

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292392 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.06

(22) Дата подачи заявки
2021.02.22

(51) Int. Cl. A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07C 23/34 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО И МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/980,143

(32) 2020.02.21

(33) US

(86) PCT/US2021/019113

(87) WO 2021/168446 2021.08.26

(71) Заявитель:

МИТОКИНИН, ИНК. (US)

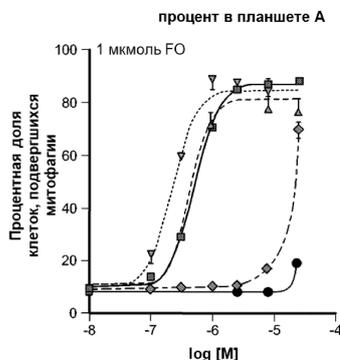
(72) Изобретатель:

Хертц Николас Томас, Дитсворт Дара (US), Бартоломеус Йохан, Джонстон Шон (CA), Чин Рэнделл Марсело, Девиата Роберт (US), Макги Филипп, Дансеро Жюльен (CA), Ракхит Риши (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к адениновым аналогам, способам получения адениновых аналогов и способам лечения нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, включая, но не ограничиваясь ими, 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 настоящего изобретения.



202292392 A1

202292392

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575401EA/061

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

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/980,143, поданной 21 февраля 2020 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[2] Список последовательностей, поданный 22 февраля 2021 г. в виде текстового файла с названием «37930_0006P1_ST25.txt», созданный 22 февраля 2021 г. и имеющий размер 20 293 байт, настоящим включен посредством ссылки в соответствии с 37 C.F.R. § 1.52 (e)(5).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] 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 (Scharira, 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), и Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144, 689-702, (2011).

[4] 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, необходима для опосредования ее нейрозащитной активности. 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. Scharira и Chen, процитированные выше.

[5] 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. Wang, X., (2011) et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility *Cell* 147, 893-906, (2011) и 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), 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), и Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 6, 871-878, (2010).

[6] *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 cited above and Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha 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), и 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). Поражения обычно коррелируют с глиозом, демиелинизацией, пролиферацией капилляров и/или некрозом. См. 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 and Richardson, цитированные выше, и Samaranch, L. et al. PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain* 133, 1128-1142, (2010) и 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.

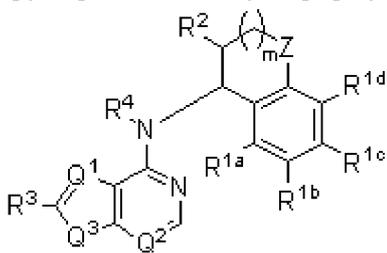
[7] Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой одно из наиболее распространенных нейродегенеративных нарушений; тем не менее, в настоящее время не одобрены никакие модифицирующие методы лечения болезни. Как экологические, так и генетические факторы приводят к прогрессирующему апоптозу дофаминергических 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. Schariga и Chen, процитированные выше.

[8] 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. Соответственно, остается потребность в соединениях и композициях, способных модулировать активность киназы PINK1, и в способах их получения и применения.

Сущность изобретения

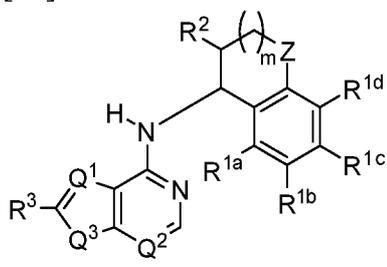
[9] В соответствии с целью (целями) настоящего изобретения, как воплощено и широко описано в данном документе, изобретение в некоторых вариантах осуществления относится к адениновым соединениям, полезным при лечении нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, таких как, например, нейродегенеративное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

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



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, -(C1-C4)-O-(C1-C4 алкил), -C(O)(C1-C4 алкил), -S(O)R¹⁴, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из -OH, -NH₂, -O(C1-C4 алкил), -NH(C1-C4 алкил) и -N(C1-C4 алкил)(C1-C4 алкил); где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или их фармацевтически приемлемая соль.

[11] Также описаны соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой

C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксипалкил, или их фармацевтически приемлемая соль.

[12] 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 EC₅₀ менее чем 0,3 мкМ при токсичности менее чем 10%. См., *например*, таблицы 2A и 2B и фиг. 1A-F, соединение № EP-0038098.

[13] Также предусмотрены способы получения раскрытого соединения.

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

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Также представлены наборы, содержащие описанное соединение и одно или более 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.

[19] 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

[20] 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.

[21] **Фиг. 1А-Г** приведены репрезентативные данные, показывающие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035985, EP-0037821, EP-0038098 и EP-0038099 в присутствии 1 мкМ FCCP/олигомицина или без токсина (без FO) в течение 6 ч. Обработку H₂O₂ проводят в качестве контроля гибели клеток, измеряемой окрашиванием DAPI.

[22] **Фиг. 2А-Г** приведены репрезентативные данные, показывающие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035985, EP-0038461, EP-0038463 и EP-0038503 в присутствии 1 мкМ FCCP/олигомицина или без токсина (без FO) в течение 6,5 ч. Обработку H₂O₂ проводят в качестве контроля гибели клеток, измеряемой окрашиванием DAPI.

[23] **Фиг. 3А-Г** приведены репрезентативные данные, показывающие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035985, EP-0038504, EP-0038508 и EP-0038521 в присутствии 1 мкМ FCCP/олигомицина или без токсина (без FO) в течение 6,5 ч. Обработку H₂O₂ проводят в качестве контроля гибели клеток, измеряемой окрашиванием DAPI.

[24] **Фиг. 4А** и **фиг. 4В** приведены репрезентативные данные, показывающие эффективность и токсичность соединений №№ EP-0035985, EP-0038461, EP-0038463, EP-0038503, EP-0038504, EP-0038508 и EP-0038521 в присутствии 1 мкМ FCCP/олигомицина или без токсина (без FO) в течение 6,5 ч. Обработку H₂O₂ проводят в качестве контроля гибели клеток, измеряемой окрашиванием DAPI.

[25] **Фиг. 5А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что соединения №№ EP-0038504 и EP-0038461 проявляют низкую митотоксичность.

[26] **Фиг. 6А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что соединения №№ EP-0038508 и EP-0038463 проявляют низкую митотоксичность.

[27] **Фиг. 7А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что соединения №№ EP-0038503 и EP-0038521 проявляют низкую митотоксичность.

[28] **Фиг. 8А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что соединения №№ EP-0035985 и EP-0038098 могут снижать уровень патологического α-синуклеина в первичных нейронах. (ПРИМЕЧАНИЕ: МТК458=35985; МТК898=38098).

[29] **Фиг. 9А** и **фиг. 9В** приведены репрезентативные *in vivo* данные EP-0040180 в модели α-syn (PFF). В частности, на **Фиг. 9А** показано, что пероральное дозирование два раза в сутки EP-0040180 при 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/кг значительно снижает патологический (pS129) α-syn (250-12) (**фиг. 9А**) и патологический (pS129) α-syn (мономер) (**фиг. 9В**) из полосатого тела, вызванного воздействием PFF.

[30] **Фиг. 10А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040503 снижает pS129 α -syn (**фиг. 10А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 10В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 10С**) в первичной культуре нейронов.

[31] **Фиг. 11А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040850 снижает pS129 α -syn (**фиг. 11А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 11В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 11С**) в первичной культуре нейронов.

[32] **Фиг. 12** приведены репрезентативные данные, показывающие, что лечение токсинами вызывает увеличение уровней расщепленной каспазы-3, тогда как лечение EP-0040850 не вызывает.

[33] **Фиг. 13А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040857 снижает pS129 α -syn (**фиг. 13А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 13В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 13С**) в первичной культуре нейронов.

[34] **Фиг. 14А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040270 снижает pS129 α -syn (**фиг. 14А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 14В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 14С**) в первичной культуре нейронов.

[35] **Фиг. 15** приведены репрезентативные данные, показывающие, что лечение токсинами и высокие дозы EP-0040270 увеличивают уровни расщепленной каспазы-3.

[36] **Фиг. 16А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040587 снижает pS129 α -syn (**фиг. 16А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 16В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 16С**) в первичной культуре нейронов.

[37] **Фиг. 17А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0040180 снижает pS129 α -syn (**фиг. 17А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 17В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 17С**) в первичной культуре нейронов.

[38] **Фиг. 18** приведены репрезентативные данные, показывающие, что лечение токсинами и EP-0040180 существенно не изменяет уровни расщепленной каспазы-3.

[39] **Фиг. 19А** и **фиг. 19В** приведены репрезентативные данные, показывающие влияние EP-0040180 на сигналы pS129.

[40] **Фиг. 20А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0041161 снижает pS129 α -syn (**фиг. 20А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 20В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 20С**) в первичной культуре нейронов.

[41] **Фиг. 21** приведены репрезентативные данные, показывающие, что лечение токсинами изменяет уровни расщепленной каспазы-3, а лечение EP-0041161 не изменяет.

[42] **Фиг. 22А** и **фиг. 22В** приведены репрезентативные данные, показывающие влияние EP-0041161 на сигналы pS129.

[43] **Фиг. 23А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0041088 снижает pS129 α -syn (**фиг. 23А**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 23В**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 23С**) в первичной культуре нейронов.

[44] **Фиг. 24А** и **фиг. 24В** приведены репрезентативные данные, показывающие влияние EP-0041088 на сигналы pS129.

[45] **Фиг. 25А-С** приведены репрезентативные данные, показывающие, что

увеличение доз EP-0040874 снижает pS129 α -syn (**фиг. 25A**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 25B**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 25C**) в первичной культуре нейронов.

[46] **Фиг. 26A-C** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0041668 снижает pS129 α -syn (**фиг. 26A**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 26B**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 26C**) в первичной культуре нейронов.

[47] **Фиг. 27A-C** приведены репрезентативные данные, показывающие, что увеличение доз EP-0041670 снижает pS129 α -syn (**фиг. 27A**), pS129 α -syn (250-12) (**фиг. 27B**) и pS129 α -syn (мономер) (**фиг. 27C**) в первичной культуре нейронов.

[48] **Фиг. 28** приведены репрезентативные данные, показывающие, что активаторы PINK1 35985 и 40180 индуцируют митофагию дозозависимым образом. ABC123

[49] **Фиг. 29** приведены репрезентативные данные, показывающие, что активаторы PINK1 35985 и 40180 ускоряют рекрутировать паркин в митохондриях.

[50] **Фиг. 30A-C** приведены репрезентативные данные, показывающие, что цисплатин индуцирует PINK1 и его прямую мишень pUb. В частности, на **Фиг. 30A** и **фиг. 30B** показано, что цисплатин вызывает повреждение митохондрий *in vivo*, что продемонстрировано увеличением pS65-Ub (**фиг. 30A**) и индуцированием PINK1 (**фиг. 30B**). **Фиг. 30C** приведена корреляция между pUb и PINK1.

[51] **Фиг. 31** приведены репрезентативные данные, показывающие, что цисплатин индуцирует снижение соотношения мтДНК/нукДНК.

[52] **Фиг. 32A** и **фиг. 32B** приведены репрезентативные данные, показывающие, что индуцированное цисплатином повреждение почек усиливается у мышей PINK1 KO.

[53] **Фиг. 33** приведены репрезентативные данные, показывающие, что цисплатин не индуцирует изменение pS65 убиквитина у мышей PINK1 KO.

[54] **Фиг. 34** приведены репрезентативные данные, показывающие, что воздействие цисплатина увеличивает экспрессию генов митохондриального стресса у мышей PINK1 KO.

[55] **Фиг. 35** приведены репрезентативные данные, показывающие сравнение фармакокинетики в плазме крови мышей 35985 и 40180.

[56] **Фиг. 36** приведены репрезентативные данные, показывающие, что 40180 снижает уровень KIM-1 в организме мыши, пораженной цисплатином

[57] **Фиг. 37** приведены репрезентативные данные, показывающие, что 40180 снижает экспрессию генов, связанных с митохондриальным стрессом.

[58] Дополнительные преимущества будут изложены частично в нижеприведенном описании, а частично станут очевидны из описания, или же они могут быть выявлены при практической реализации изобретения. Преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты с помощью элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и приведенное ниже подробное описание являются просто иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявляемое изобретение.

Подробное описание

[59] Настоящее изобретение легче понять со ссылкой на нижеприведенное подробное описание изобретения и включенные в него примеры.

[60] Перед описанием представленных соединений, композиций, объектов, систем, устройств и/или способов следует понимать, что они не ограничены конкретными способами синтеза, если не указано иное, или конкретными реагентами, если не указано иное, и следовательно, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения данного изобретения. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практической реализации или испытании настоящего изобретения, далее будут описаны типовые способы и материалы.

[61] 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 отношении заявляемого способа в формуле изобретения или в описании специально не указано, что этапы ограничены конкретным порядком, никоим образом не подразумевается именно этот порядок в любом отношении. Это справедливо для любого возможного неявного основания для интерпретации, включая логические выводы в отношении упорядочения этапов или рабочего процесса, очевидного значения, полученного из грамматического построения или пунктуации или число или тип аспектов, описанных в изобретении.

[62] В данной заявке приводятся ссылки на различные публикации. Описание этих публикаций в полном объеме включено посредством ссылки в эту заявку, чтобы более полно описать уровень техники, к которому она относится. Описанные ссылки также отдельно и конкретно включены в данное описание посредством ссылки на материал, содержащийся в них, который обсуждается в предложении, в котором приводится ссылка. Ничто в данном документе не следует интерпретировать как признание того, что данное изобретение не имеет права датировать такую публикацию более ранним числом в силу более раннего изобретения. Более того, даты представленных публикаций могут отличаться от фактических дат публикаций, что может потребовать независимого подтверждения.

Определения

[63] 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.

[64] Как используется в данном документе, формы единственного числа означают «по меньшей мере один» или «один или несколько», если контекст явно не указывает иное. Фразе «и/или», употребляемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «любой из или оба вместе» для элементов, соединенных таким образом, *т. е.* элементов, которые в одних случаях присутствуют вместе, а в других - раздельно. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно обозначенных фразой «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами, 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 разных 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.

[65] Используемый в данном документе в описании и в формуле изобретения «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» следует интерпретировать как включающее, *т. е.*, включение по меньшей мере одного, но также и более одного, из количества или списка элементов, и, необязательно, дополнительных элементов, не внесенных в список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «ровно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящий из» будут относиться к включению ровно одного элемента из количества или списка элементов. В целом, 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». «Состоящий по существу из» при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

[66] 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.

[67] 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. Термин «приблизительно» применительно к измеримому значению, такому как количество, временная продолжительность и т. п., означает, что он охватывает отклонения в $\pm 10\%$, $\pm 5\%$,

$\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие варианты подходят для выполнения описанных способов. Если используется числовое ограничение, если иное не указано в контексте, «приблизительно» означает, что числовое значение может изменяться на $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ и оставаться в пределах объема раскрытых вариантов осуществления.

[68] Используемые здесь аббревиатуры имеют общепринятое значение в химическом и биологическом уровне техники. Химические структуры и формулы, изложенные здесь, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в химических областях техники.

[69] Ссылки в описании и заключительной формуле изобретения на массовые доли конкретного элемента или компонента в композиции означают массовое соотношение между элементом или компонентом и любыми другими элементами или компонентами в композиции или изделии, для которых выражена массовая доля. Таким образом, в соединении, содержащем 2 массовые доли компонента X и 5 массовых долей компонента Y, X и Y присутствуют в массовом соотношении 2:5 и присутствуют в таком соотношении вне зависимости от содержания в соединении дополнительных компонентов.

[70] Массовый процент (% мас.) компонента, если четко не указано обратное, основан на общей массе состава или композиции, в которую включен компонент.

[71] В контексте данного документа «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после этого событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда происходит указанное событие или обстоятельство, и случаи, когда этого не происходит.

[72] В контексте данного документа термин «диагностирован» означает проведение физикального исследования специалистом, например, врачом, и обнаружение наличия состояния, которое можно диагностировать или лечить с помощью соединений, композиций или способов, описанных 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.

В контексте данного документа термин «введение» относится к любому способу применения фармацевтического препарата в отношении субъекта. 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. Термины «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию. Термины «системное введение», «вводимый системно», «периферическое введение» и «вводимый периферически», как используется в данном документе, обозначают введение соединения, лекарственного средства или другого материала способом, за исключением непосредственного введения в центральную нервную систему, таким образом, что они поступают в систему организма пациента и, следовательно, подвергаются метаболизму и другим подобным процессам, например при подкожном введении.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят внутривенно, внутримышечно, внутриартериально, интратекально, интракапсулярно, внутриглазнично, интракардиально, внутрикожно, интраперитонеально, транстрахеально, подкожно, субкутикулярно, внутрисуставно, субкапсулярно, субарахноидально, интраспинально и интрастернально, путем инъекции или инфузии.

[73] 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.

[74] 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.

[75] 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 EC_{50} может относиться к концентрации вещества, которая требуется для достижения 50% максимального ответа *in vivo*, как дополнительно определено в другом месте в данном документе.

[76] 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 приведены: 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.

[77] «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.

[78] Термин «уходящая группа» относится к атому (или группе атомов) с электроноакцепторной способностью, которые могут быть смещены как стабильные частицы, забирая с собой связывающие электроны. Примеры подходящих уходящих групп включают сложные эфиры сульфоновой кислоты, включая трифлат, мезилат, тозилат, брозилат и галогениды.

[79] В контексте данного документа термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей 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 примеры заместителей включают, например, описанные ниже. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях данного описания гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Данное описание не предназначено для того, чтобы оно каким-либо образом ограничивалось допустимыми заместителями органических соединений.

Также термины «замещение» или «замещенный» подразумевает, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к получению стабильного соединения, *например*, соединения, которое не подвергается спонтанной трансформации, например, посредством перестройки, циклизации, элиминации и т. д. Также подразумевается, что в определенных аспектах, если четко не указано обратное, отдельные заместители могут быть дополнительно замещены (*т. е.* дополнительно замещены или не замещены).

[80] При определении различных терминов «A¹», «A²», «A³» и «A⁴» используются в данном документе как генерические символы, представляющие различные конкретные заместители. Эти символы могут представлять собой любой заместитель, не ограничиваясь описанными в данном документе, и при их определении как конкретных заместителей в одном случае, они могут, в другом случае, определяться как другие заместители.

[81] Используемые в данном документе термины «галоген» и «галоген» относится к атому, выбранному из фтора (фтор, -F), хлора (хлор, -Cl), брома (бром, -Br) и йода (йод, -I).

[82] В контексте данного документа термин «алифатический» или «алифатическая группа» обозначает углеводородный фрагмент, который может быть линейным (*т. е.* неразветвленным), разветвленным или циклическим (включая конденсированные, мостиковые и спироконденсированные полициклические) и может быть полностью насыщенным или может содержать одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-20 атомов углерода. Алифатические группы включают, но не ограничиваются этим, линейные или разветвленные, алкильные, алкенильные и алкинильные группы, а также их гибриды, такие как (циклоалкил)алкильные, (циклоалкенил)алкильные или (циклоалкил)алкенильные.

[83] 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-диментибутан и т. п. Алкильная группа также может быть замещенной или незамещенной. Например, алкильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, amino, эфир, галогенид, гидроксид, нитро, силан, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе. «Низшая алкильная» группа представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести (*например*, от одного до четырех) атомов углерода. Термином алкильная группа также может быть представлен C1 алкил, C1-C2 алкил, C1-C3 алкил, C1-C4 алкил, C1-C5 алкил, C1-C6 алкил, C1-C7 алкил, C1-C8 алкил, C1-C9 алкил, C1-C10 алкил и т. п. вплоть до и включая C1-C24 алкил.

[84] В тексте описания «алкил» в общем случае относится как к незамещенным, так

и к замещенным алкильным группам; при этом замещенные алкильные группы также конкретно указаны в данном документе путем определения конкретного (-ых) заместителя (-ей) а алкильной группе. Например, термин «галогенированный алкил» или «галогеналкил» конкретно относится к алкильной группе, замещенной одним или более галогенидами, *например*, фтором, хлором, бромом или йодом. В альтернативном варианте термин «моногогалогеналкил» конкретно относится к алкильной группе, замещенной одним галогенидом, *например*, фтором, хлором, бромом или йодом. Термин «полигалогеналкил» конкретно относится к алкильной группе, независимо замещенной двумя или более галогенидами, *т. е.* каждый галогенидный заместитель не должен быть таким же галогенидом, что и другой галогенидный заместитель, а разные варианты галогенидных заместителей не должны находиться на одном углероде. Термин «алкоксиалкил» конкретно относится к алкильной группе, замещенной одной или более алкокси-группами, как описано ниже. Термин «аминоалкил» конкретно относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. Термин «гидроксиалкил» конкретно относится к алкильной группе, замещенной одной или более гидрокси-группами. Если термин «алкил» используется в одном случае, а конкретный термин, такой как «гидроксиалкил», используется в другом, это не означает, что термин «алкил» не относится также к конкретным терминам, таким как «гидроксиалкил» и т. п.

[85] Это правило также используется в отношении других описанных в данном документе групп. Это означает, что хотя термин, такой как «циклоалкил» относится как к незамещенным, так и к замещенным циклоалкильным фрагментам, замещенные фрагменты могут, кроме того, быть конкретно указаны в данном документе; например, конкретный замещенный циклоалкил может называться, например, «алкилциклоалкилом». Аналогично, замещенный алкокси может конкретно называться, например, «галогенированным алкокси», конкретный замещенный алкенил может представлять собой, например, «алкенилалкоголь» и т. п. Снова, правило употребления общего термина, такого как «циклоалкил», и конкретного термина, такого как «алкилциклоалкил», не подразумевает того, что общий термин не включает также конкретный термин.

[86] Используемый в данном документе термин «алкенил» представляет собой углеводородную группу с от 2 до 24 атомов углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Предполагается, что асимметричные структуры, такие как $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$, включают как *E*, так и *Z* изомеры. Это может предполагаться в приведенных в данном документе структурных формулах, в которых присутствует асимметрический алкен, или это может быть четко указано с помощью обозначения связи C=C. Алкенильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амина, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенид, гидрокси, кетон, азид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе.

[87] Используемый в данном документе термин «алкинил» представляет собой

углеводородную группу с 2-24 атомами углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод. Например, алкинильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе.

[88] В контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом. Подходящие гетероатомы включают, но не ограничиваются этим, O, N, Si, P и S, где атомы азота, фосфора и серы необязательно окислены, а гетероатом азота необязательно кватернизирован. Гетероалкилы могут быть замещены в соответствии с приведенным выше определением для алкильных групп.

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

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

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

[92] Термин «9-10-членный карбоцикл» 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 карбоцикл» 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 карбоцикле (*например*, в случае необязательно замещенного циклоалкила) могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором карбоциклическая группа присоединена.

[93] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» представляет собой неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее по меньшей мере из трех атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим,

циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил и т. п. Термин «гетероциклоалкил» представляет тип циклоалкильной группы, определенной выше и включенной в значение термина «циклоалкил», в которой по меньшей мере один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, без ограничений, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Например, циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, амина, эфир, галогенид, гидроксид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе. В различных аспектах циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа может быть моноциклической, бициклической (*например*, с мостиковыми связями, таким как, например, бицикло[4.3.1]деканил или спиро, такой как, например, спиро[3.6]деканил, спиро[4.5]деканил, спиро[4.4]нонил), полициклической (*например*, трициклической) или конденсированной углеводородной кольцевой системой, которая является насыщенной или частично ненасыщенной (*например*, декагидронафталил, дигидроинденил, декагидроазуленил, октагидроазуленил, тетрагидронафталил).

[94] В контексте данного документа термин «циклоалкенил» представляет неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее из по меньшей мере трех атомов углерода и содержащее по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, *т. е.* C=C. Примеры циклоалкенильных групп, включают, но не ограничиваются этим, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентаденил, циклогексенил, циклогексаденил, норборненил и т. п. Термин «гетероциклоалкенил» представляет тип циклоалкенильной группы, определенной выше и включенной в значение термина «циклоалкенил», в которой по меньшей мере один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, без ограничений, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Например, циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амина, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе.

[95] В контексте данного документа термин «циклоалкинил» представляет собой неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее по меньшей мере из семи атомов углерода и содержащее по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры циклоалкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, циклогептинил, циклооктинил, циклононинил и т. п. Термин «гетероциклоалкинил» представляет тип циклоалкинильной группы, определенной выше и включенной в значение термина «циклоалкинил», в которой по меньшей мере один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, без ограничений, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещенными или

незамещенными. Циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе.

[96] В контексте данного документа термины «гетероцикл» или «гетероциклил» могут употребляться взаимозаменяемо и относятся к одно- и полициклическим ароматическим или неароматическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере один из членов кольца отличается от углерода. Таким образом, этот термин включает, но не ограничивается этим, «гетероциклоалкил», «гетероарил», «бициклический гетероцикл» и «полициклический гетероцикл». Гетероцикл может быть моноциклической, бициклической (*например*, спиро или с мостиковыми связями), полициклической или конденсированной системой, которая является насыщенной или частично насыщенной. Гетероцикл включает пиридин, пиримидин, фуран, тиофен, пиррол, изоксазол, изотиазол, пиразол, оксазол, тиазол, имидазол, оксазол, включая 1,2,3-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол и 1,3,4-оксадиазол, тиadiaзол, включая 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,5-тиadiaзол и 1,3,4-тиadiaзол, триазол, включая 1,2,3-триазол, 1,3,4-триазол, тетразол, включая 1,2,3,4-тетразол и 1,2,4,5-тетразол, пиридазин, пиразин, триазин, включая 1,2,4-триазин и 1,3,5-триазин, тетразин, включая 1,2,4,5-тетразин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, азетидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, диоксан и т. п. Термином гетероциклильная группа также может быть представлен C2 гетероциклил, C2-C3 гетероциклил, C2-C4 гетероциклил, C2-C5 гетероциклил, C2-C6 гетероциклил, C2-C7 гетероциклил, C2-C8 гетероциклил, C2-C9 гетероциклил, C2-C10 гетероциклил, C2-C11 гетероциклил и т. п. вплоть до и включая C2-C18 гетероциклил. Например, C2 гетероциклил содержит группу, имеющую два атома углерода и по меньшей мере один гетероатом, включая, но не ограничиваясь этим, азиридилил, диазетидинил, дигидродиазетил, оксиранил, тирианил и т. п. В альтернативном варианте, например, C5 гетероциклил содержит группу, имеющую пять атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, включая, но не ограничиваясь этим, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидропирианил, диазепанил, пиридинил и т. п. Следует понимать, что гетероциклильная группа может быть связана посредством гетероатома в кольце, где это химически возможно, или одного или более углеродов, входящих в гетероциклильное кольцо.

[97] В контексте данного документа термин «бициклический гетероцикл» или «бициклический гетероциклил» относятся к кольцевой системе, в которой по меньшей мере один из членов кольца отличается от углерода. Бициклический гетероциклил включает кольцевые системы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с другим ароматическим кольцом или в которых ароматическое кольцо конденсировано с неароматическим кольцом. Бициклический гетероциклил включает кольцевые системы, в которых бензеновое кольцо конденсировано с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца, или в которых пиридиновое кольцо конденсировано с 5- или 6-

членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца. Бициклические гетероциклические группы включают, но не ограничиваются этим, индолил, индазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, бензофуранил, хинолинил, хиноксалинил, 1,3-бензодиоксолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 3,4-дигидро-2H-хроменил, 1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил; 1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил; и 1H-пиразоло[3,2-б]пиридин-3-ил.

[98] В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил» относится к алифатической, частично ненасыщенной или полностью насыщенной, 3-14-членной кольцевой системе, включая одиночные кольца из 3-8 атомов и би- и трициклические кольцевые системы. Гетероциклоалкильные кольцевые системы содержат от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы, при этом гетероатом азота и серы может быть необязательно окислен, а гетероатом азота может быть необязательно замещен. Репрезентативные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются этим, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил и тетрагидрофурил.

[99] Термин «9-членный конденсированный гетероцикл» 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 на 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, дигидрофуропиридинил, 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.

[100] В контексте данного документа термин «ароматическая группа» относится к кольцевой структуре, имеющей облака из делокализованных π -электронов выше и ниже плоскости молекулы, при этом π -облака содержат $(4n+2)$ π -электронов. Дополнительное обсуждение ароматичности можно найти в Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), глава 13, под названием "Aromaticity," страницы 477-497, включенной в данный документ посредством ссылки. Термин «ароматическая группа» включает как арильные, так и гетероарильные группы.

[101] В контексте данного документа термин «арил» представляет группу, которая содержит любую ароматическую группу на основе углерода, включая, но не ограничиваясь

этим, бензен, нафтаген, фенил, бифенил, антрацен и т. п. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Например, арильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, $-NH_2$, карбоновую кислоту, сложный эфир, эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе. Термин «биарил» представляет конкретный тип арильной группы и включен в определение «арила». Кроме того, арильная группа может представлять собой структуру из одного кольца или содержать несколько кольцевых структур, которые либо являются конденсированными кольцевыми структурами либо присоединены посредством одной или более мостиковых групп, например связи углерод-углерод. Например, биарил может представлять собой две арильные группы, связанные вместе посредством конденсированной кольцевой структуры, как в нафтагене, или присоединенные посредством одной или более связей углерод-углерод, как в бифениле.

[102] В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к ароматической группе, которая имеет по меньшей мере один гетероатом, включенный в кольцо ароматической группы. Примеры гетероатомов включают, но не ограничиваются этим, азот, кислород, серу и фосфор, где N-оксиды, оксиды и диоксиды серы являются разрешенными заменами гетероатома. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероарильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкокси, амино, эфир, галогенид, гидроксид, нитро, силил, сульфо-оксо или тиол, описанные в данном документе. Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или, в альтернативном варианте, конденсированными кольцевыми системами. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются этим, фурил, имидазолил, пиримидинил, тетразолил, тиенил, пиридинил, пирролил, N-метилпирролил, хинолинил, изохинолинил, пиразолил, триазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридазинил, пиазинил, бензофуранил, бензодиазолил, бензотиофенил, индолил, индазолил, бензимидазолил, имидазопиридинил, пиазолопиридинил и пиазолопиримидинил. Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, тиофенил, пиазолил, имидазолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]тиазолил, хинолинил, хиназолинил, индазолил, имидазо[1,2-b]пиадазинил, имидазо[1,2-a]пиазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазолил и пиадо[2,3-b]пиазинил.

[103] 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, пиазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил и т.д. Если указано, необязательные заместители в гетероарильной группе могут присутствовать в любом замещаемом положении и включают, *например*, положение, в котором присоединен

гетероарил.

[104] В контексте данного документа термин «альдегид» представлен формулой -C(O)H. В тексте данного описания «C(O)» является сокращением для карбонильной группы, *т. е.* C=O.

[105] В контексте данного документа термины «амин» или «амино» представлены формулой -NA¹A², где A¹ и A² могут независимо представлять собой водород или алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в данном документе. В конкретном примере аминамино представляет собой -NH₂.

[106] В контексте данного документа термин «алкиламино» представлен формулой -NH(-алкил), где алкил соответствует описанному в данном документе. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, метиламино-группу, этиламино-группу, пропиламино-группу, изопропиламино-группу, бутиламино-группу, изобутиламино-группу, (втор-бутил)амино-группу, (трет-бутил)амино-группу, пентиламино-группу, изопентиламино-группу, (трет-пентил)амино-группу, гексиламино-группу и т. п.

