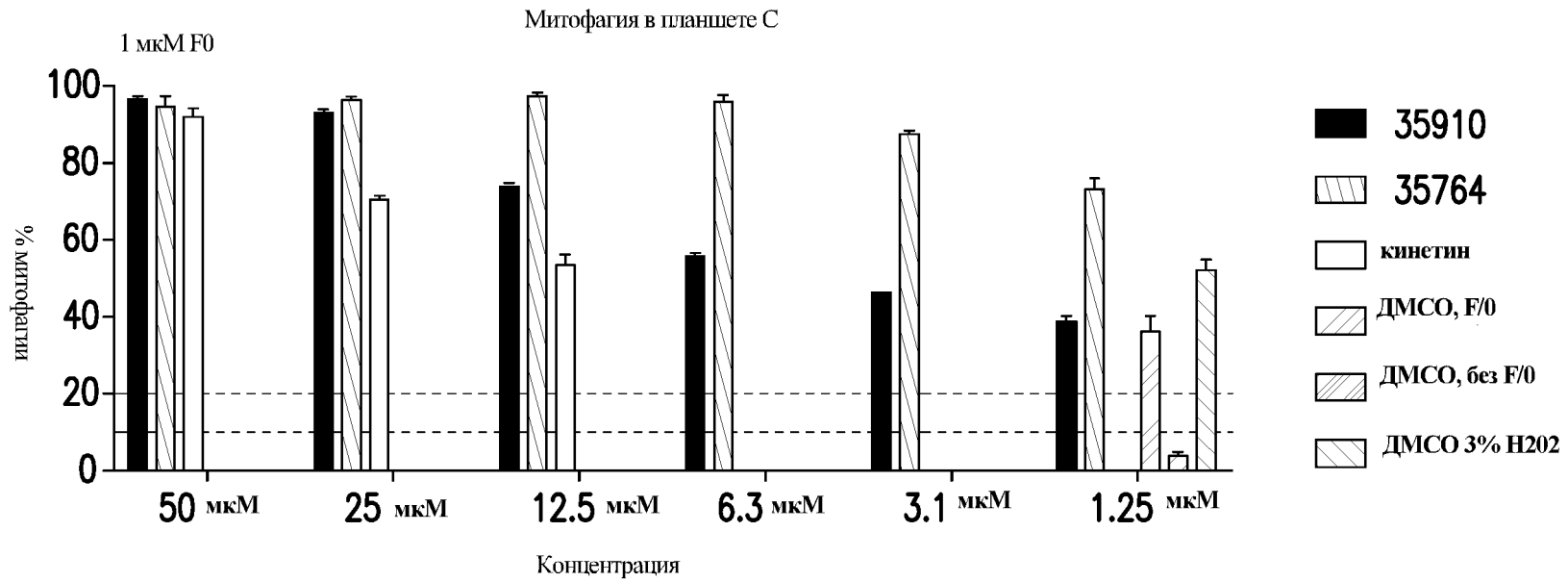
ФИГ. 12В



ФИГ. 12С

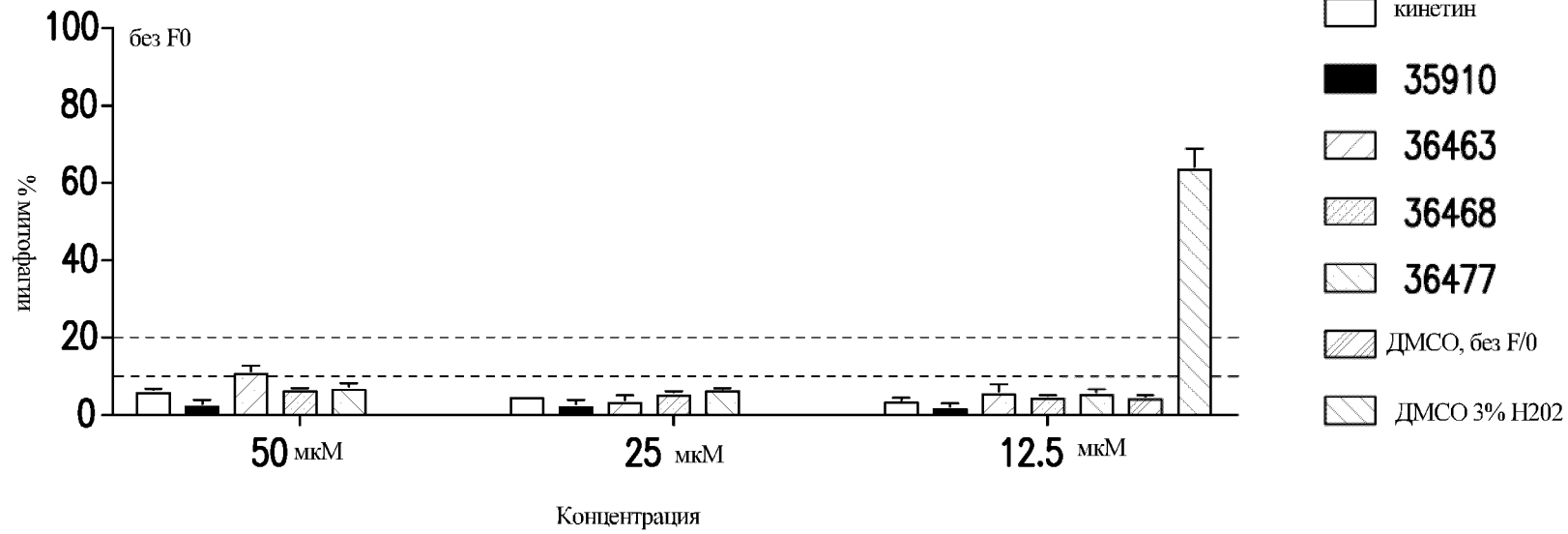




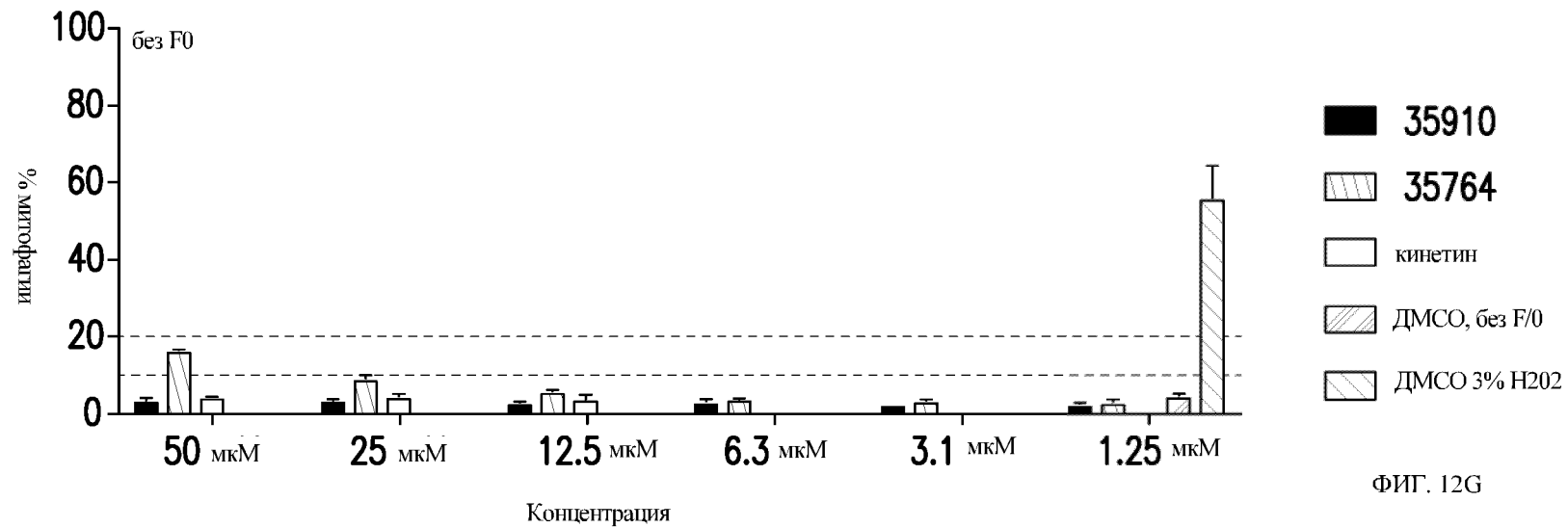


ФИГ. 12F

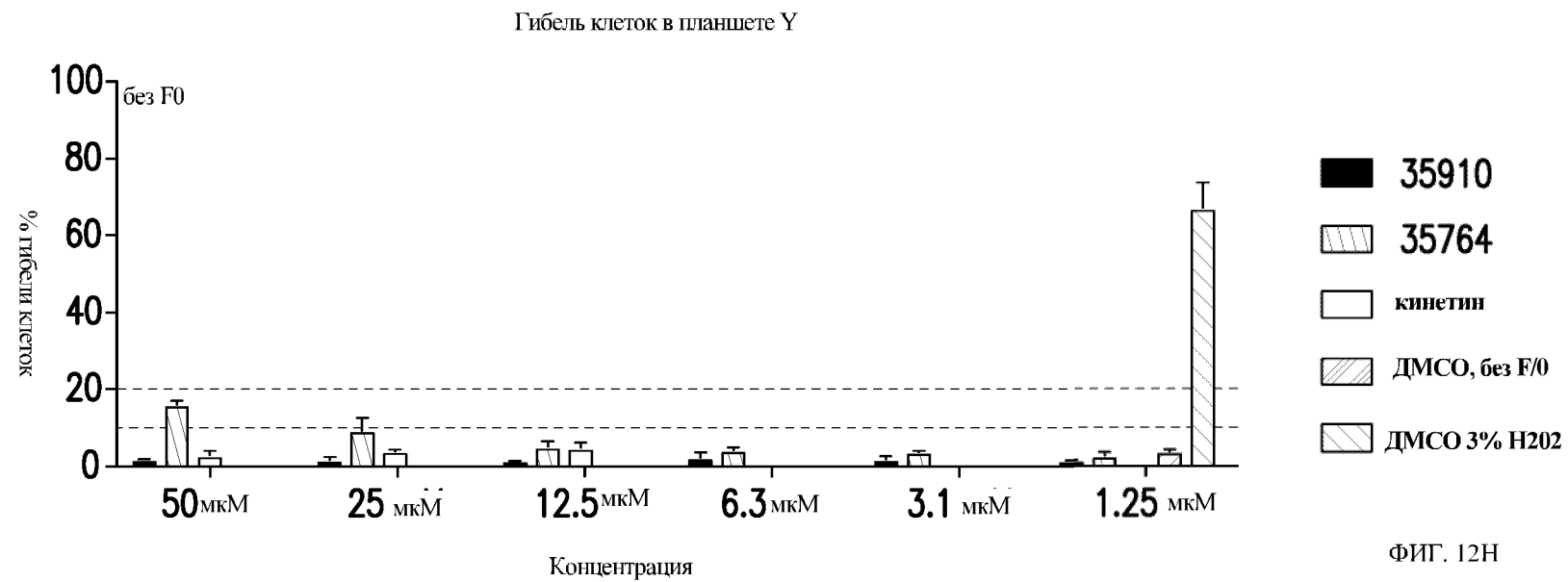
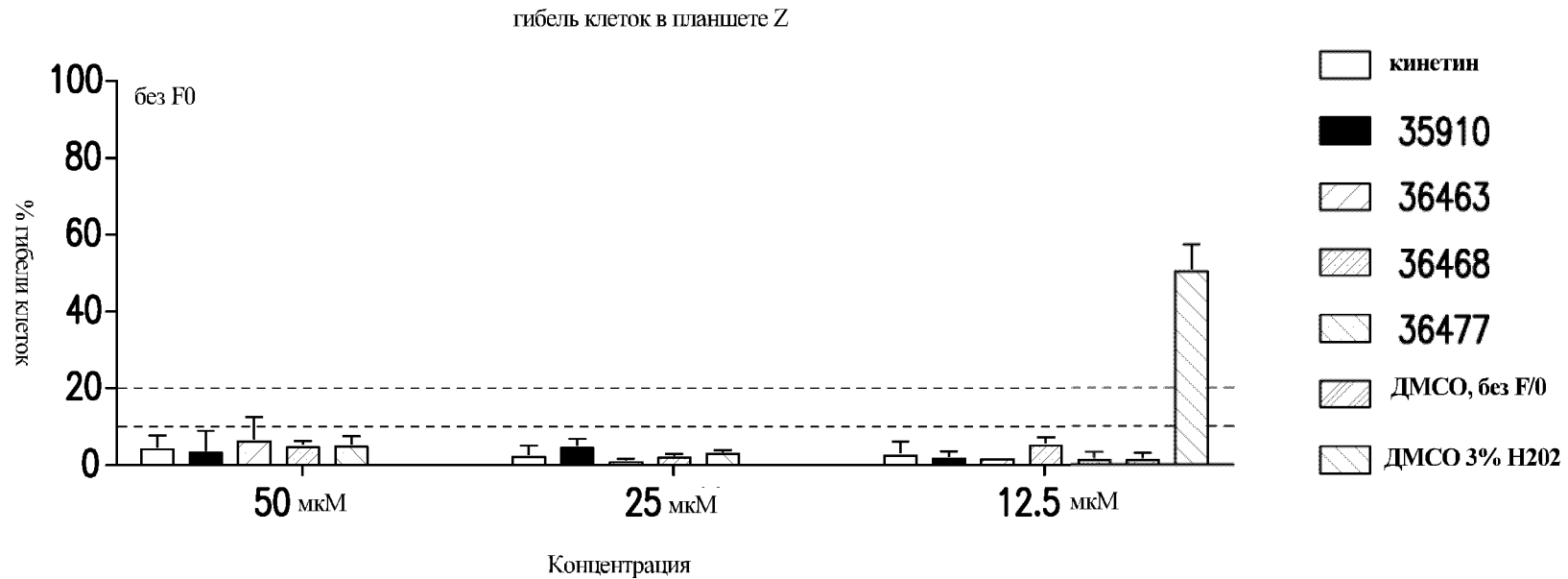
Митофагия в планшете Z



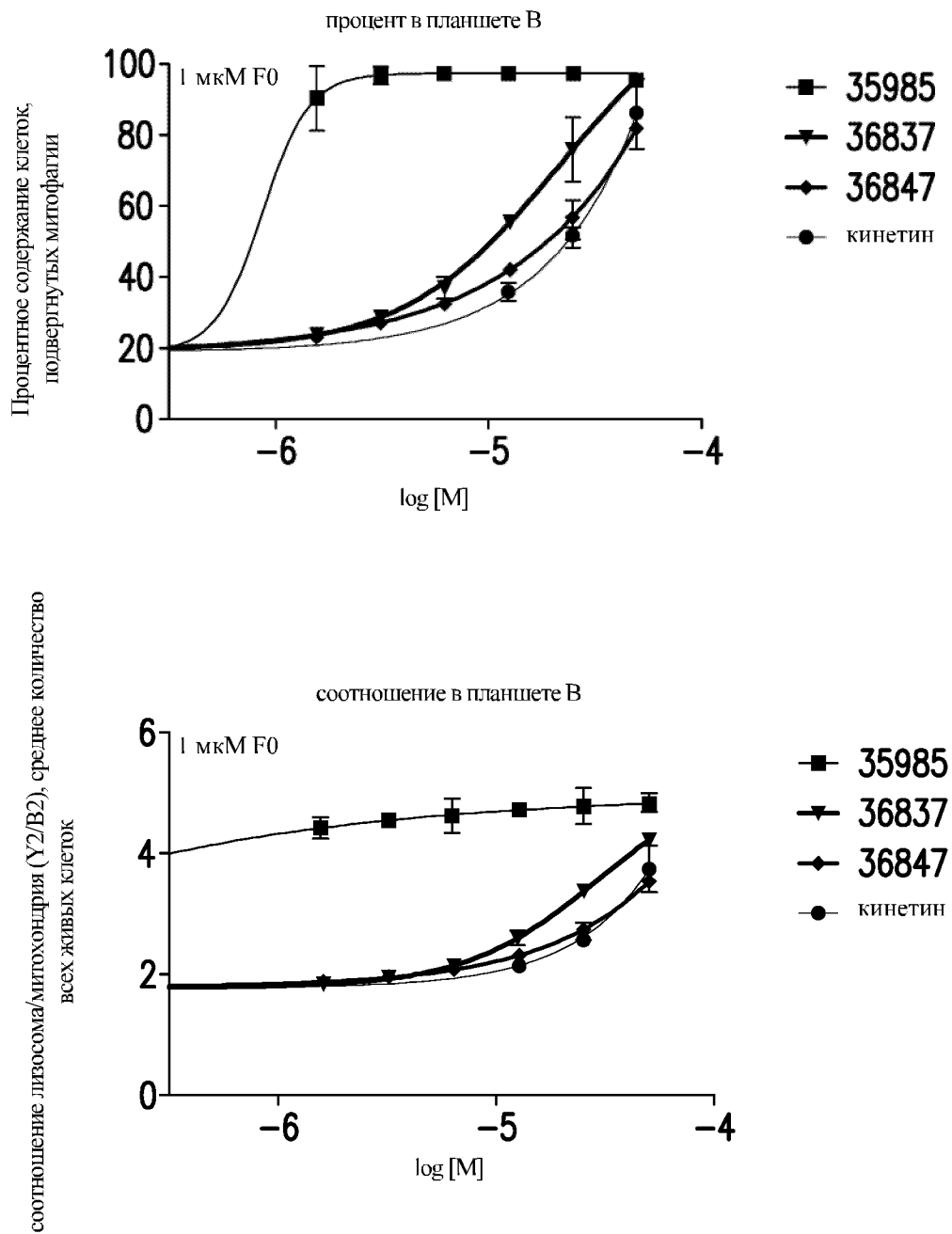
Митофагия в планшете Y



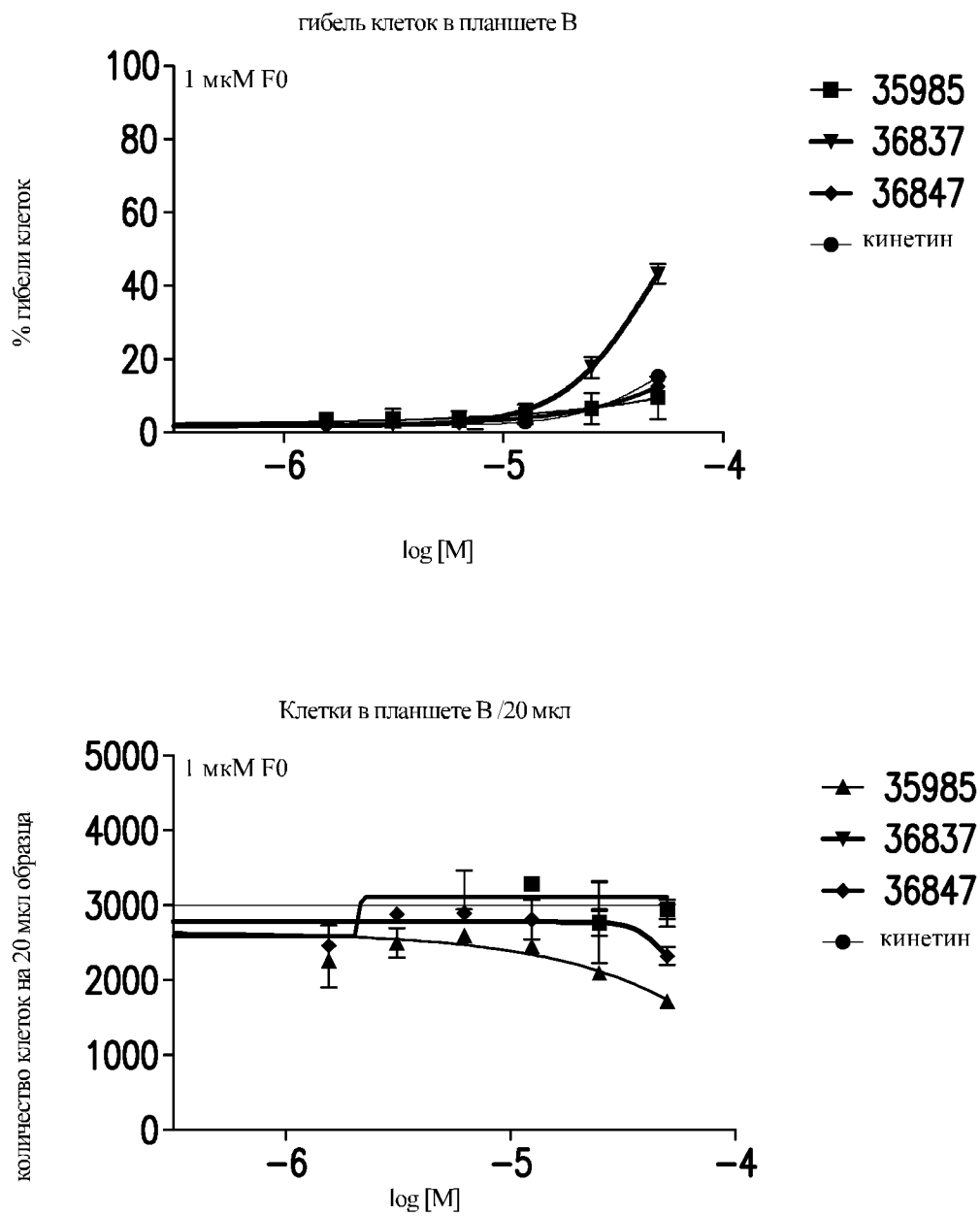
ФИГ. 12G



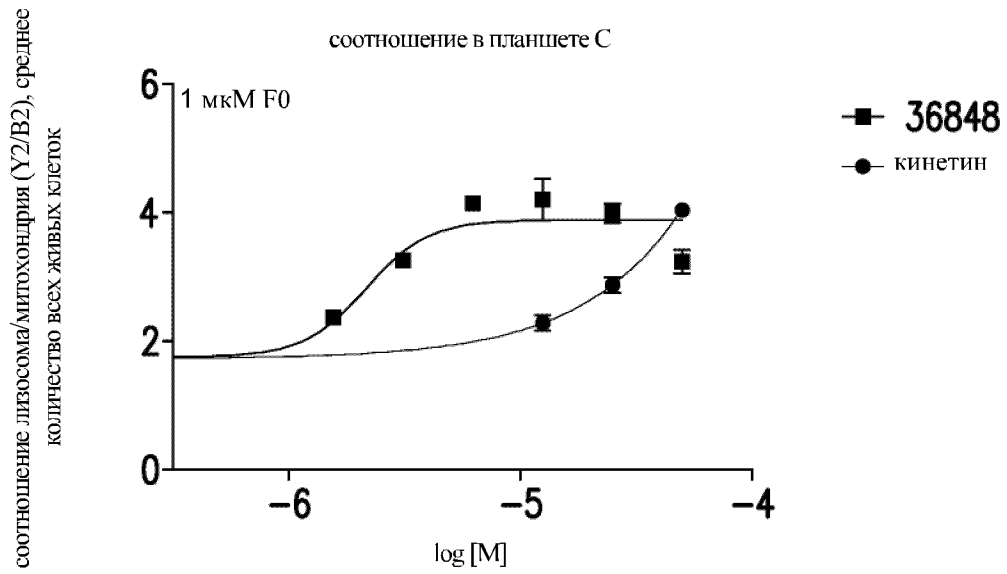
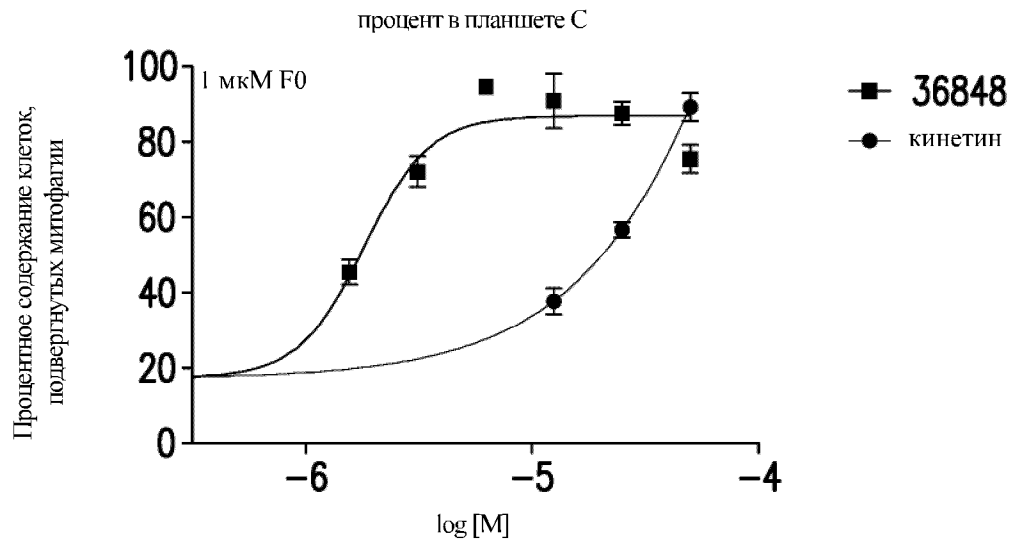
ФИГ. 12Н