[107] В контексте данного документа термин «диалкиламино» представлен формулой -N(-алкил)₂, где алкил соответствует описанному в данном документе. Репрезентативные примеры включают, но не ограничиваются этим, диметиламино-группу, диэтиламино-группу, дипропиламино-группу, диизопропиламино-группу, дибутиламино-группу, диизобутиламино-группу, ди(втор-бутил)амино-группу, ди(трет-бутил)амино-группу, дипентиламино-группу, диизопентиламино-группу, ди(трет-пентил)амино-группу, дигексиламино-группу, N-этил-N-метиламино-группу, N-метил-N-пропиламино-группу, N-этил-N-пропиламино-группу и т. п.

[108] Используемый в данном документе термин «карбоновая кислота» представлен формулой -C(O)OH.

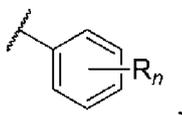
[109] В контексте данного документа термин «сложный эфир» представлен формулой -OC(O)A¹ или -C(O)OA¹, где A¹ может представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в данном документе. В контексте данного документа термин «сложный полиэфир» представлен формулой -(A¹O(O)C-A²-C(O)O)_a- или -(A¹O(O)C-A²-OC(O))_a-, где A¹ и A² могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в данном документе, а «a» является целым числом от 1 до 500. «Сложный полиэфир» является термином, применяемым для описания группы, которая является результатом реакции между соединением, имеющим по меньшей мере две группы карбоновой кислоты, с соединением, имеющим по меньшей мере две гидроксильные группы.

[110] В контексте данного документа термин «эфир» представлен формулой A¹OA², где A¹ и A² могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или

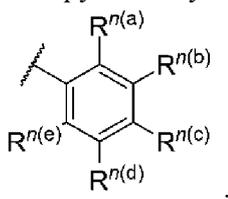
гетероарильную группу, описанную в данном документе. В контексте данного документа термин «полиэфир» представлен формулой $-(A^1O-A^2O)_a-$, где A^1 и A^2 могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в данном документе, а «а» является целым числом от 1 до 500. Примеры полиэфирных групп включают полиэтиленоксид, полипропиленоксид и полибутиленоксид.

[111] В соответствии с описанием в данном документе, соединения согласно изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем случае термин «замещенный», которому предшествует или не предшествует термин «необязательно», означает, что один или большее количество атомов обозначенного фрагмента замещены пригодным заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь пригодный заместитель в каждом замещаемом положении группы, а когда существует возможность замещения более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждого положения. Комбинации заместителей, предусмотренных в этом изобретении, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Также подразумевается, что в некоторых вариантах осуществления, если четко не указано обратное, отдельные заместители могут быть дополнительно необязательно замещены (*m. e.* дополнительно замещены или не замещены).

[112] В некоторых вариантах осуществления структура соединения может быть представлена формулой:

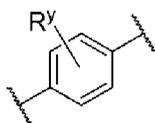


которую следует понимать как эквивалентную формуле:



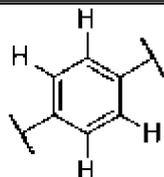
где n , как правило, является целым числом. Это означает, что R^n следует понимать, как представляющий пять независимых заместителей, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$. В каждом таком случае каждый из пяти R^n может представлять собой водород или указанный заместитель. Под «независимыми 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.

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

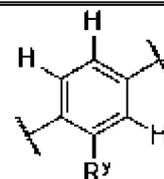
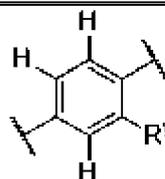
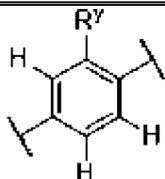
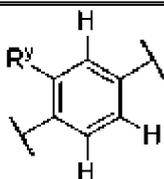


где R^y представляет собой, например, 0-2 независимых заместителя, выбранные из A^1 , A^2 и A^3 , что понимается как эквивалентное группам формул:

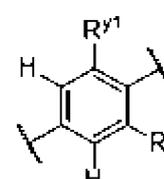
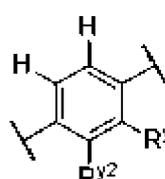
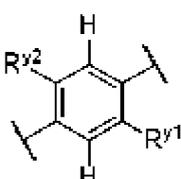
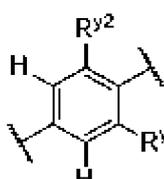
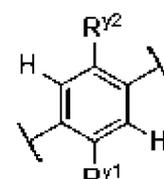
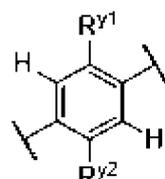
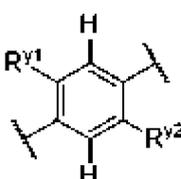
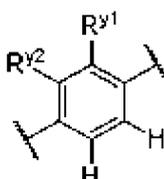
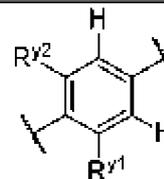
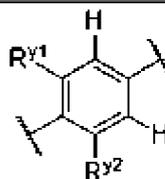
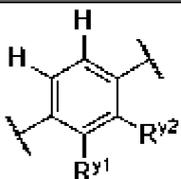
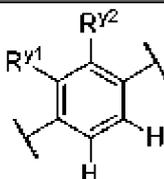
где R^y представляет собой 0 независимых заместителей



где R^y представляет собой 1 независимый заместитель

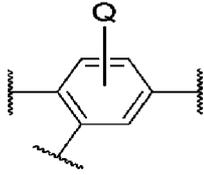


где R^y представляет собой 2 независимых заместителей

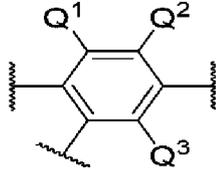


[114] Снова под «независимыми заместителями» подразумевается, что каждый заместитель R может быть независимым образом определен. Например, если в одном случае R^{y1} представляет собой A^1 , то R^{y2} необязательно представляет собой A^1 в этом случае.

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

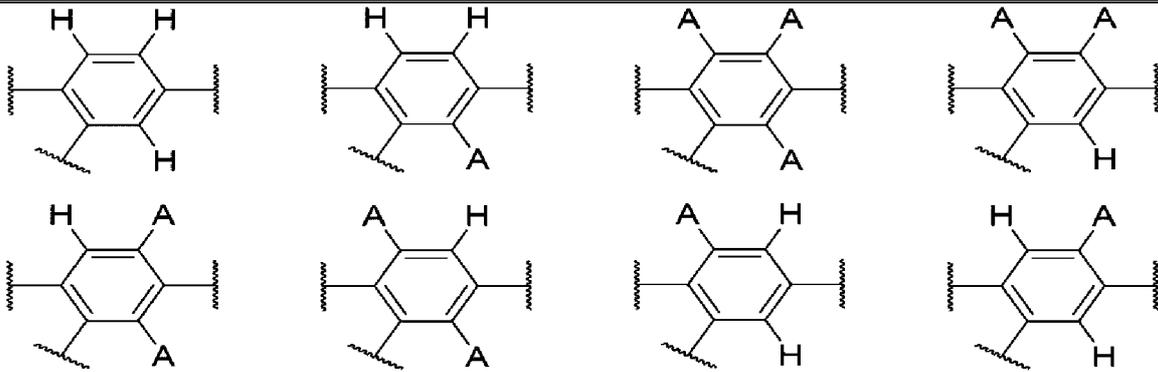


где, например, Q содержит три заместителя, независимо выбранных из водорода и A, что считается эквивалентным формуле:



[116] 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



[117] 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. Если изображен конкретный геометрический изомер, *т. е.*, 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.

[118] 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». Как отмечено выше, соединения по настоящему изобретению могут быть введены, в частности, в виде фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов или пролекарств. Термин «соли» относится к неорганическим и органическим

солям соединений настоящего изобретения. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения, или путем отдельной реакции очищенного соединения в форме свободного основания или кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием и кислотой и выделения образованной таким образом соли. Типичные соли включают соли гидробромида, гидрохлорида, сульфата, бисульфата, нитрата, ацетата, оксалата, пальмитата, стеарата, лаурата, бората, бензоата, лактата, фосфата, тозилата, цитрата, малеата, фумарата, сукцината, тартрата, нафтилата, мезилата, глюкогептоната, лактобионата и лаурилсульфоната и т. п. Соли могут включать катионы на основе щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т. п. См., например, S. M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977). Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по данному изобретению включают C1-C8 алкиловые сложные эфиры. Приемлемые сложные эфиры также включают C5-C7 циклоалкиловые сложные эфиры, а также арилалкиловые сложные эфиры, такие как бензил. Обычно используются C1-C4 алкиловые сложные эфиры. Сложные эфиры соединений по данному изобретению могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по данному изобретению включают амиды, полученные из аммиака, первичные C1-C8 алкиламины и вторичные C1-C8 диалкиламины. В случае вторичных аминов амин также может быть в форме 5 или 6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей по меньшей мере один атом азота. Обычно используются амиды, полученные из аммиака, C1-C3 первичных алкиламинов и C1-C2 диалкильных вторичных аминов. Амиды соединений по данному изобретению могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области.

[119] Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли 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 *p*-толуолсульфоновые кислоты). Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают, например, соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния.

[120] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды, которые можно использовать в описанных в данном

документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин., сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, 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 шерстяной жир.

[121] В данном контексте фраза «фармацевтически приемлемый» означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в рамках рационального клинического суждения, являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных. В некоторых вариантах осуществления «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства или правительством штата, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных, а более конкретно для человека.

[122] «Заболевание», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[123] 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 реализации лечение можно применять в отсутствие 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.

[124] В контексте данного документа термин «предотвращать» или «предотвращение» относится к устранению, предупреждению, недопущению, пресечению, прекращению или препятствованию происхождения какого-либо события, в особенности посредством предупреждающего действия. Следует понимать, что в случае употребления в данном документе термина снижать, ингибировать или предотвращать, если четко не указано иное, также прямо подразумевается употребление двух других слов. 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.

[125] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, которого достаточно для достижения желаемого результата (*например*, которое вызовет биологический или медицинский ответ субъекта, *например*, дозировка от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки) или повлияет на нежелательное состояние. Например, «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического результата или оказания действия на нежелательные симптомы. В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического результата или оказания действия на нежелательные симптомы, но в общем случае недостаточному для того, чтобы стать причиной тяжелых побочных эффектов. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая подлежащее лечению заболевание и тяжесть заболевания; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения; путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или совмещающиеся с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Например, в рамках данной области техники общепринято начинать с доз соединений на уровнях ниже необходимых для достижения желаемого терапевтического действия, и постепенно повышать дозировку до достижения желаемого действия. В случае необходимости суточную дозу можно делить на несколько доз в целях введения. Следовательно, однодозовые композиции могут содержать такие количества или их дольные единицы, которые составляют суточную дозу. Дозировка может корректироваться лечащим врачом в случае наличия каких-либо противопоказаний. Дозировка может варьироваться и вводиться в виде введения одной или более доз в течение одних или нескольких суток. В литературе можно найти руководства по соответствующим 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.

[126] В контексте данного документа термин «соль» относится к кислотным или основным солям соединений, используемых в способах настоящего изобретения. Иллюстративными примерами приемлемых солей являются соли минеральной кислоты (соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и тому подобное), четвертичный аммоний (метилюдид, этилюдид и тому подобное).

[127] 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 «пациент» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему от или предрасположенному к заболеванию или состоянию, которые могут лечиться путем введения соединения или фармацевтической композиции, как предусмотрено в данном документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других немлекопитающих животных. В вариантах осуществления пациентом является человеком.

[128] 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). В контексте данного документа возбудитель болезни, что рассматривается как связанный с заболеванием, является 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.

[129] «Контроль» или «контрольный эксперимент» используется в соответствии со своим обычным значением и относится к эксперименту, при котором на субъекты или реагенты эксперимента воздействуют таким же образом как и в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или изменения эксперимента. В некоторых случаях контроль используют в качестве стандарта для сравнения при оценивании экспериментальных эффектов.

[130] «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. Между тем, следует понимать, что продукт реакции может быть получен непосредственно из реакции между добавленными реагентами или из промежуточного продукта от одного или более добавленных реагентов, который может быть получен в реакционной смеси. Термин «введение в контакт» может включать предоставление возможности двум видам вступить в реакцию, взаимодействовать или физически контактировать, причем два вида могут быть соединением, как описано в данном документе, и белком или ферментом (*например*,

PINK1). В вариантах осуществления изобретения введение в контакт включает возможность соединения, описанного в данном документе, взаимодействовать с белком или ферментом, который участвует в сигнальном пути.

[131] Как определено в данном документе, термин «ингибирование», «ингибировать», «ингибирующий» и т. п. относительно взаимодействия белка-ингибитора (*например*, антагониста) означает негативное воздействие (*например*, уменьшение) активности или функции белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В вариантах осуществления ингибирование относится к снижению болезни или симптомов болезни. В вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности пути передачи сигнала или сигнального пути. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное блокирование стимуляции, уменьшения, предотвращения или устранения активации или инактивации, десенсибилизации или подавления передачи сигнала или ферментативной активности или количества белка.

[132] Символ “ \sim ” обозначает точку присоединения химического фрагмента к остатку молекулы или химической формулы.

[133] 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 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).

[134] Термин «модулятор» относится к композиции, которая увеличивает или снижает уровень молекулы-мишени или функцию молекулы-мишени. В вариантах осуществления модулятор представляет собой модулятор PINK1. В 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 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).

[135] «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 вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное (*например*, характеризующееся) со снижением уровня PINK1. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся потерей клеток, продуцирующих дофамин (*например*, болезнь Паркинсона). В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся нейродегенерацией. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся гибелью нервных клеток. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, характеризующееся снижением уровня активности PINK1. В вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В вариантах осуществления заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание. В вариантах осуществления заболевание представляет собой кардиомиопатию.

[136] 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.

[137] В контексте данного документа термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором поражается функция нервной системы пациента. Примеры нейродегенеративных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения или композиции, описанного в данном документе, включают болезнь Александера, 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 вариантах осуществления вегето-сосудистая дистония не представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[138] 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.

[139] Термин «препарат» предназначен для включения лекарственной формы активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя,

обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент при наличии других носителей или без них, оказывается окруженным носителем, который, вследствие чего, оказывается в сочетании с ним. Подобным образом включены саше и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки для рассасывания могут быть использованы в качестве твердых дозированных форм, пригодных для перорального введения.

[140] Как используется в данном документе, термин «введение» означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, внутричерепное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотический насос, субъекту. Введение осуществляется многими путями, включая парентеральный или чрезслизистый (*например*, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, носовой, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, *например*, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, интравентрикулярное и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных составов, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и т. п. 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-B (*например*, селегилин или разагилин), амантадин, антихолинергические средства, нейролептики (*например*, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные лекарственные средства).

[141] Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или можно вводить пациенту одновременно. Предполагается, что комбинированное введение включает одновременное или последовательное введение соединения индивидуально или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при необходимости препараты можно комбинировать с другими активными веществами (*например*, для уменьшения метаболической деградации). Композиции по данному изобретению могут быть доставлены трансдермально, местным путем, в виде палочек для аппликатора, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, облатки, гели, сиропы, суспензии, суспензии и т. д.,

пригодные для приема внутрь пациентом. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, растворы воды или воды/пропиленгликоля. Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать компоненты для обеспечения длительного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукомиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкоизмельченные субстраты носителя лекарственного средства. Эти компоненты более подробно обсуждаются в патентах США №№ 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; и 4,861,760. Все содержание этих патентов включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. Композиции настоящего изобретения также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем внутрикожной инъекции, содержащей в препарате микросфер, которые медленно высвобождают подкожно (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; как биоразлагаемые и инъекционные гелевые составы (см., *например*, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в качестве микросфер для перорального введения (см., *например*, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). В вариантах осуществления составы композиций настоящего раскрытия могут быть доставлены с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или эндоцитируются, *т. е.*, с использованием рецепторных лигандов, прикрепленных к липосоме, которые связываются с рецепторами белков поверхностной мембраны клетки, приводящей к эндоцитозу. При использовании липосом, особенно там, где липосомная поверхность несет рецепторные лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или иным образом предпочтительно направляется на конкретный орган, можно сосредоточить доставку композиций настоящего изобретения 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.

[142] 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 приложения, будет зависеть, в частности, от состояния, подлежащего 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.

[143] 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. Регулирование и манипулирование установленными дозировками (*например*, частотой и продолжительностью) хорошо доступно специалистам в данной области.

[144] Для любого соединения, описанного здесь, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено из анализов клеточной культуры. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного соединения(ий), которые способны достигать описанных здесь способов, измеренных с использованием способов, описанных здесь или известных в данной области.

[145] Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на моделях животных. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка у людей может быть откорректирована путем мониторинга эффективности соединений и доза корректируется в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов хорошо соответствует возможностям обычного квалифицированного специалиста.

[146] Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте данного изобретения, должна быть достаточной для того, чтобы со временем влиять на благоприятный терапевтический ответ у пациента. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинается с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при обстоятельствах.

[147] Размеры дозировки и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективного для конкретного клинического показания, которое лечится. Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с серьезностью состояния болезни человека.

[148] Используя приведенные здесь учения, можно планировать эффективный

профилактический или терапевтический режим лечения, который не вызывает существенной токсичности и в то же время эффективен для лечения клинических симптомов, проявляемых конкретным пациентом. Это планирование должно включать тщательный выбор активного соединения путем учета таких факторов, как составная активность, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного агента.

[149] Описанные в данном документе соединения могут быть использованы 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 лекарственные средства) или с дополнительными средствами, которые могут быть неэффективными сами по себе, но могут способствовать эффективности активного средства.

[150] Описанные в данном документе соединения могут быть использованы 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, Торгоl-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, антихолинергические средства, нейролептики (*например*, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты) или с дополнительными средствами, которые могут быть неэффективными сами по себе, но может способствовать эффективности активного агента.

[151] В вариантах осуществления совместное введение включает введение одного активного средства в пределах приблизительно 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов второго активного средства. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, приблизительно одновременно (*например*, в пределах примерно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. В вариантах осуществления совместное введение может быть осуществлено путем совместного приготовления, *т. е.*, путем приготовления единственной фармацевтической композиции, включающей оба активных агента. В других вариантах осуществления активные агенты могут быть приготовлены отдельно. В вариантах осуществления активные и/или

вспомогательные агенты могут быть связаны или конъюгированы друг с другом. В вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть комбинированы с методами лечения нейродегенерации, такими как хирургическая операция. В вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть комбинированы с методами лечения кардиомиопатии, такими как хирургическая операция.

[152] «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 приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% активности по сравнению с PINK1).

[153] 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 композиция содержит нео-субстрат. В 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). В вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой производное аденина, аденозина, АМФ, АДФ или АТФ. В вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой субстрат для PINK1. В вариантах осуществления нео-субстрат представляет собой N6-замещенный аденин, аденозин, АМФ, АДФ или АТФ.

[154] 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 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 вариантах осуществления производное фосфатсодержащей, монофосфатной, дифосфатной или трифосфатной группы или

фрагмента 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.

[155] 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, концентрации липидов в митохондриальной мембране и/или переход митохондриальной проницаемости.

[156] Как используется в данном документе, термин «митохондриальное заболевание» относится к заболеванию, нарушению или состоянию, при котором функция митохондрий субъекта становится нарушенной или 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 (СМТ, включая различные подтипы, такие как тип СМТ 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.

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

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

[159] Как используется в настоящем документе, термин «антагонизировать» или

«антагонизирующий» означает уменьшение или полное устранение эффекта, такого как активность GPR109a.

[160] Как используется в настоящем документе, фраза «антирецепторное эффективное количество» соединения может быть измерено антирецепторной эффективностью соединения. В некоторых вариантах осуществления антирецепторное эффективное количество ингибирует активность рецептора по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых вариантах осуществления «эффективное количество антирецептора» также представляет собой «терапевтически эффективное количество», при котором соединение снижает или устраняет по меньшей мере один эффект GPR109a. В некоторых вариантах осуществления эффектом является эффект В-аррестина. В некоторых вариантах осуществления эффектом является эффект, опосредованный G-белком.

[161] 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, можно применять вспомогательные, стабилизирующие средства, загустители, смазывающие средства и красители.

[162] 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.

[163] Как используется в данном документе, термин «приведение в контакт» означает объединение двух элементов в системе *in vitro* или в 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.

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

[165] 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.

[166] 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.

[167] 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.

[168] 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.

[169] 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, амино, сульфгидрильной или карбоксильной группе соединения, и которые при введении пациенту расщепляются *in vivo* с образованием свободного гидроксильной, амино, 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 применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[170] 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.

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

[172] 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.

[173] 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.

[174] 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.

[175] 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.

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

[177] 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 массе

соединения по настоящему изобретению или его солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

Соединения

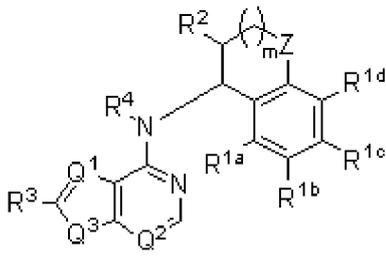
[178] В разных вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, применимым при лечении нарушений, связанных с активностью киназы PINK1, таких как, например, нейродегенеративное заболевание, митохондриальное заболевание, фиброз и/или кардиомиопатия.

[179] В различных вариантах осуществления соединения применимы при лечении нарушения, связанного с активностью киназы PINK1 у млекопитающего. В дополнительном варианте осуществления соединения применимы при лечении активности киназы PINK1 у человека.

[180] 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

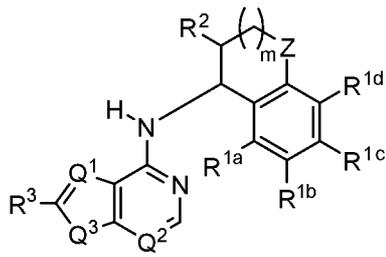
[181] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из

галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксialкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(\text{C1-C4})-\text{O}-(\text{C1-C4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C1-C4}$ алкил), $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C1-C4}$ алкил), $-\text{NH}(\text{C1-C4}$ алкил) и $-\text{N}(\text{C1-C4}$ алкил)(C1-C4 алкил); где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксialкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или их фармацевтически приемлемая соль. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Cy}^1$, $-\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_n\text{Cy}^1$ и Cy^1 ; Cy^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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 R^4 представляет собой водород.

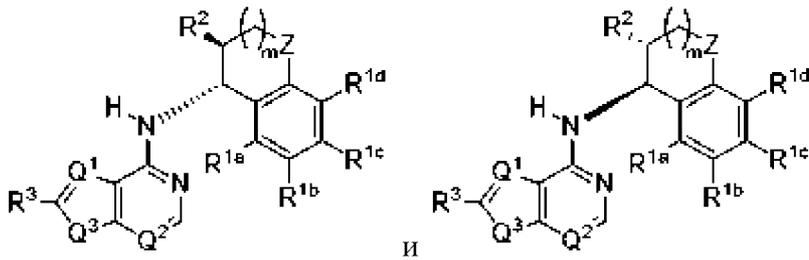
[182] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой:



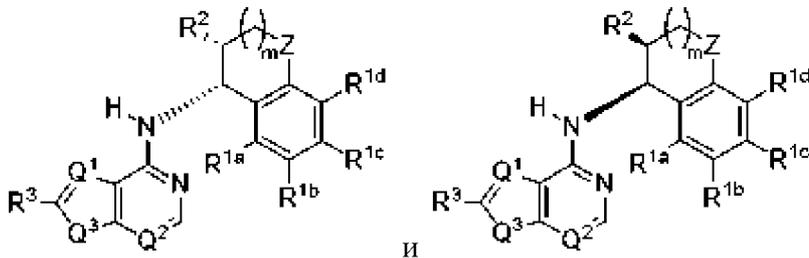
где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=\text{O}$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(\text{C1-C4}$ алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, 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; где R^2 выбран из $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Cy}^1$, $-\text{NR}^{13}(\text{CH}_2)_n\text{Cy}^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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 R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6

галогенгидроксиалкил, или их фармацевтически приемлемая соль.

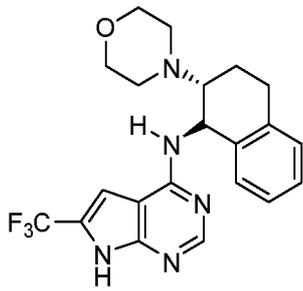
[183] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой, выбранной из:



[184] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, имеющие структуру, представленную формулой, выбранной из:

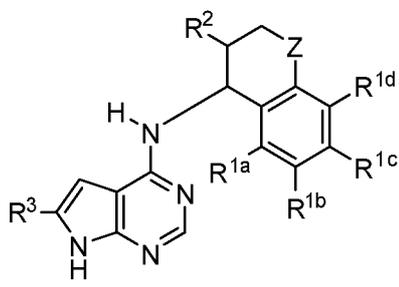


[185] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру:



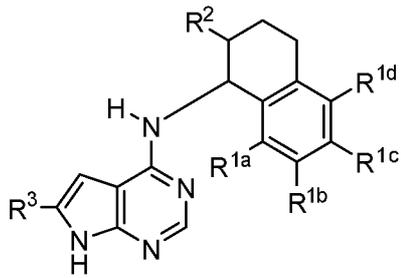
или его фармацевтически приемлемую соль.

[186] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



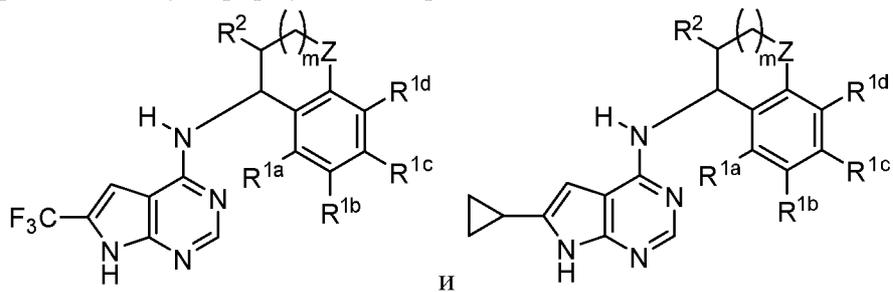
или его фармацевтически приемлемую соль.

[187] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



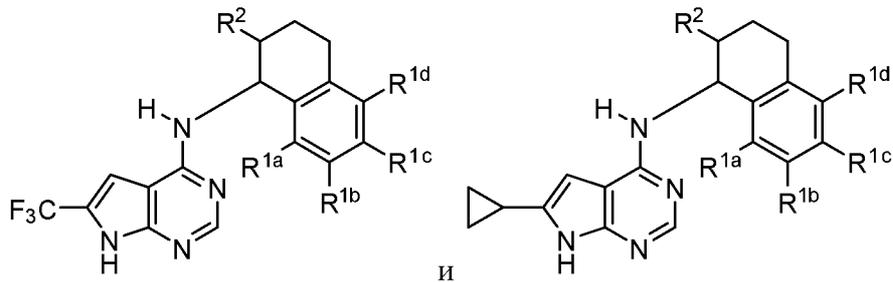
или его фармацевтически приемлемую соль.

[188] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру, представленную формулой, выбранной из:



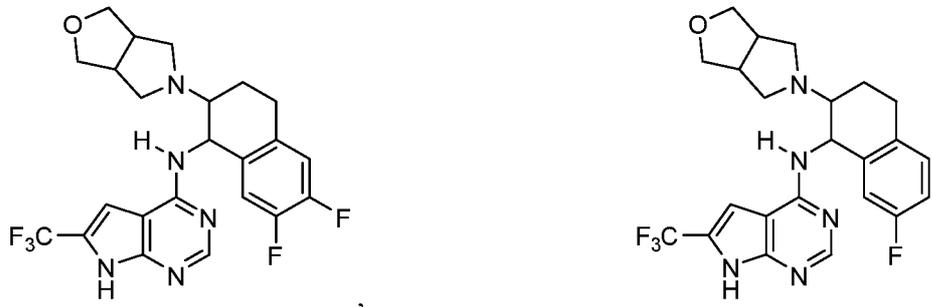
или его фармацевтически приемлемую соль.

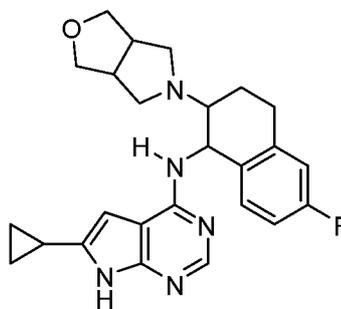
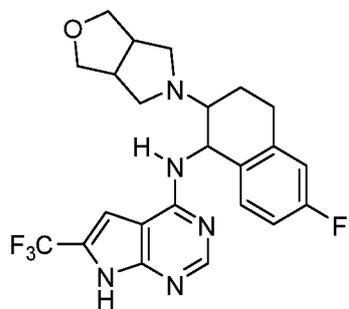
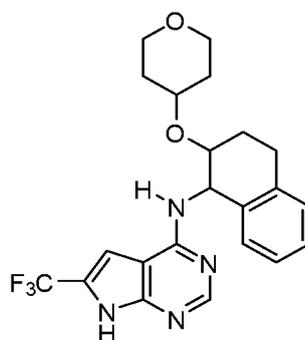
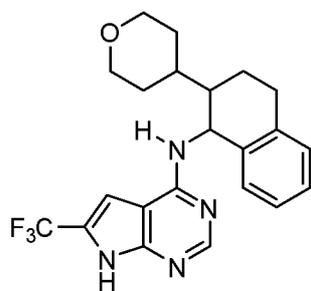
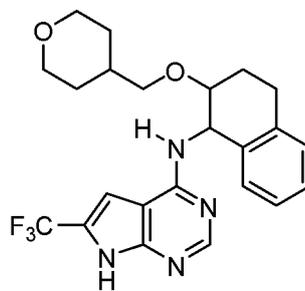
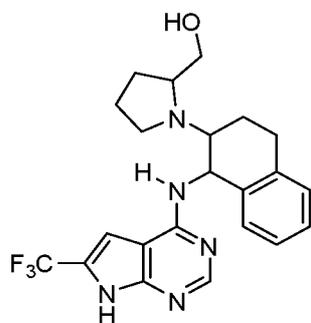
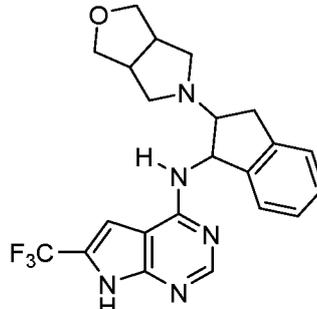
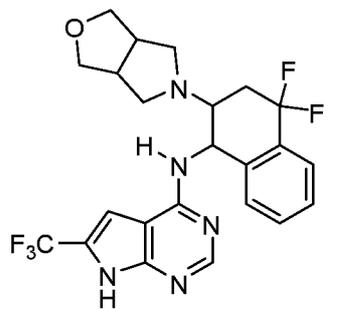
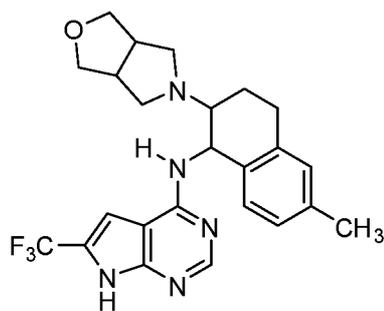
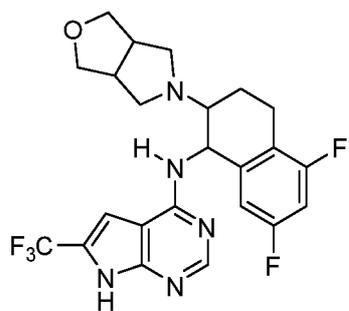
[189] В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение, имеющее структуру, представленную формулой, выбранной из:

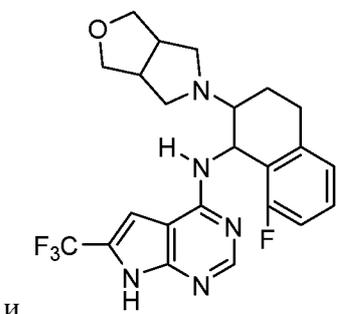
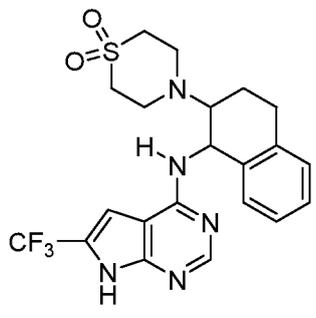
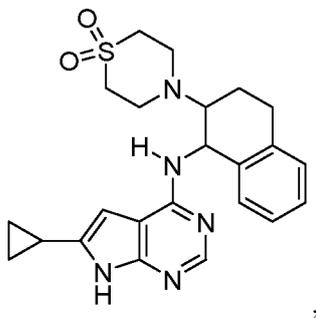
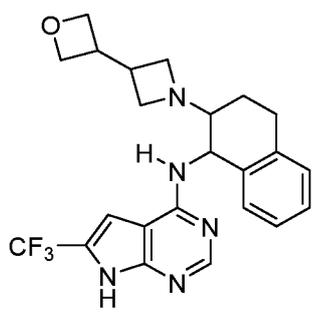
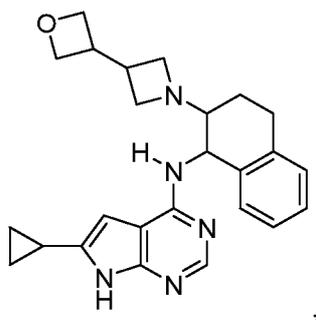


или его фармацевтически приемлемую соль.

[190] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

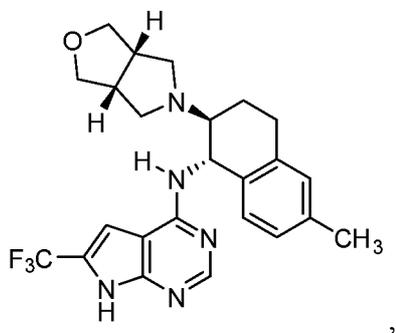
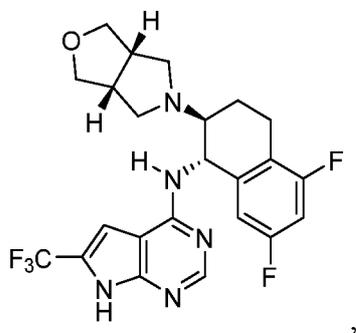
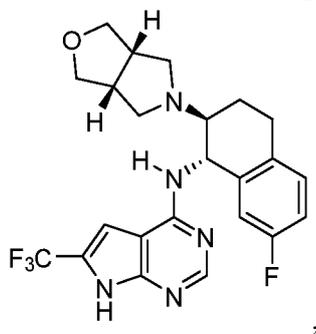
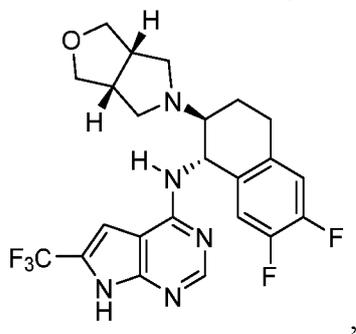


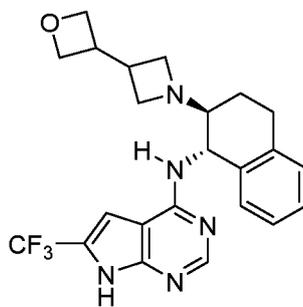
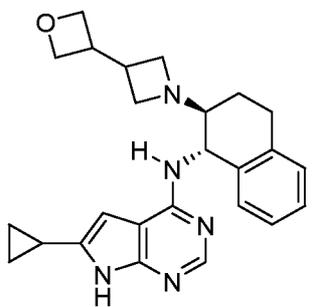
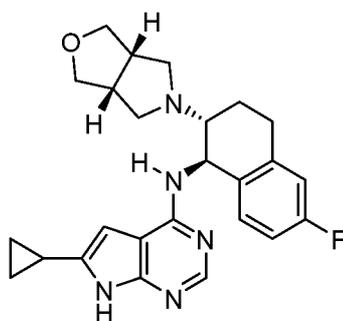
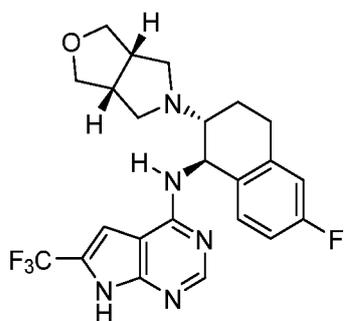
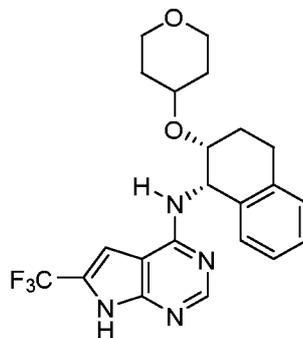
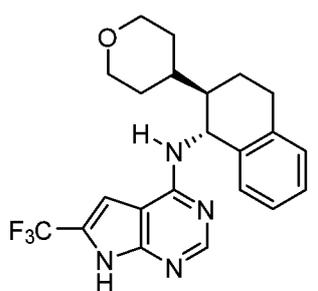
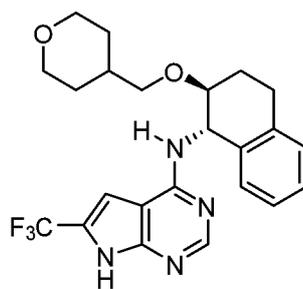
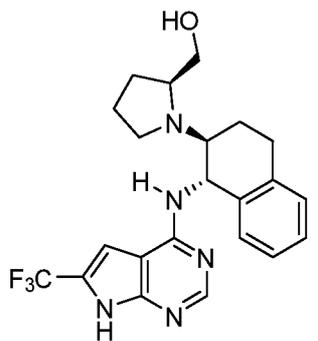
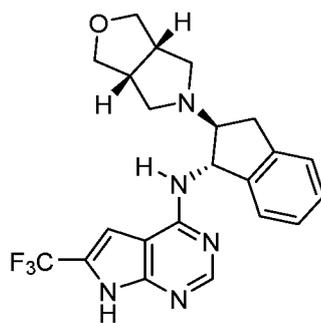
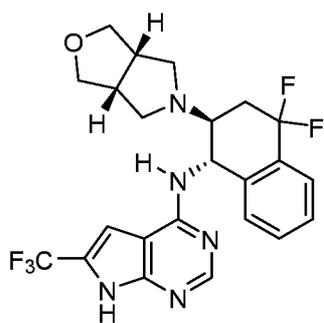


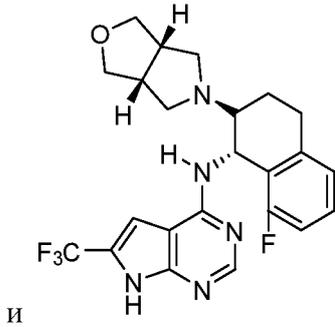
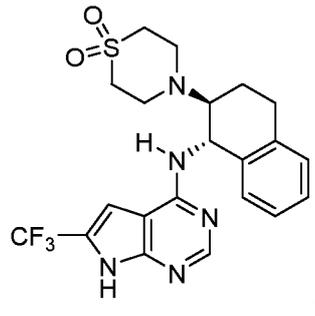
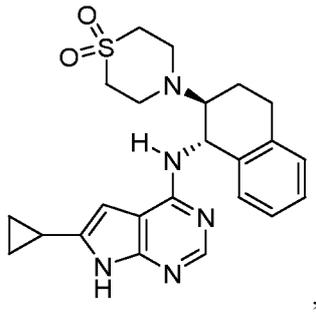


и

[191] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

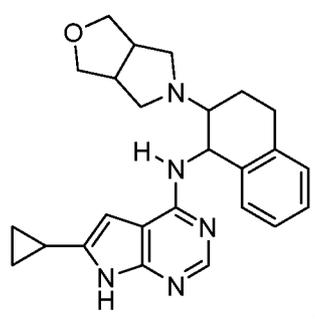
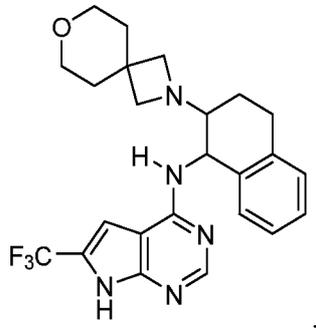
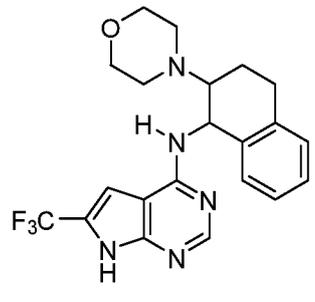
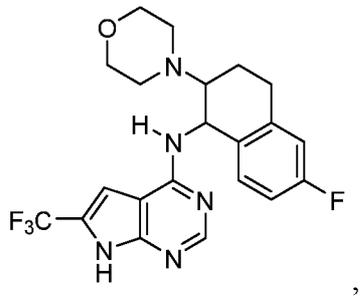
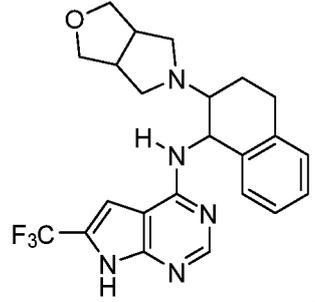
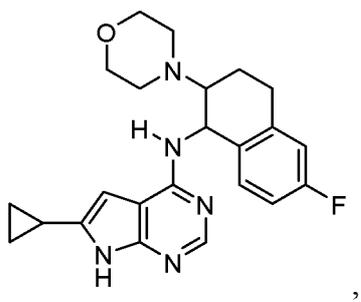


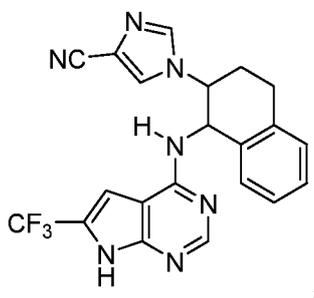
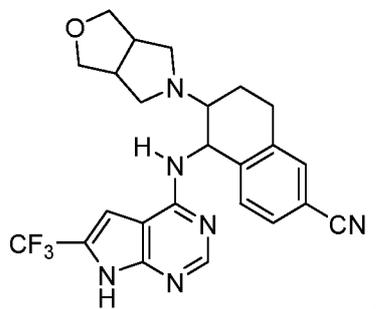
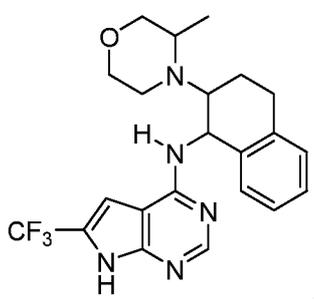
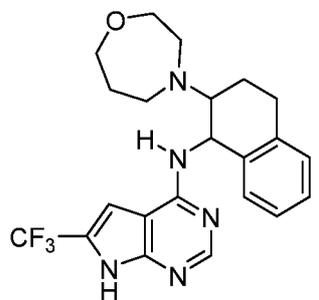
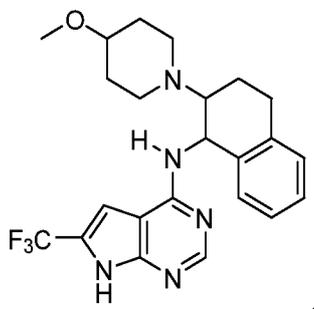
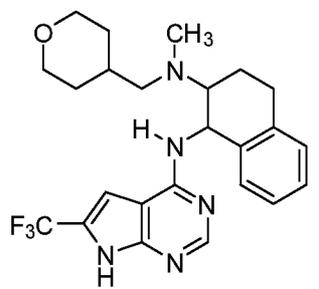
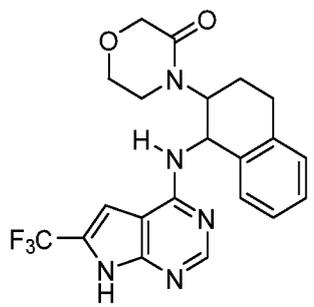
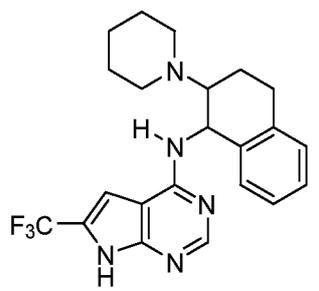
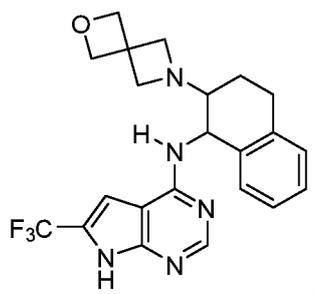
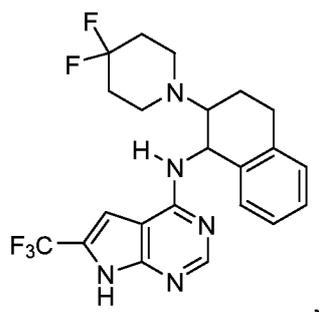


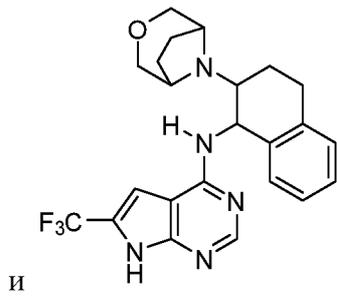


и

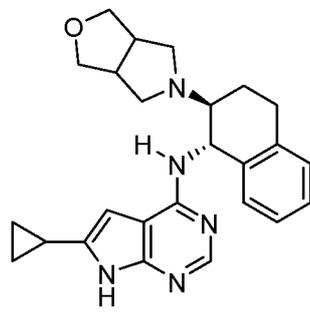
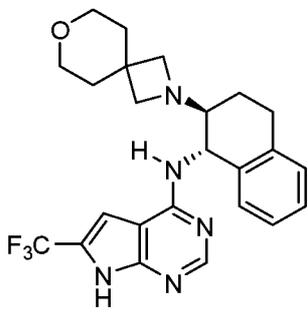
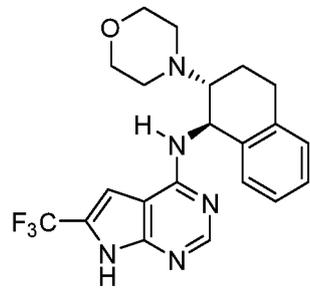
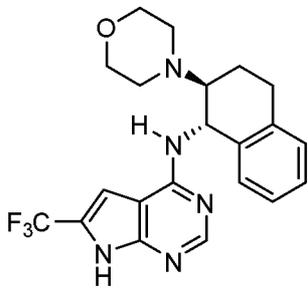
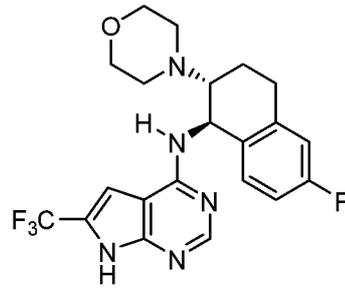
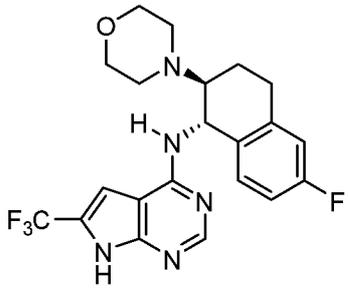
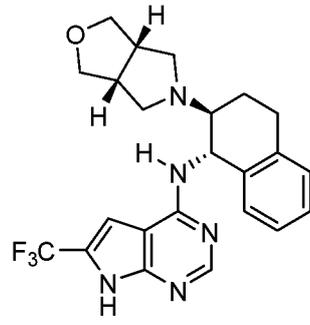
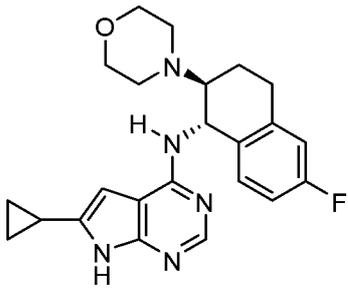
[192] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:

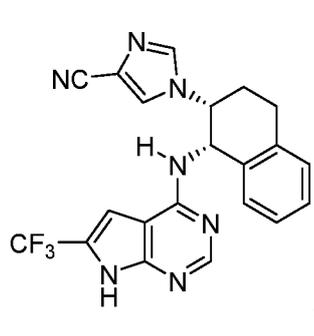
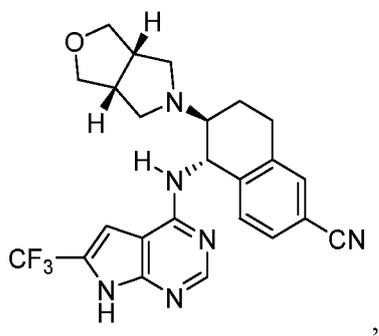
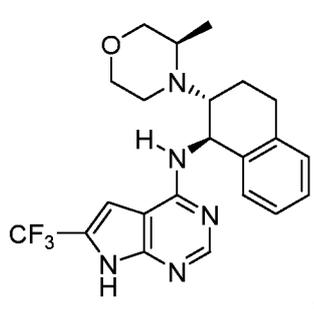
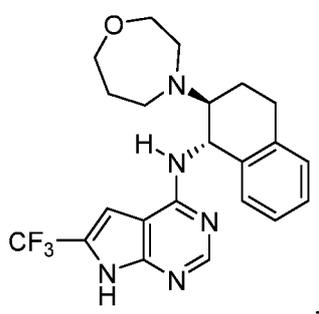
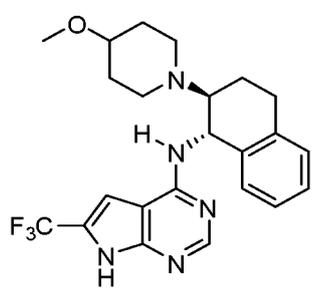
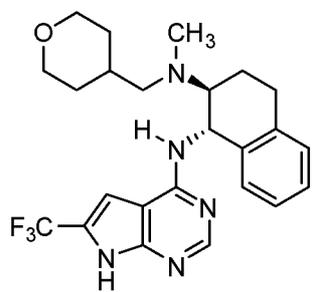
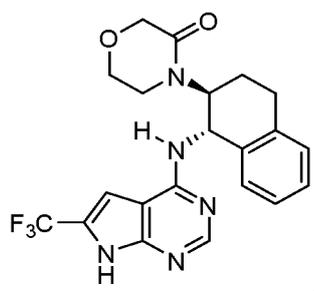
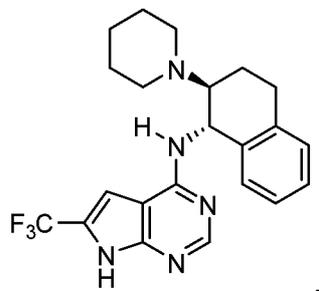
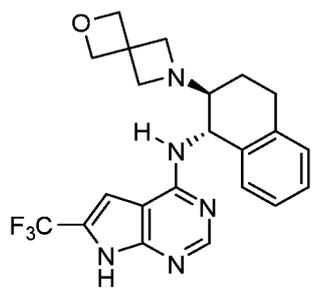
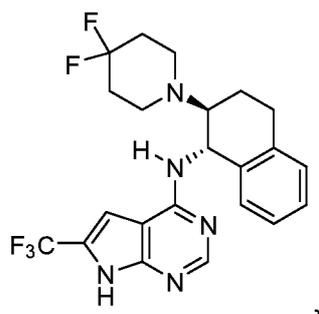


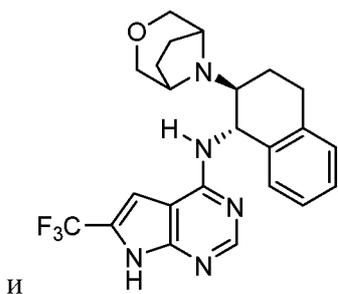




[193] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из:







[194] В некоторых вариантах осуществления Q^1 представляет собой СН, Q^2 представляет собой N и Q^3 представляет собой NH.

[195] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В дополнительных вариантах осуществления m равно 0. В еще дополнительных вариантах осуществления m равно 1.

[196] В некоторых вариантах осуществления n , если присутствует, равно 0, 1 или 2. В дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 0 или 1. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 1 или 2. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 0 или 2. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 0. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 0. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 1. В еще дополнительных вариантах осуществления n , если присутствует, равно 2.

[197] Конкретные примеры соединений приведены в разделе ПРИМЕРЫ и включены в настоящий документ. Также включены как армацевтически приемлемые соли, так и нейтральные формы этих соединений.

Q^1 и Q^2 группы

[198] В некоторых вариантах осуществления каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или СН. В дополнительных вариантах осуществления каждый из Q^1 и Q^2 представляет собой СН. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из Q^1 и Q^2 представляет собой N. В еще дополнительном варианте осуществления Q^1 представляет собой N и Q^2 представляет собой СН. В еще дополнительном варианте осуществления Q^1 представляет собой СН и Q^2 представляет собой N.

[199] В некоторых вариантах осуществления Q^1 представляет собой СН или N. В дополнительном варианте осуществления Q^1 представляет собой N. В еще дополнительном варианте осуществления Q^1 представляет собой СН.

[200] В некоторых вариантах осуществления Q^2 представляет собой СН или N. В дополнительном варианте осуществления Q^2 представляет собой СН. В еще дополнительном варианте осуществления Q^2 представляет собой NH.

Q^3 группы

[201] В некоторых вариантах осуществления Q^3 представляет собой CH_2 или NH. В дополнительных вариантах осуществления Q^2 представляет собой CH_2 . В еще дополнительных вариантах осуществления Q^2 представляет собой NH.

Z-группы

[202] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O. В дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$ или NR^{12} . В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой NR^{12} или O.

[203] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$ или O. В дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$. В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой CH_2 . В еще дополнительных вариантах осуществления Z представляет собой O.

[204] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой NR^{12} .

 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} группы (R^1 группы)

[00250] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 $-N(CH_3)_2$.

[00251] В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой водород.

[00252] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо 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 каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, метокси, этокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂, -OCH₂Cl и -OCH₂CH₂Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -CH₂OH, метокси, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCHCl₂ и -OCH₂Cl.

[00253] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)CH(CH₃)CH₃ и -N(CH₃)CH₂CH₂CH₃. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂ и -N(CH₃)CH₂CH₃. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -NHCH₃ и -N(CH₃)₂.

[00254] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 галогеналкила и C1-C4 цианоалкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CH₂F, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CH(CH₃)CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH(CH₃)CH₂CN и -CH₂CH₂CH₂CN. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CN и -CH₂CH₂CN. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, -CH₂F, -CH₂Cl и -CH₂CN.

[00255] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, C1-C4 алкила и C2-C4 алкенила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, метила, этила, н-пропила, изопропила, этенила и пропенила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, метила, этила и этенила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, F, -Cl, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂ и метила.

[00256] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и метила.

[00257] В разных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и галогена. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, $-F$, $-Cl$ и $-Br$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, $-F$ и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и $-Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и $-F$.

[205] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена или C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород, $-F$, $-Cl$, $-Br$, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород, $-F$, $-Cl$, метил и этил. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород, $-F$ и метил.

R^2 -группы

[206] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 . В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$ и $-CH(OH)Cy^1$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-(CH_2)_nCy^1$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-CH(OH)Cy^1$.

[207] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$ и Cy^1 . В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-OCy^1$, $-NR^{13}Cy^1$, $-OCH_2Cy^1$, $-NR^{13}CH_2Cy^1$ и Cy^1 . В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-OCy^1$, $-NR^{13}Cy^1$ и Cy^1 .

[208] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCy^1$ и $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$. В дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-OCy^1$, $-NR^{13}Cy^1$, $-OCH_2Cy^1$ и $-NR^{13}CH_2Cy^1$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^2 выбран из $-OCy^1$ и $-NR^{13}Cy^1$.

[209] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой Cy^1 .

Группы R^3

[210] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкоксии или C1-C6 галогенгидроксиалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C4 галогеналкил, C1-C4 галогеналкоксии или C1-C4 галогенгидроксиалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2CCl_3$, $-OCH_2CHCl_2$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH(OH)CHF_2$, $-CH(OH)CH_2F$, $-CH(OH)CCl_3$, $-CH(OH)CHCl_2$ или $-CH(OH)CH_2Cl$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-

6-членный циклоалкил, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$ или $-\text{OCH}_2\text{Cl}$.

[211] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой C1-C4 галогеналкил, C1-C4 галогеналкокси или C1-C4 галогенгидроксиалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$ или $-\text{OCH}_2\text{Cl}$.

[212] 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 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$ или $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

[213] 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.

[214] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

[215] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или 3-6-членный циклоалкил. В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

[216] В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, метил, этил, н-пропил, изопропил или 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, метил, этил или 3-6-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, метил или 3-6-членный циклоалкил.

[217] В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 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.

[218] 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.

[219] 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 .

[220] 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 $-Cl$.

[221] 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 $-Cl$.

[222] 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 циклопентил. 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.

[223] 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 циклопентил. В еще дополнительных вариантах

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

[224] В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, 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 циклопропил, циклобутил, CF_3 , $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$ или $-CH_2CCl_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопропил, CF_3 , $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CCl_3$ или $-CHCl_2$.

[225] В дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-членный циклоалкил или $-CF_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой 3-членный циклоалкил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CF_3$.

Группы R^4

[226] В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления R^4 выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^4 выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^4 выбран из водорода и этила. В еще дополнительном варианте осуществления R^4 выбран из водорода и метила.

[227] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород.

[228] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C1-C4 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^4 выбран из метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^4 выбран из метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой этил. В еще дополнительном варианте осуществления R^4 представляет собой метил.

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

[229] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$.

[230] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OH$, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-F$, $-Cl$, $-OH$, метокси и этокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, $-F$, $-OH$ и метокси.

[231] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если

присутствует, независимо выбран из водорода, –ОН и С1-С4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, –ОН, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, –ОН, метокси и этокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, –ОН и метокси.

[232] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и С1-С4 алкокси. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, метокси и этокси. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и метокси.

[233] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и –ОН. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, представляет собой –ОН. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, представляет собой водород.

[234] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и галогена. В дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, –F, –Cl и –Br. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, –F и –Cl. В еще дополнительных вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода и –F.

[235] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O.

Группы R^{12}

[236] В некоторых вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, С1-С4 алкил, С3-С6 циклоалкил или –(С1-С4 алкил)(С3-С6 циклоалкил). В дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, –CH₂(циклопропил), –CH₂CH₂(циклопропил), –CH₂CH₂CH₂(циклопропил), –CH(CH₃)CH₂(циклопропил), –CH₂(циклобутил), –CH₂CH₂(циклобутил), –CH₂CH₂CH₂(циклобутил), –CH(CH₃)CH₂(циклобутил), –CH₂(циклопентил), –CH₂CH₂(циклопентил), –CH₂CH₂CH₂(циклопентил) или –CH(CH₃)CH₂(циклопентил). В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, циклобутил, –CH₂(циклопропил), –CH₂CH₂(циклопропил), –CH₂(циклобутил), –CH₂CH₂(циклобутил), –CH₂(циклопентил) или –CH₂CH₂(циклопентил). В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если

присутствует, представляет собой водород, метил, циклопропил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклобутил})$ или $-\text{CH}_2(\text{циклопентил})$.

[237] В некоторых вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород или C1-C4 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[238] В некоторых вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой C1-C4 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой метил или этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой метил.

[239] В некоторых вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой C3-C6 циклоалкил или $-(\text{C1-C4 алкил})(\text{C3-C6 циклоалкил})$. В дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклопентил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопентил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопентил})$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{циклопентил})$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклобутил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклопентил})$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{циклопентил})$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{CH}_2(\text{циклобутил})$ или $-\text{CH}_2(\text{циклопентил})$.

[240] В некоторых вариантах осуществления R^{12} , если присутствует, представляет собой водород.

Группы R^{13}

[241] В некоторых вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила. В дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из водорода, метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из водорода, метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и метила.

[242] В некоторых вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, представляет собой C1-C4 алкил. В дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из метила, этила, н-пропила и изопропила. В еще дополнительных вариантах

осуществления R^{13} , если присутствует, выбран из метила и этила. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, представляет собой этил. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, представляет собой метил.

[243] В некоторых вариантах осуществления R^{13} , если присутствует, представляет собой водород.

Группы R^{14}

[244] В некоторых вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$, $-\text{NH}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$. В дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_3$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[245] В некоторых вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{O}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$. В дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$.

[246] В некоторых вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$ и $-\text{N}(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})(\text{C}1\text{-C}4 \text{ алкил})$. В дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[247] В некоторых вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$. В дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, представляет собой $-\text{OH}$. В еще дополнительных вариантах осуществления R^{14} , если присутствует, представляет собой $-\text{NH}_2$.

C_y^1 -группы

[248] В некоторых вариантах осуществления C_y^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4

галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино.

[249] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. Примеры C4-C9 циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, циклобутил, циклопентил, циклогексил и спиро[2.4]гептан. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 представляет собой незамещенный C4-C9 циклоалкил.

[250] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. Примеры C3-C9 гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидропиридин, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, тиоморфолин, диоксан, морфолин и гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-

C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 представляет собой незамещенный C3-C9 гетероцикл.

[251] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. Примеры C2-C9 гетероариллов включают, но не ограничиваются этим, фурил, имидазолил, пиримидинил, тетразолил, тиенил, пиридинил, пирролил, *N*-метилпирролил, хинолинил, изохинолинил, пиразолил, триазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридазинил, пиразинил, бензофуранил, бензодиоксилил, бензотиофенил, индолил, индазолил, бензимидазолил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, бензо[*d*]оксазолил, бензо[*d*]тиазолил, хинолинил, хиназолинил, индазолил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, бензо[*c*][1,2,5]тиадиазолил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазолил и пиридо[2,3-*b*]пиразинил. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C2-C9 гетероарил, замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C2-C9 гетероарил, замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4

галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В еще дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C2-C9 гетероарил, монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4)$ алкил), $-C(O)(C1-C4)$ алкил), $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино. В еще дополнительном варианте осуществления Su^1 представляет собой незамещенный C2-C9 гетероарил.

[252] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и 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. Примеры C3-C9 гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуран, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиран, тиан, 1,3-дитиан, 1,4-дитиан, тиоморфолин, диоксан, морфолин и гексагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и монозамещенный группой, выбранной из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, и является незамещенным.

[253] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл,

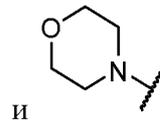
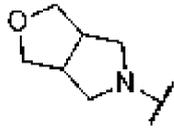
группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино. В дополнительных вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и замещенный 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и замещенный 0 или 1 группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и является монозамещенным группой, выбранной из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, 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 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N и является незамещенным.

[256] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N. В дополнительных вариантах осуществления C3-C9 гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления C3-C9 гетероцикл представляет собой бициклический гетероцикл. В еще дополнительных вариантах осуществления C3-C9 гетероцикл представляет собой спироциклический гетероцикл. В еще дополнительном варианте осуществления C3-C9 гетероцикл представляет собой конденсированный гетероцикл.