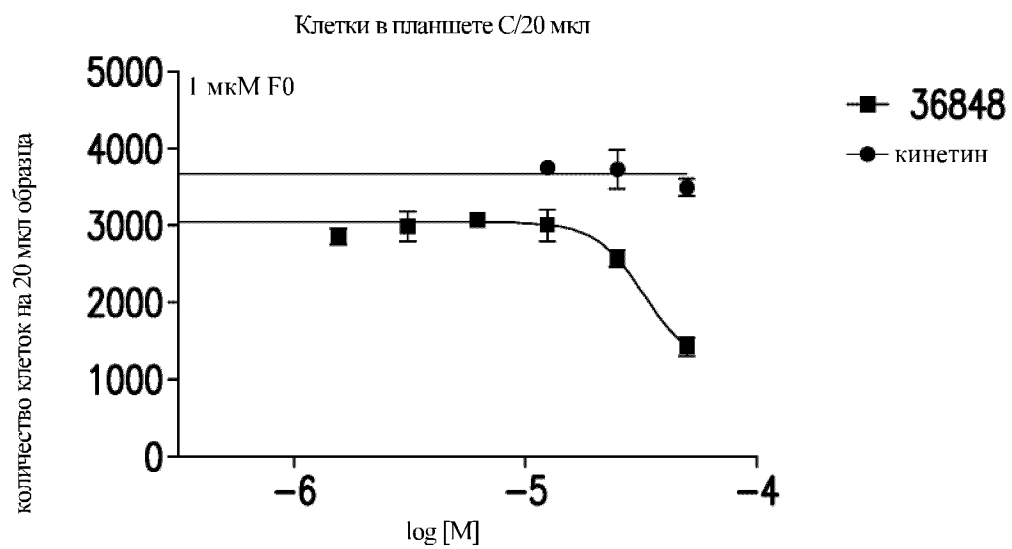
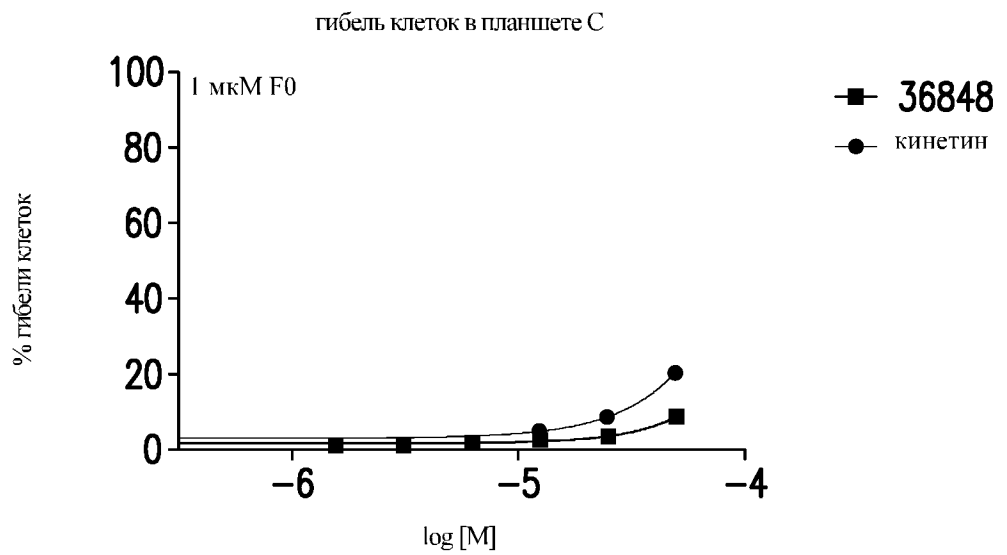
ФИГ. 13А



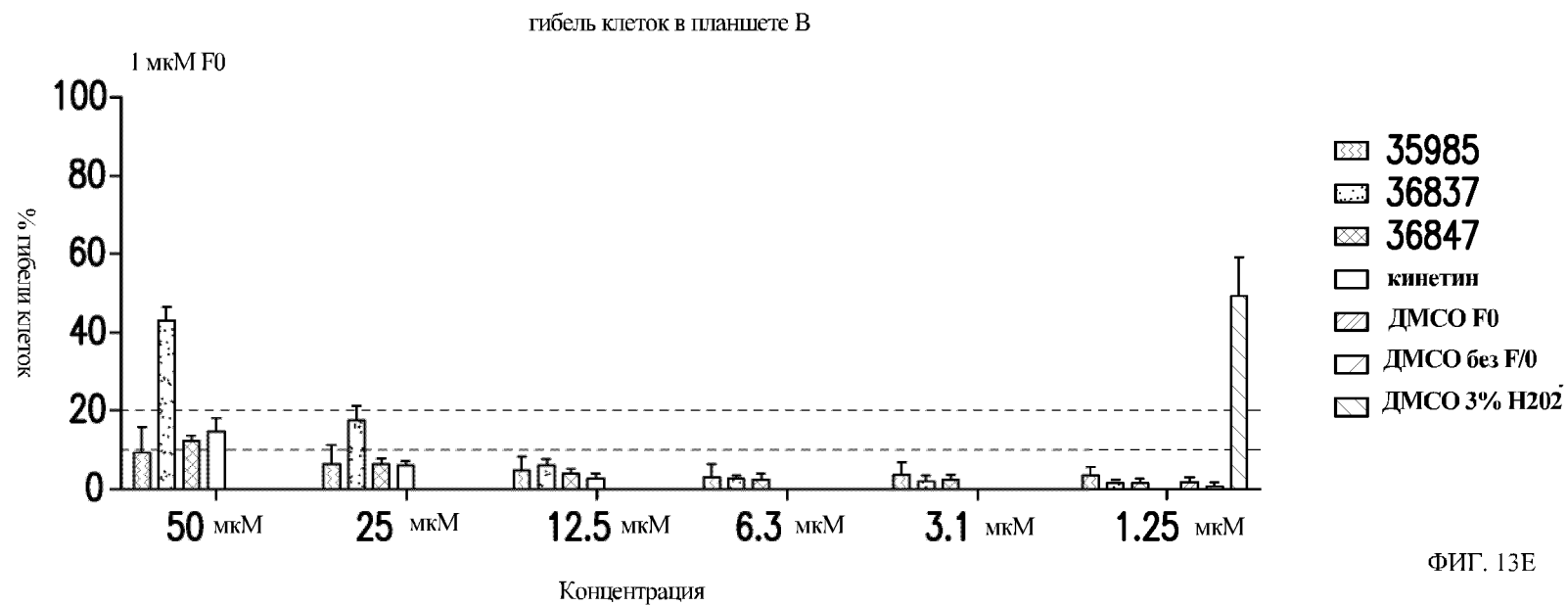
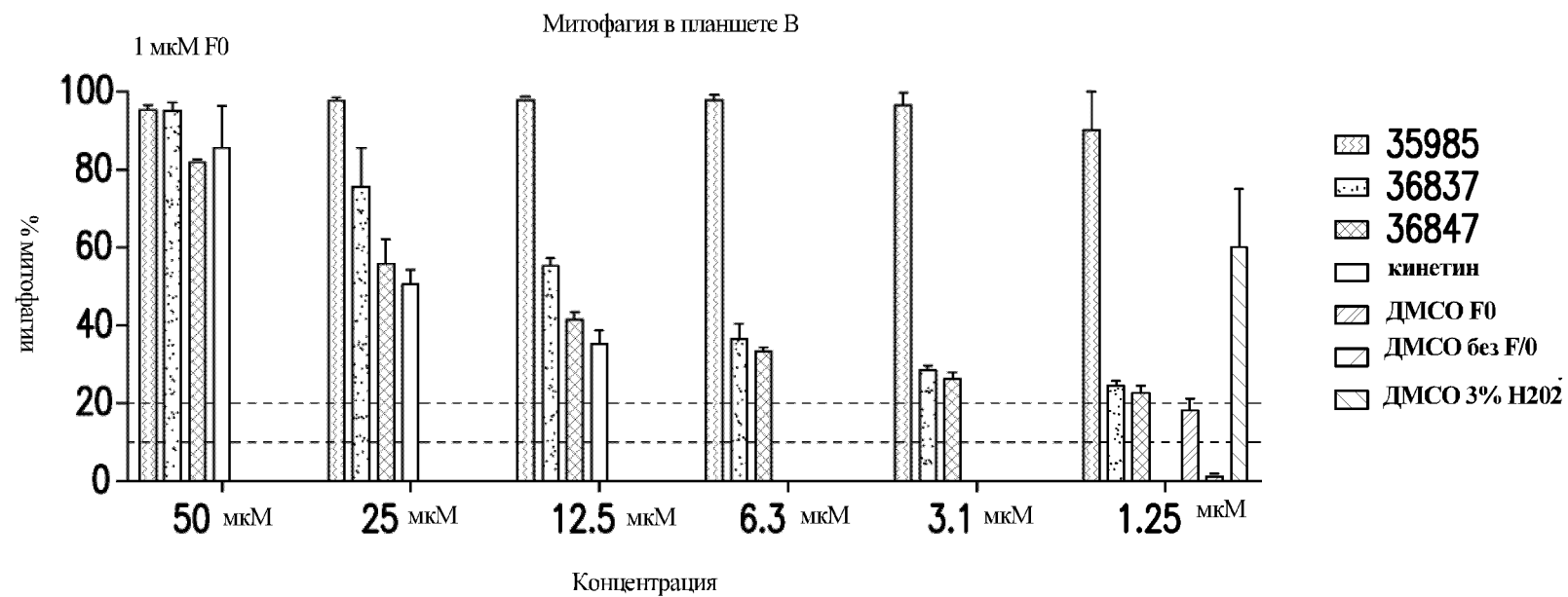
ФИГ. 13В



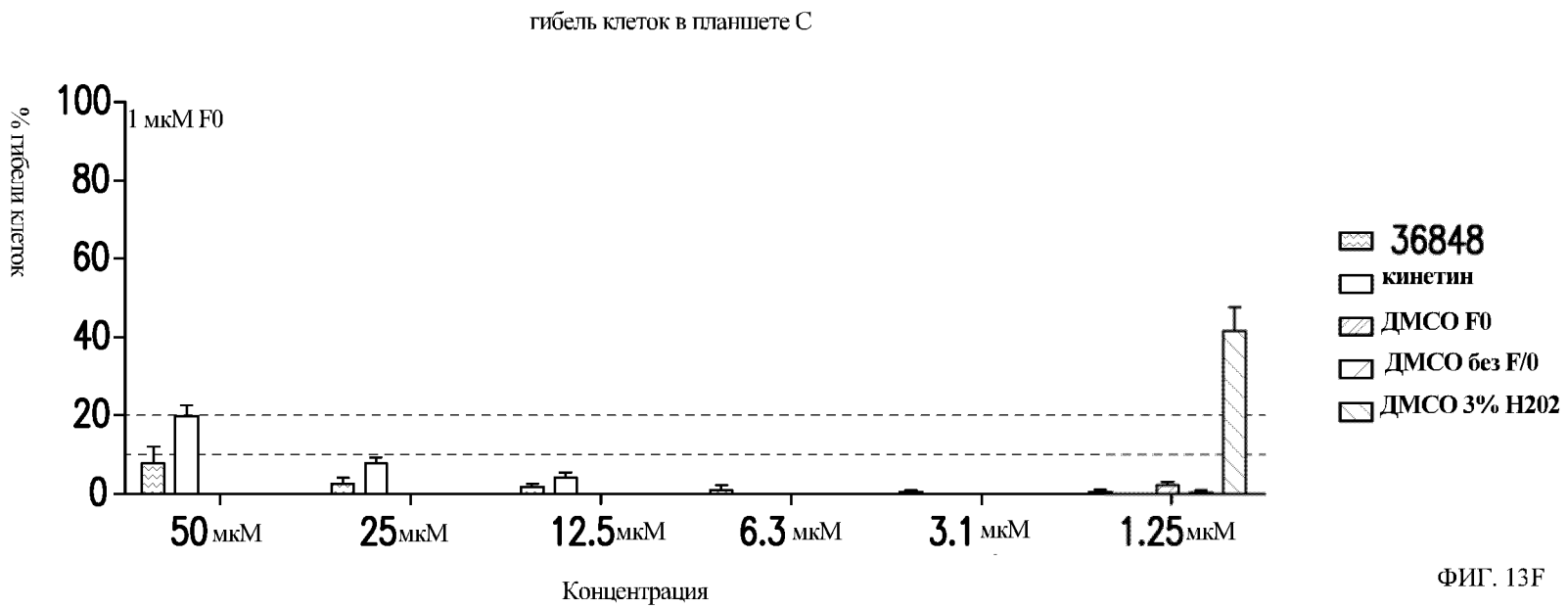
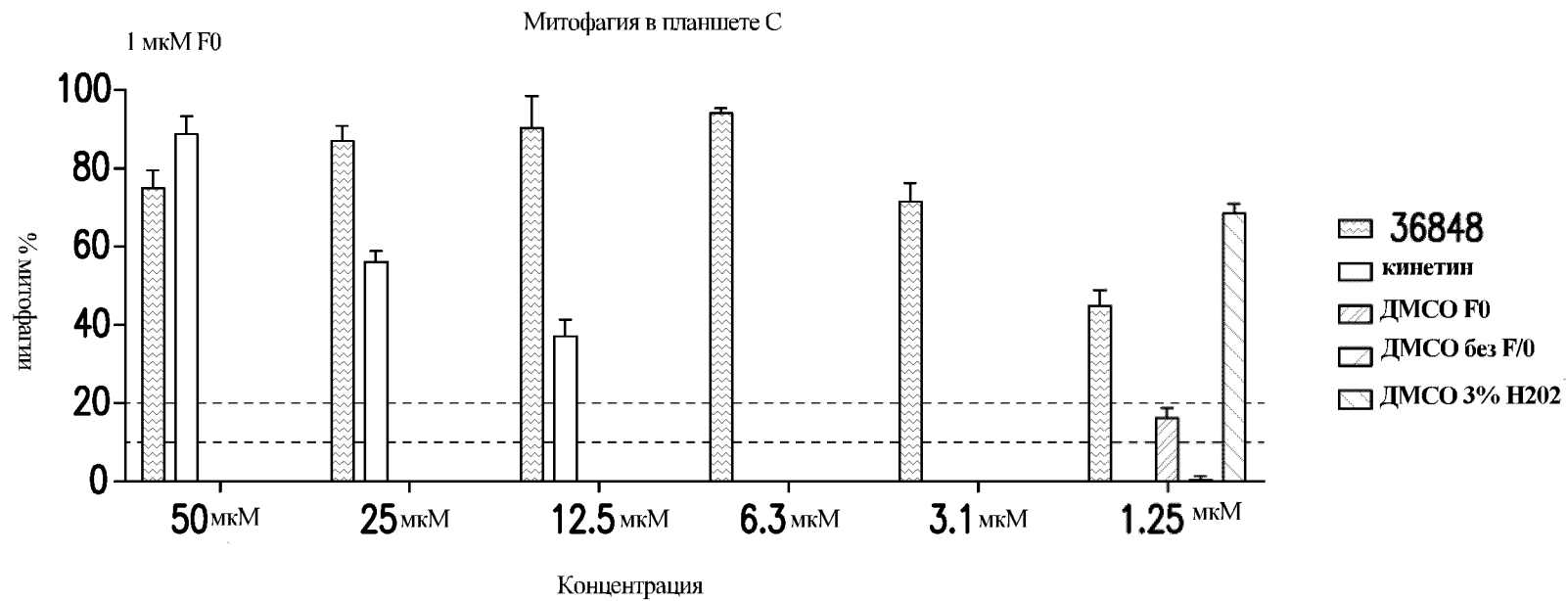
ФИГ. 13С