[257] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N.

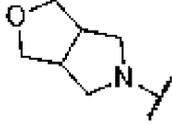
[258] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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.

[259] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:

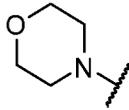


и

[260] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой структуру, представленную формулой:

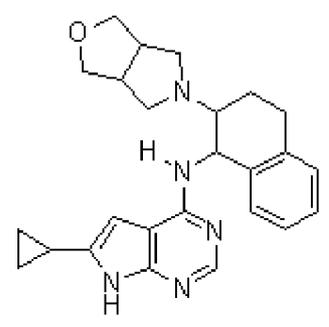
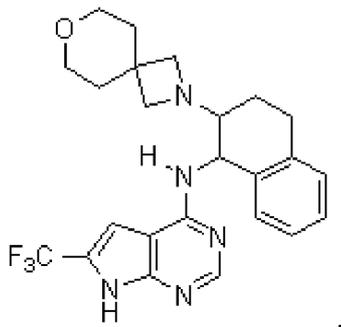
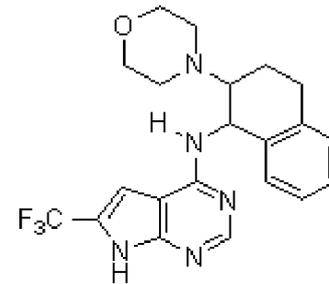
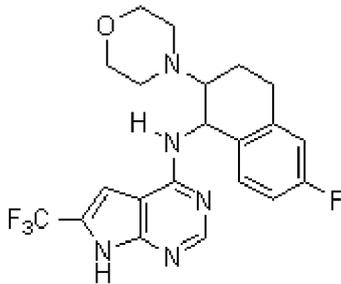
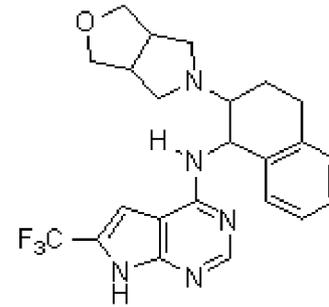
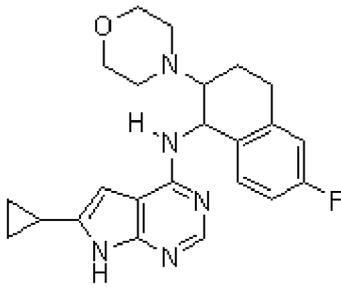


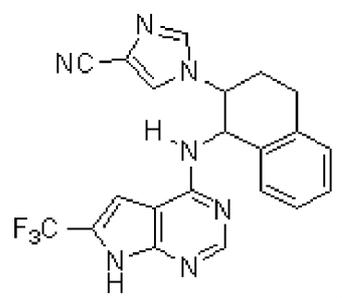
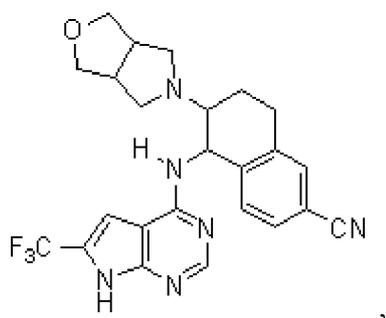
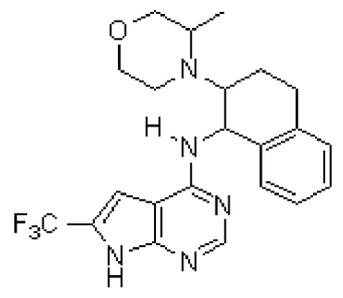
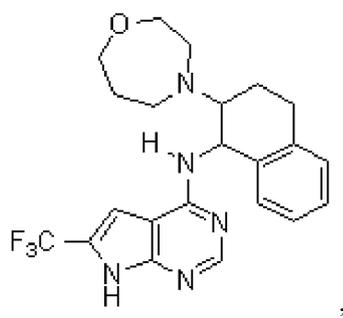
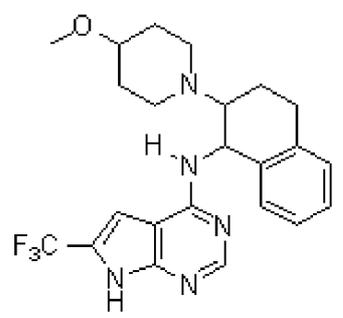
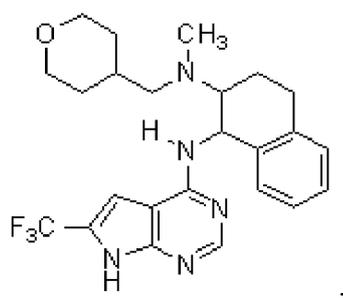
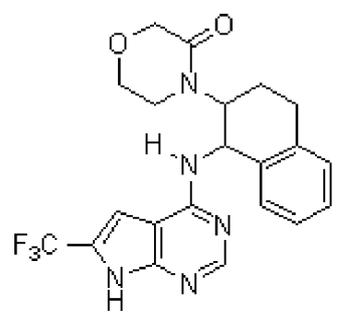
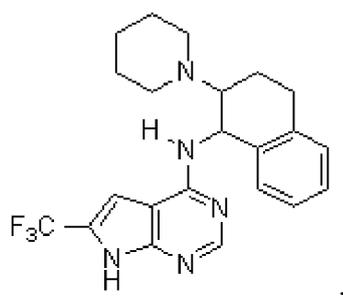
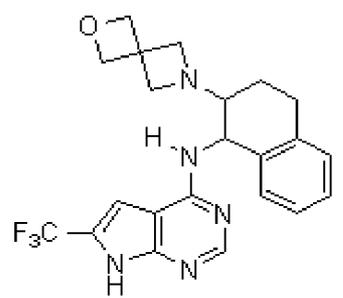
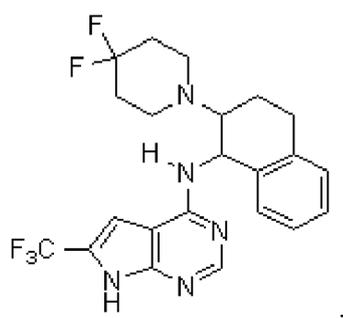
[261] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой структуру, представленную формулой:

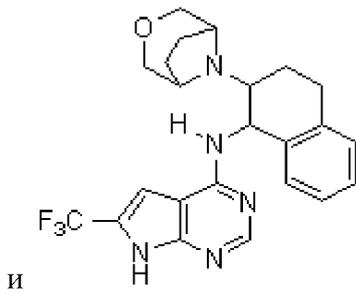


2. Примеры соединений

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

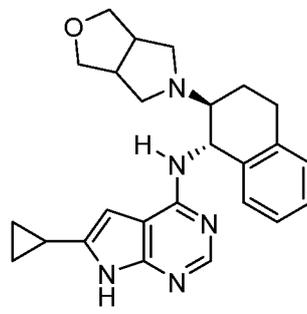
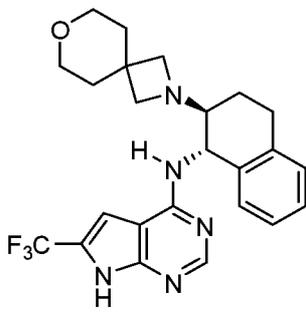
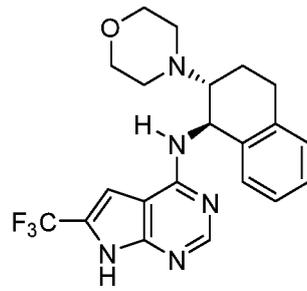
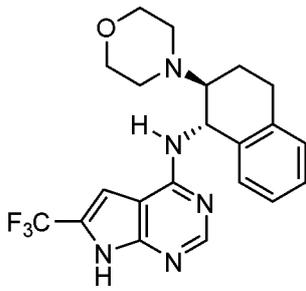
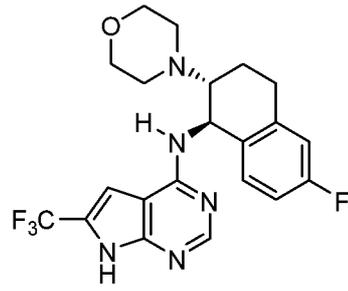
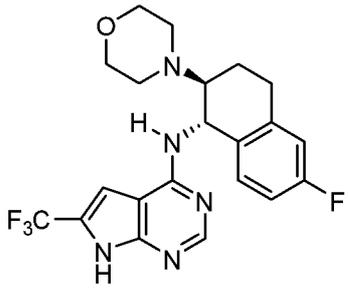
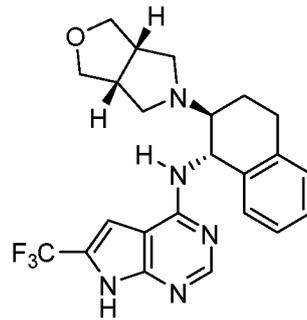
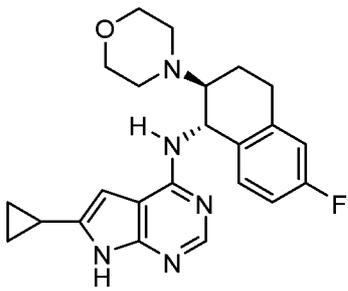


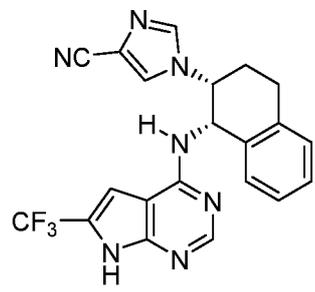
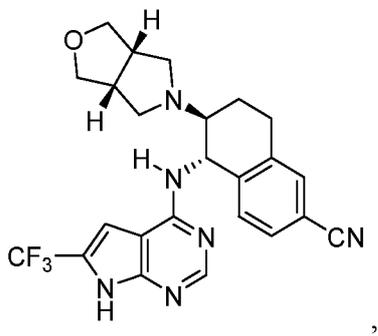
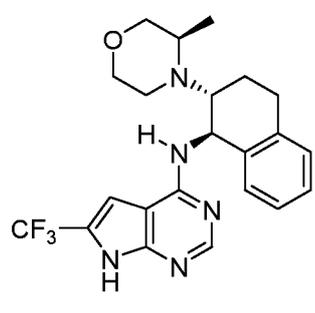
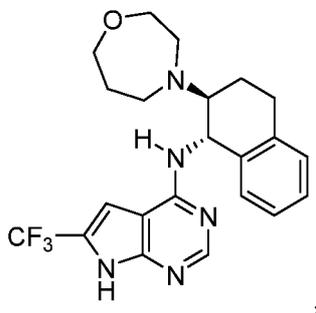
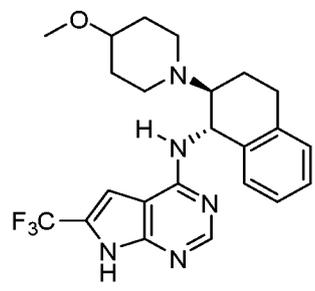
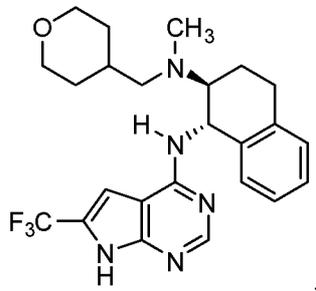
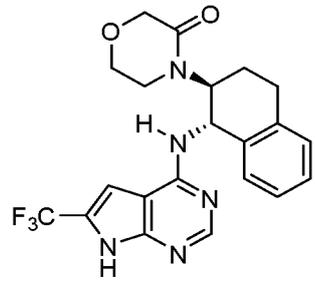
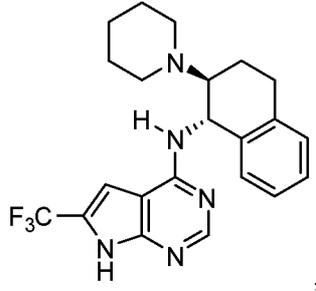
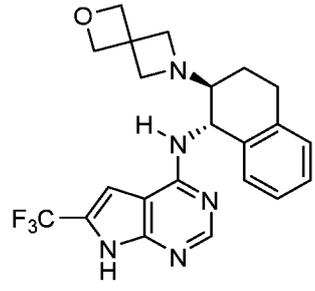
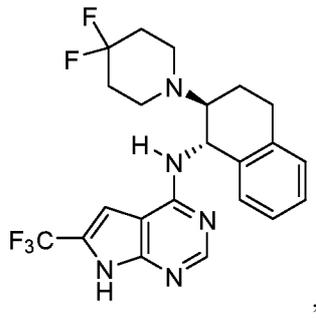


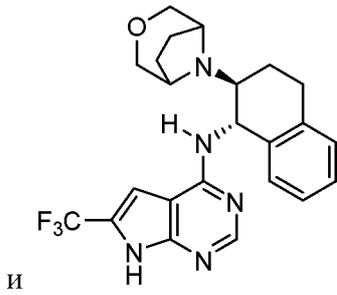


или его фармацевтически приемлемую соль.

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

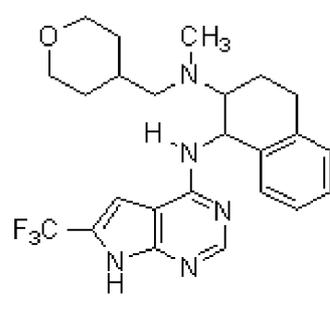
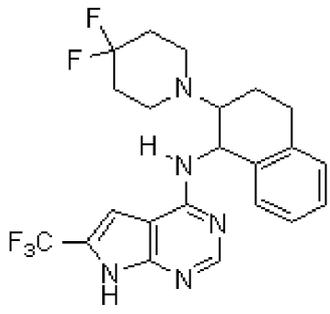
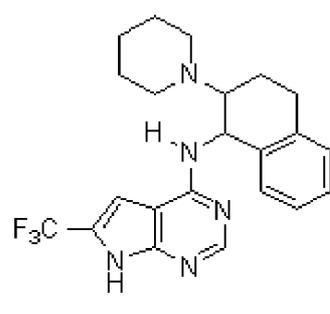
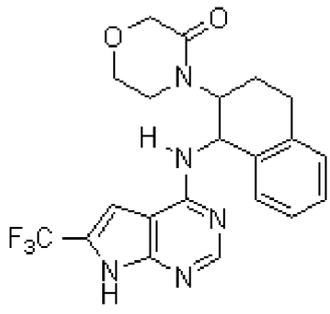
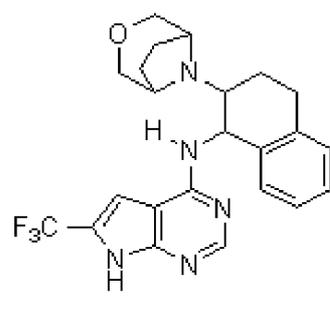
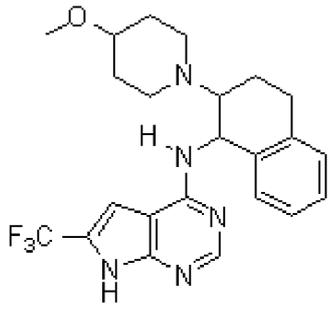
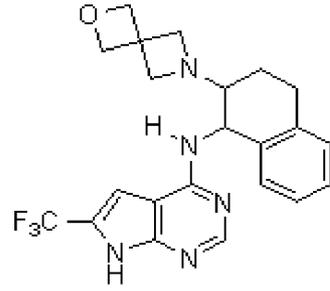
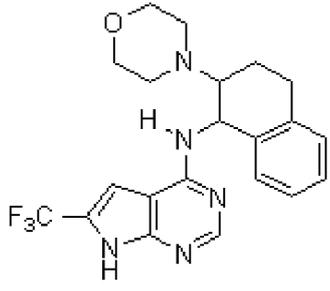


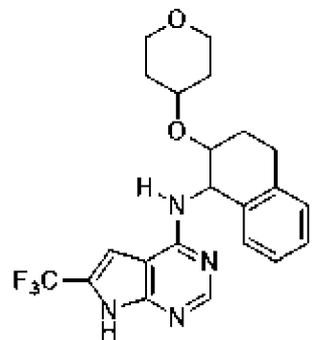
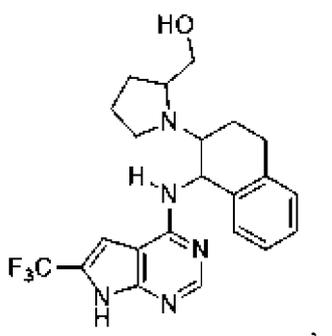
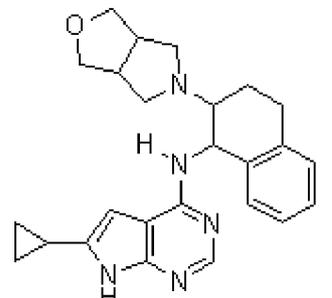
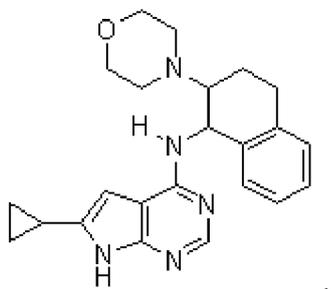
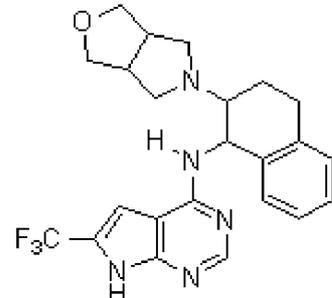
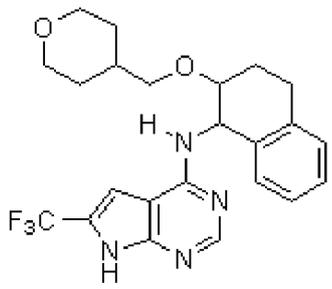
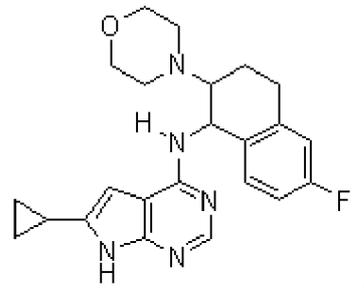
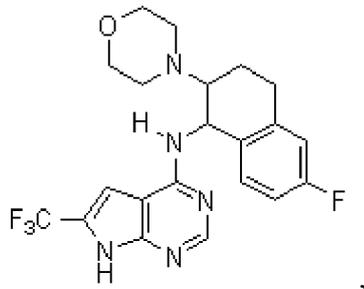
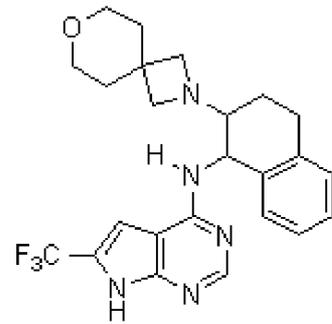
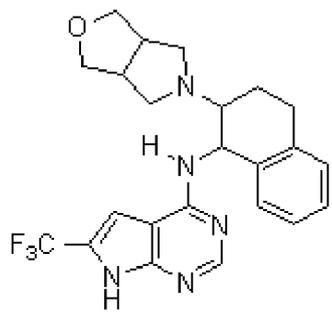


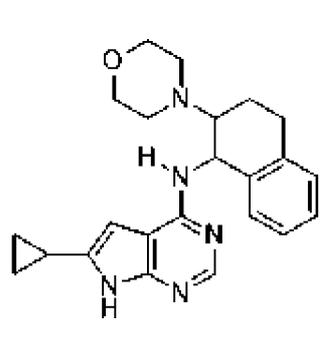
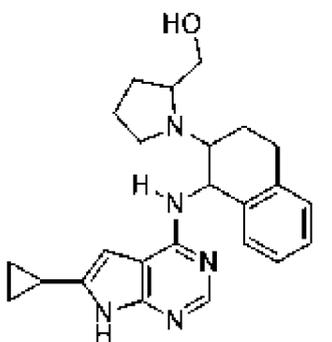
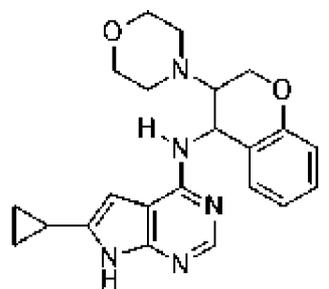
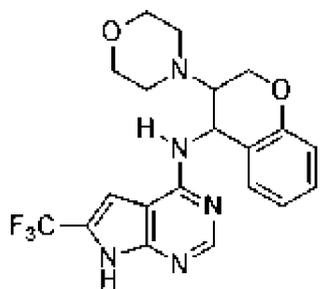
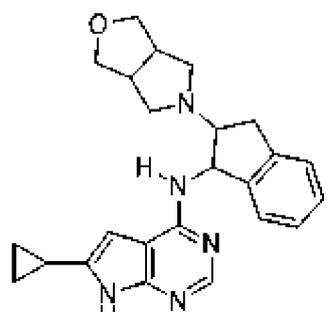
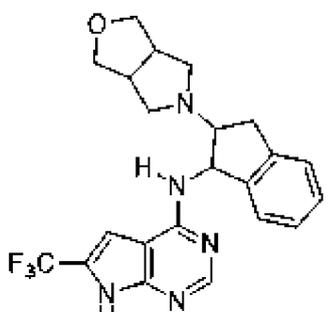
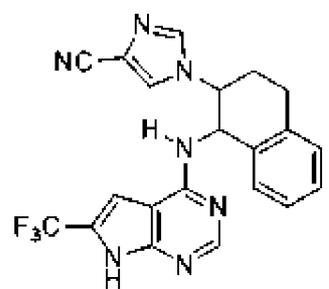
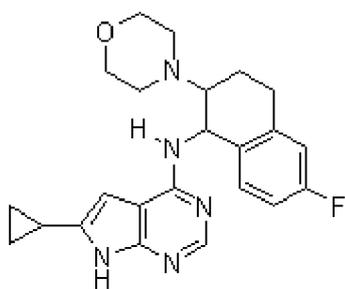
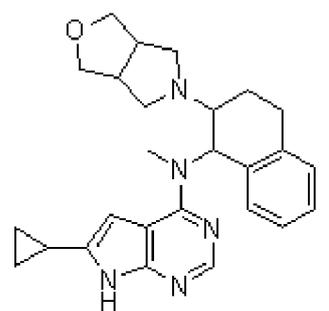
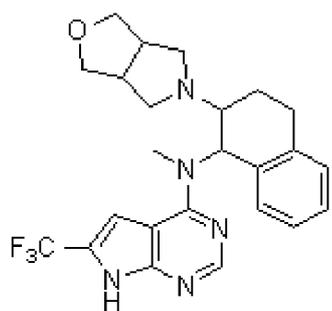


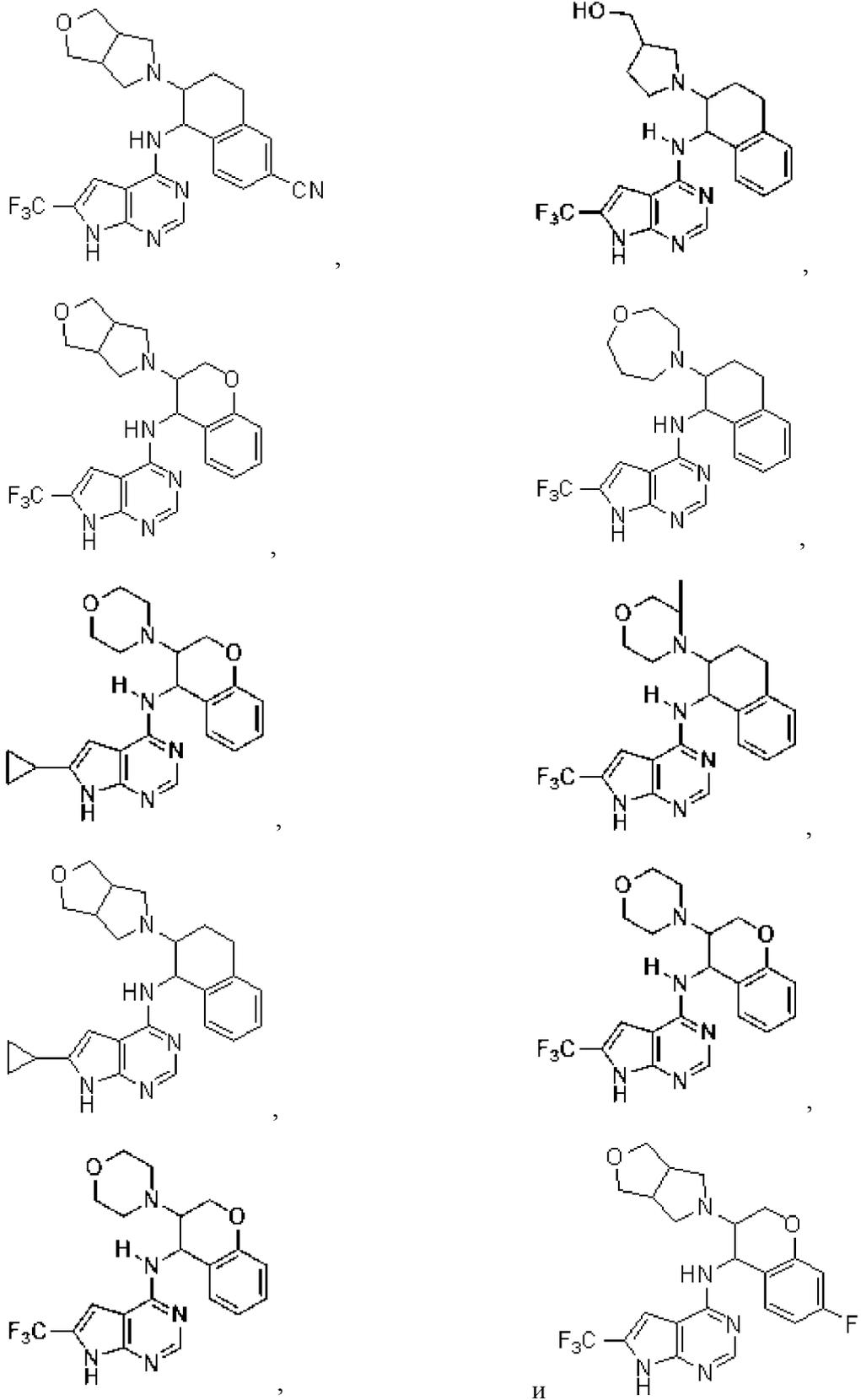
или его фармацевтически приемлемую соль.

[00258] В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:



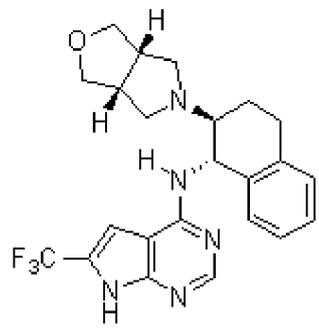
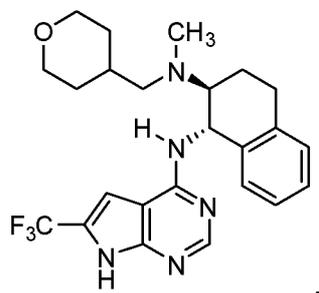
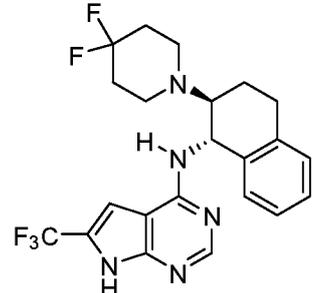
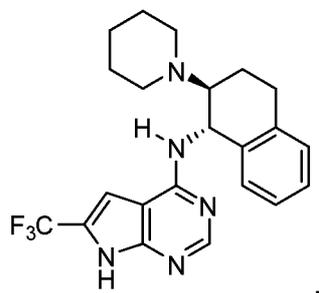
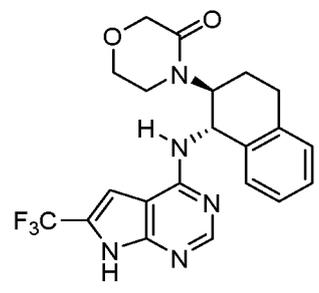
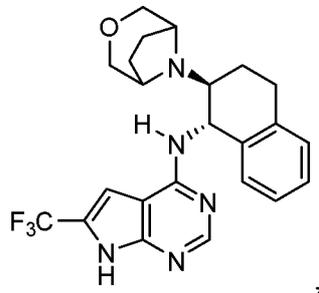
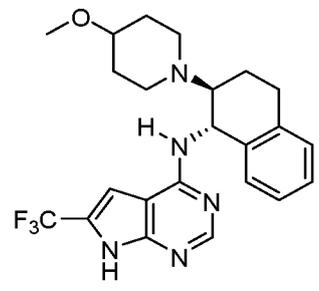
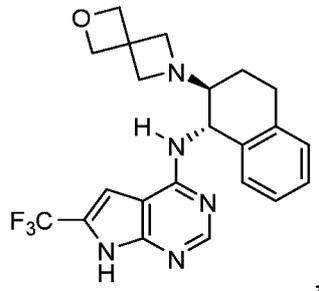
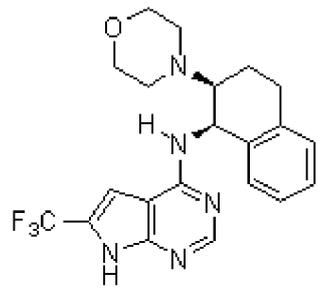
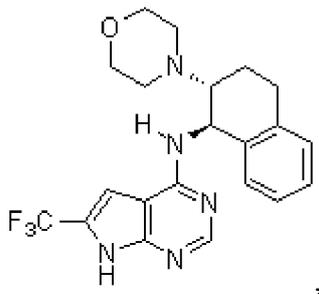


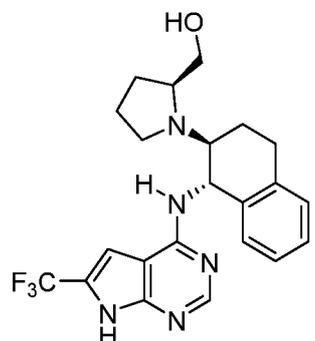
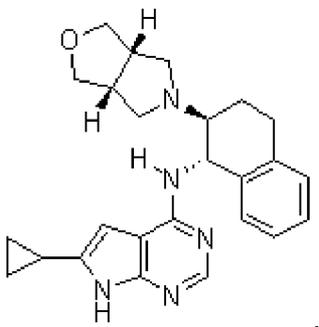
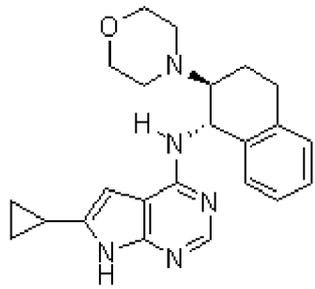
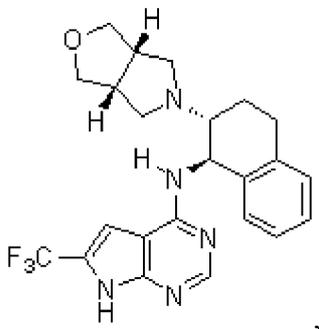
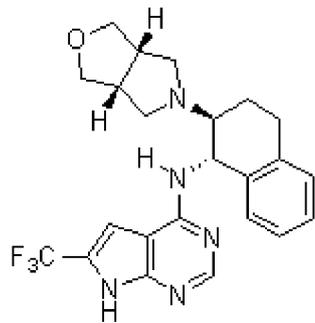
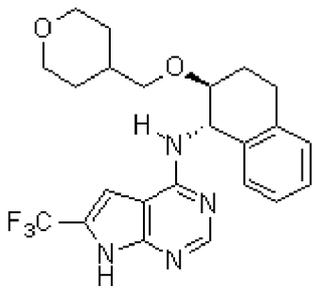
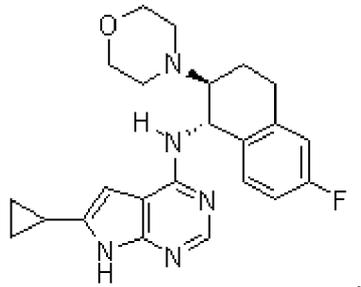
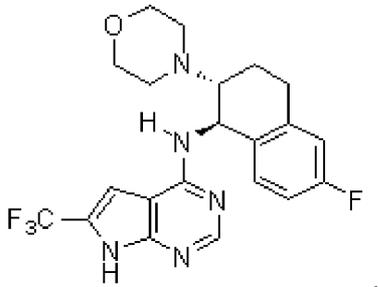
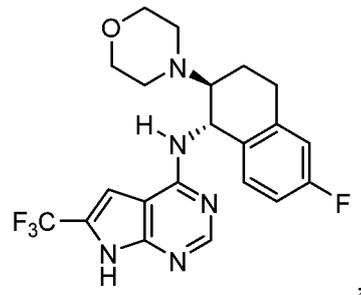
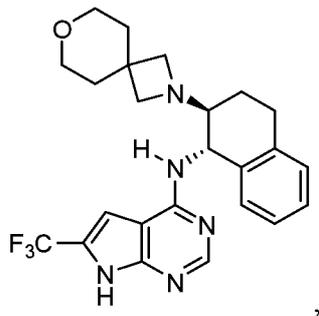