ФИГ. 13D

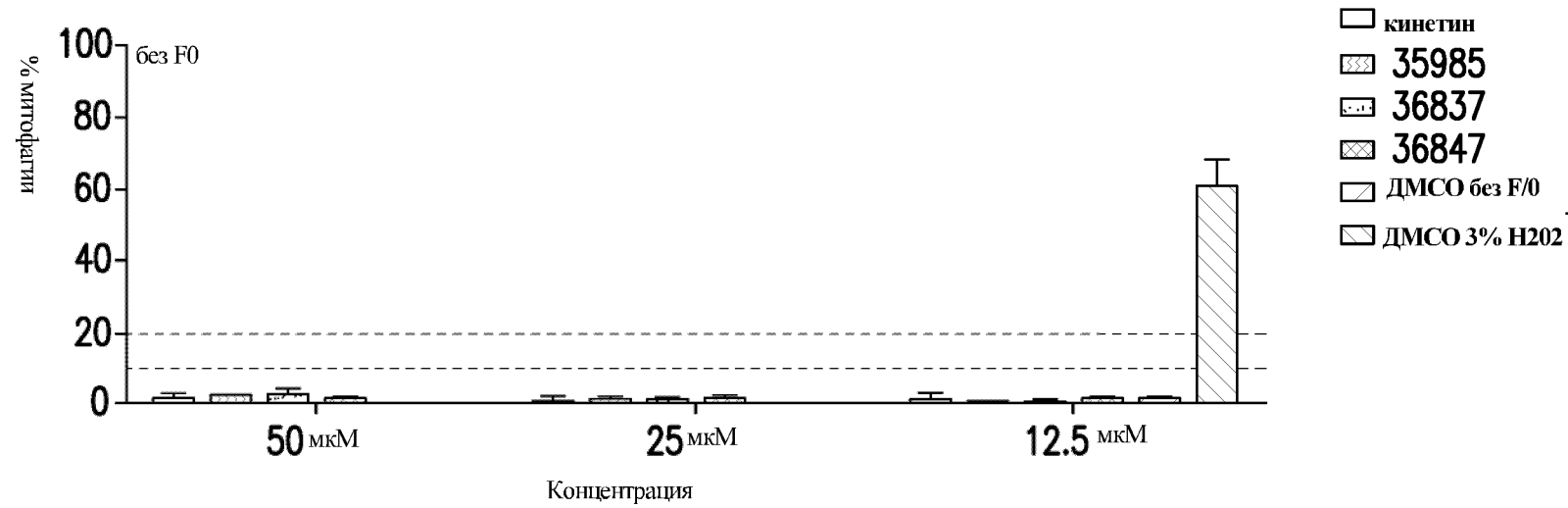


ФИГ. 13Е

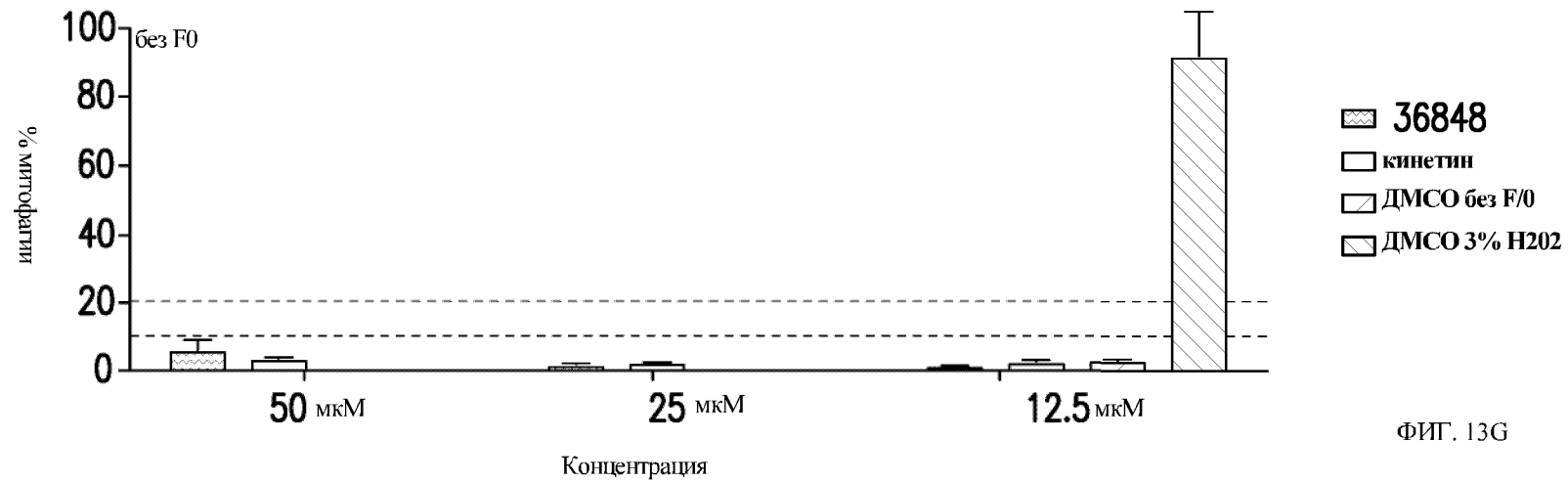


ФИГ. 13F

Митофагия в планшете Z



Митофагия в планшете Y

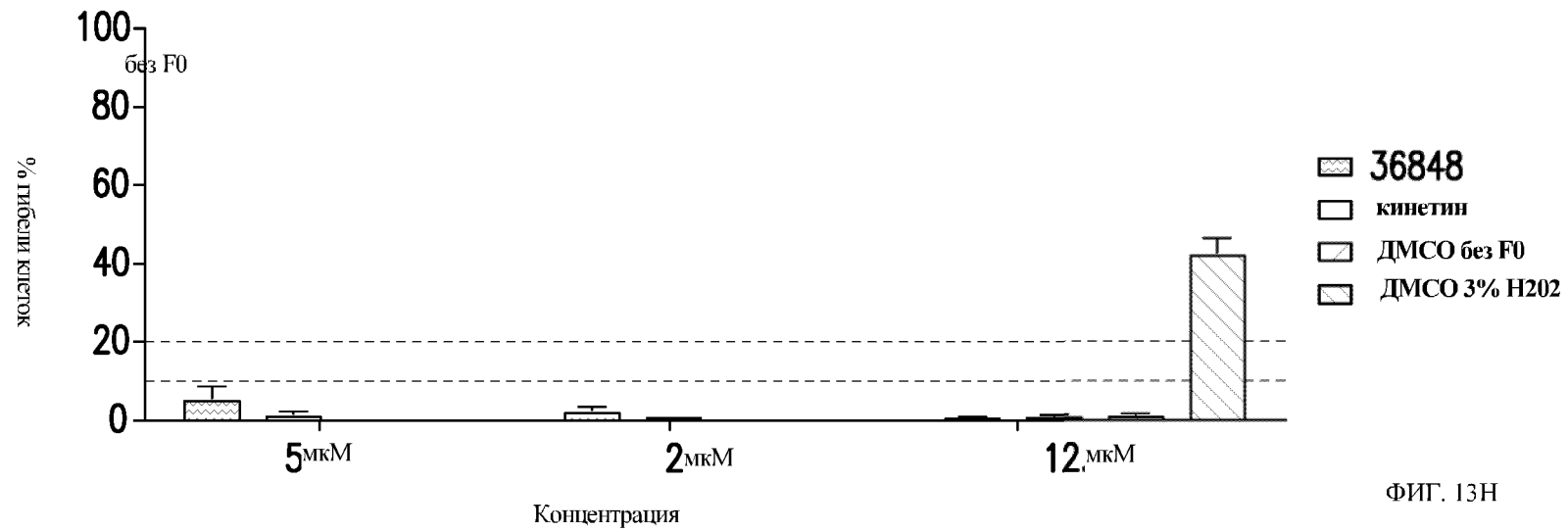


ФИГ. 13G

гибель клеток в планшете Z



Гибель клеток в планшете Y



ФИГ. 13Н

HeLa YFP-Parkin mt-mKeima (неочищенный mito prep)

Олиго/FCCP 3 ч (мкМ)

Лекарственное
спелство (мкМ)

250 кДа-
150 кДа-
100 кДа-
75 кДа-
50 кДа-
37 кДа-
25 кДа-
20 кДа-

75 кДа-
50 кДа-

50 кДа-

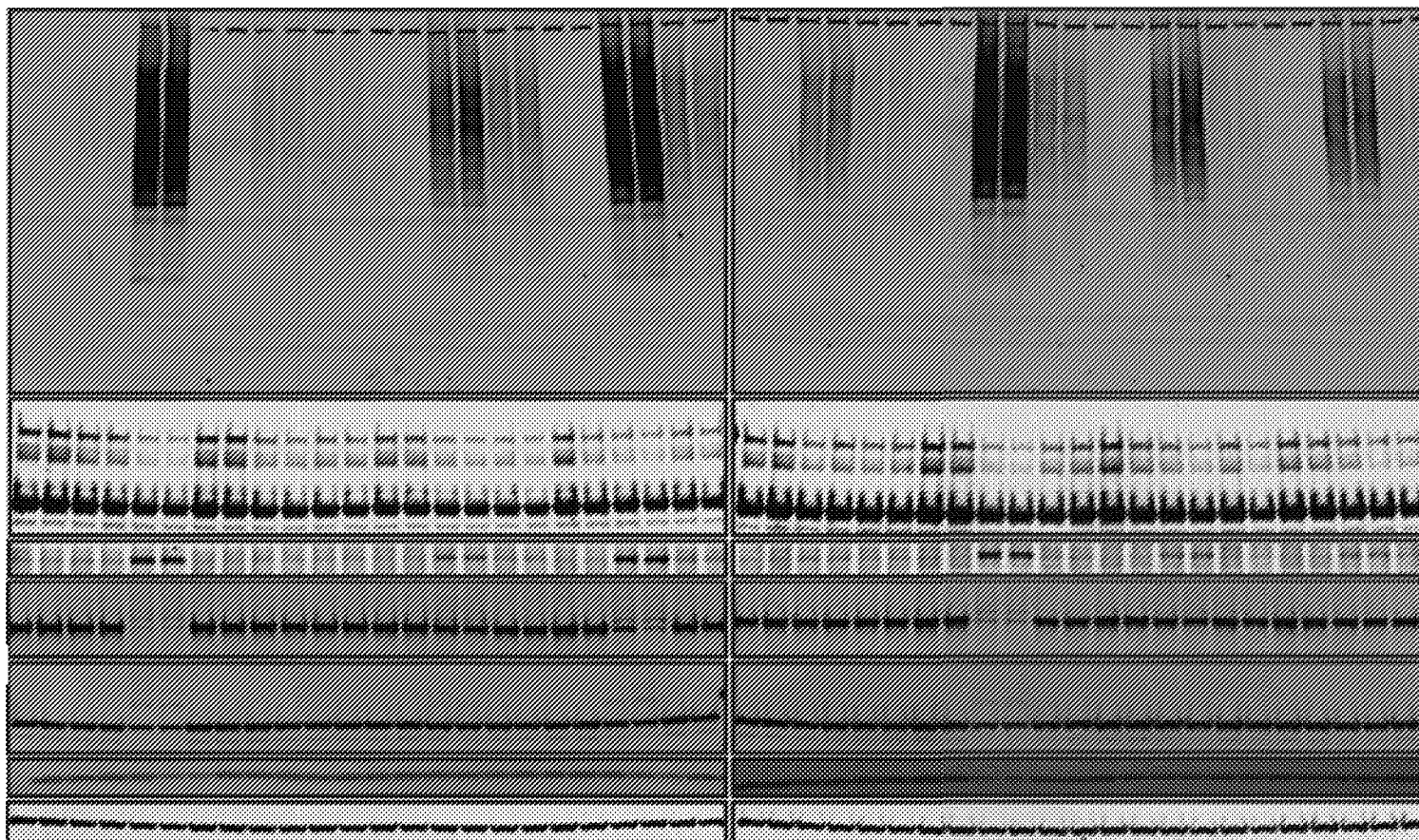
75 кДа-

37 кДа-

12 кДа-

50 кДа-

- 0.5 10		- 0.5		- 0.5		- 0.5		- 0.5		- 0.5		- 0.5		- 0.5	
35986 6.3 1.6		35908 50 25		35941 6.3 1.6		35982 6.3 1.6		35985 6.3 1.6		35980 6.3 1.6		35987 6.3 1.6			



pS65 UB

PARKIN

PINK1

MFN2

VDAC

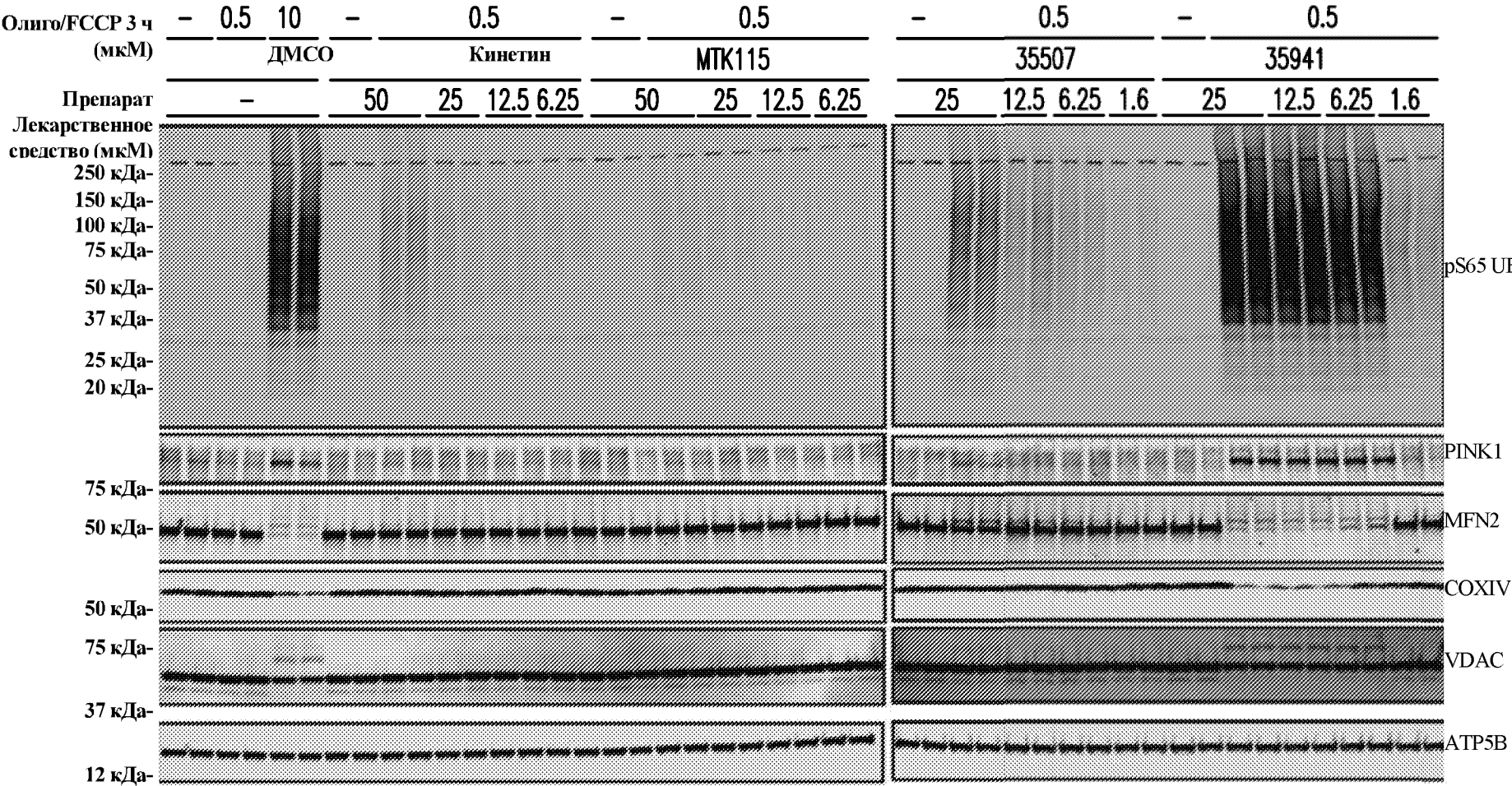
COXIV

ACTIN

74/108

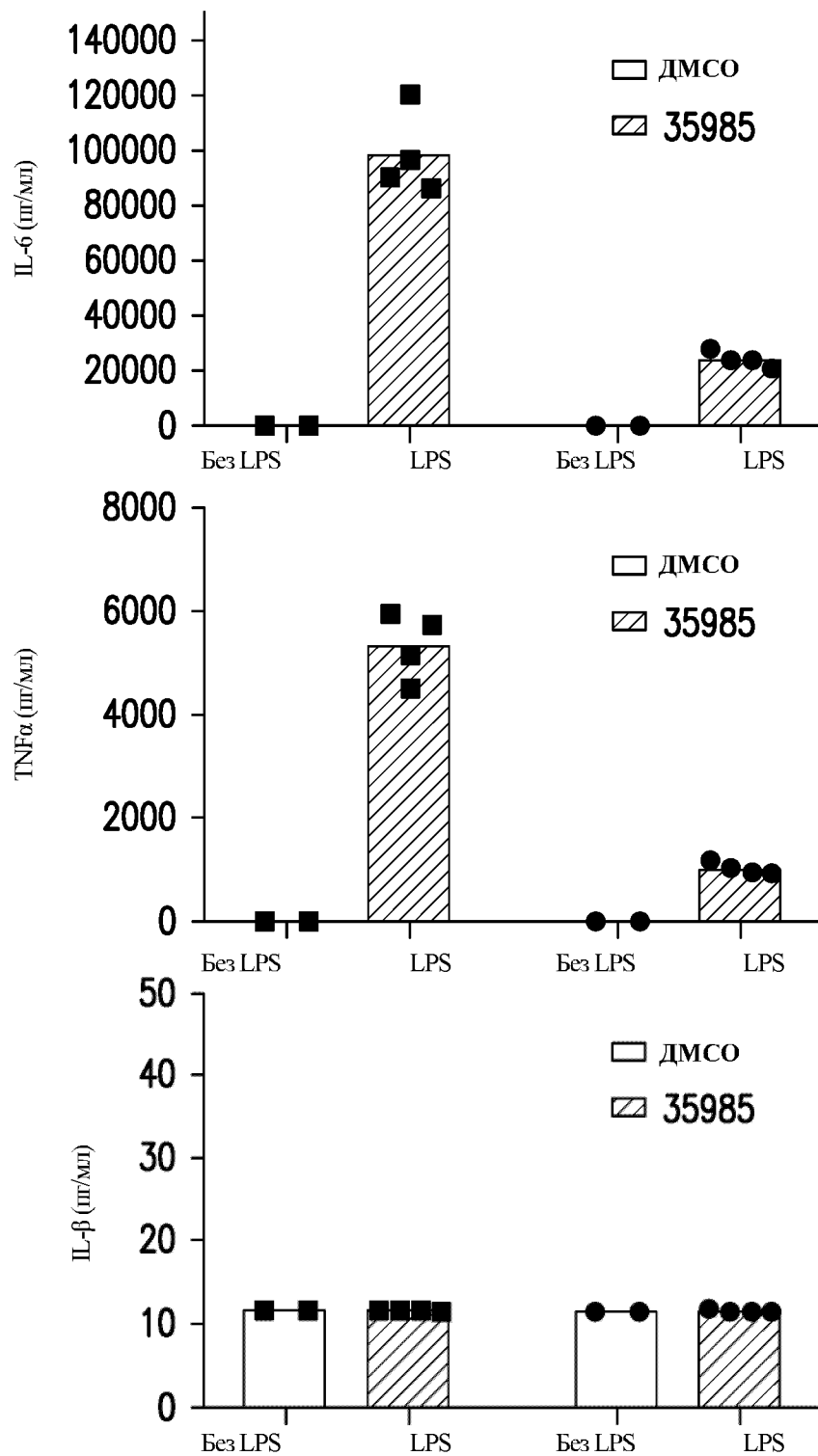
ФИГ. 14А

HeLa YFP-Parkin mt-mKeima (неочищенный mito prep)

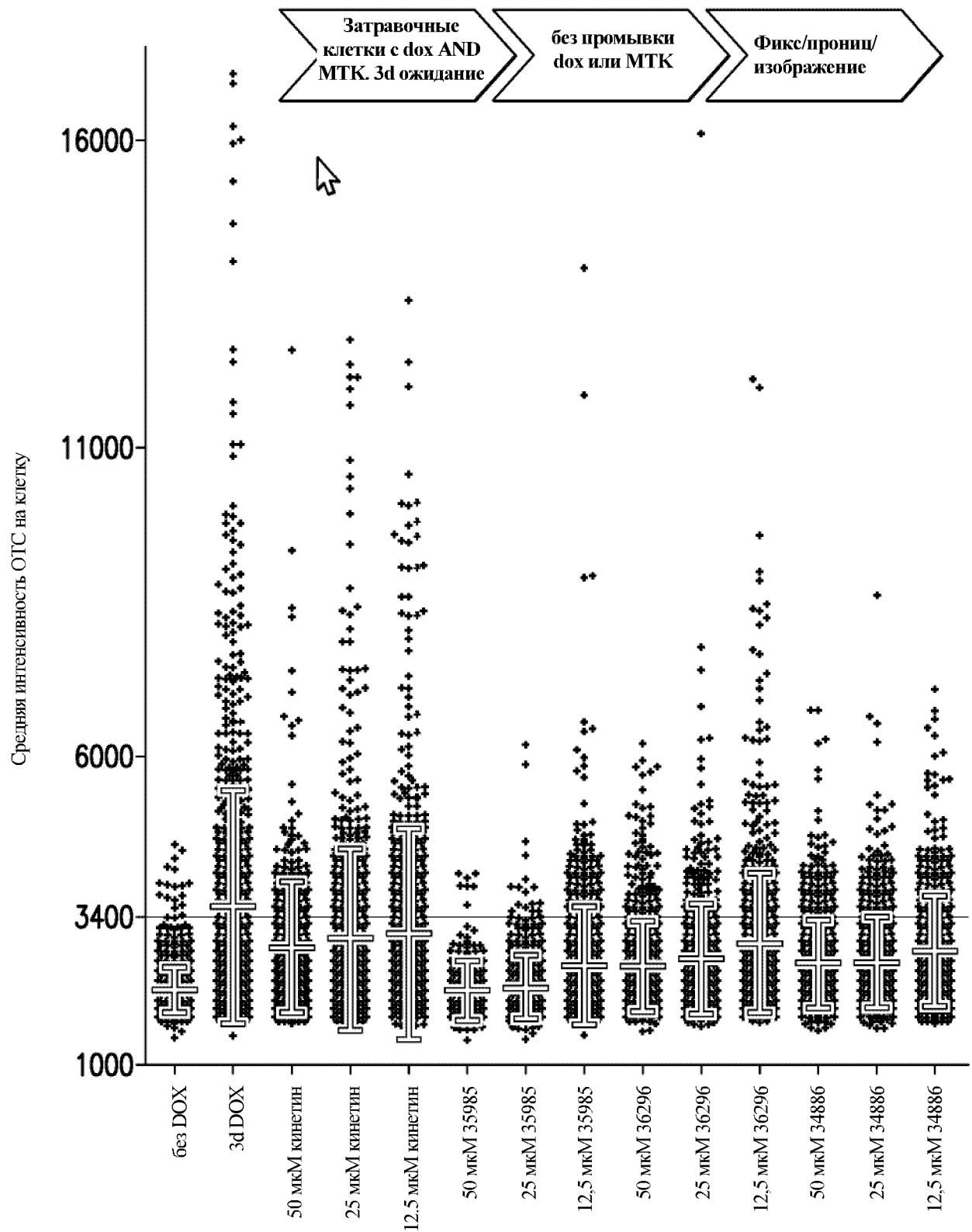


75/108

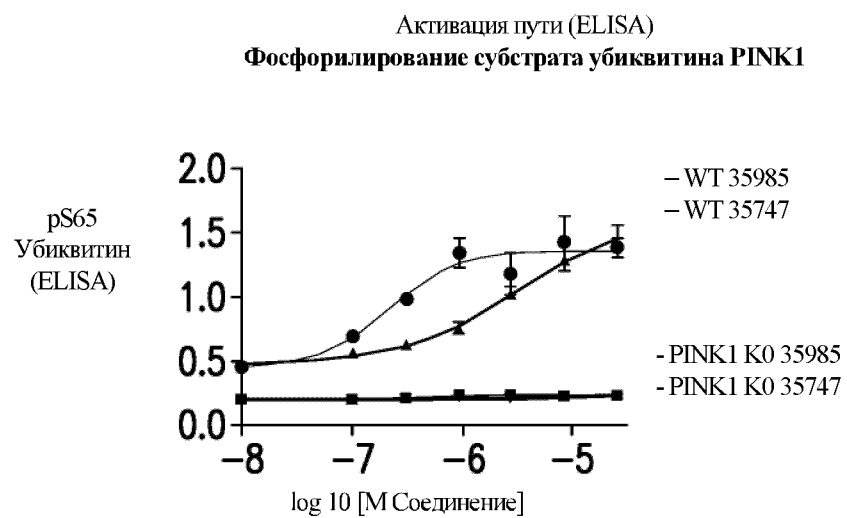
ФИГ. 14В



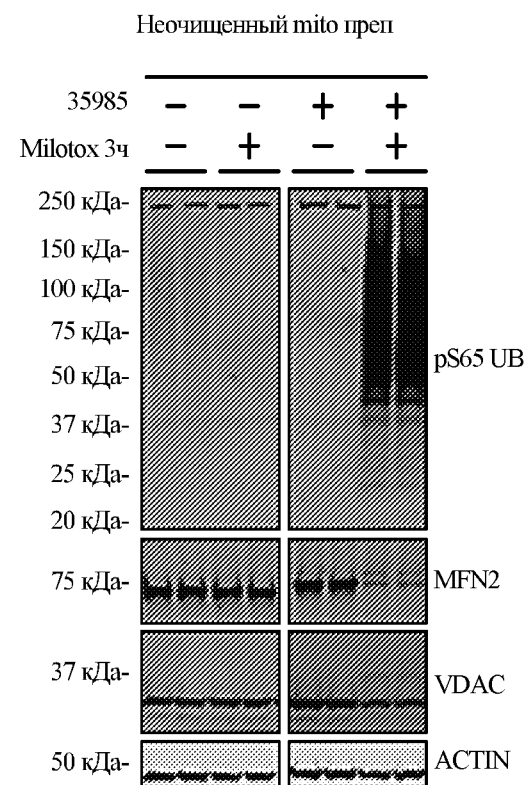
ФИГ. 15



ФИГ. 16

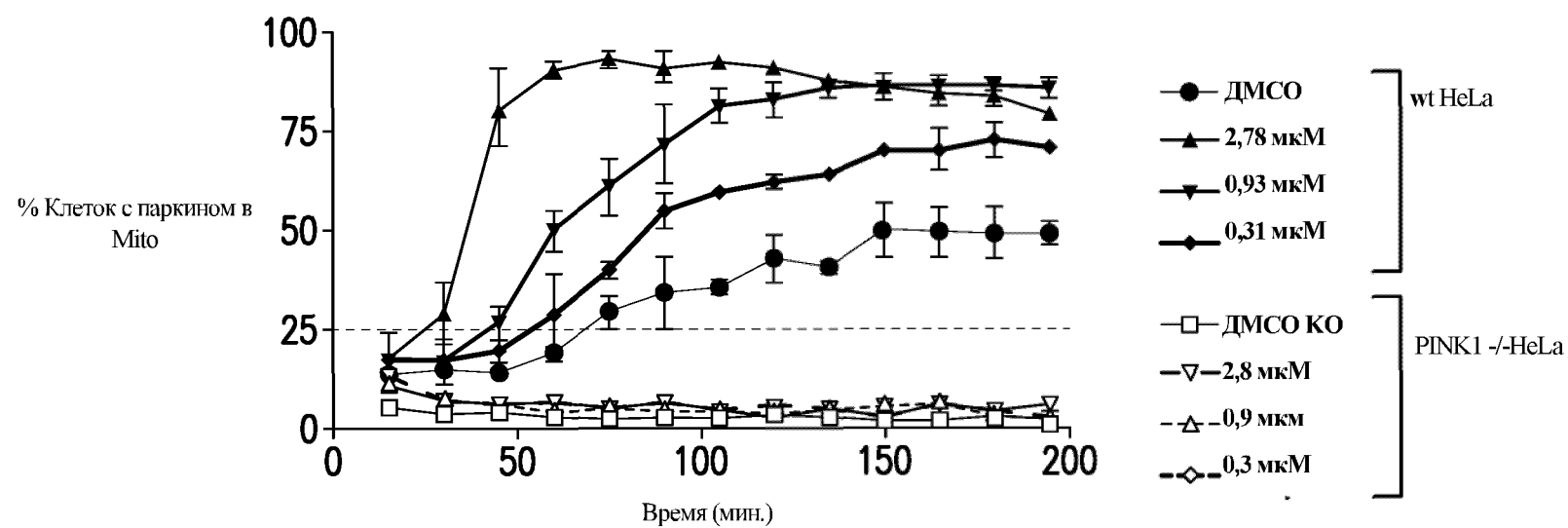


ФИГ. 17А

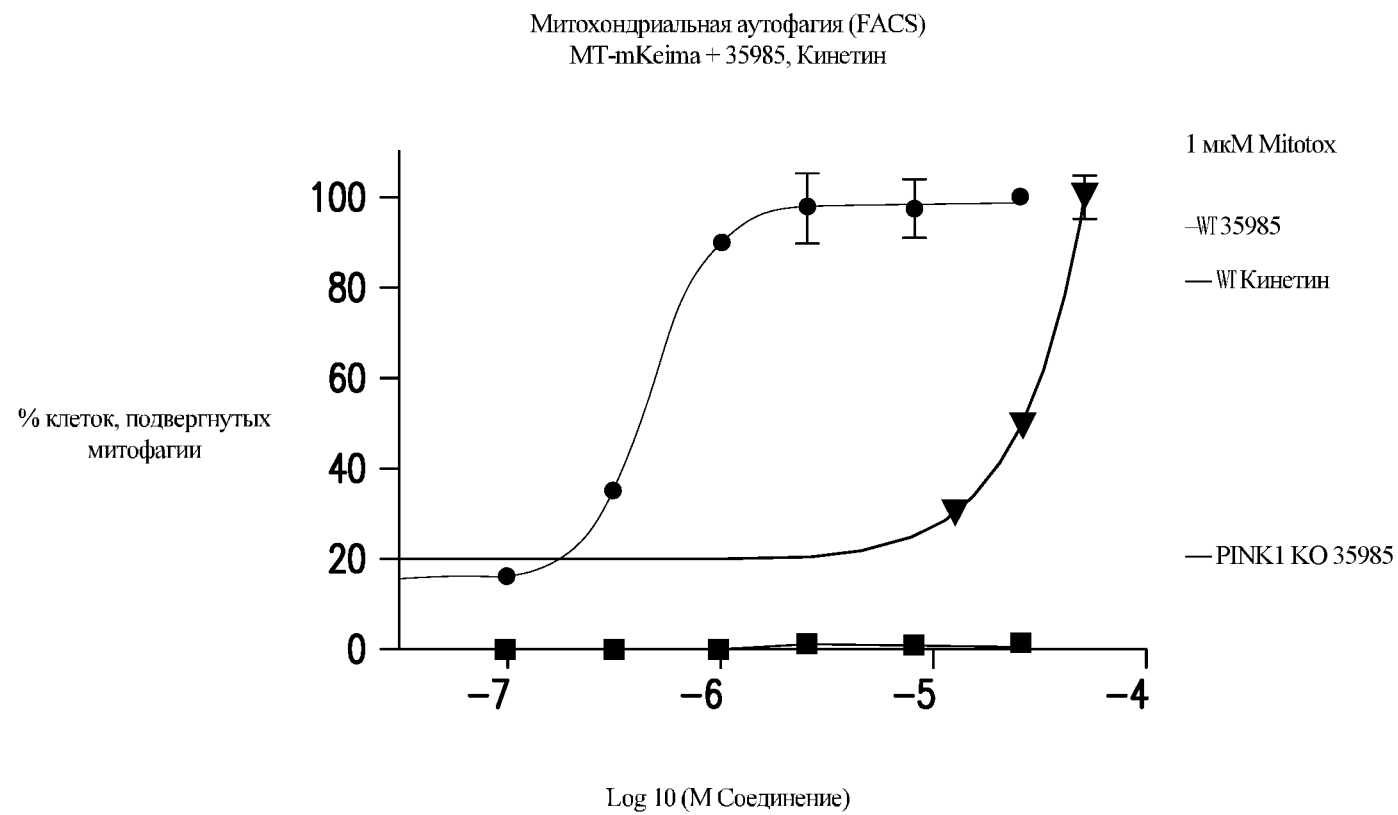


ФИГ. 17В

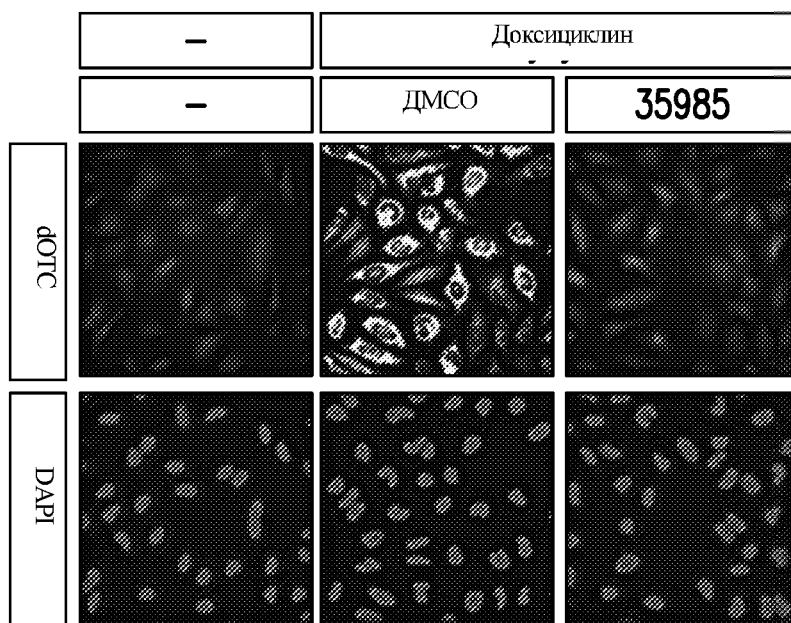
Нисходящий сигнальный путь (Визуализация)
Рекрутинг паркина + 35985



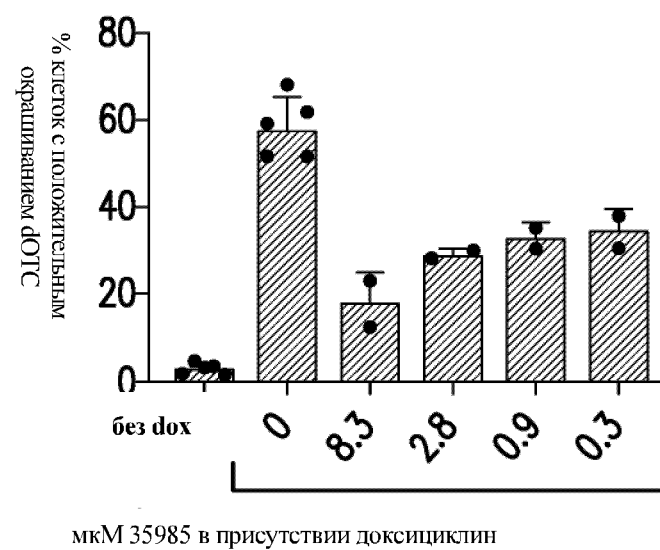
ФИГ. 18



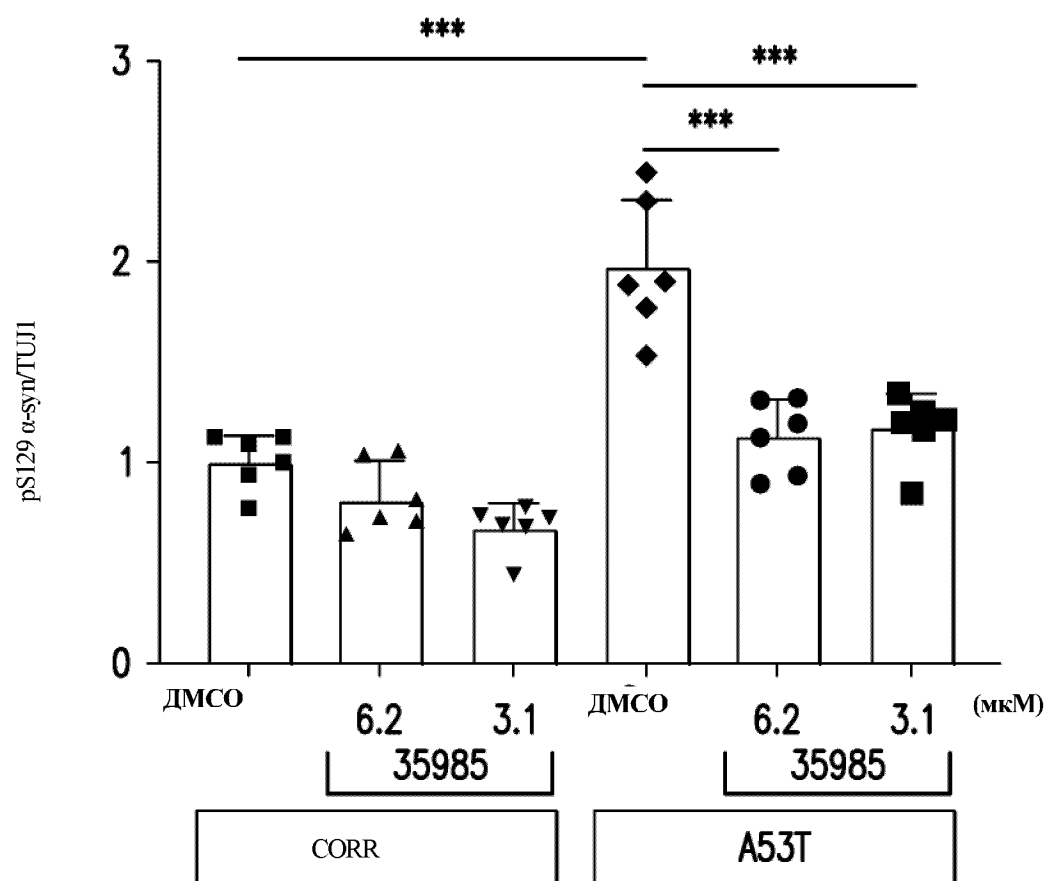
ФИГ. 19



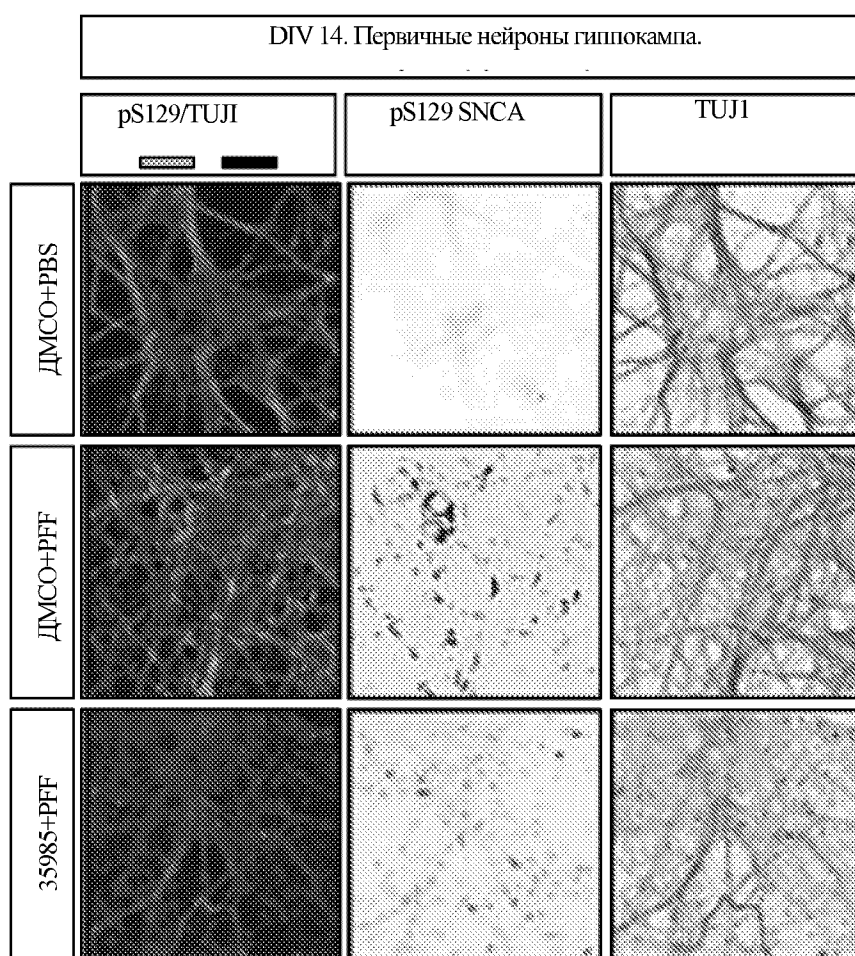
ФИГ. 20А



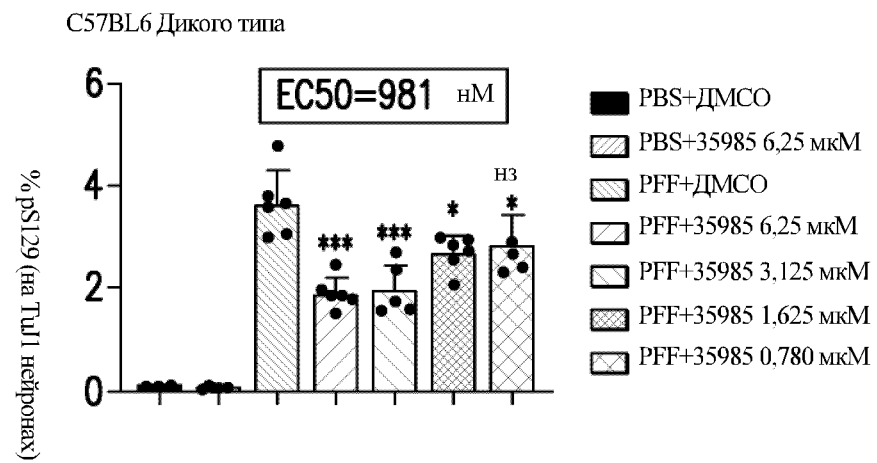
ФИГ. 20В



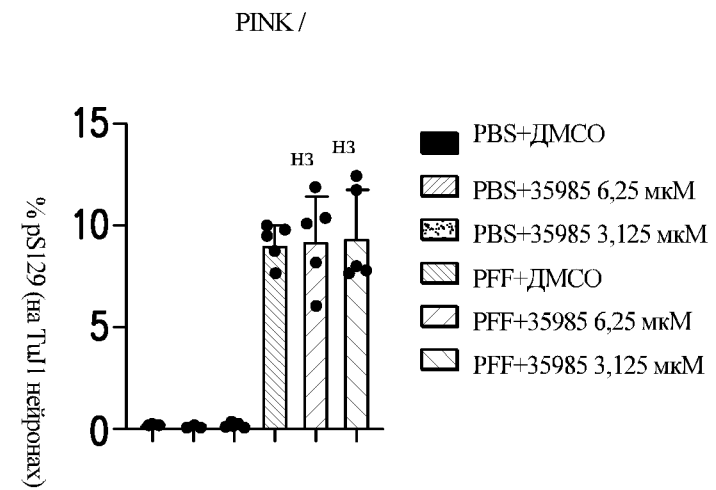
ФИГ. 21



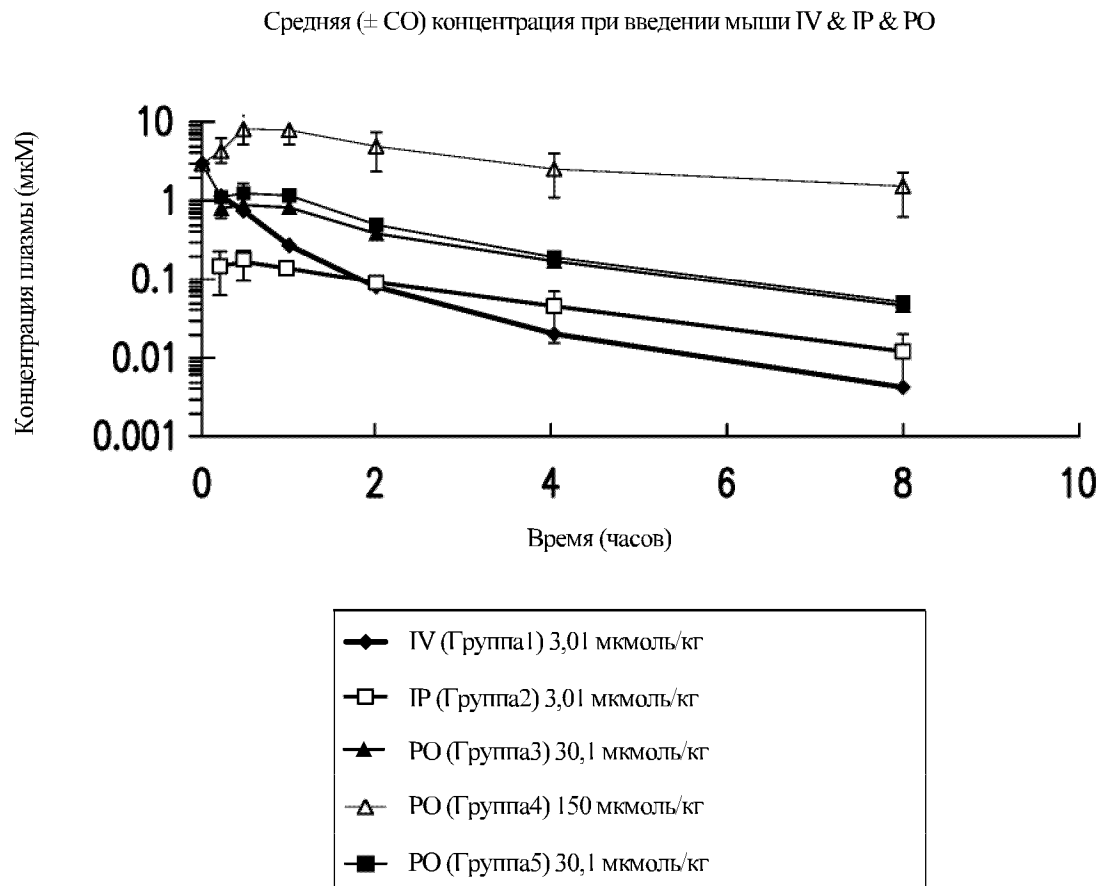
ФИГ. 22А



ФИГ. 22В

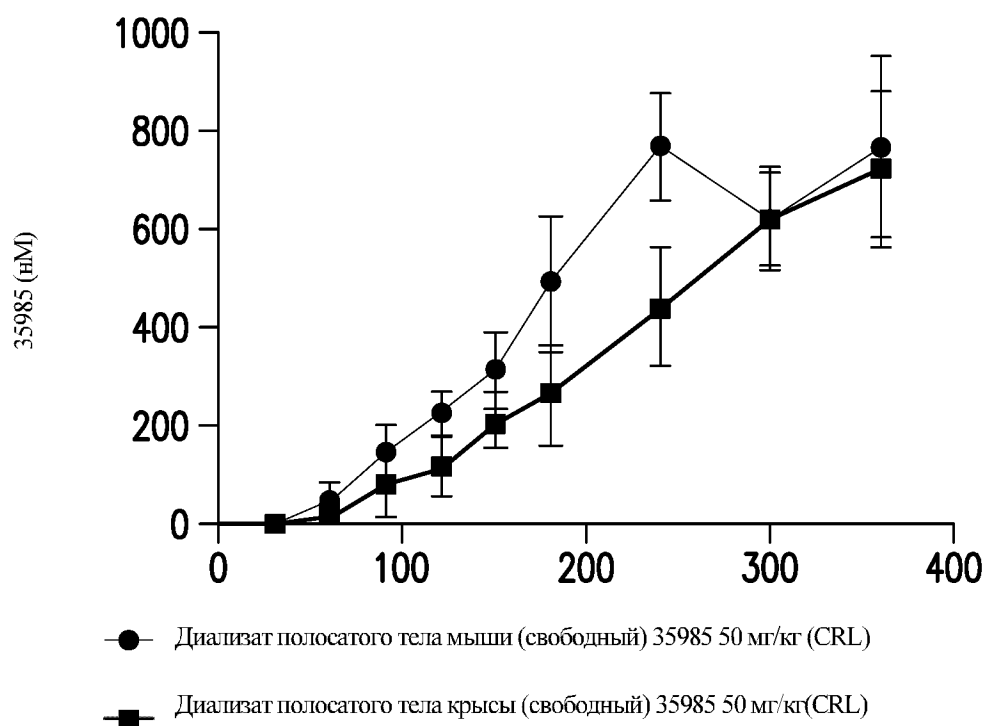


ФИГ. 22С



ФИГ. 23

35985 в слое диализата

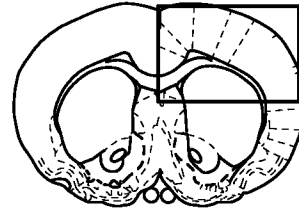


ФИГ. 24

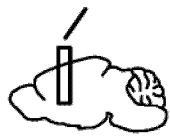
Полосатое тело (место инъекции)