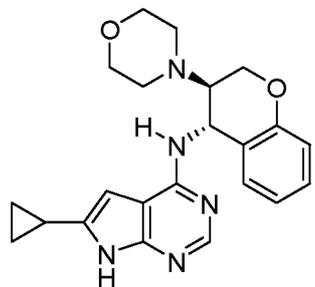
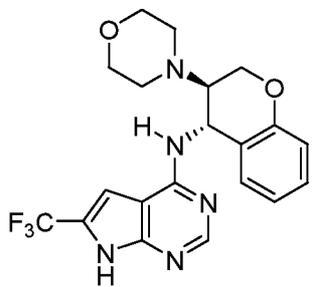
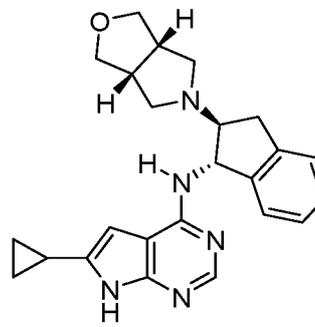
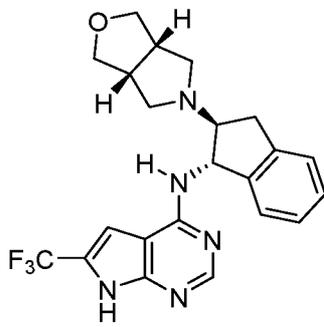
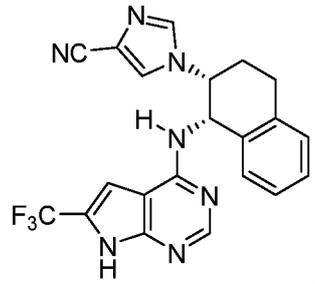
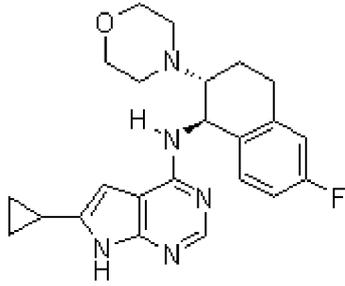
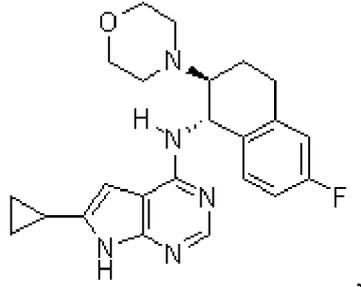
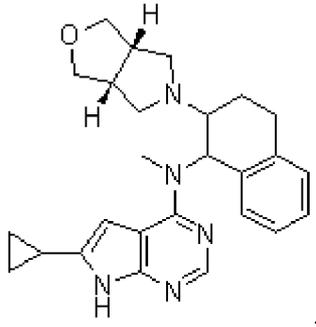
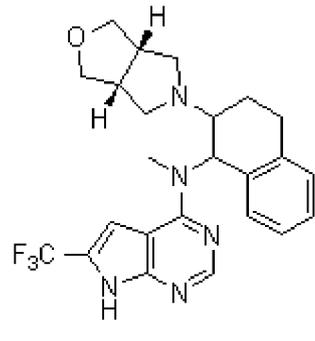
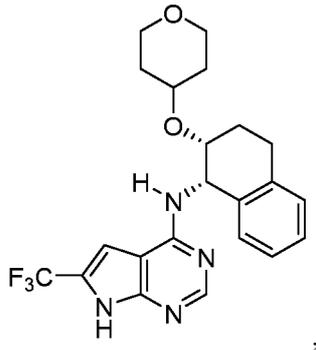


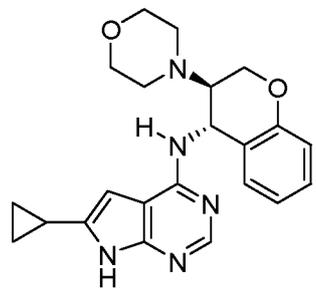
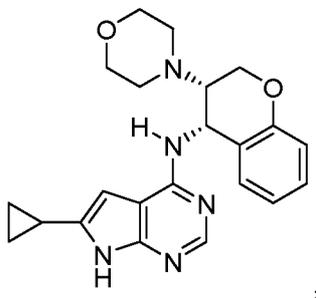
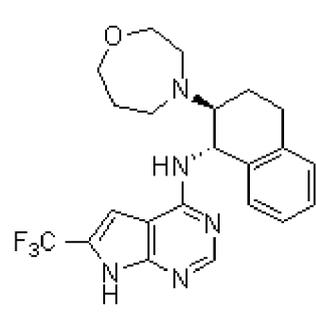
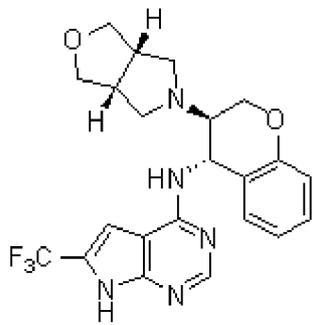
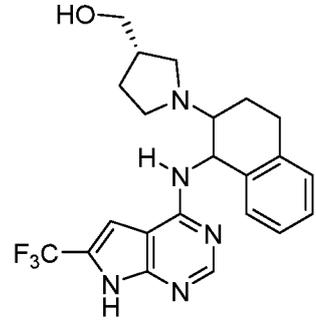
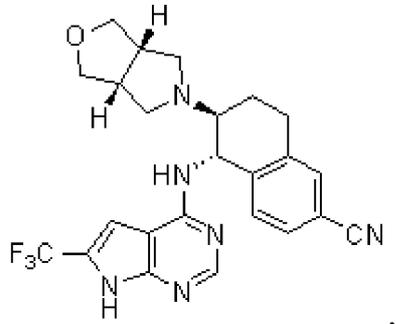
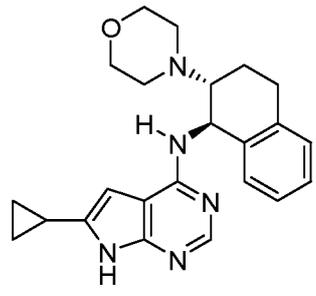
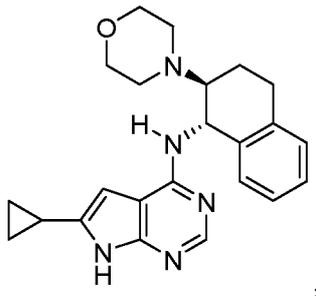
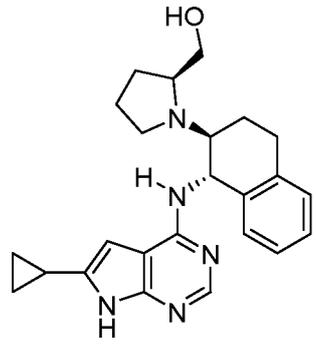
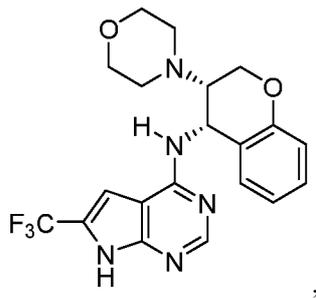
или его фармацевтически приемлемую соль.

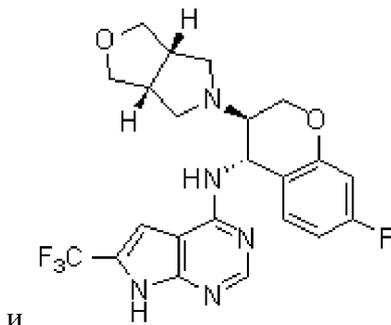
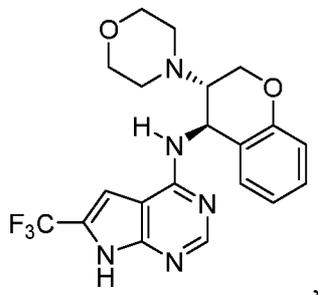
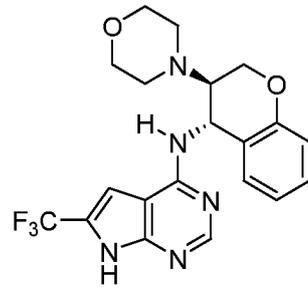
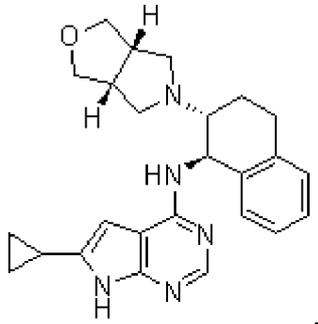
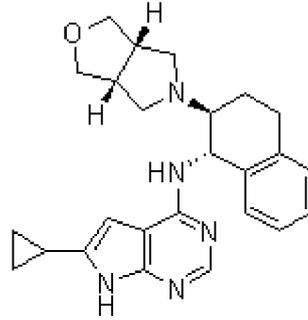
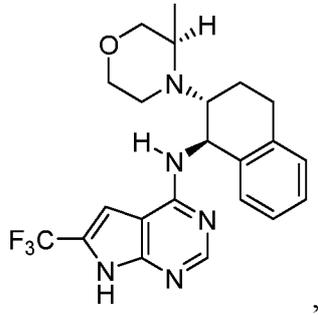
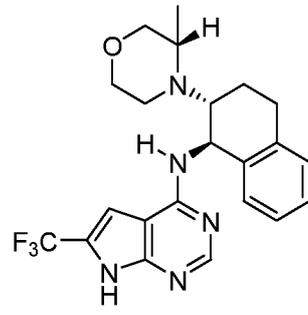
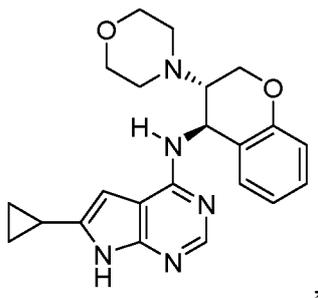
[00259] В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:







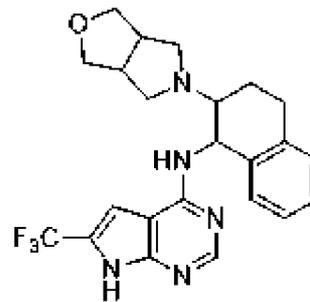
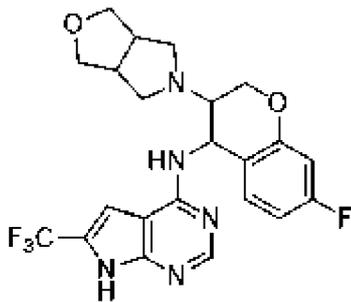


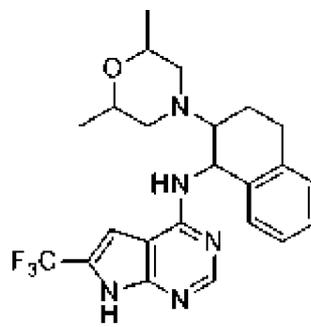
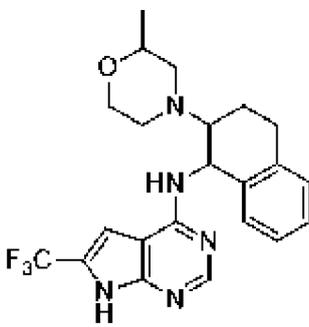
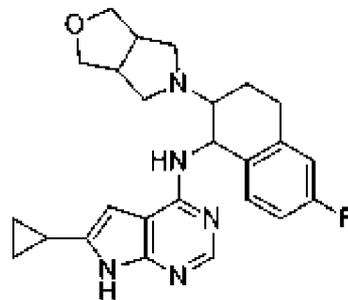
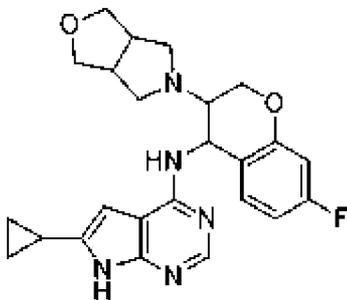
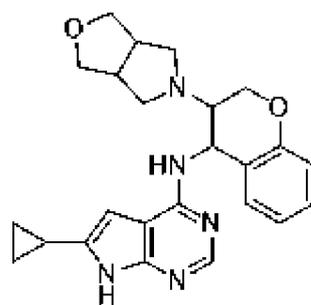
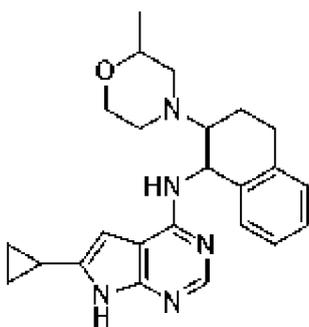
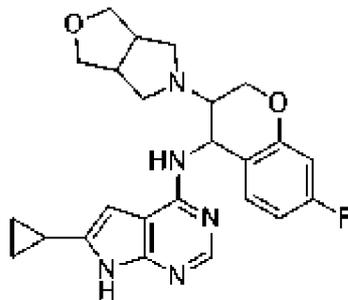
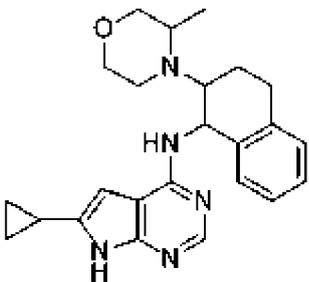
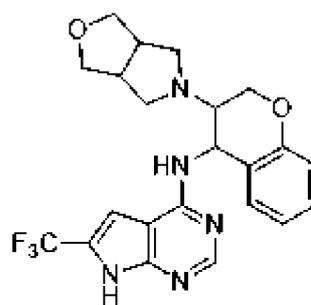
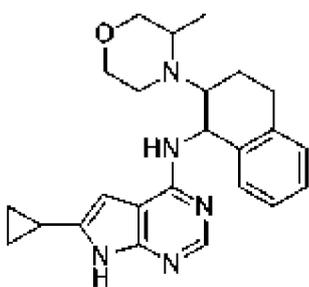


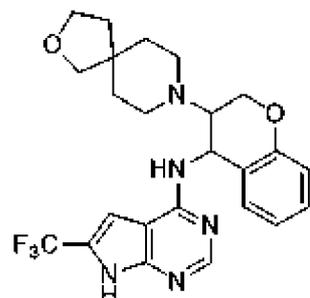
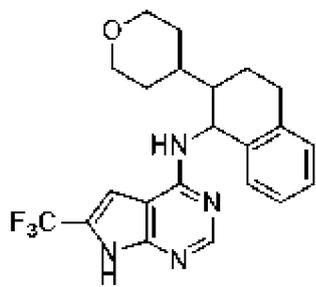
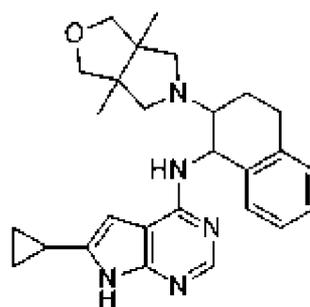
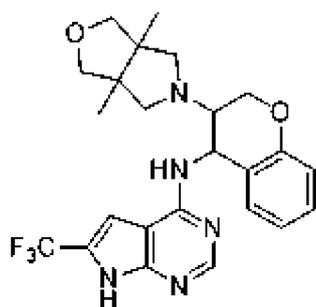
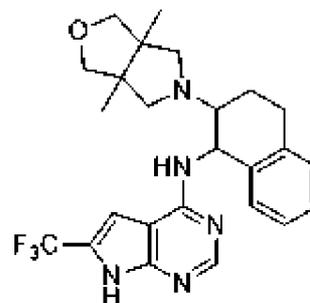
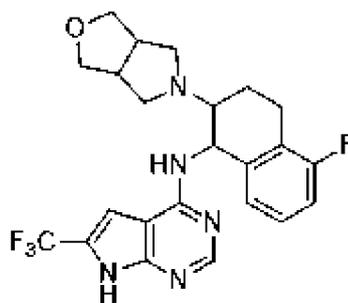
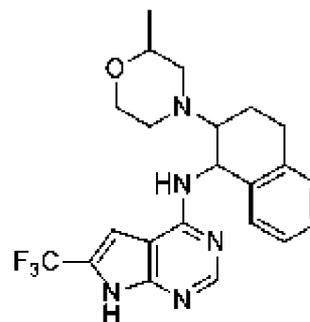
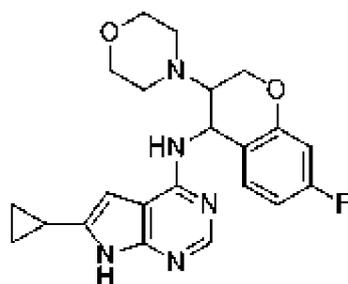
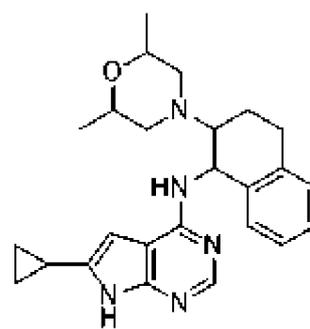
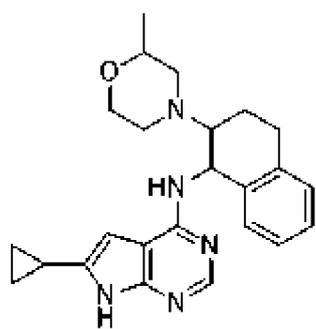
и

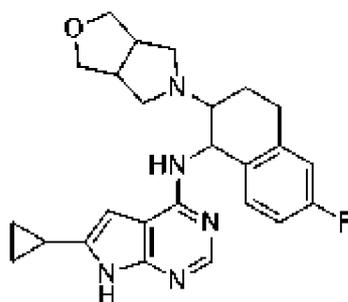
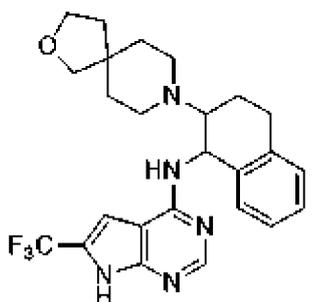
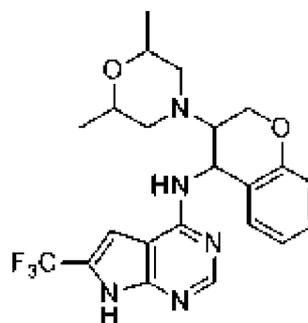
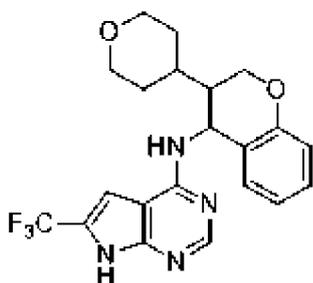
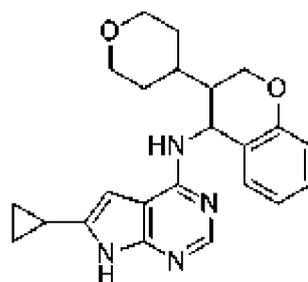
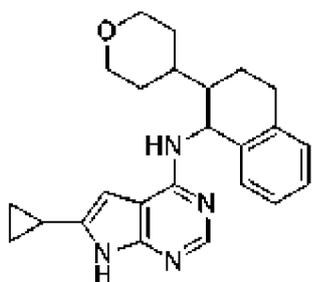
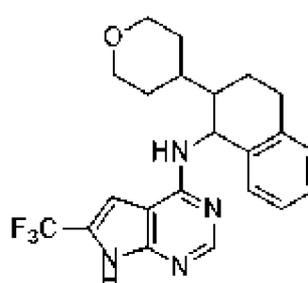
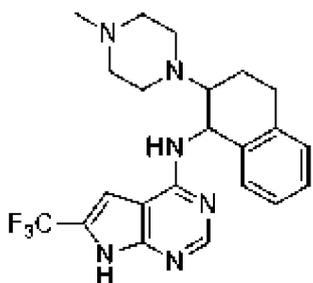
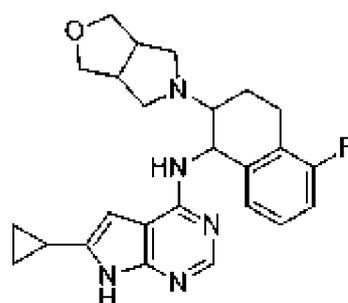
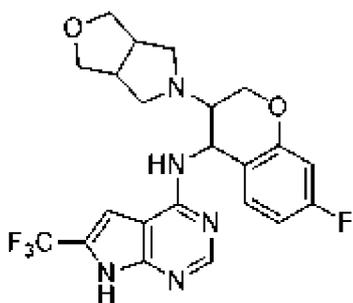
или его фармацевтически приемлемую соль.

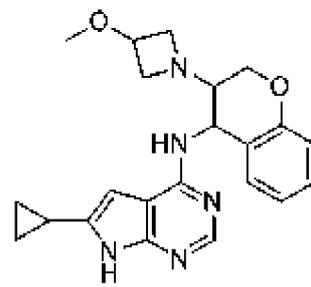
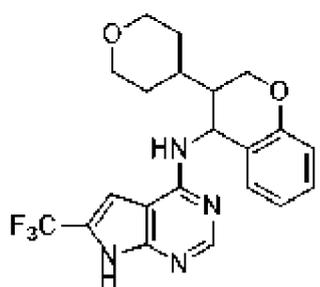
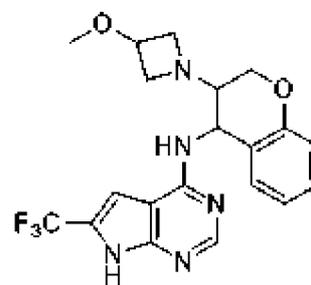
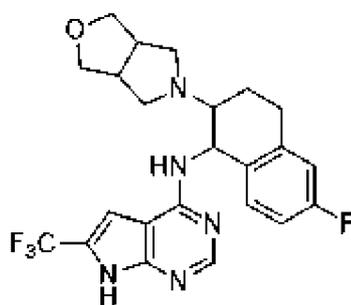
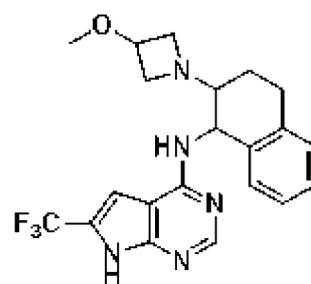
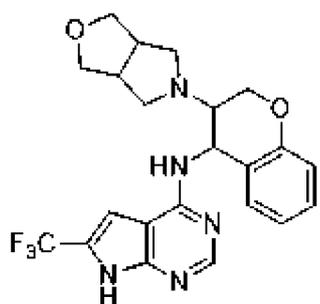
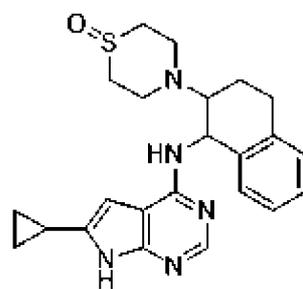
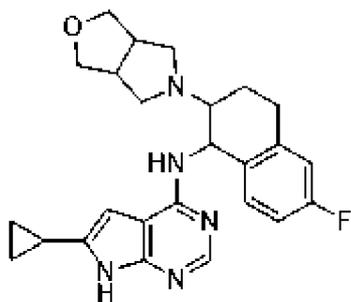
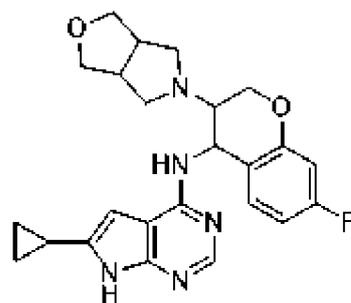
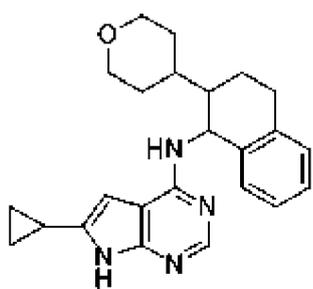
[00260] В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:

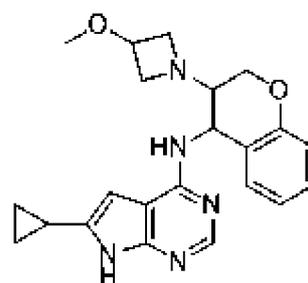
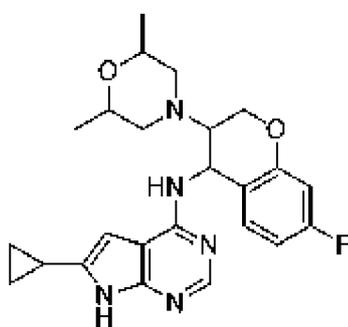
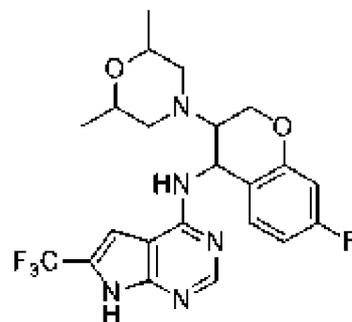
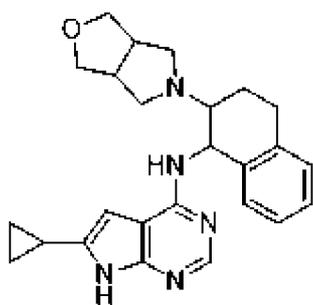
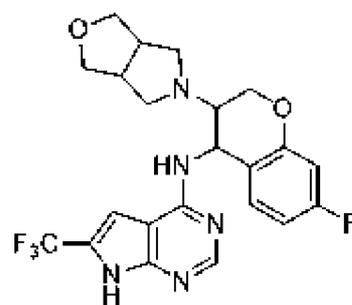
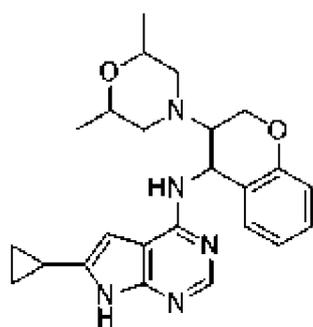
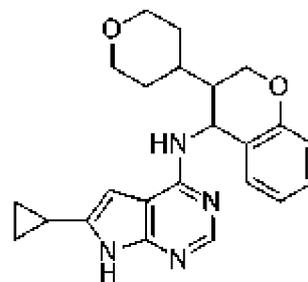
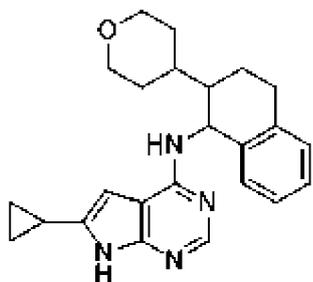
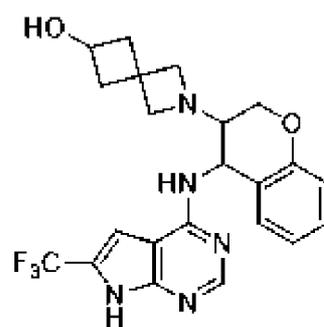
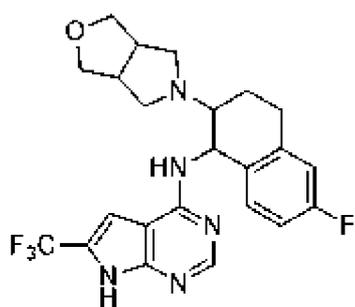


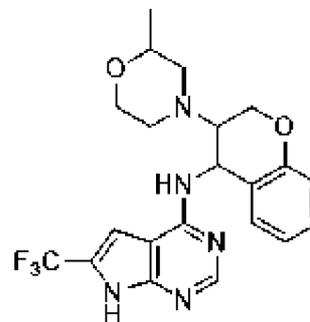
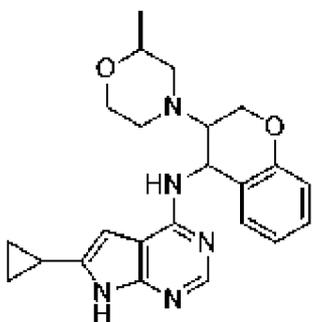
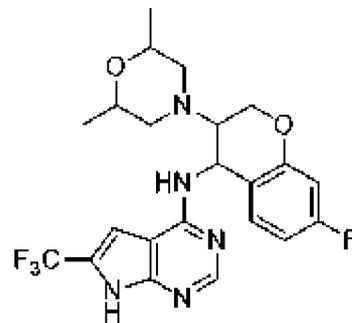
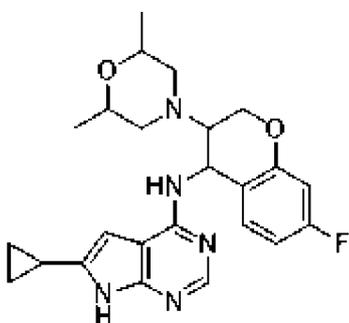
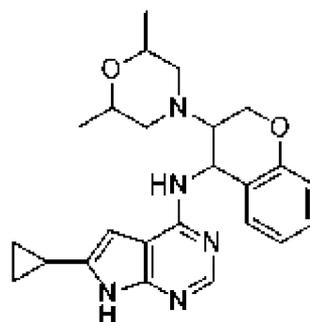
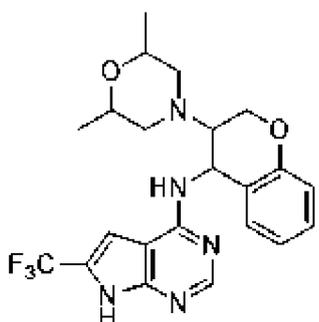
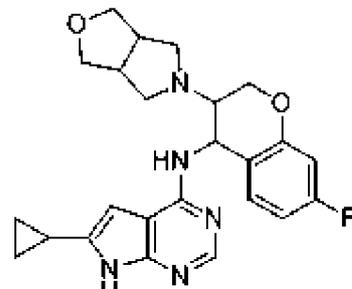
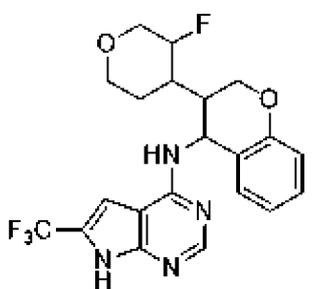
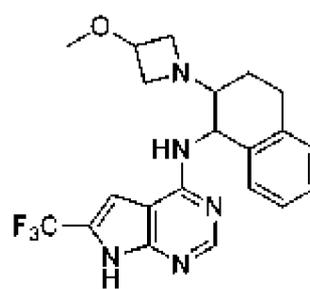
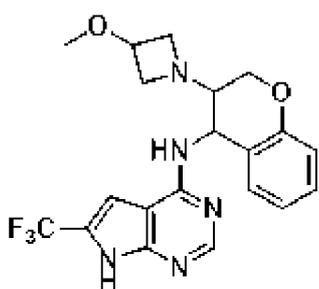