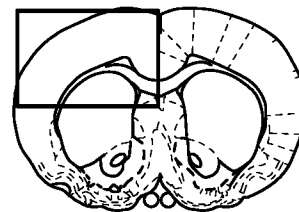
Ипсилатеральное полосатое тело



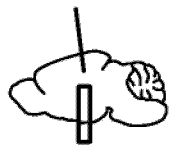
Полосатое тело (напротив места инъекции)



Контралатеральное полосатое тело

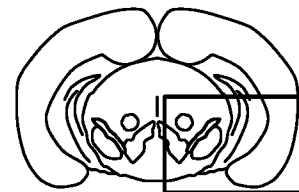


Вентральный средний мозг (место инъекции)

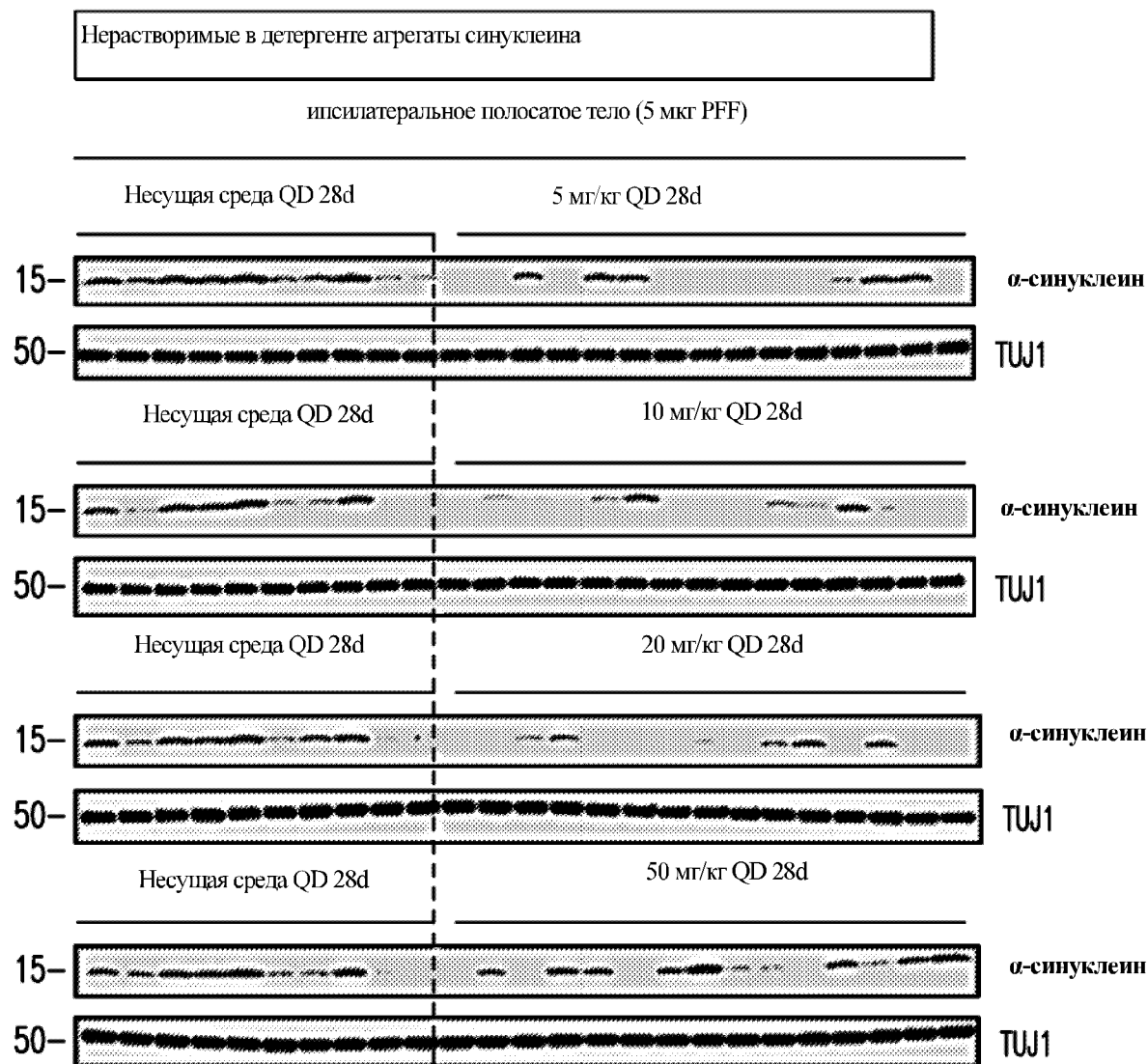


Вентральный средний мозг

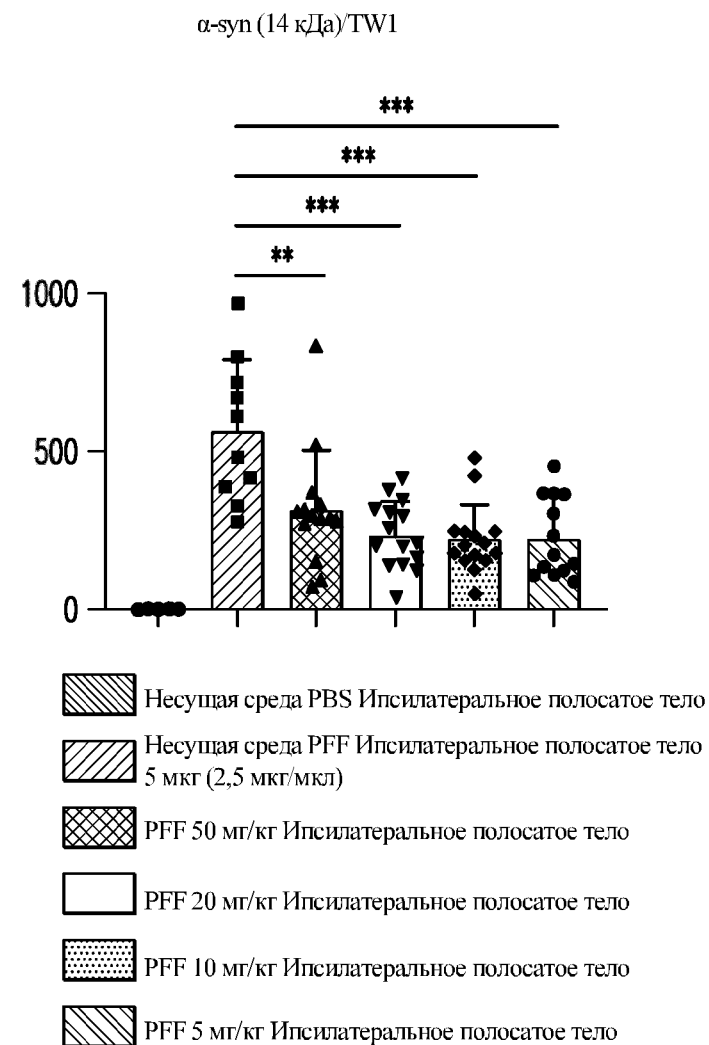
Ипсилатеральный вентральный средний мозг



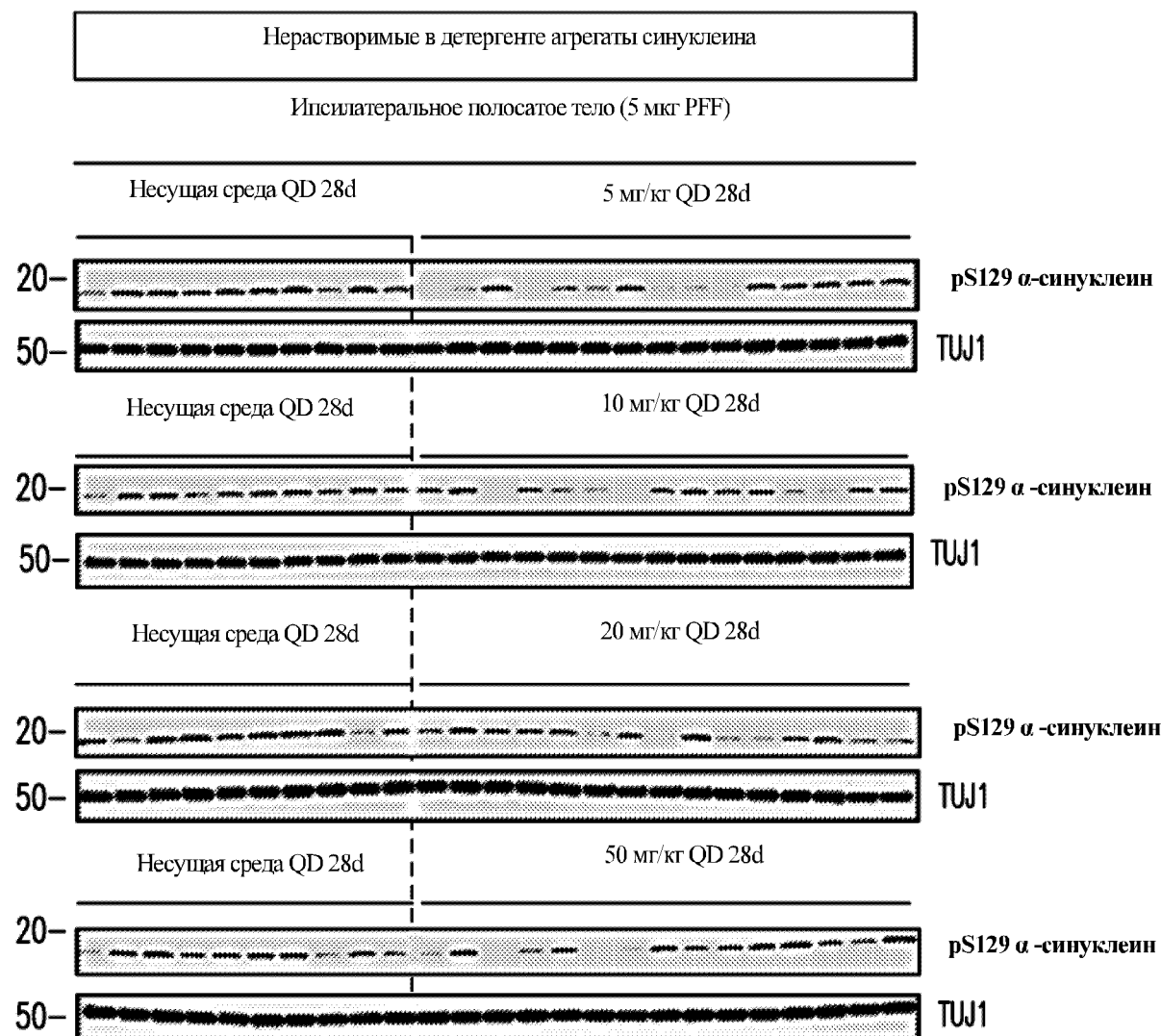
ФИГ. 25



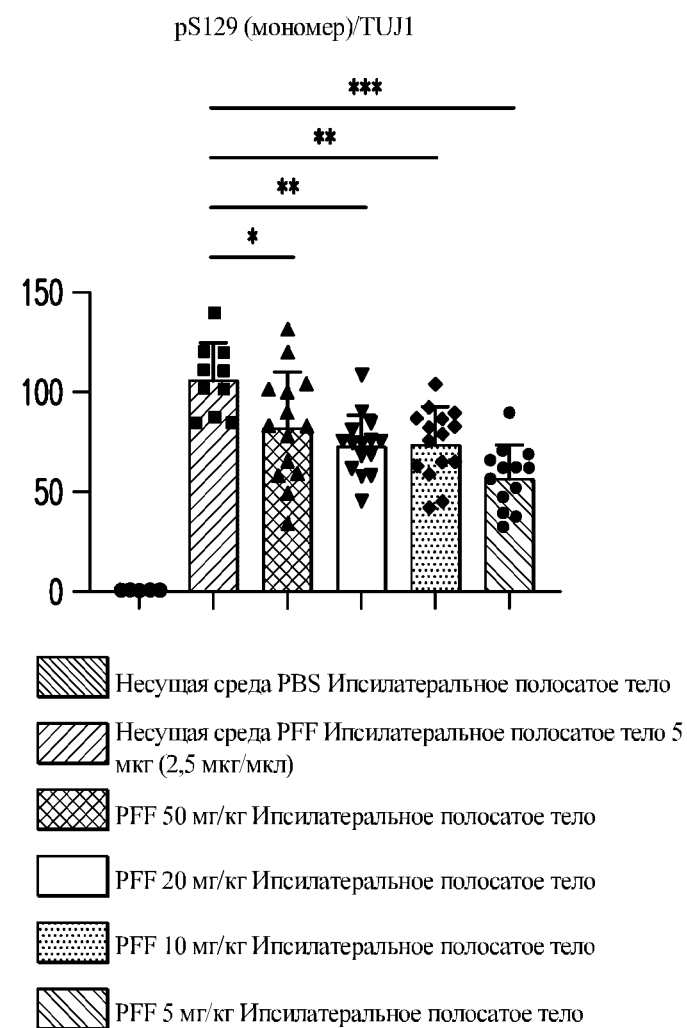
ФИГ. 26А



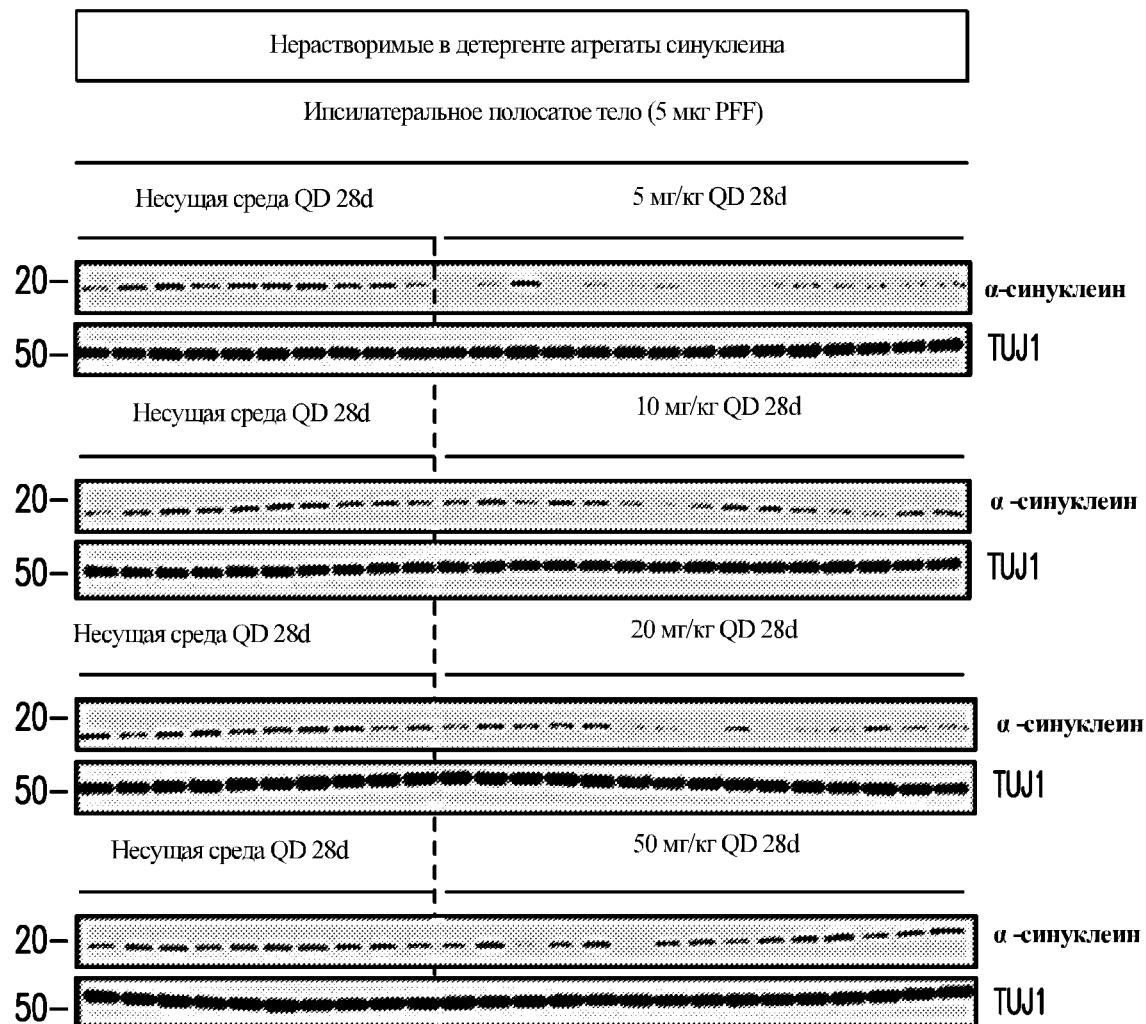
ФИГ. 26В



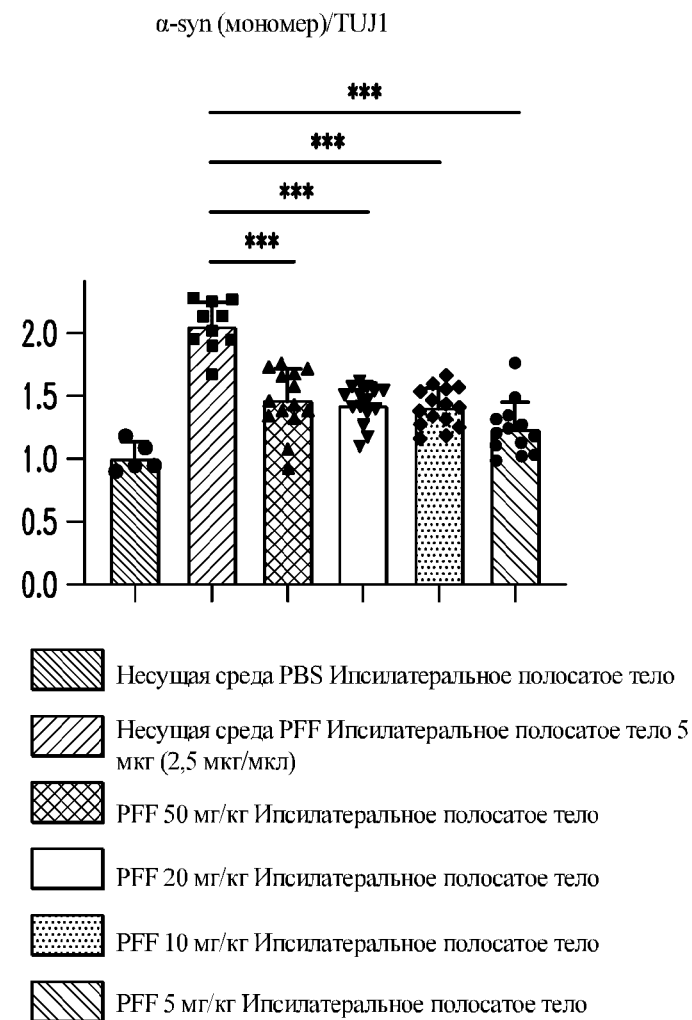
ФИГ. 27А



ФИГ. 27В

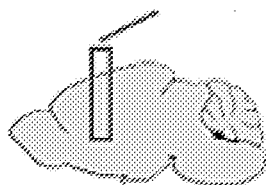


ФИГ. 28A



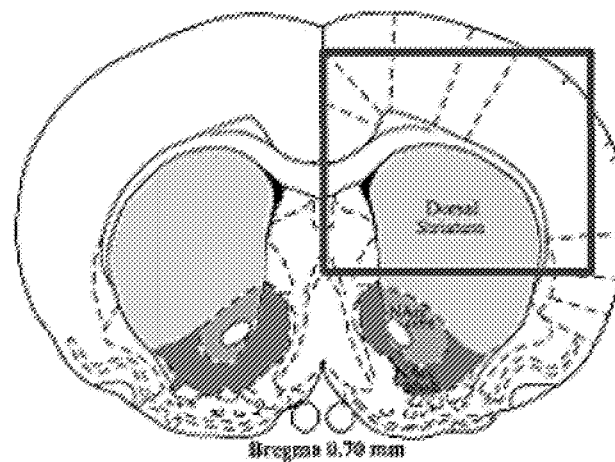
ФИГ. 28B

Полосатое тело (место инъекции)

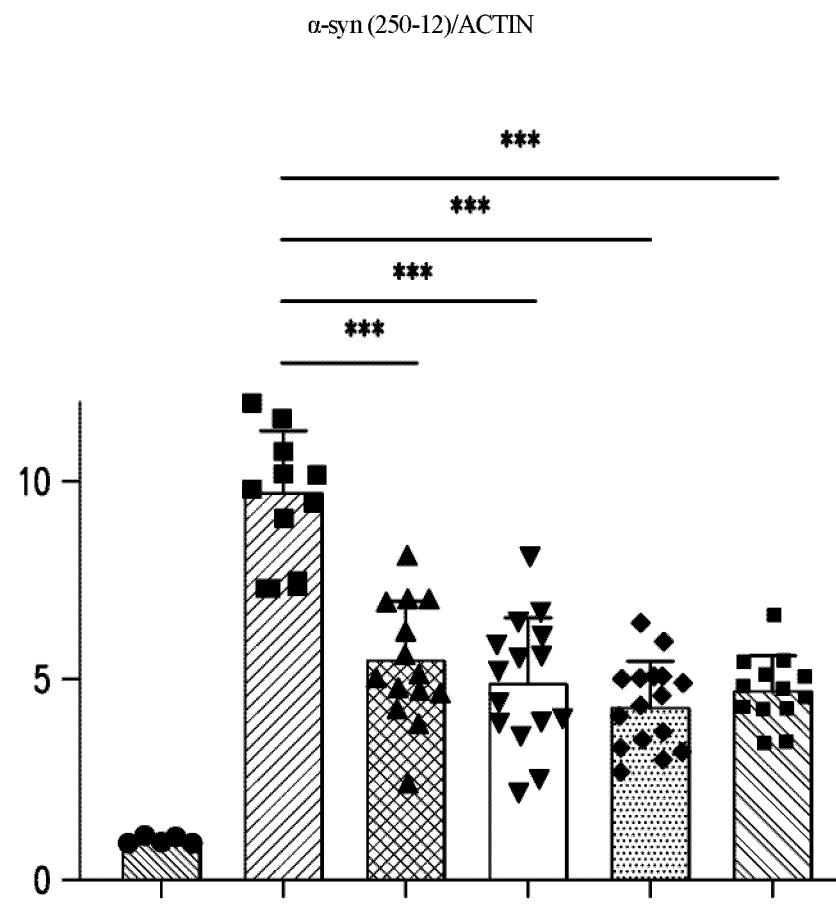
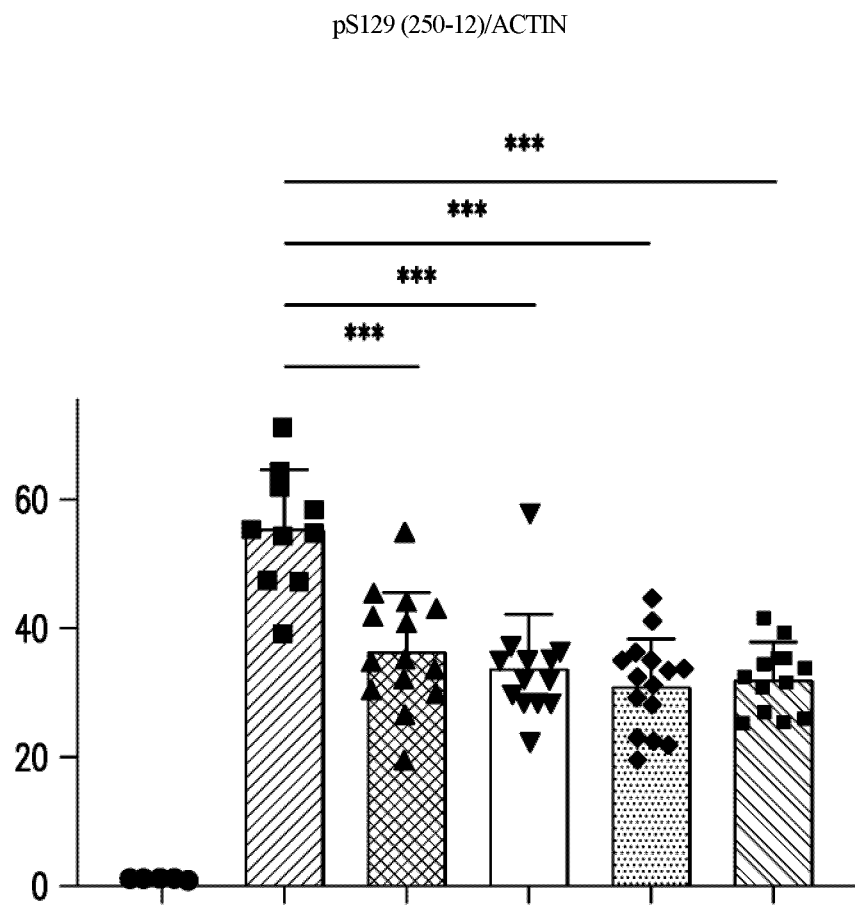


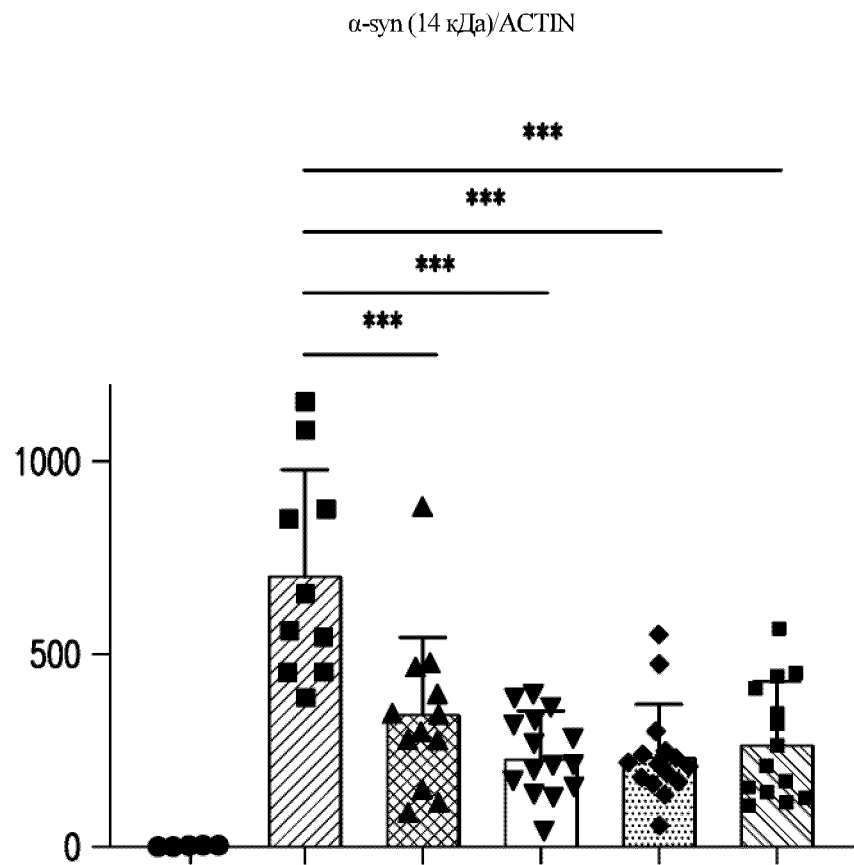
Ипсилатеральное полосатое тело

-  Несущая среда PBS Ипсилатеральное полосатое тело
-  Несущая среда PFF Ипсилатеральное полосатое тело
-  PFF 50 мг/кг Ипсилатеральное полосатое тело
-  PFF 20 мг/кг Ипсилатеральное полосатое тело
-  PFF 10 мг/кг Ипсилатеральное полосатое тело
-  PFF 5 мг/кг Ипсилатеральное полосатое тело

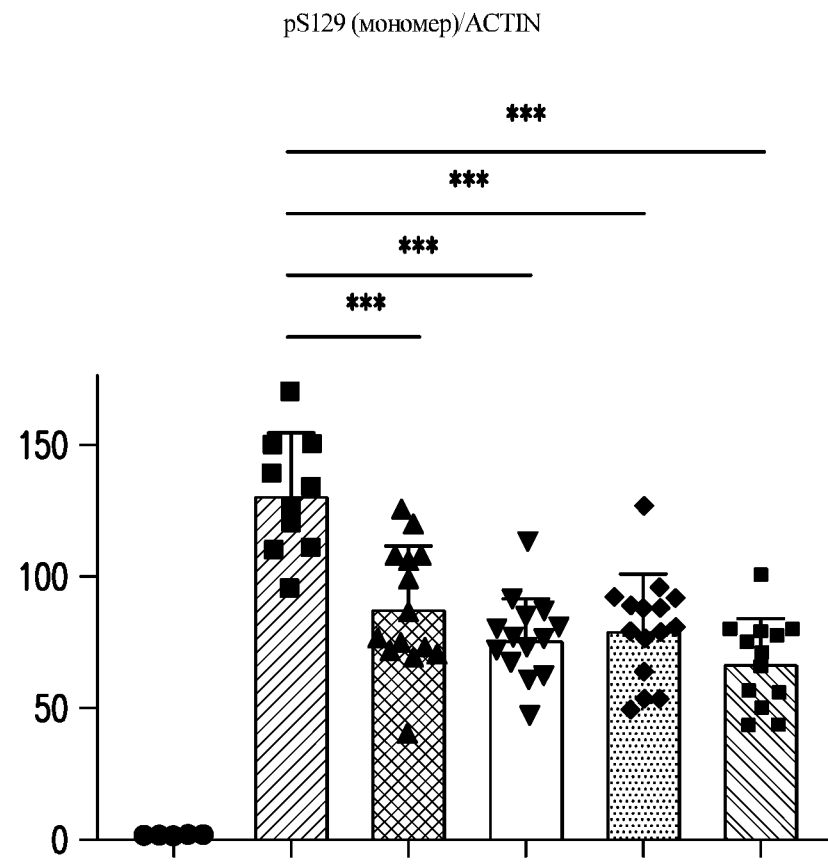


ФИГ. 29А

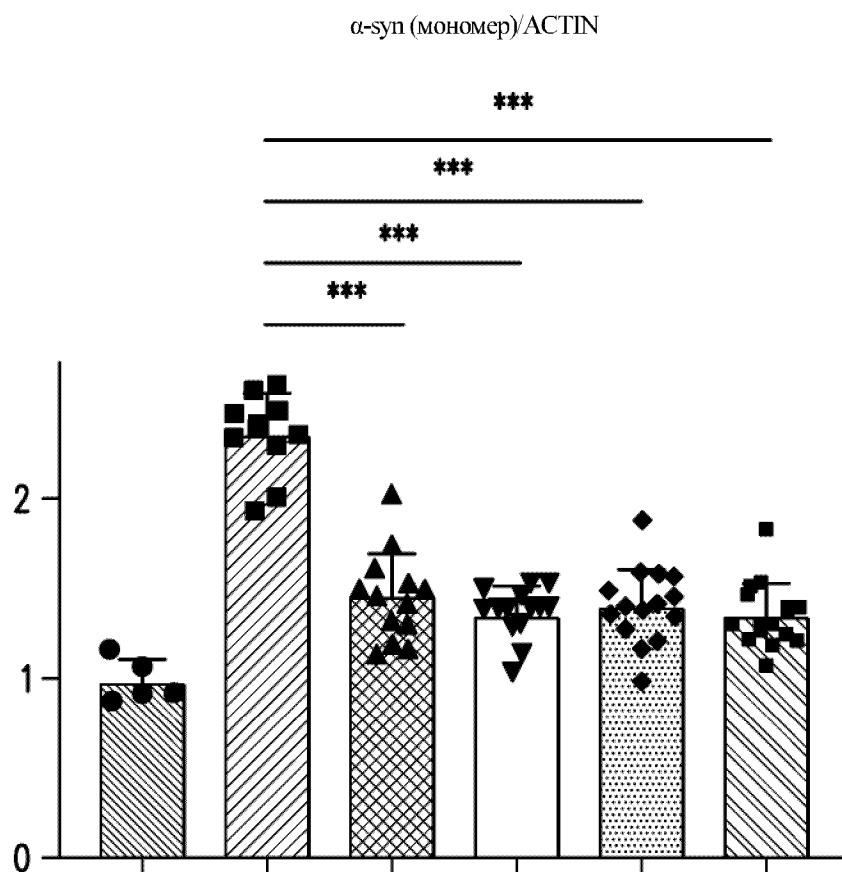




ФИГ. 29D

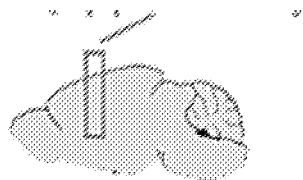


ФИГ. 29E



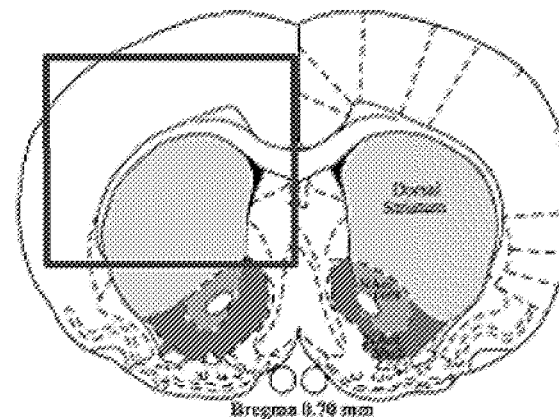
ФИГ. 29F

Полосатое тело (напротив места инъекции)

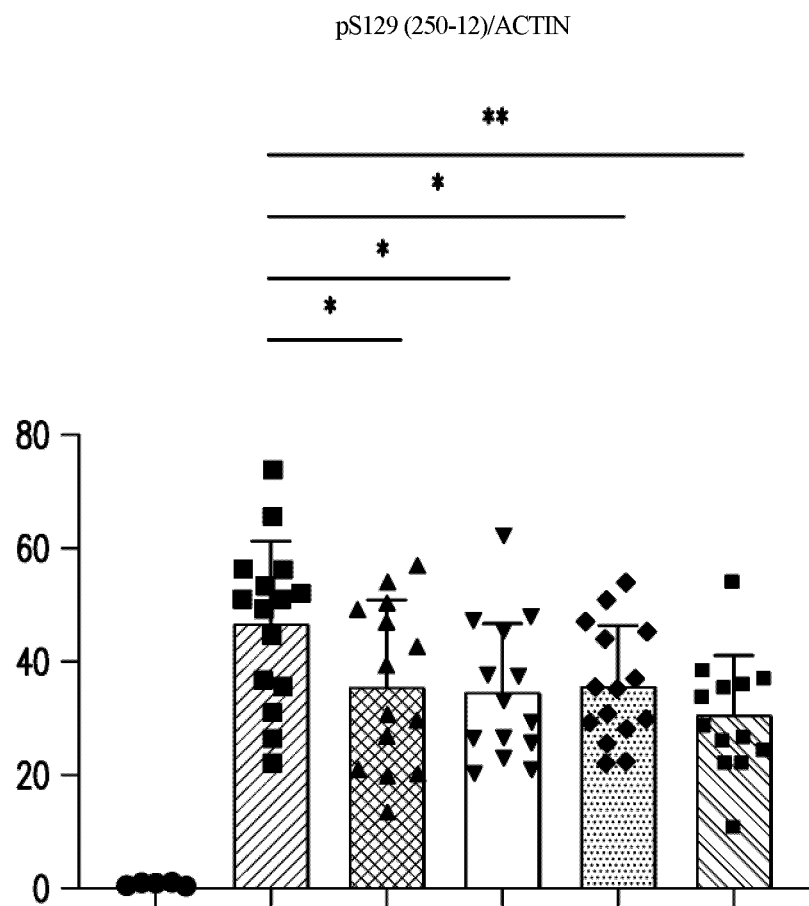


Контралатеральное полосатое тело

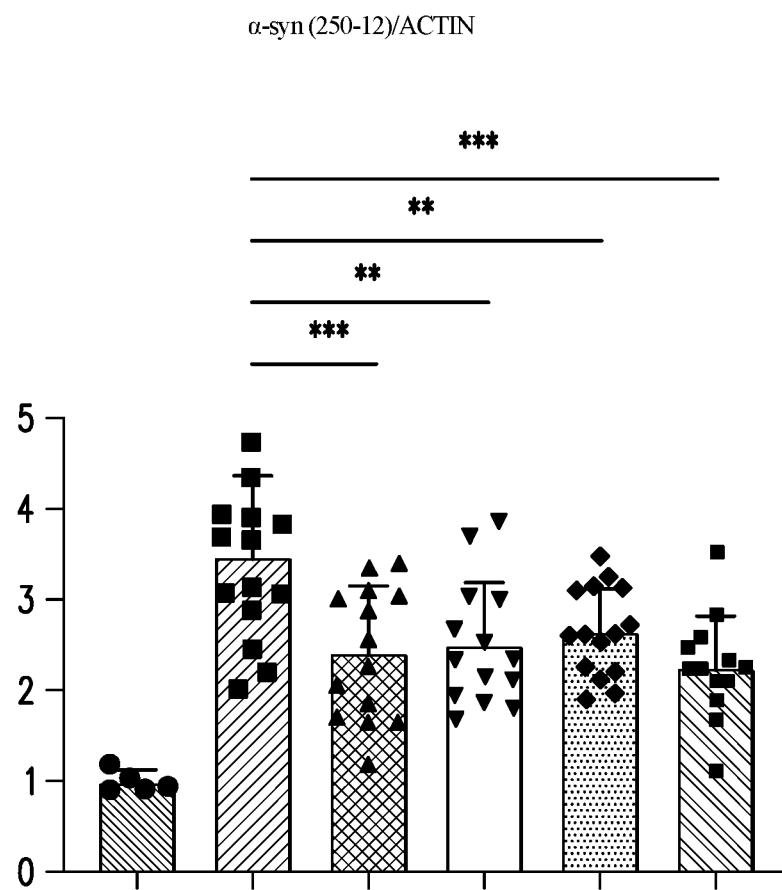
-  PBS Несущая среда I Контралатеральное полосатое тело
-  PFF Несущая среда Контралатеральное полосатое тело
-  PFF 50 мг/кг Контралатеральное полосатое тело
-  PFF 20 мг/кг Контралатеральное полосатое тело
-  PFF 10 мг/кг Контралатеральное полосатое тело
-  PFF 5 мг/кг Контралатеральное полосатое тело