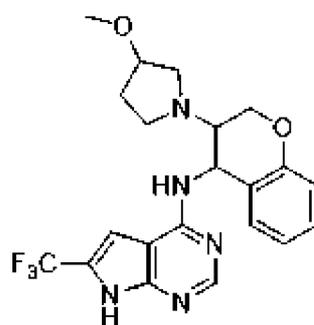
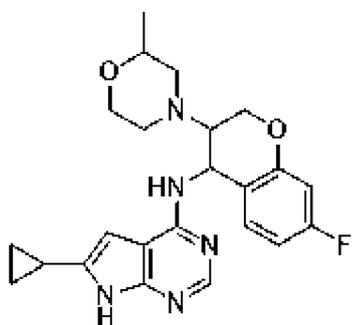
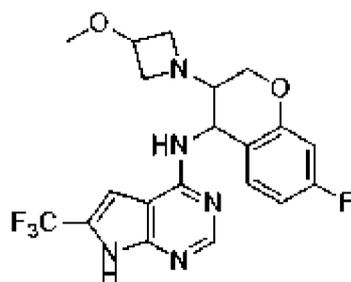
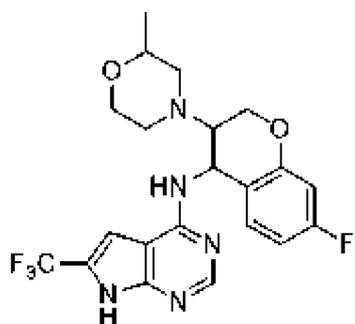
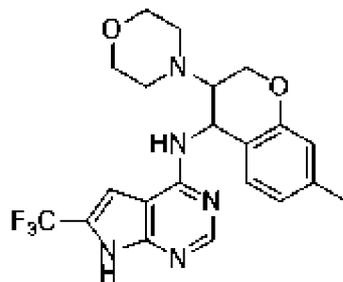
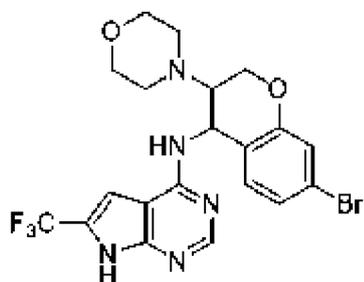
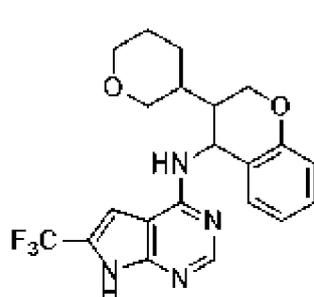
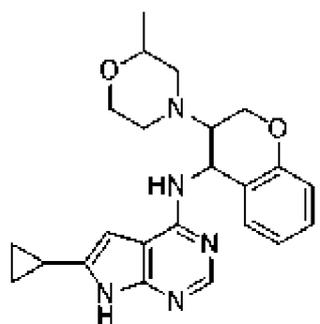
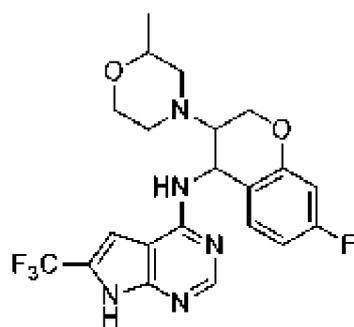
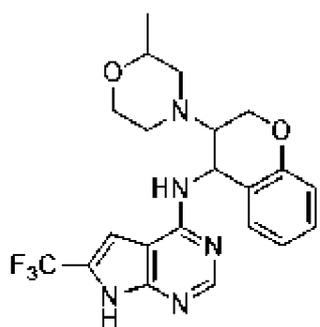


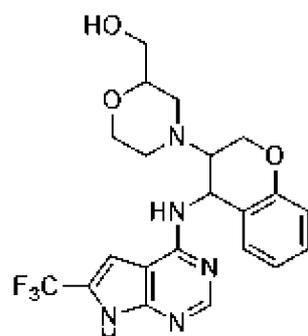
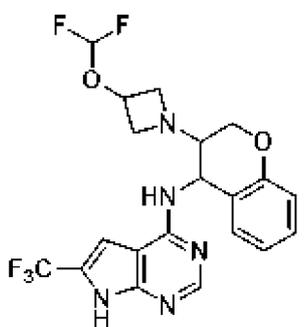
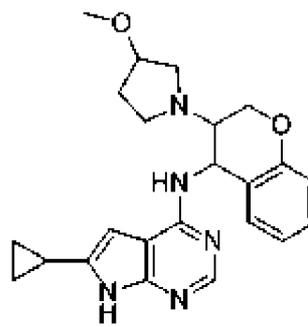
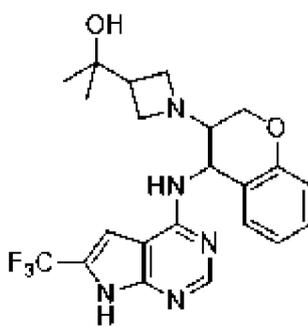
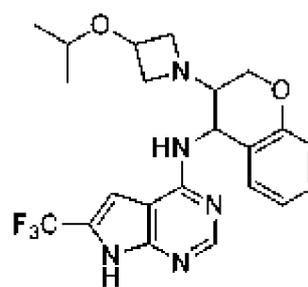
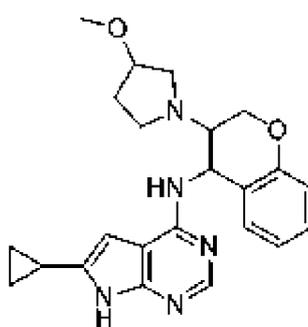
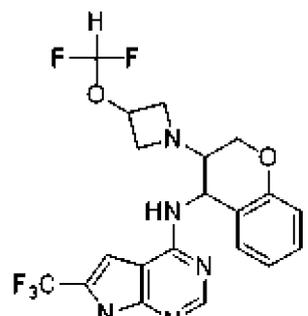
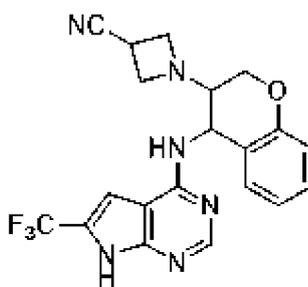
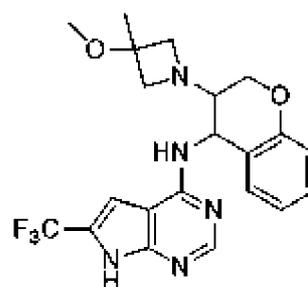
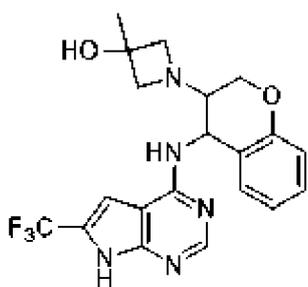


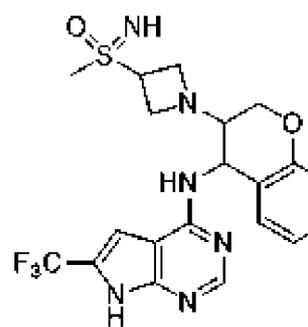
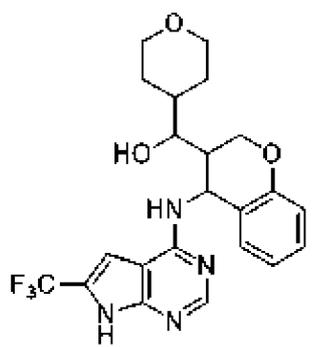
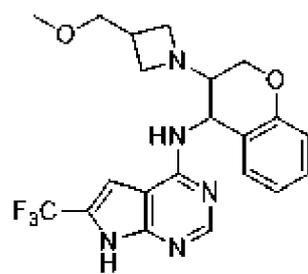
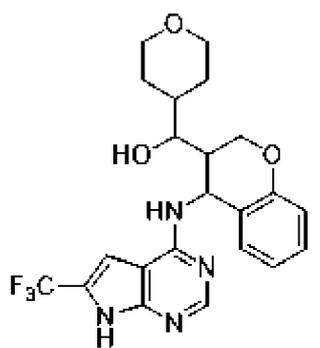
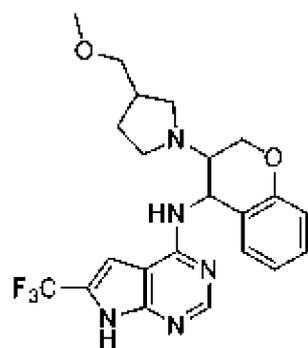
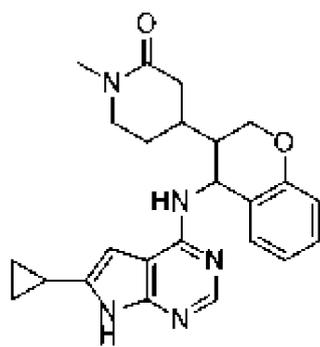
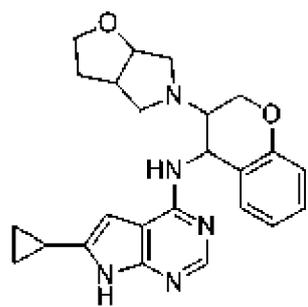
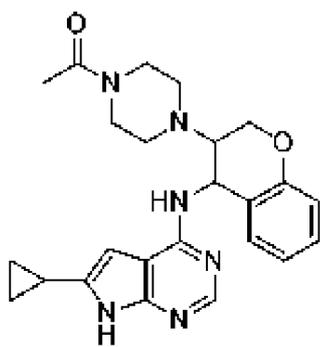
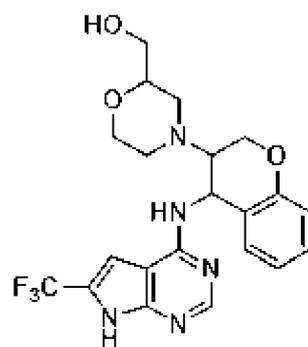
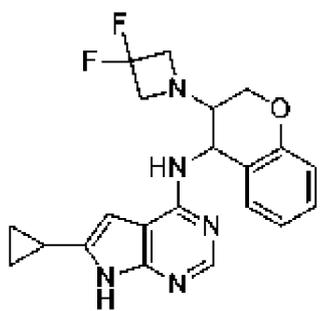


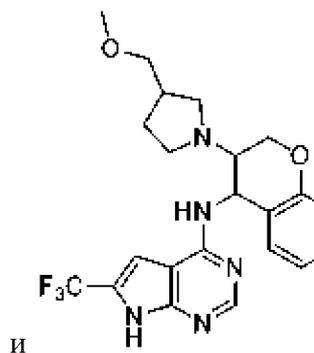
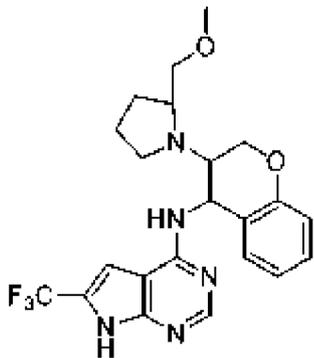
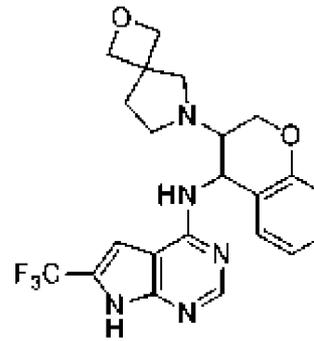
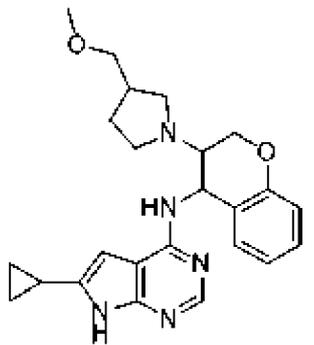
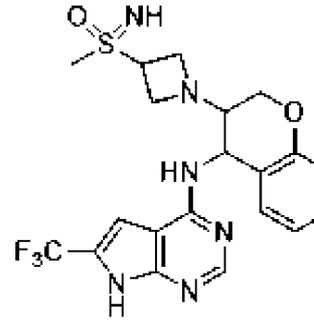
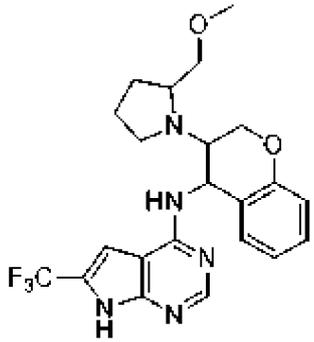
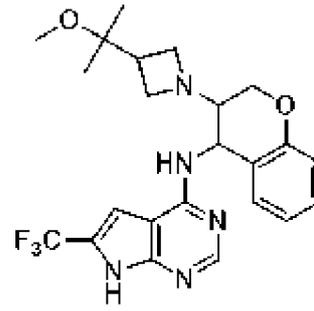
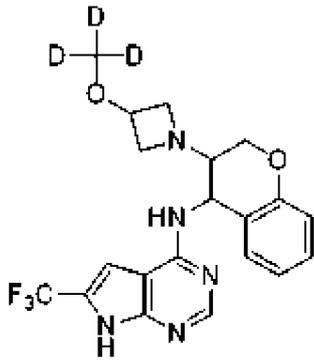








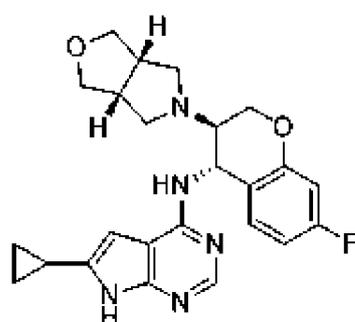
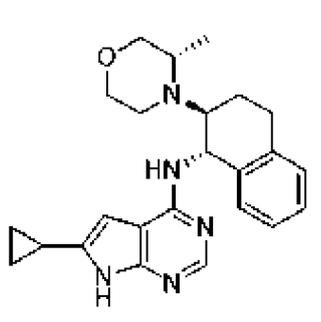
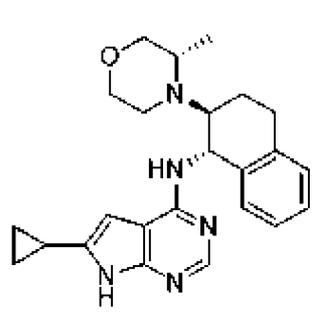
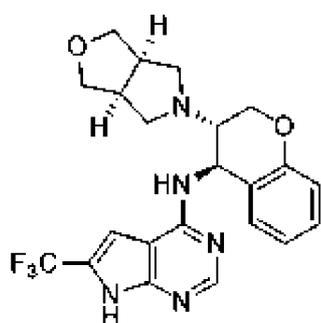
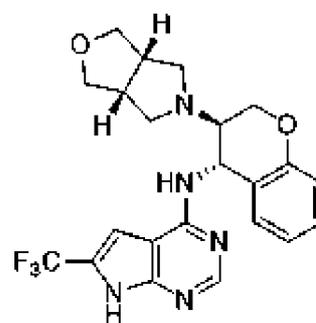
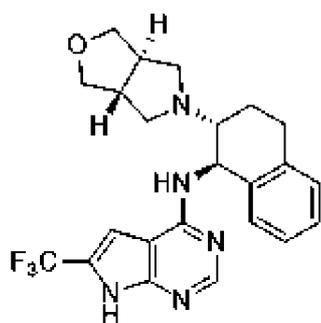
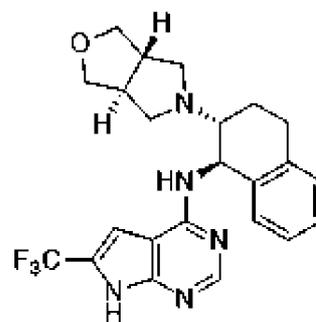
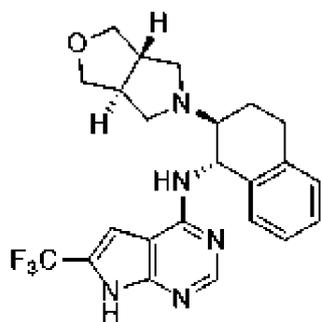
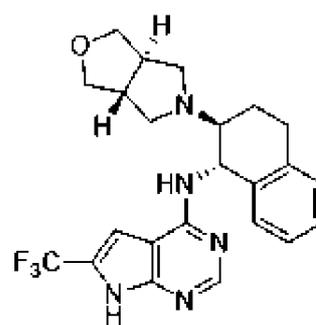
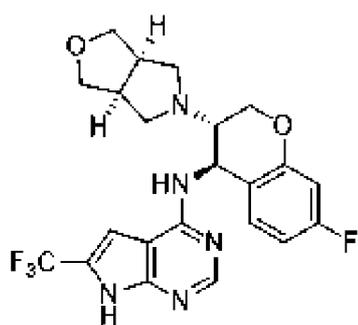


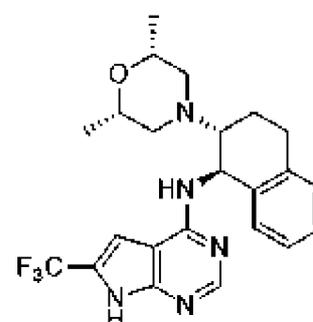
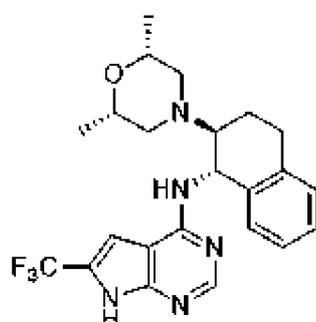
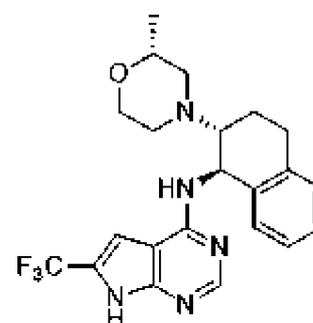
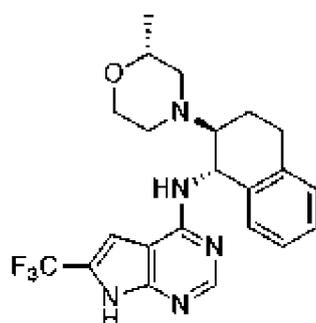
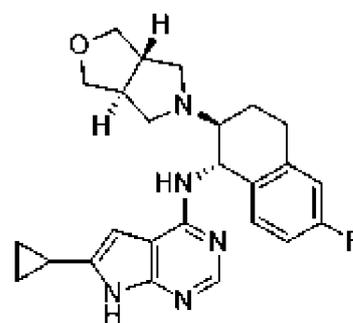
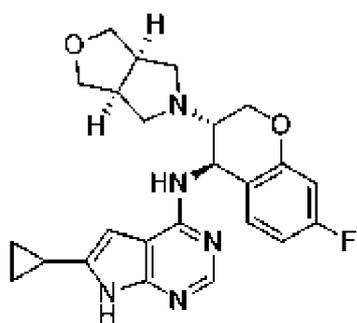
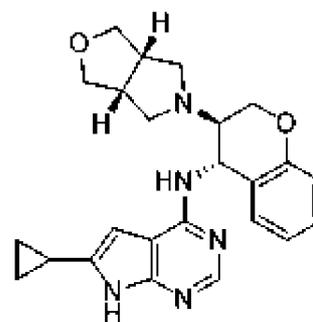
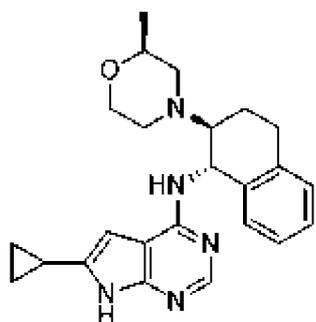
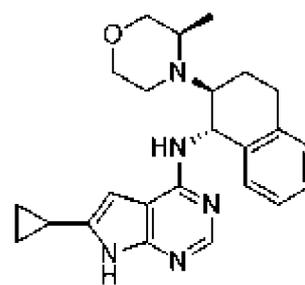
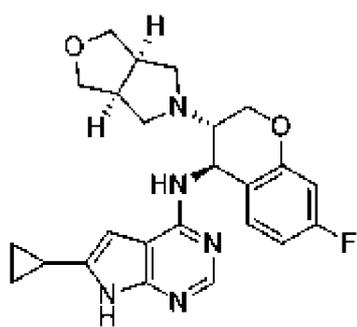


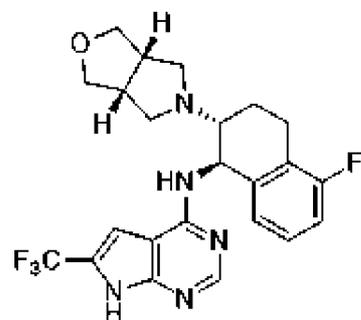
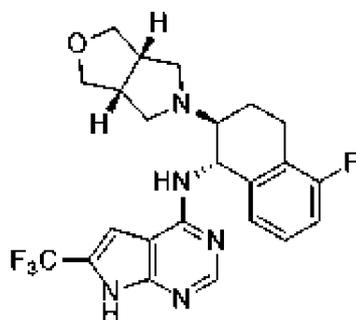
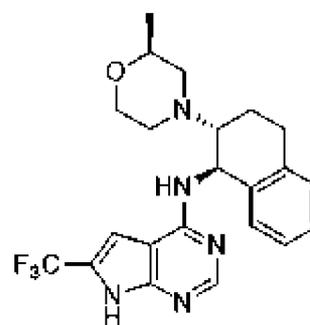
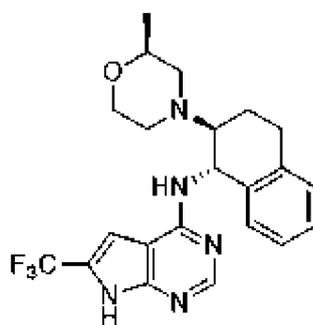
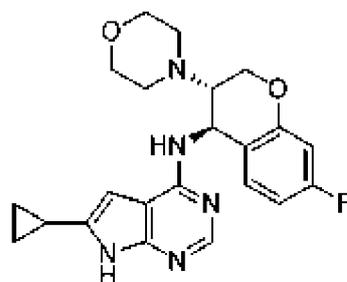
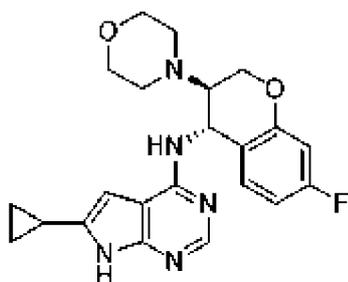
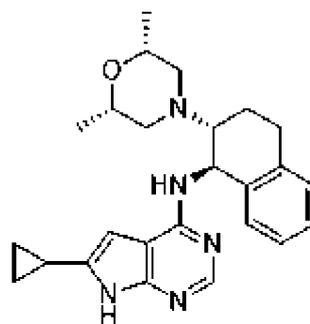
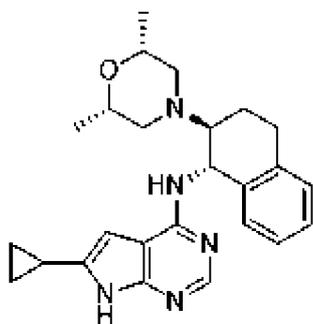
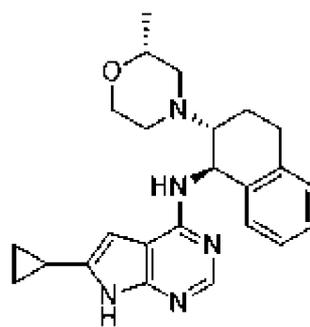
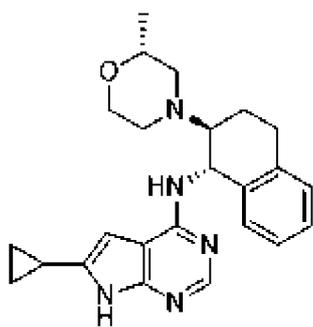
и

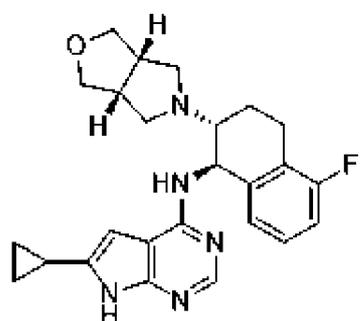
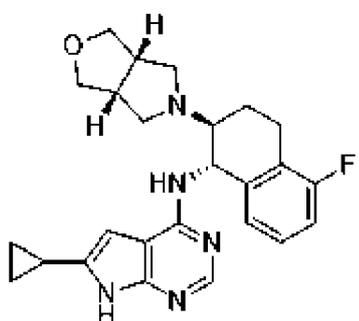
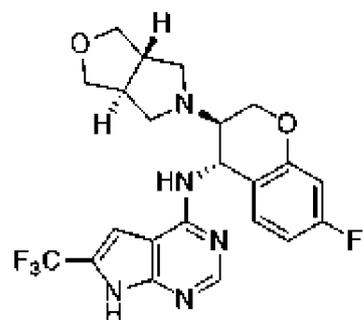
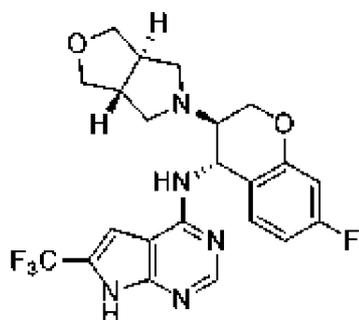
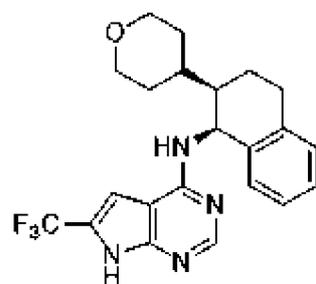
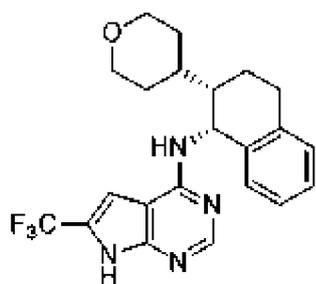
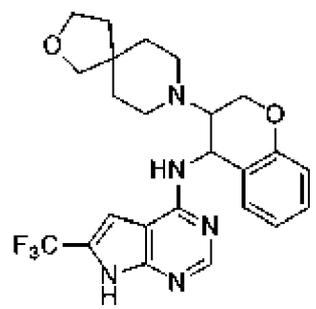
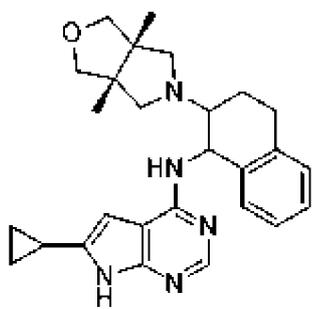
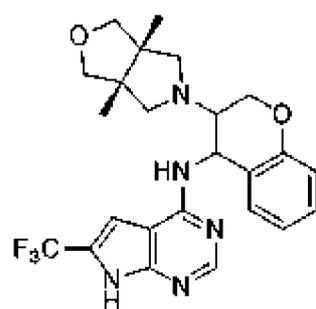
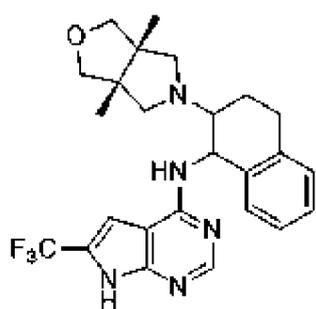
или его фармацевтически приемлемую соль.

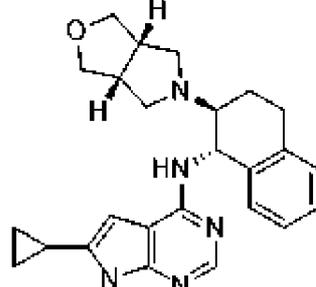
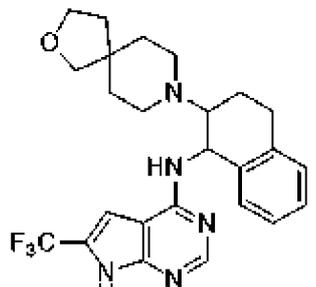
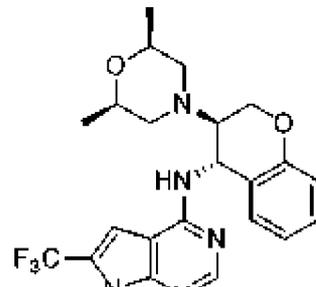
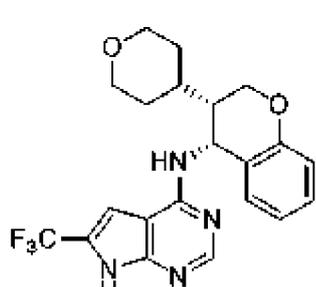
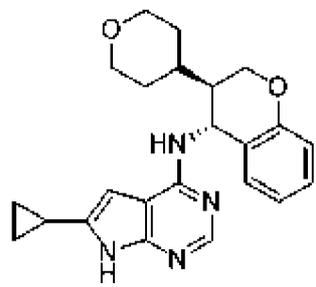
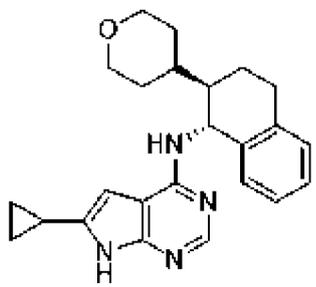
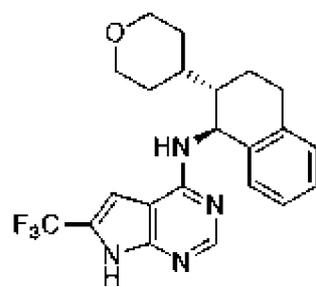
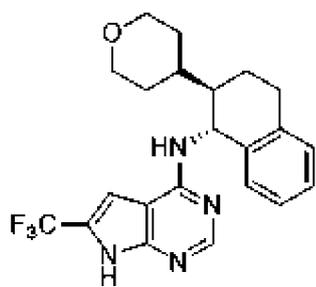
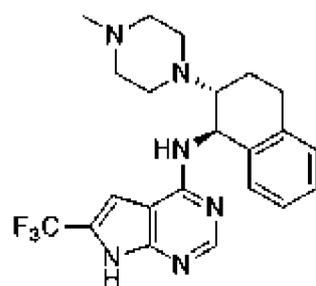
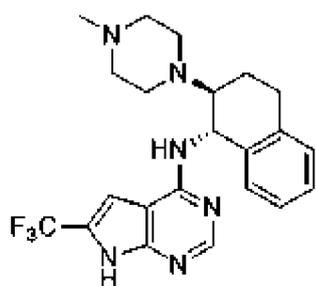
[00261] В некоторых вариантах осуществления соединение может быть представлено в виде одной или более из следующих структур:

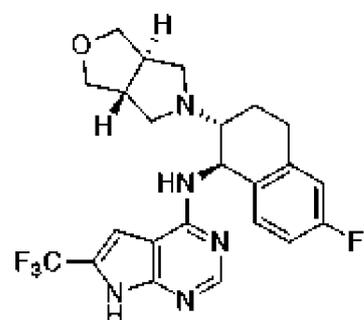
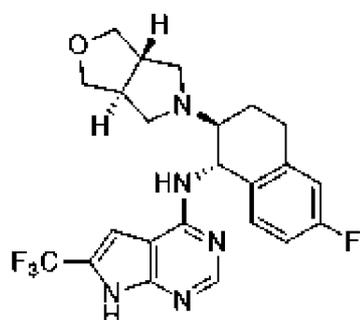
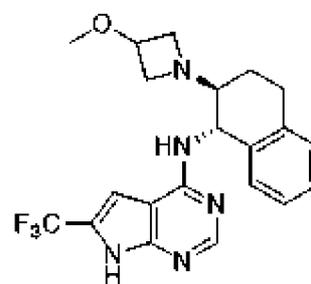
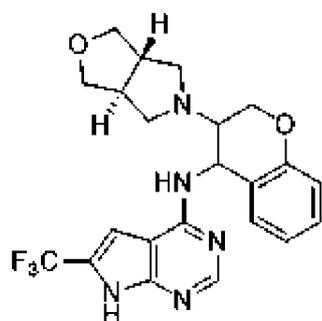
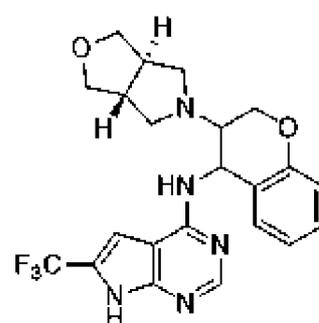
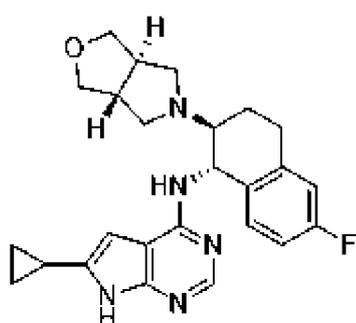
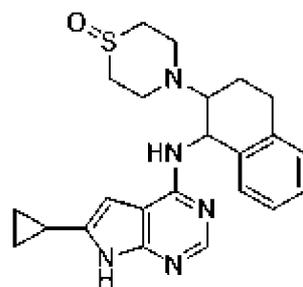
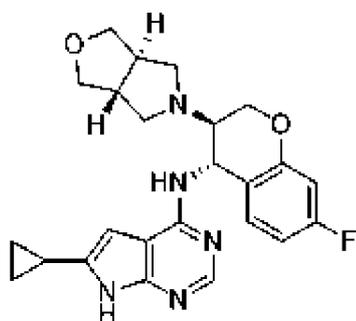
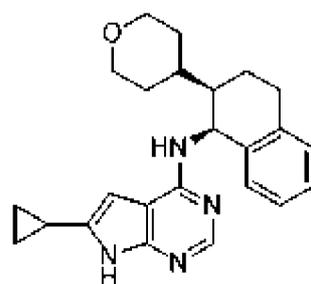
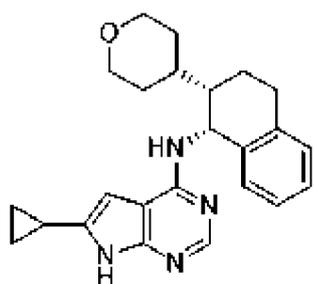


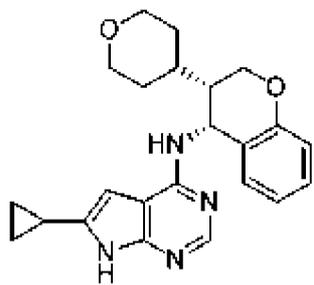
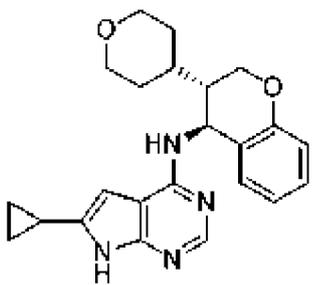
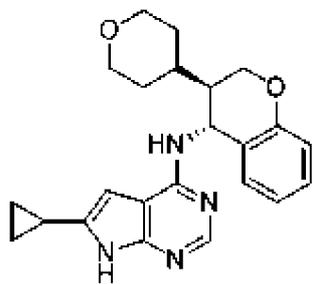
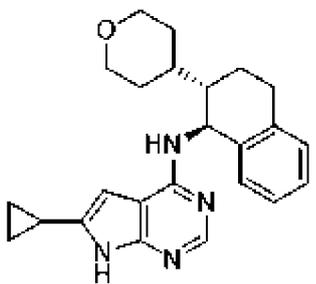
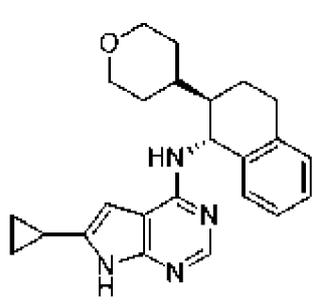
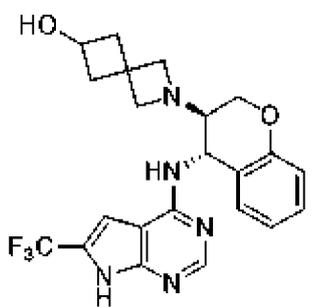
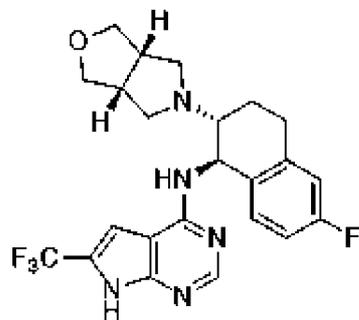
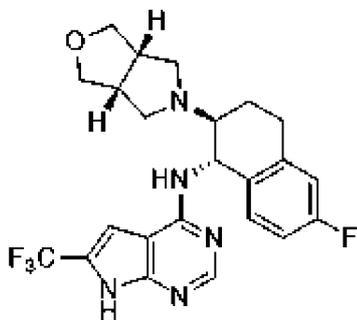
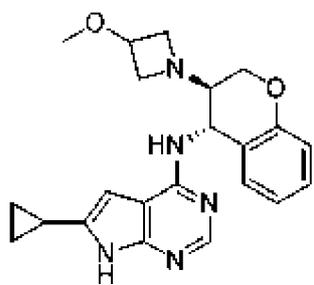
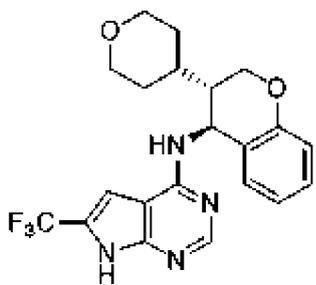
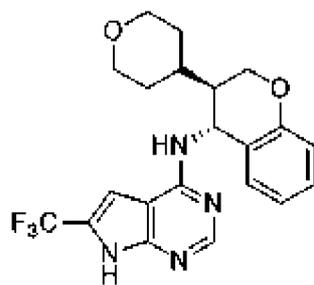
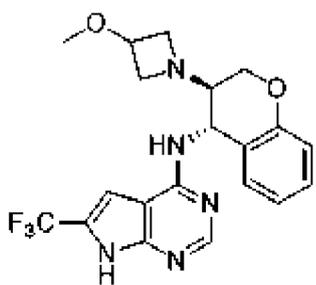


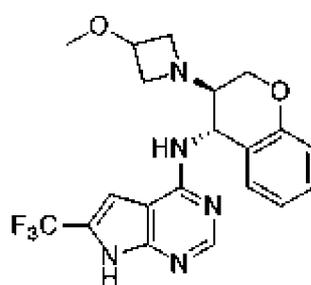
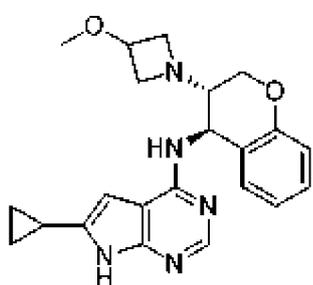
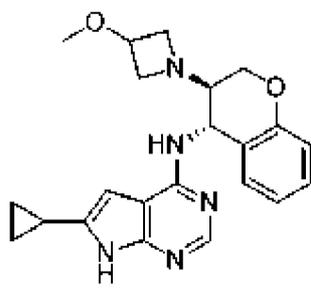
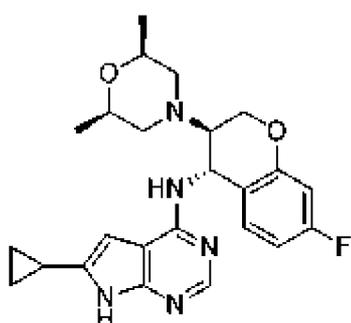
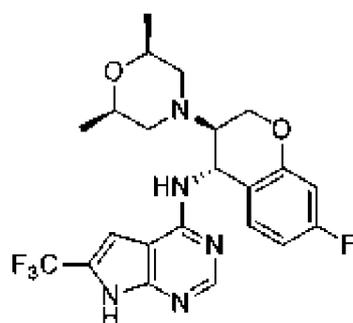
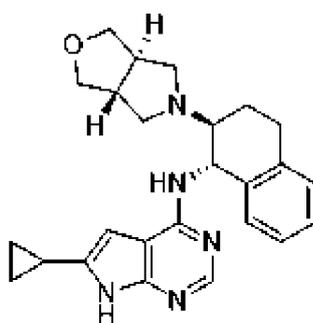
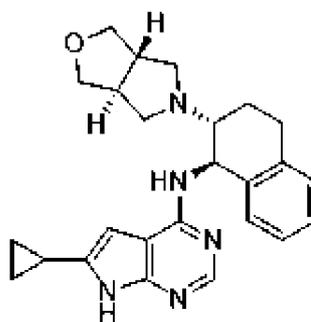
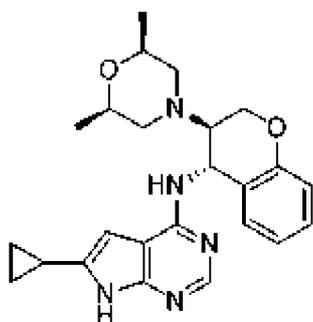
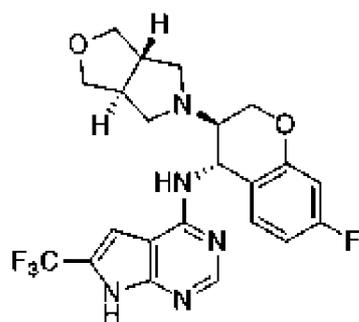
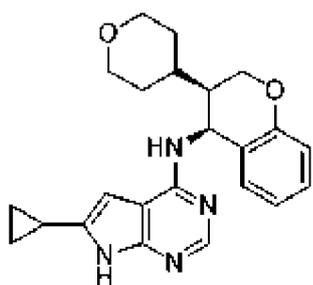


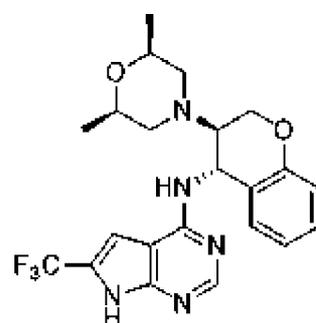
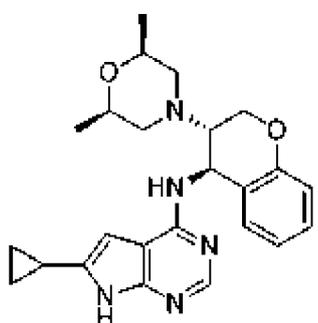
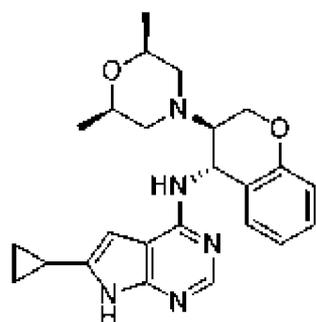
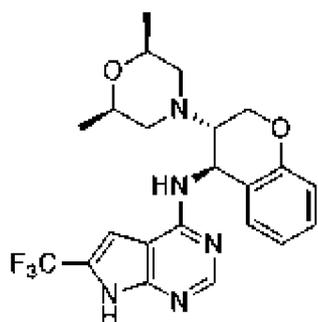
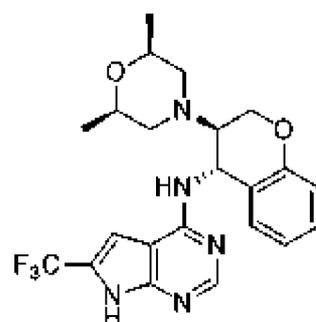
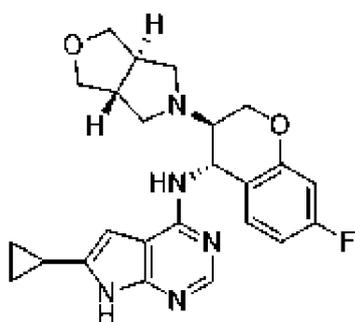
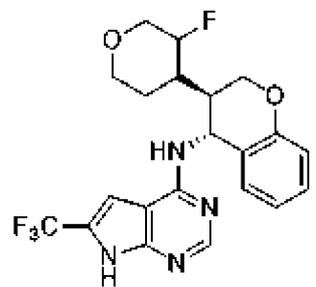
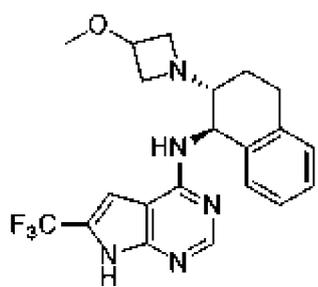
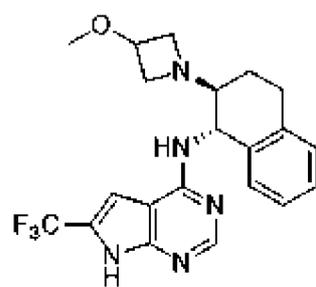
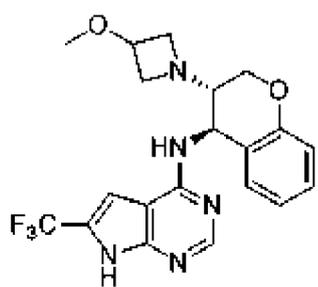


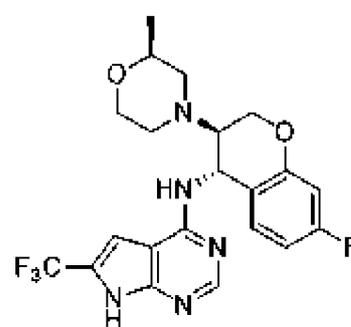
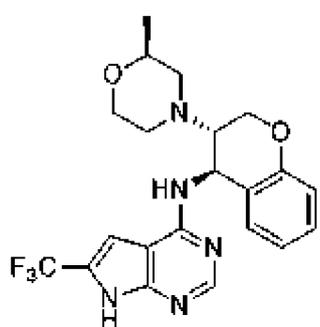
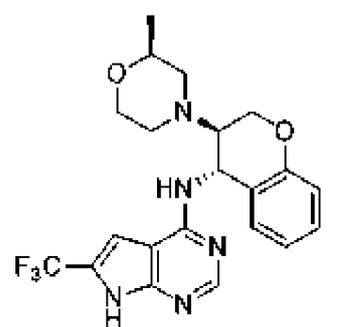
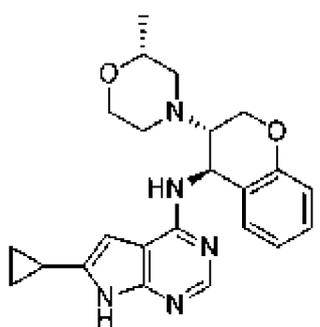
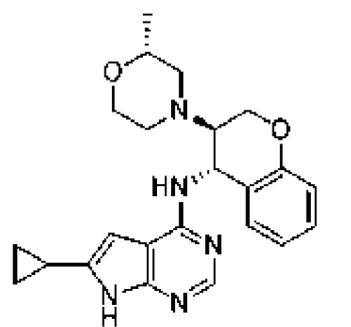
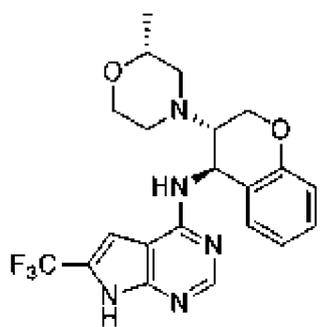
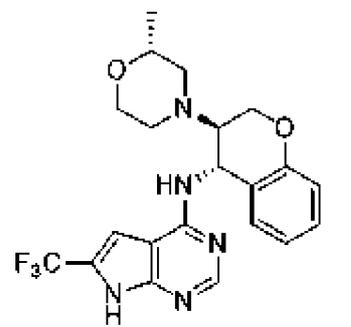
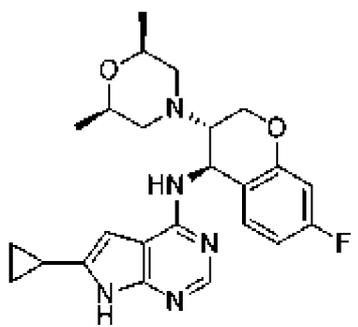
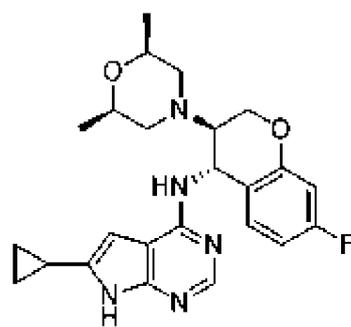
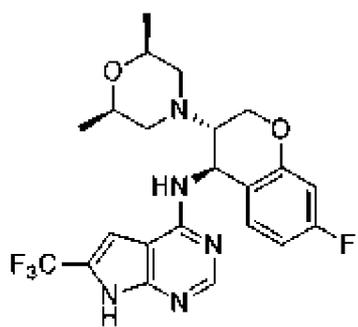


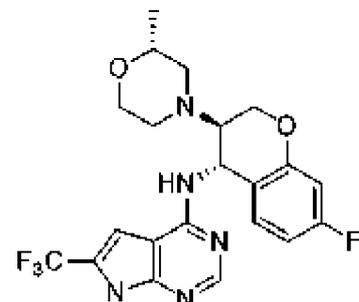
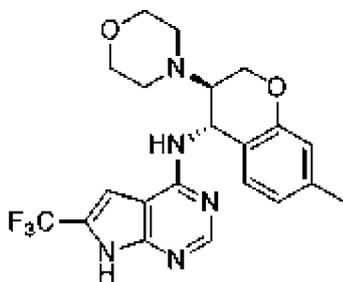
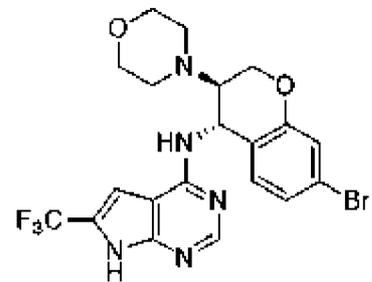
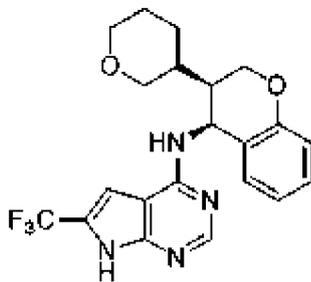
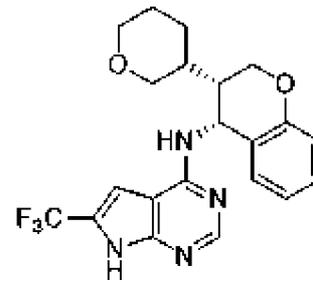
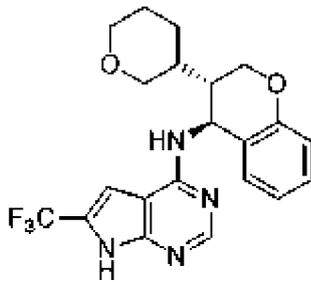
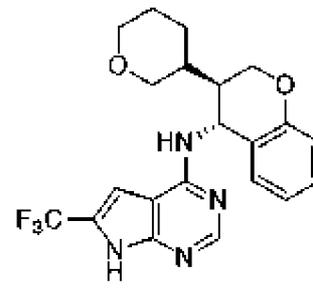
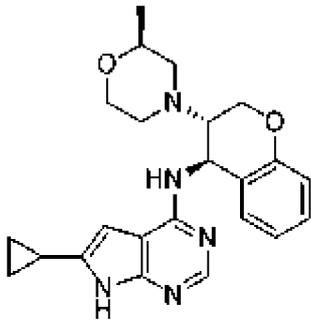
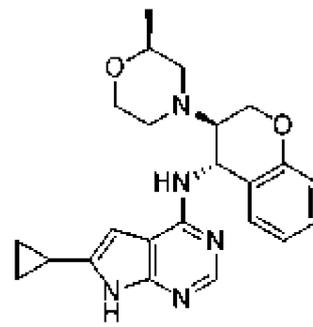
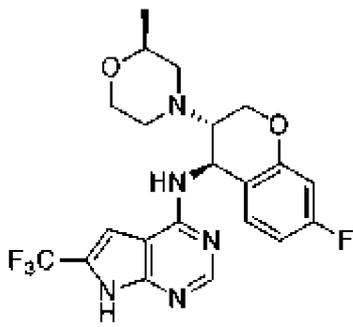


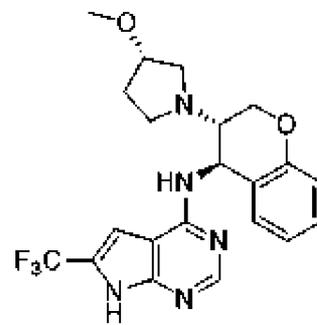
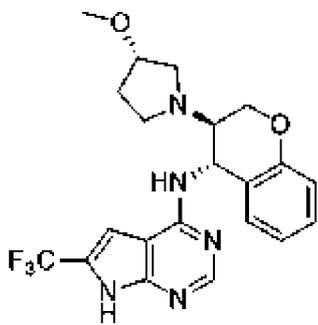
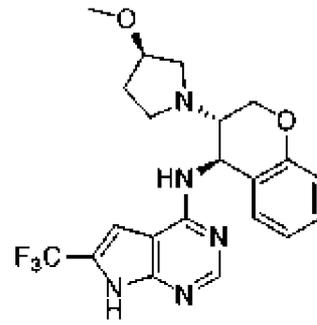
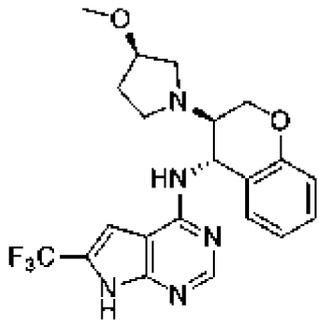
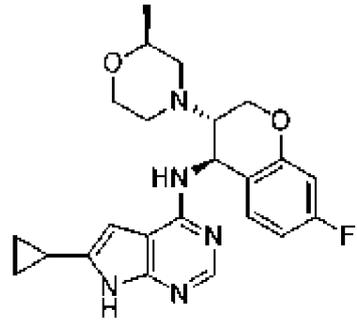
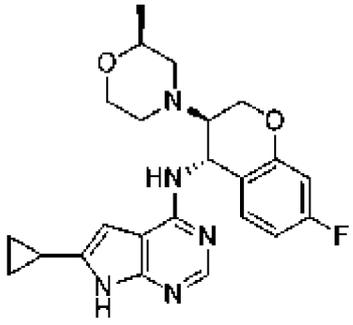
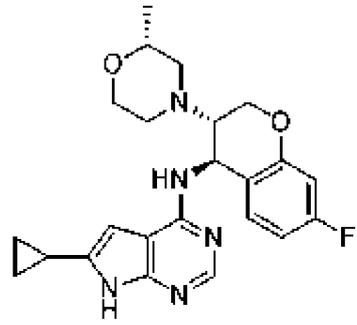
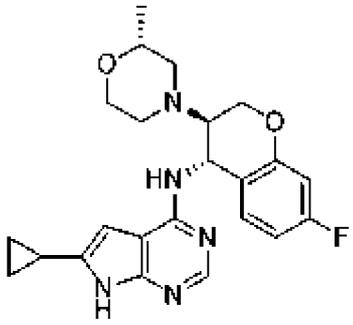
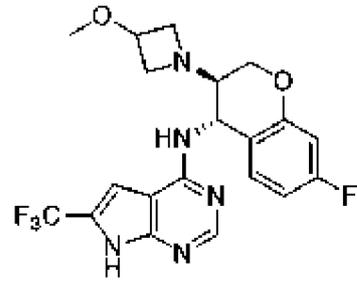
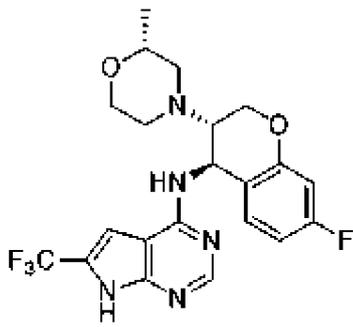


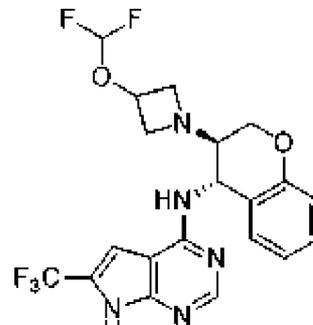
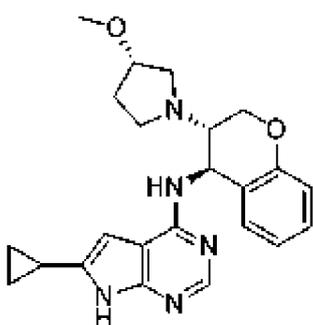
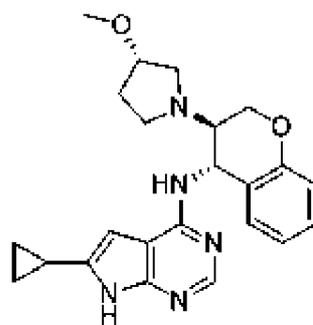
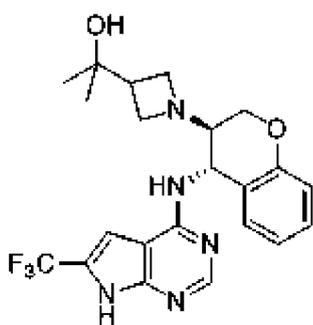
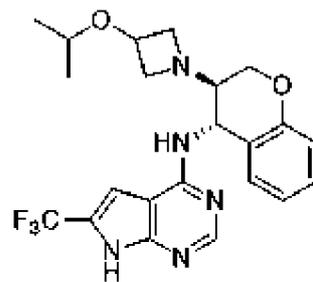
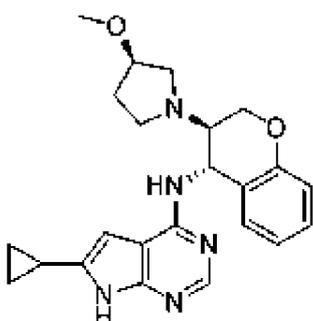
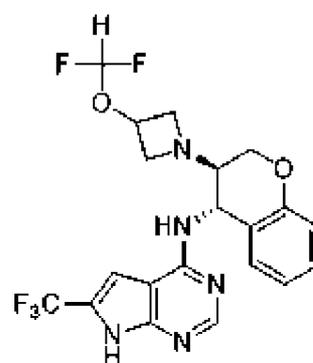
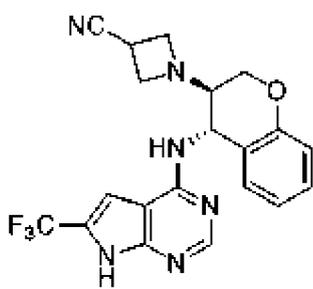
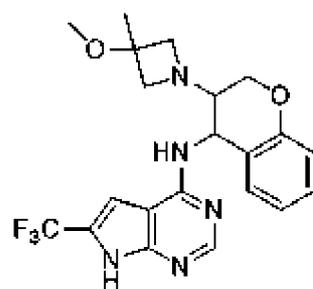
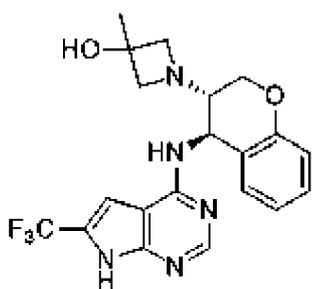


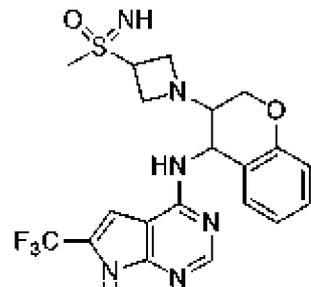
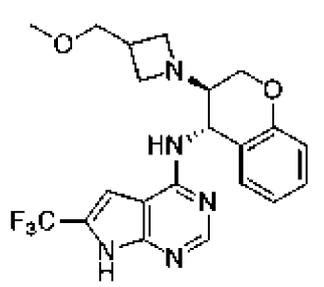
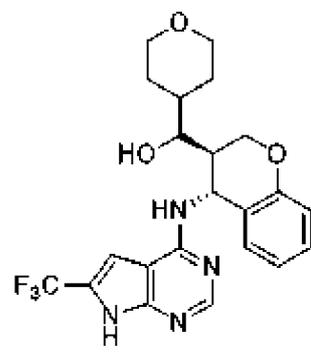
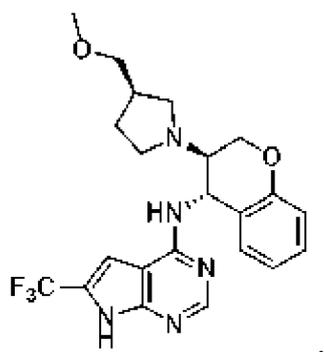
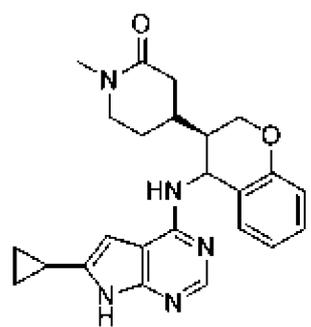
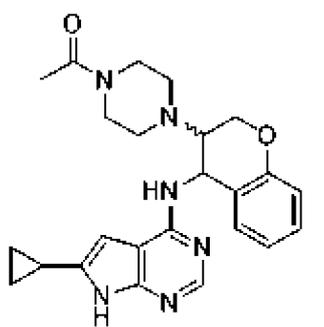
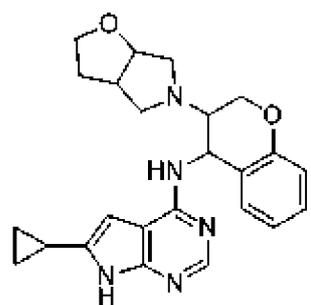
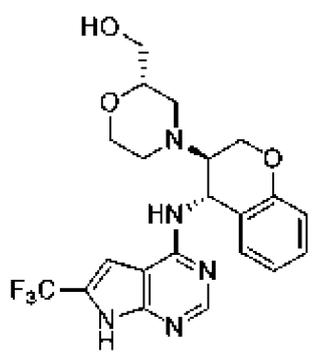
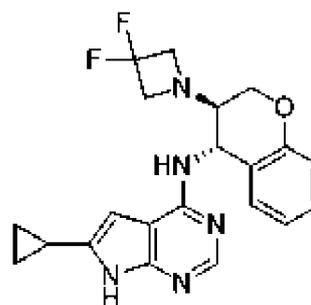
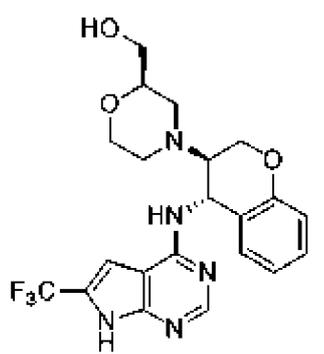