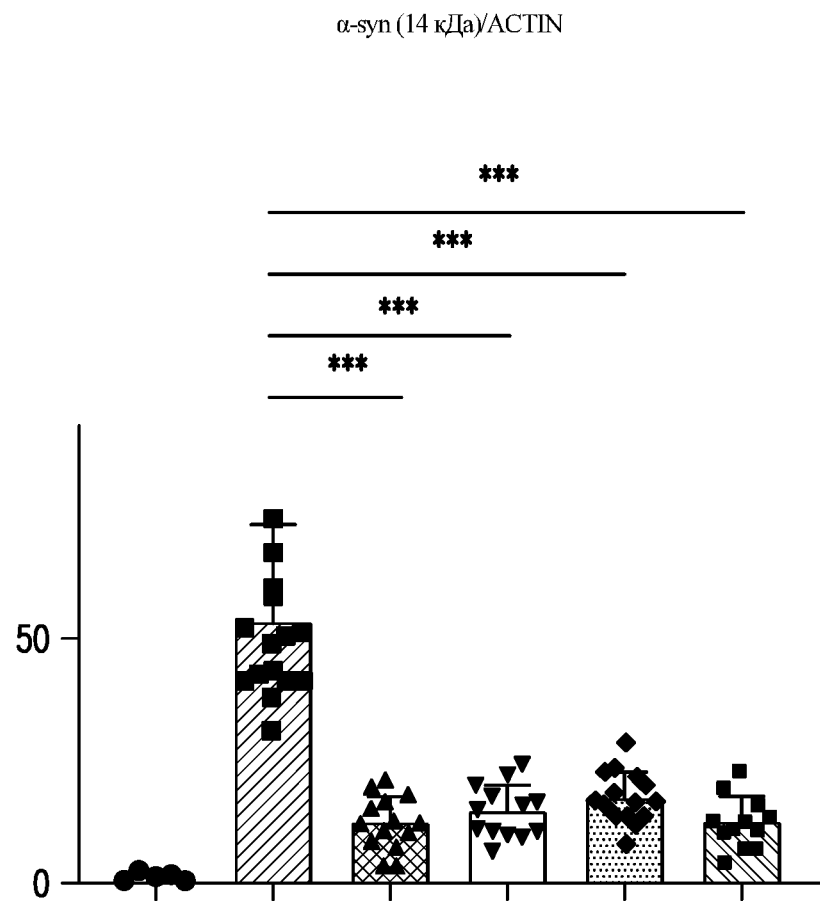
ФИГ. 30А



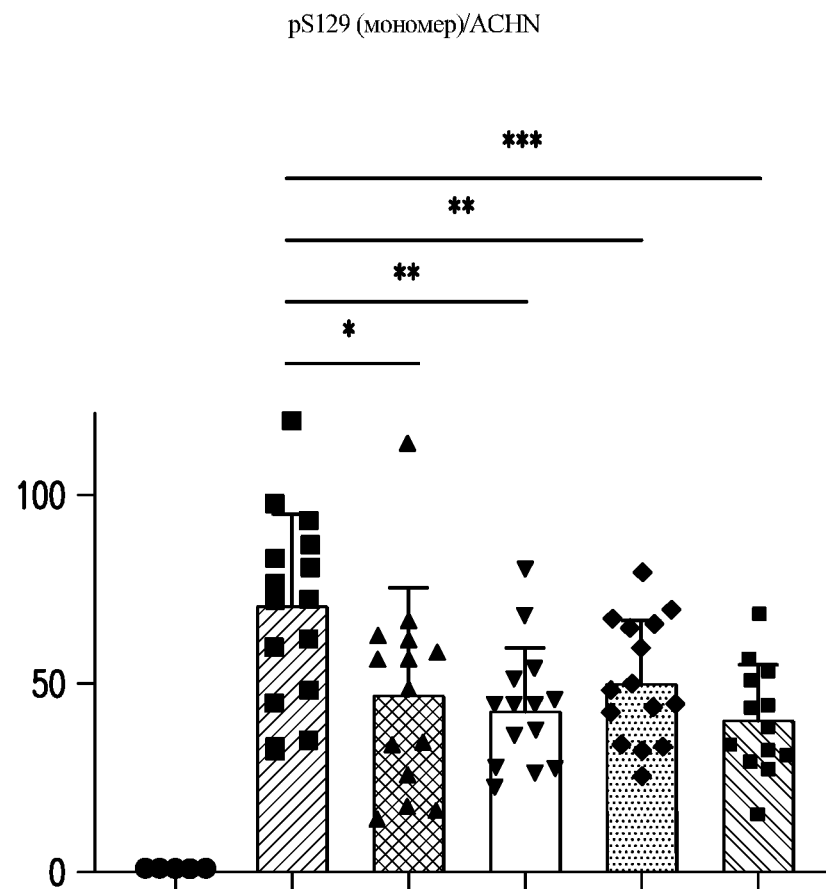
ФИГ. 30В



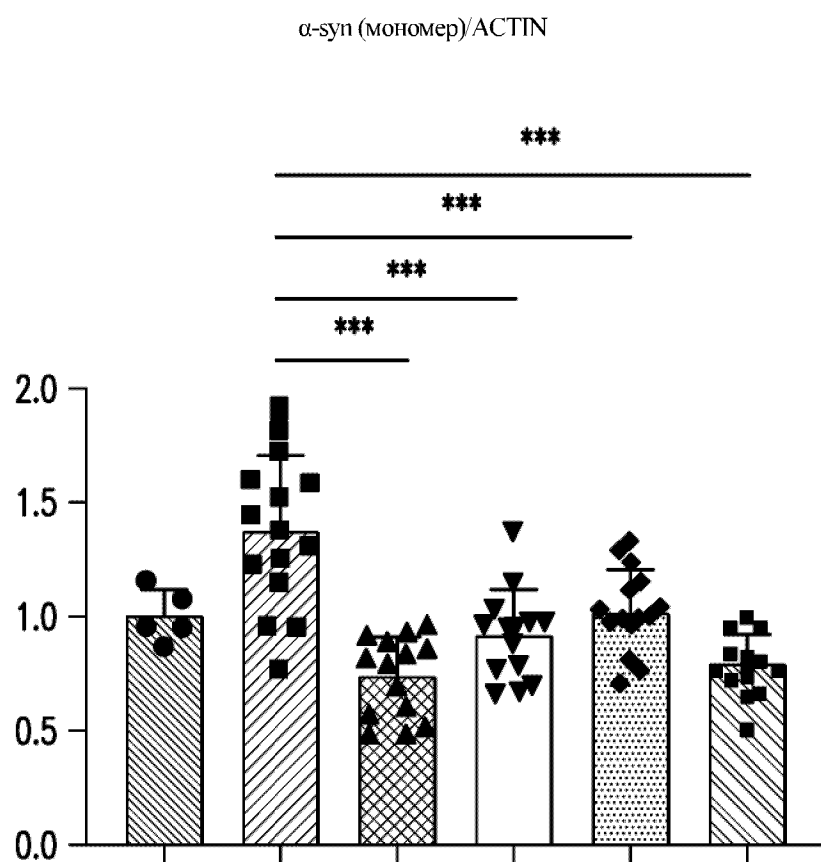
ФИГ. 30С



ФИГ. 30D

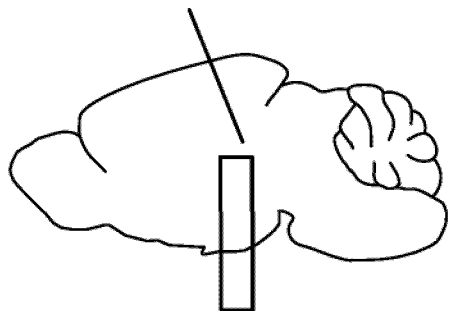


ФИГ. 30E



ФИГ. 30F

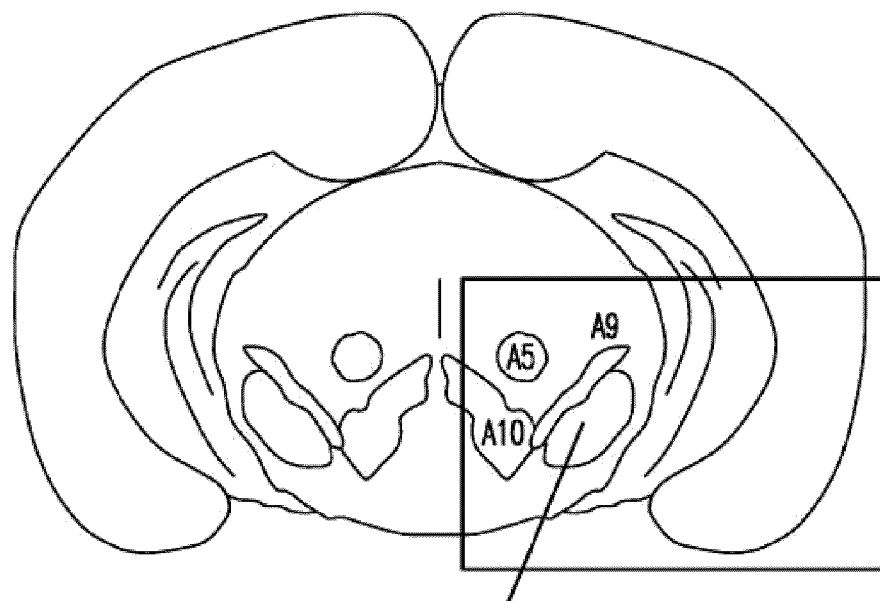
Вентральный средний мозг (сторона инъекции)



Вентральный средний мозг

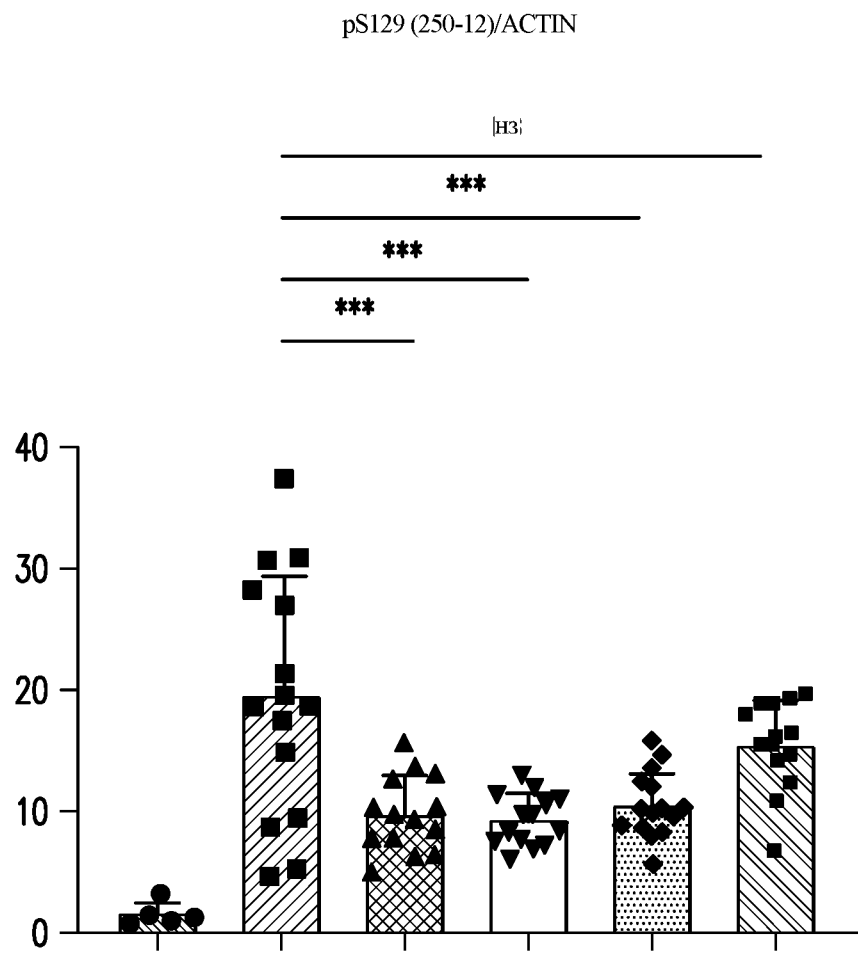
-  PBS Несущая среда Вентральный средний мозг
-  PFF Несущая среда Вентральный средний мозг
-  PFF 50 мг/кг Вентральный средний мозг
-  PFF 20 мг/кг Вентральный средний мозг
-  PFF 10 мг/кг Вентральный средний мозг
-  PFF 5 мг/кг Вентральный средний мозг

Ипсилатеральный вентральный средний мозг

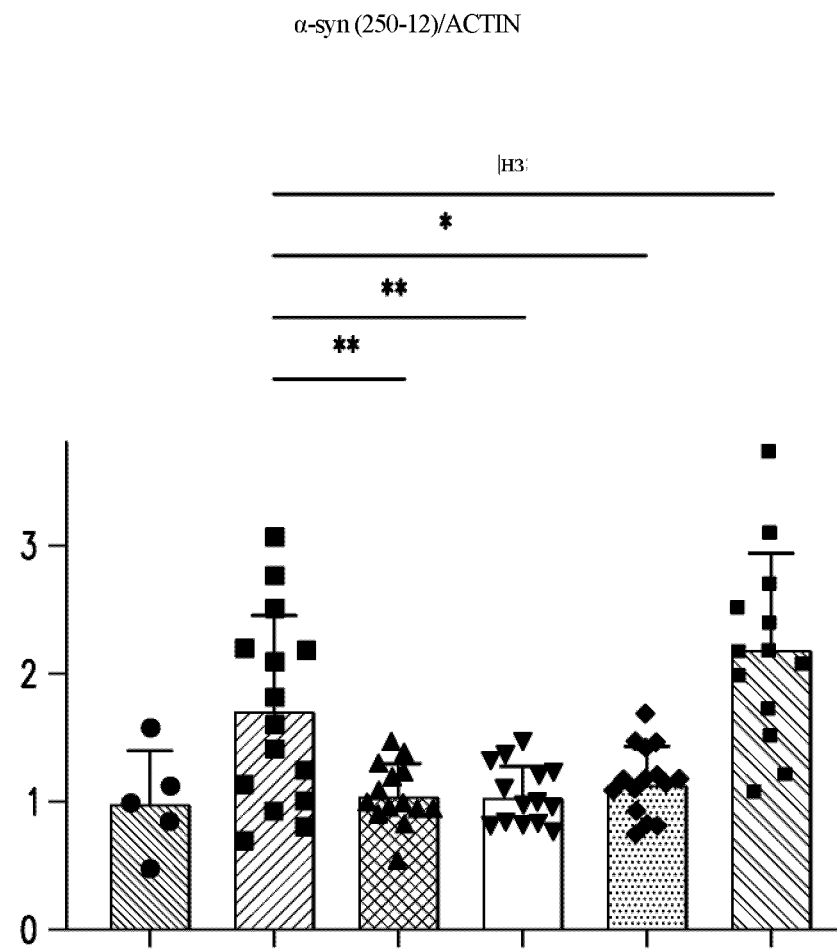


Звездообразная структура

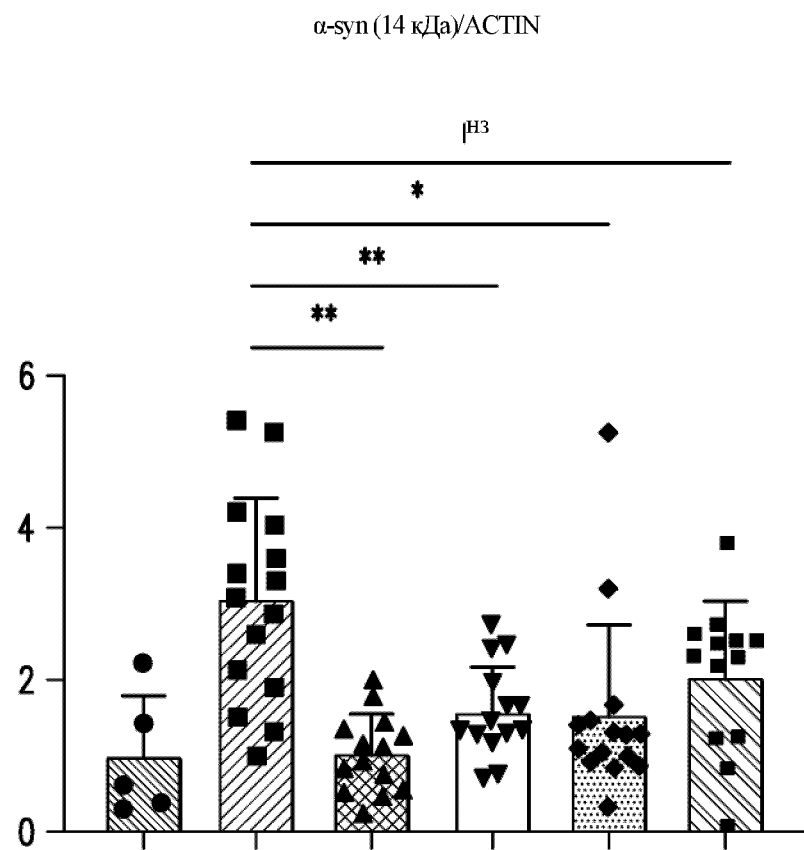
ФИГ. 31А



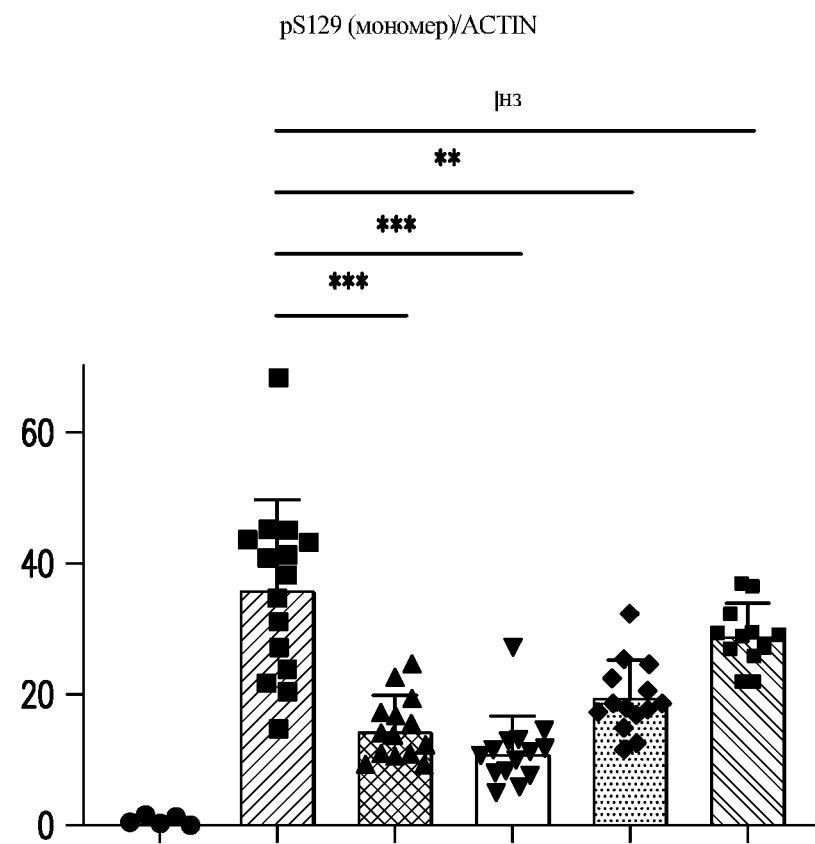
ФИГ.31В



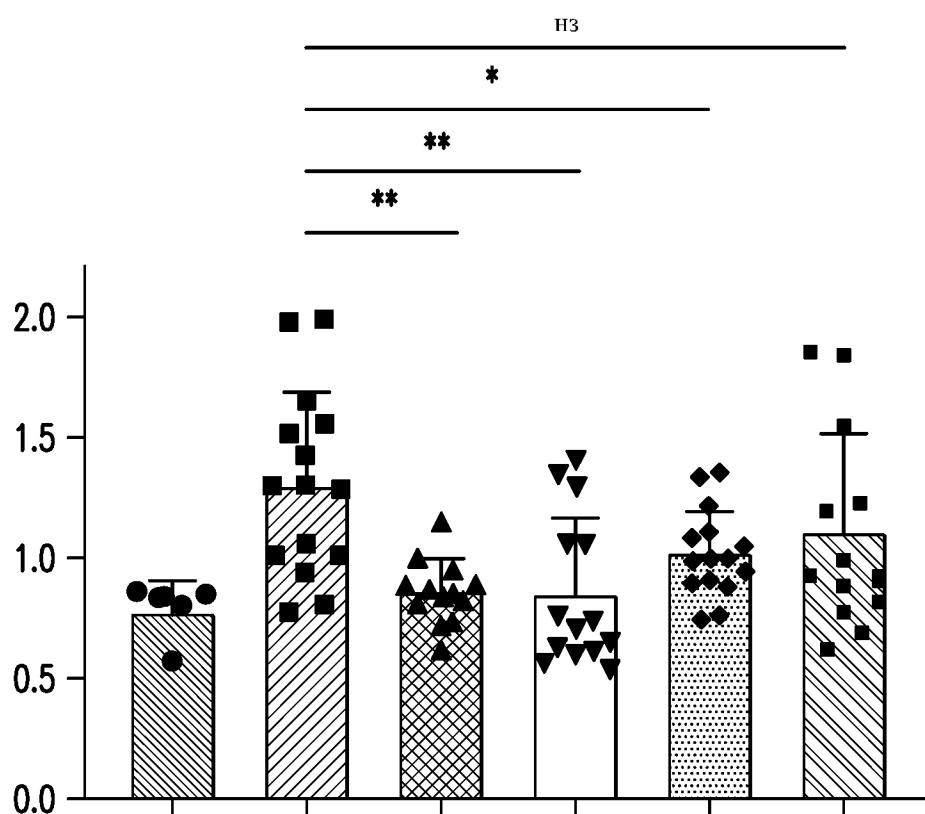
ФИГ.31С



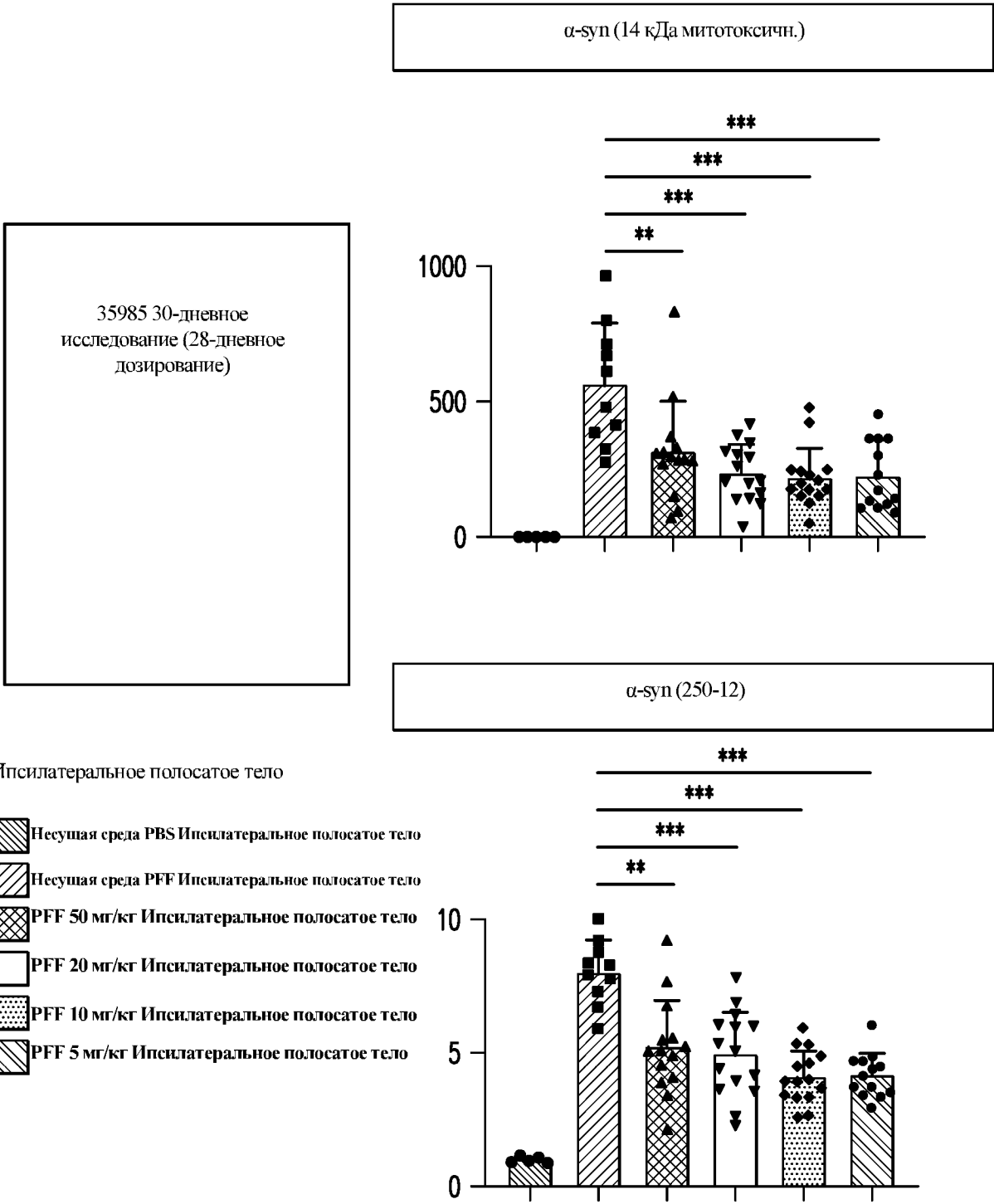
ФИГ. 31D



ФИГ. 31E

α -syn (мономер)/ACTIN

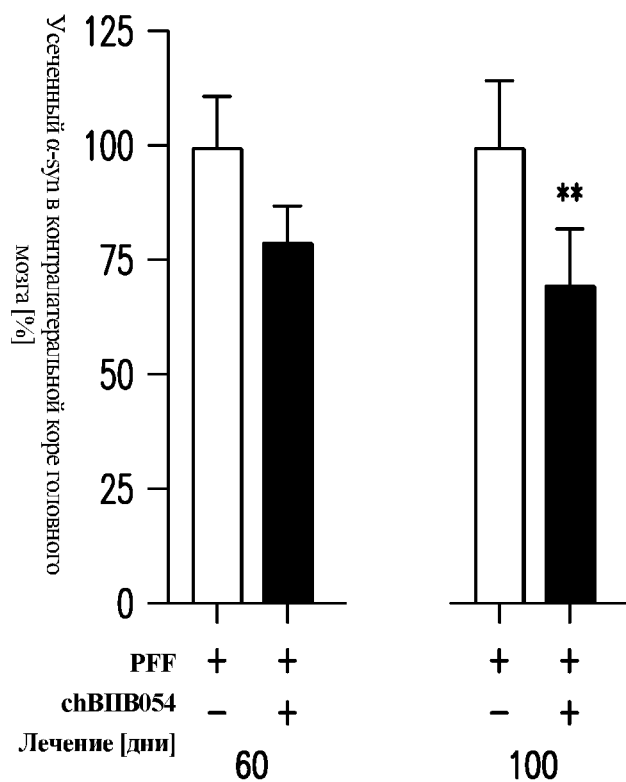
ФИГ. 31F



ФИГ. 32А

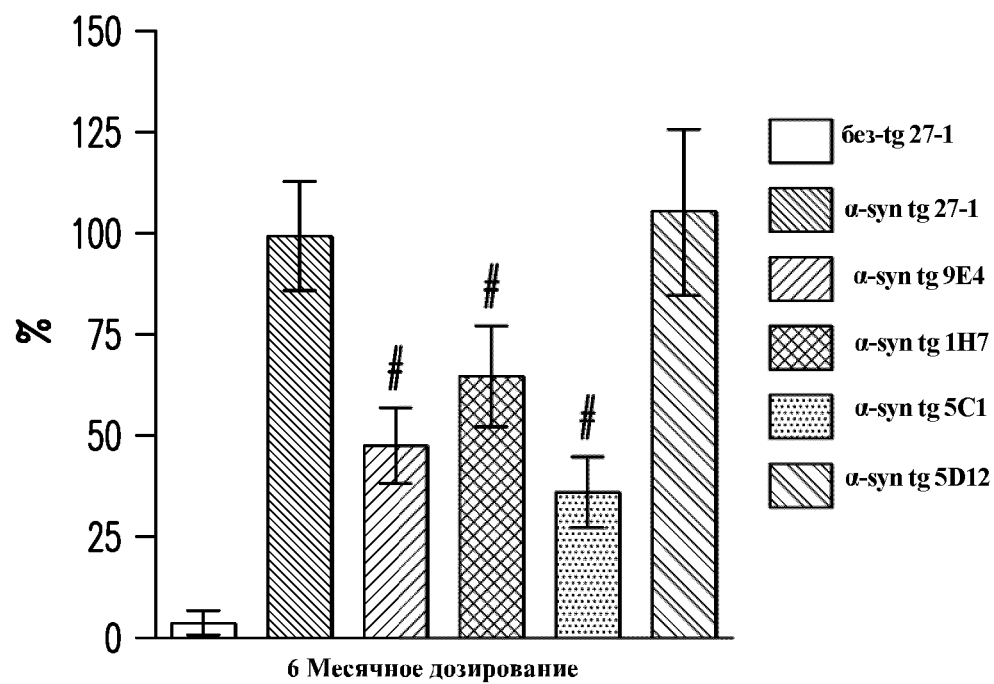
Фаза II

Biogen/Neurimmune 2019

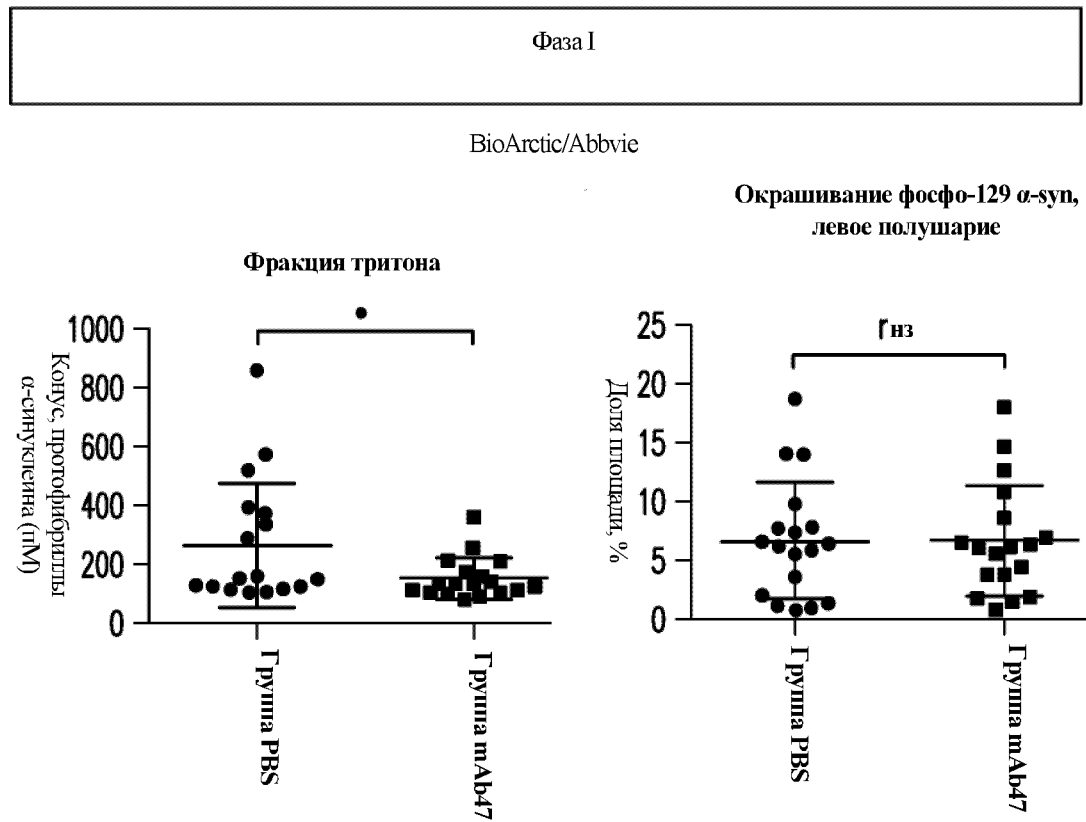
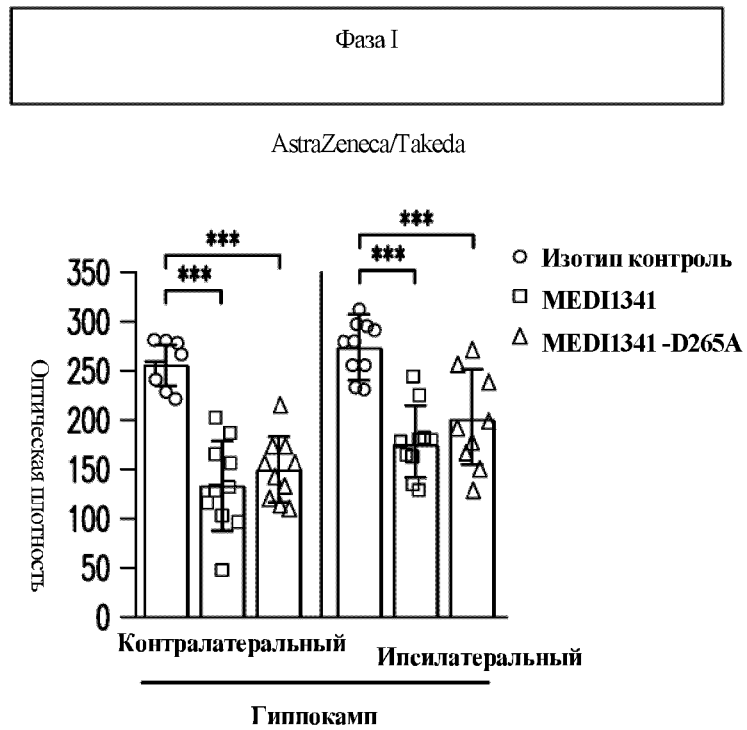


Фаза II

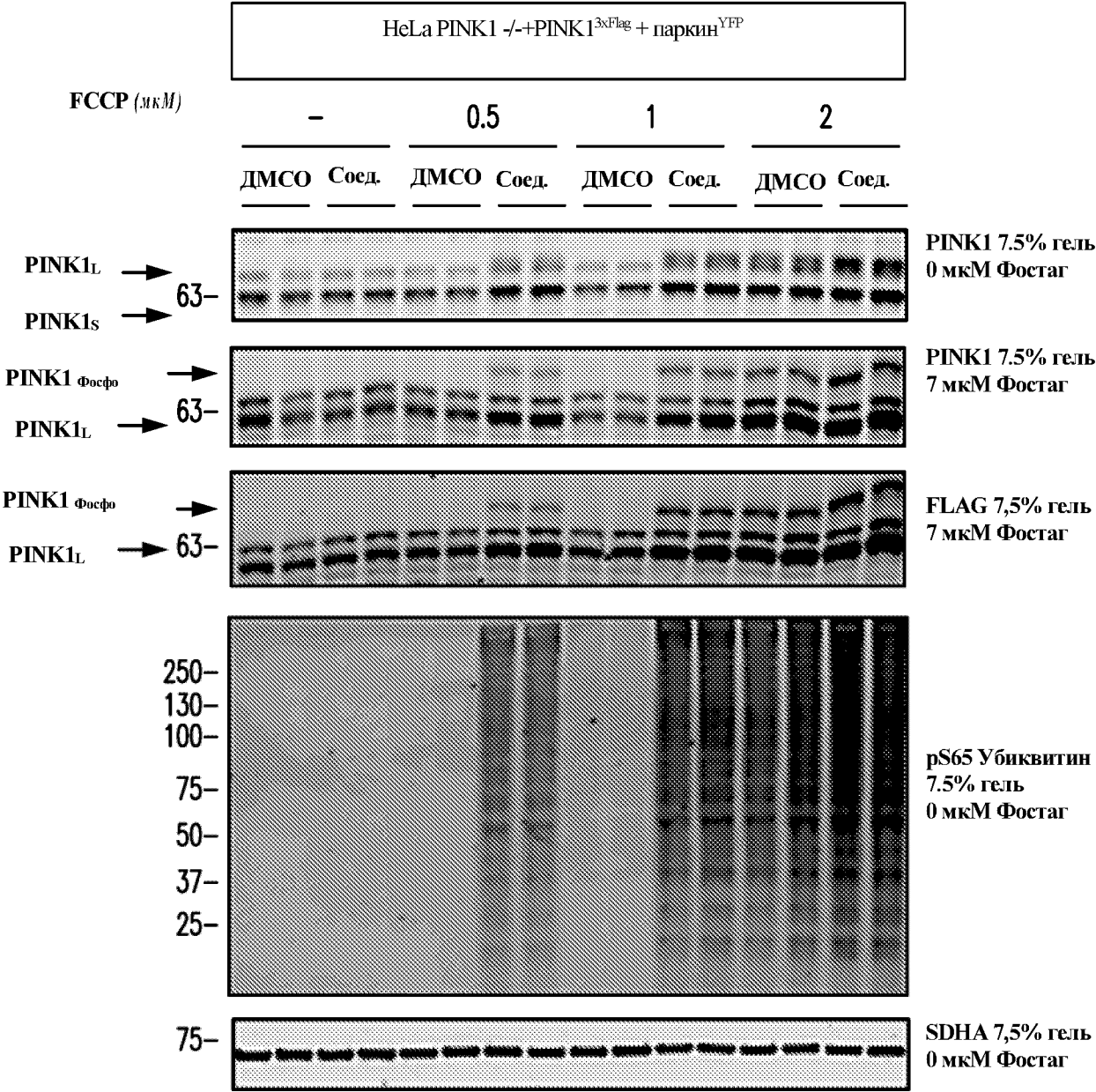
Prothena/Roche CT-α-синуклеин (SYN105)



ФИГ. 32В

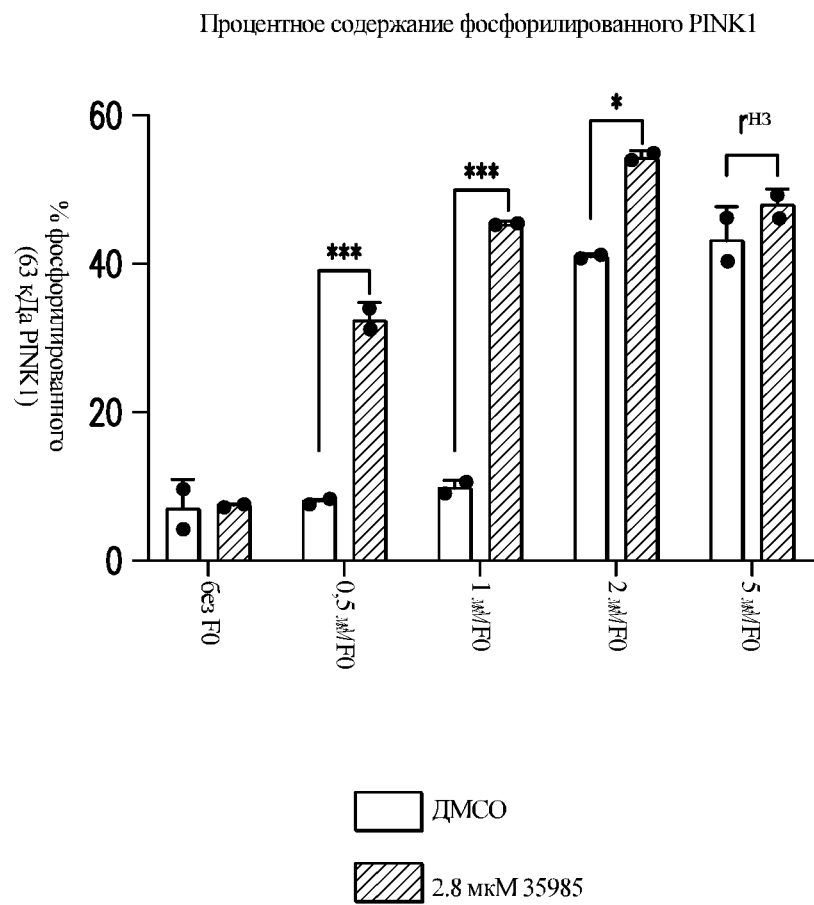


ФИГ. 32С

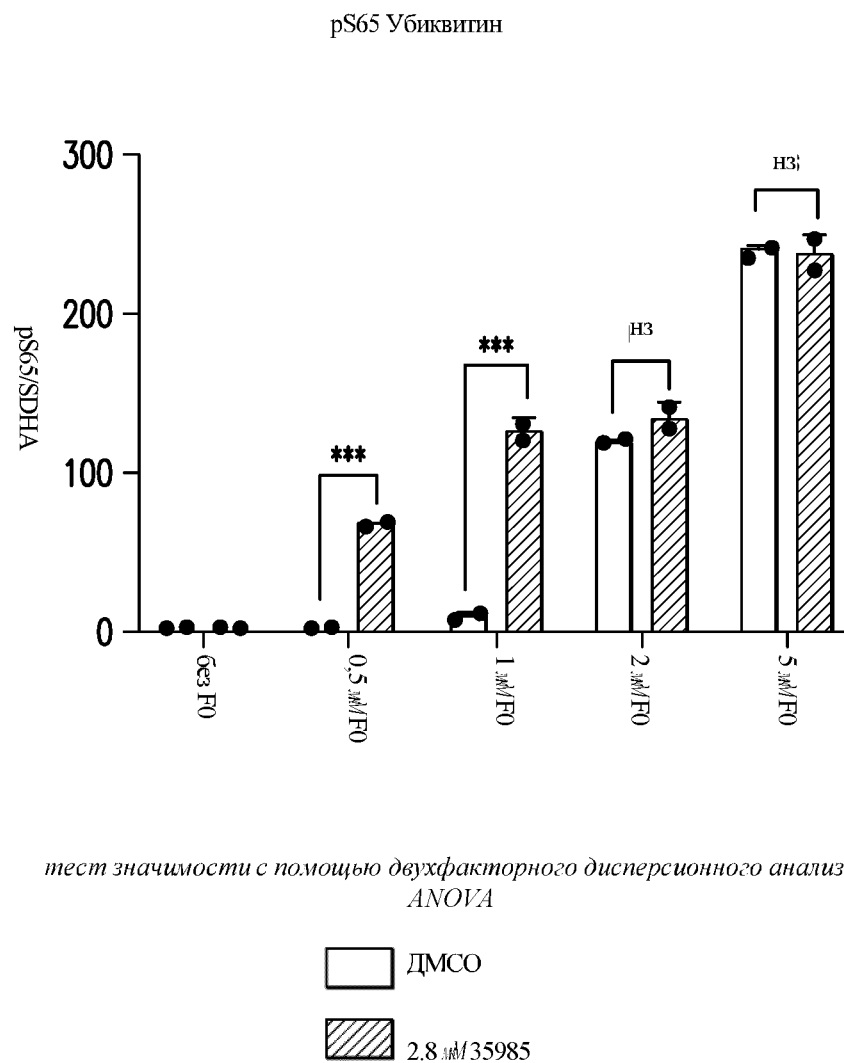


Соед=35985

ФИГ. 33А

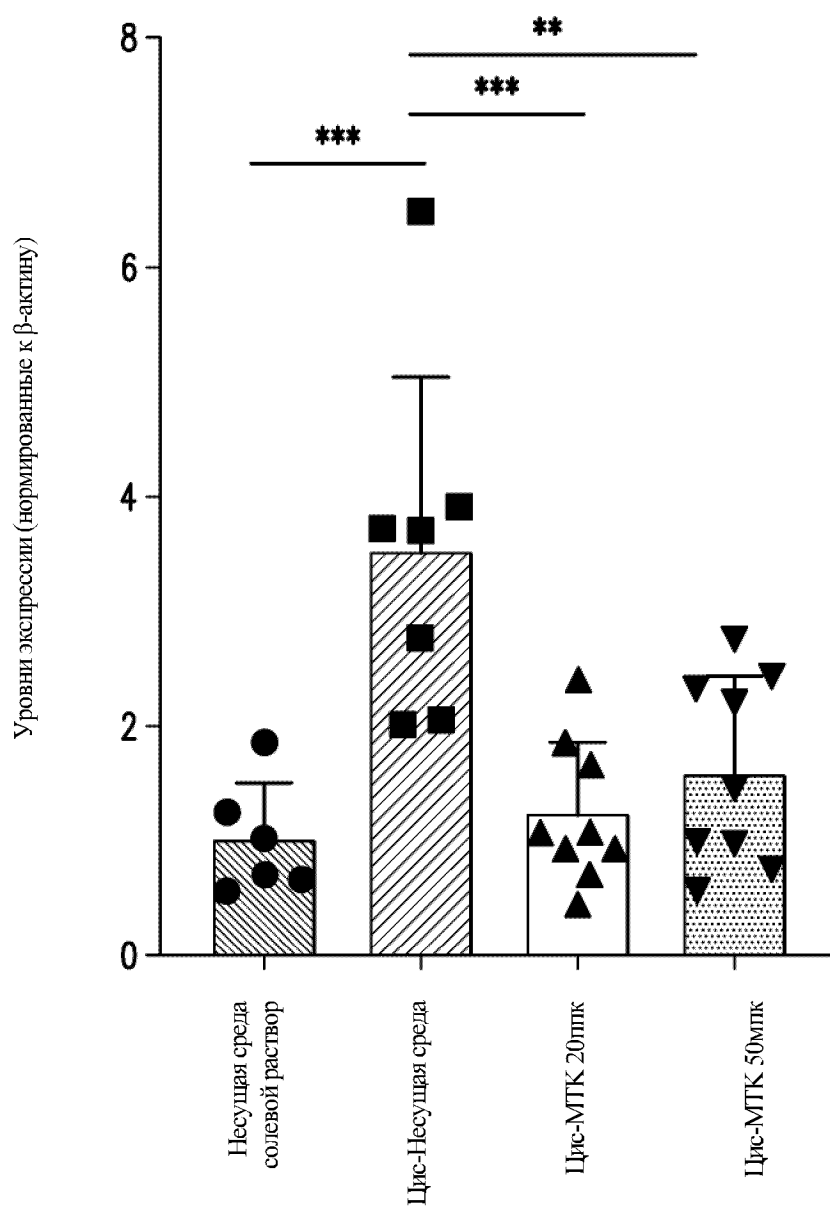


ФИГ. 33В



ФИГ. 33С

35985 снижает экспрессию GDF15



ФИГ. 34