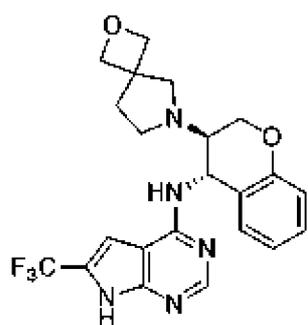
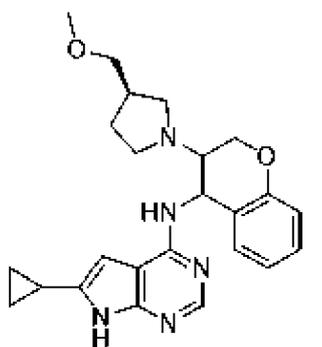
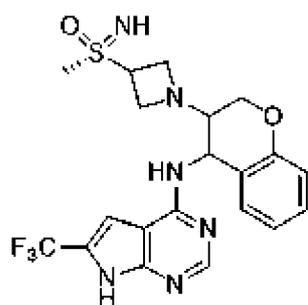
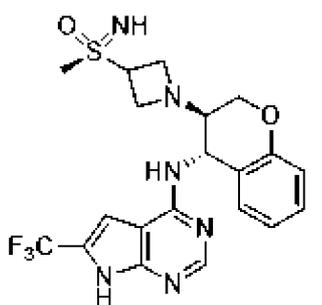
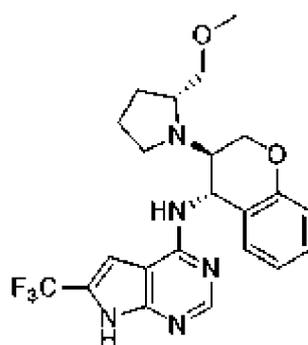
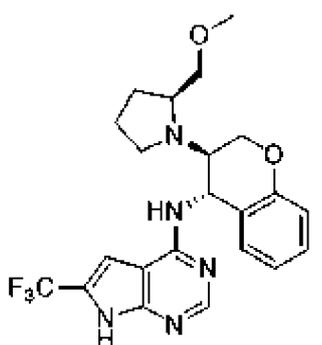
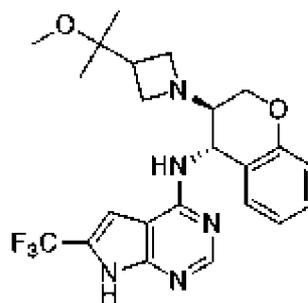
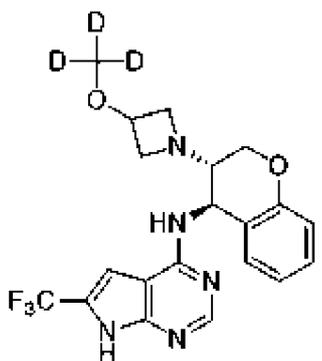
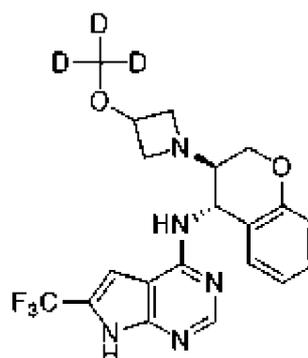
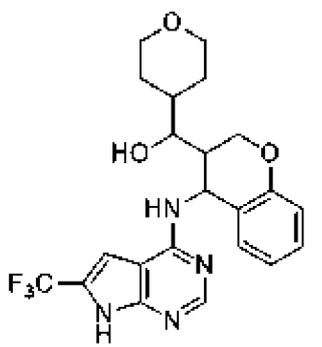


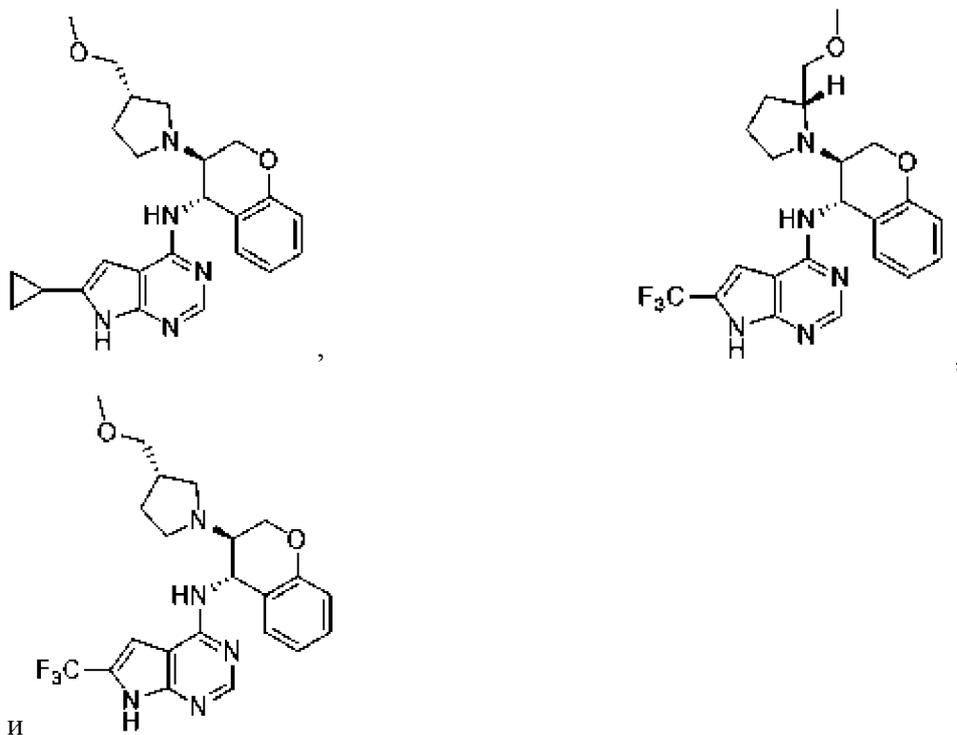










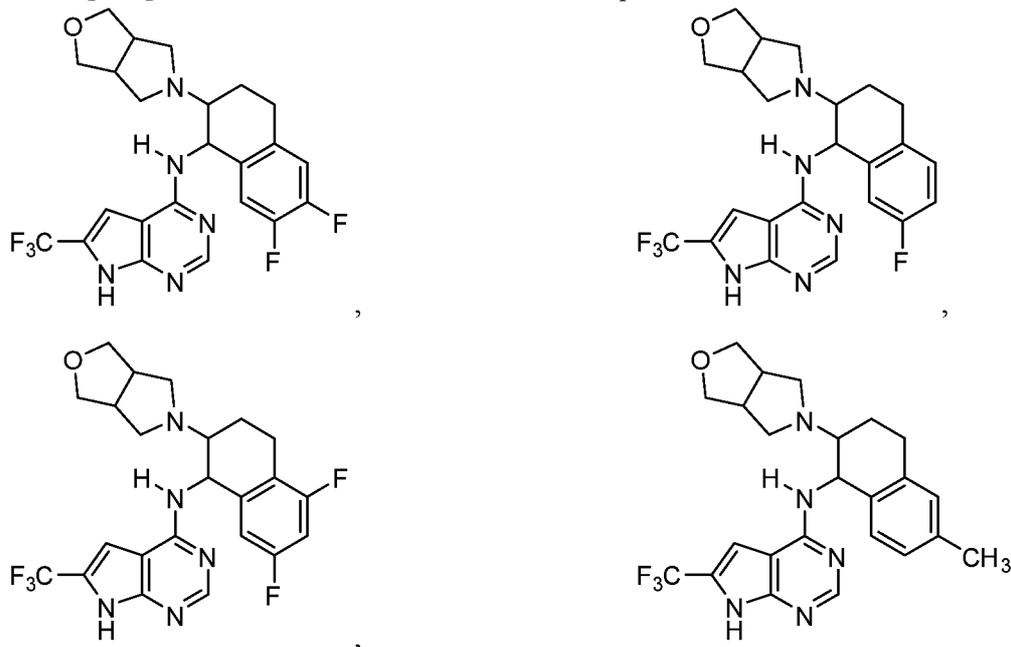


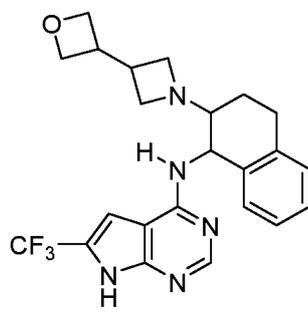
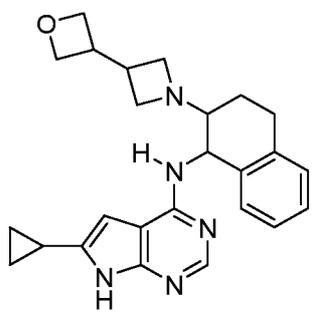
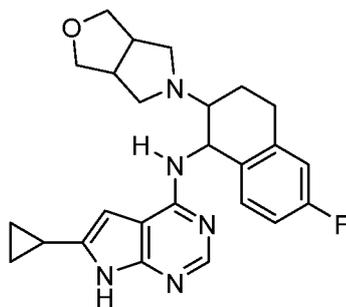
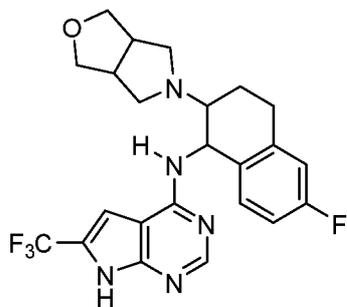
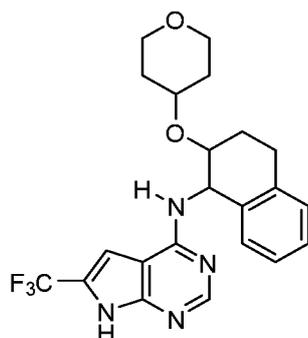
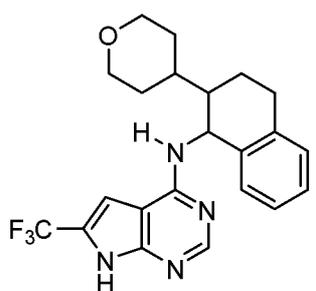
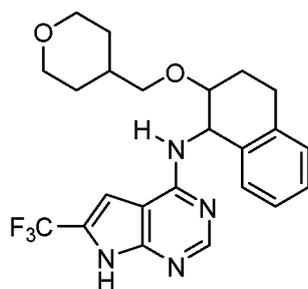
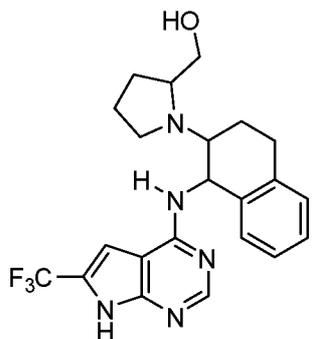
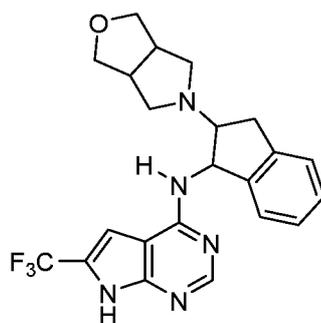
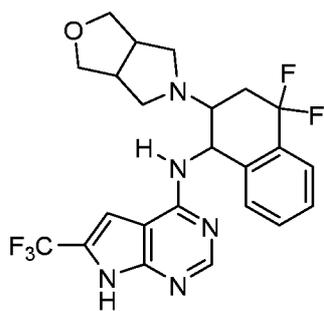
или его фармацевтически приемлемую соль.

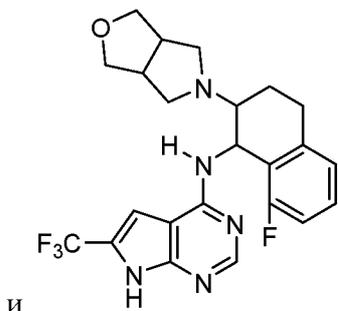
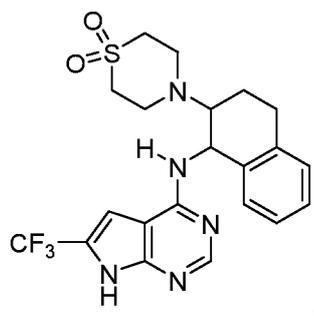
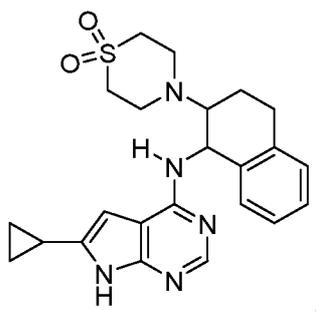
3. Возможные примеры соединений

[00262] Следующие примеры соединений являются возможными и их можно получить, используя описанные выше в данном документе способы синтеза и другие общие способы в случае необходимости, как известно специалисту в данной области техники. Предполагается, что прогнозируемые соединения будут активны в качестве модуляторов передачи сигналов РНК-полимеразы-I, и такая активность может быть выявлена с помощью описанных в данном документе аналитических способов.

[264] В одном аспекте соединение выбрано из:

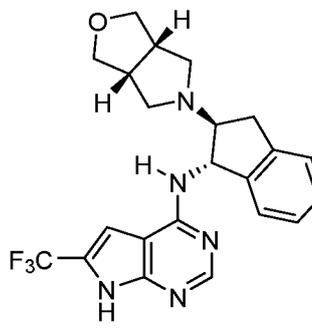
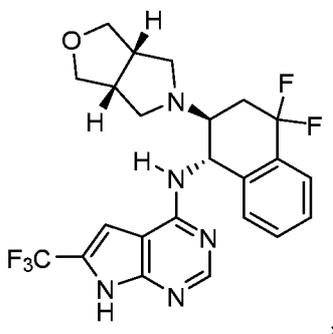
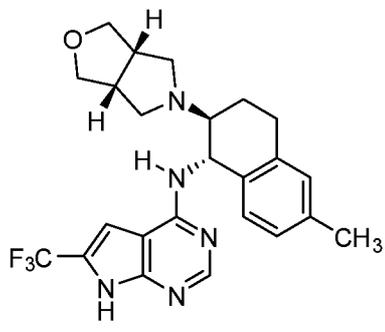
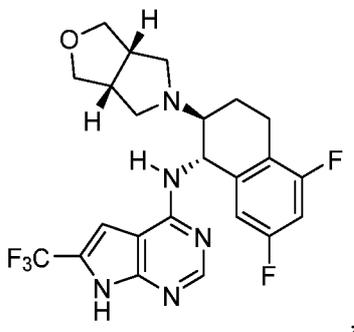
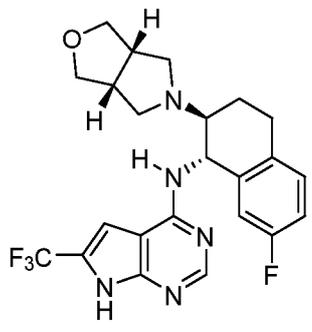
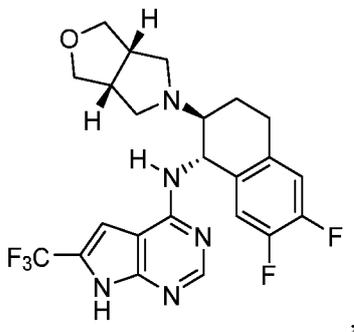


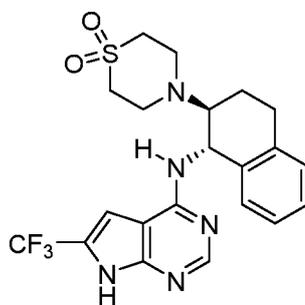
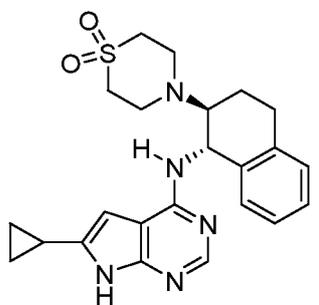
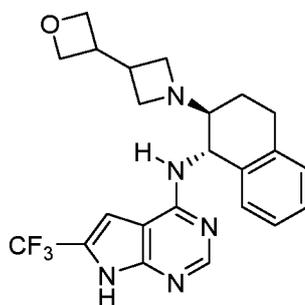
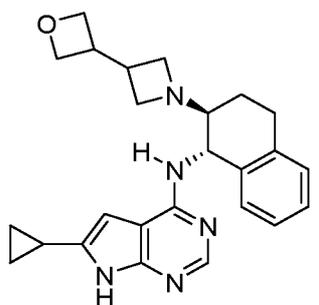
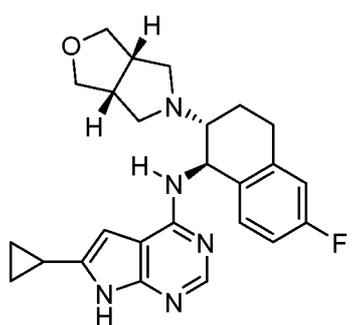
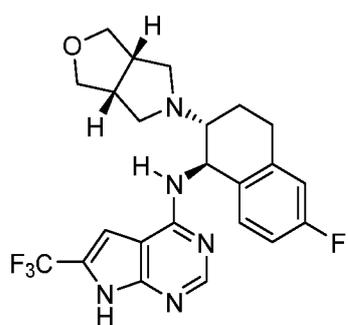
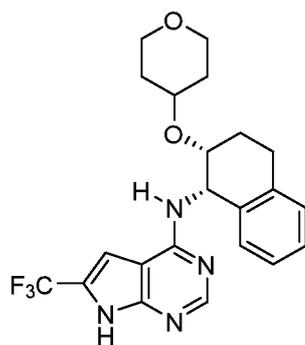
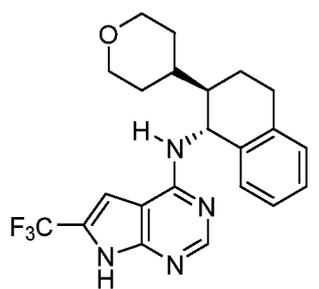
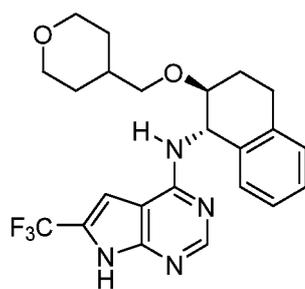
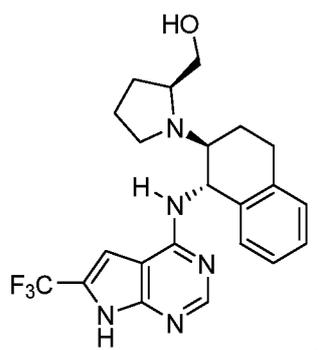


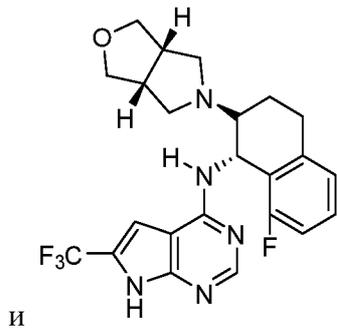


И

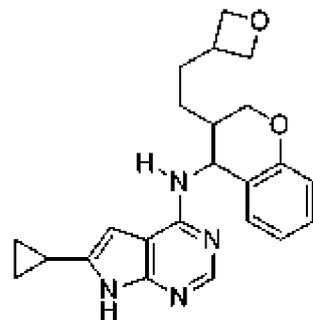
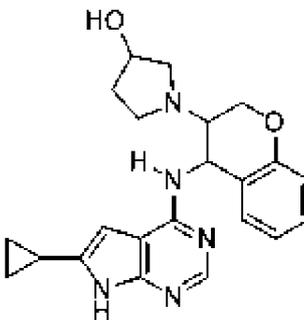
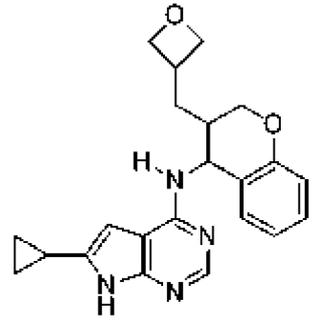
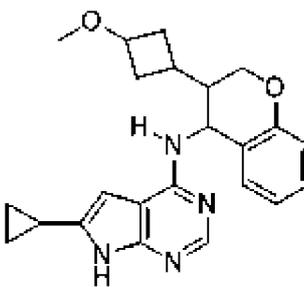
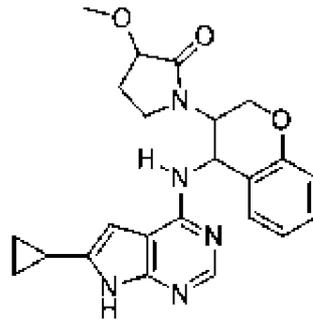
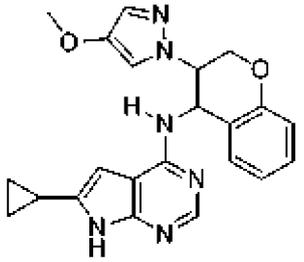
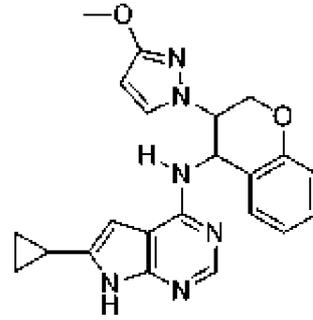
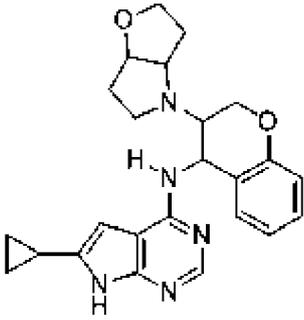
[265] В одном аспекте соединение выбрано из:

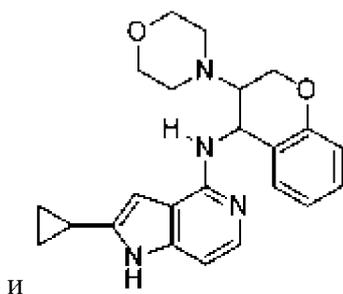




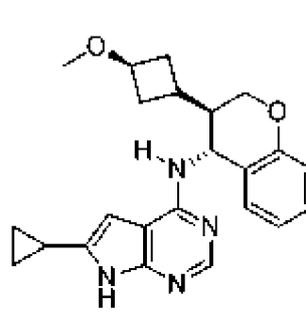
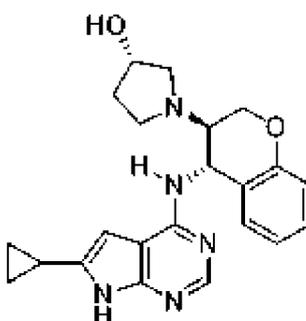
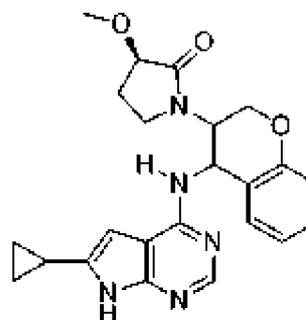
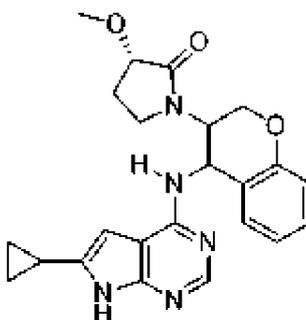
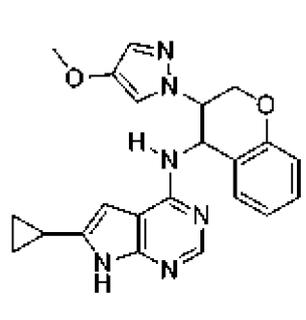
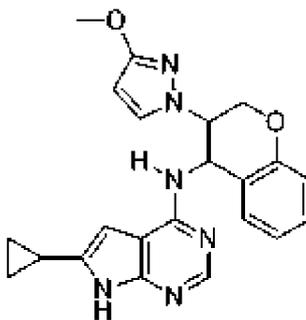
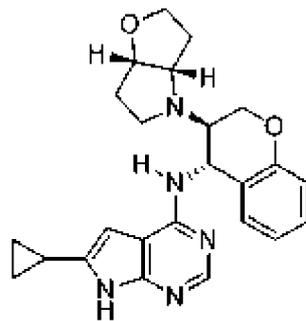
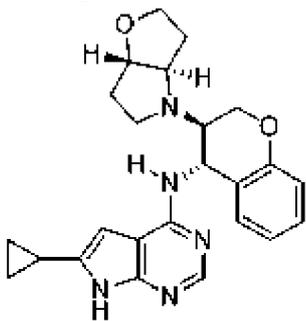


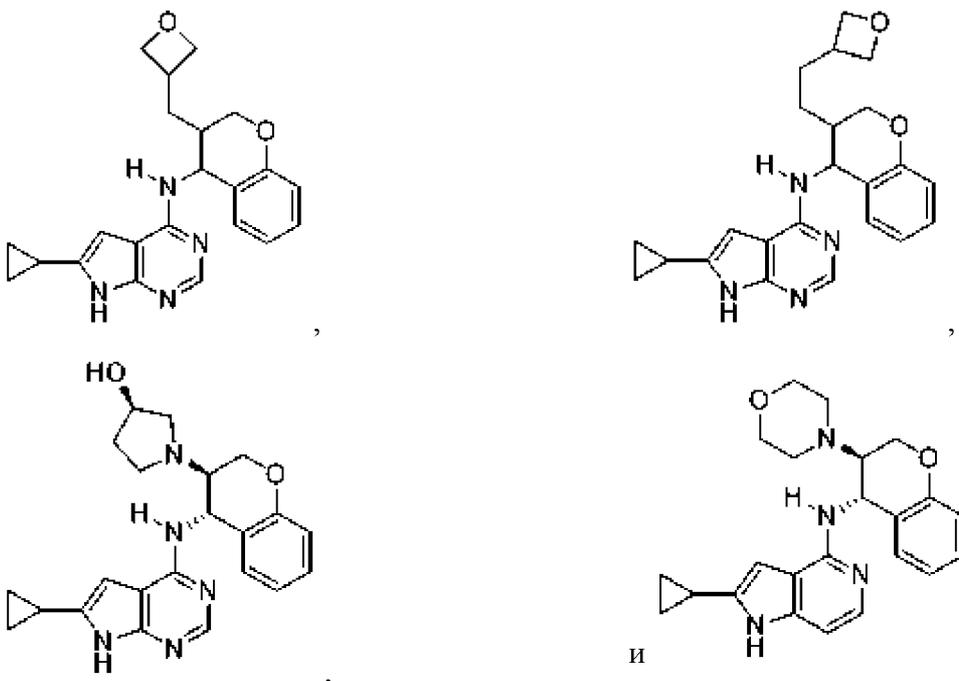
[00263] В одном аспекте соединение выбрано из:





[00264] В одном аспекте соединение выбрано из:





[00265] Предусматривается, что одно или более соединений могут быть необязательно исключены из раскрытого изобретения.

[00266] Понятно, что раскрытые соединения могут быть использованы в сочетании с раскрытыми способами, композициями, наборами и применениями.

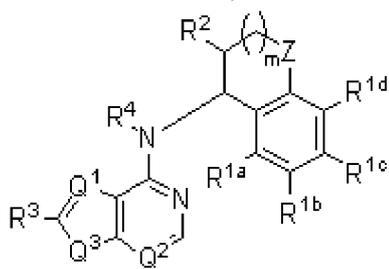
[00267] Понятно, что фармацевтически приемлемые производные раскрытых соединений также могут быть использованы в сочетании с раскрытыми способами, композициями, наборами и применениями. Фармацевтически приемлемые производные соединений могут включать любые подходящие производные, такие как фармацевтически приемлемые соли, как обсуждается ниже, изомеры, радиомеченные аналоги, таутомеры и т.п.

Фармацевтические композиции

[266] 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.

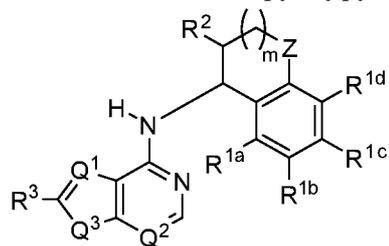
[267] Таким образом, в разных вариантах осуществления в данном документе

предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из $-OH$, $-NH_2$, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ и $-N(C1-C4 \text{ алкил})(C1-C4 \text{ алкил})$; где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[268] В разных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

[269] 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.

[270] 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 базовых растворов включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные 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. Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» является общепризнанной в данной области техники и включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, что подходит для введения соединений по данному изобретению. Среда-носитель включает жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. Подходящие фармацевтические носители описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» E. W. Martin, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[271] В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[272] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; маслорастворимые

антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

[273] Составы по настоящему изобретению включают те, которые подходят для перорального, назального, местного, буккального, сублингвального, ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, из ста процентов это количество составляет от примерно 1 до примерно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 30 процентов. Способы получения этих составов или композиций включают стадию объединения соединения настоящего изобретения с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

[274] Составы по данному изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, пастилок (с применением придающей вкус основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), порошков, гранул, или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (применяя инертную матрицу, такую как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь) и/или в виде жидкостей для полоскания рта и т. п., каждый из которых содержит в виде активного ингредиента предварительно определенное количество соединения настоящего изобретения. Соединение по настоящему раскрытию также может быть введено в форме болюса, электуария или пасты.

[275] В твердых лекарственных формах настоящего изобретения для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; замедляющие растворение агенты, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения;

смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также дополнительно содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т. п.

[276] Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[277] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь линию разлома или быть приготовлены с покрытием и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы, катионные везикулы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных вспомогательных веществ.

[278] Жидкие лекарственные формы для перорального введения композиций настоящего изобретения содержат фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному

ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в настоящем уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси.

[279] Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[280] Составы фармацевтических композиций по настоящему изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или более соединений по настоящему изобретению с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, растают в ректальной или вагинальной полости с высвобождением активного соединения. Составы по настоящему изобретению, которые подходят для вагинального введения, также включают составы в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спрея, содержащие такие носители, которые являются известными в данной области техники. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по этому изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[281] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению этого изобретения, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси. Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как

хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[282] Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо с помощью регулирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования активного соединения в полимерной матрице или геле.

[283] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения.

[284] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по настоящему изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[285] Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[286] В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою

очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы можно обеспечивать посредством растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[287] Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[288] Препараты по данному изобретению можно вводить перорально, парентерально, местно или ректально. Как правильно, их применяют в формах, подходящих для каждого из способов введения. Например, их вводят в форме таблеток или капсул, инъекционно, ингаляционно, в форме лосьона для глаз, мази, суппозитория и т. д., путем инъекции, инфузии или ингаляции; местно в форме лосьона или мази; и ректально в форме суппозитория. Предпочтительным является пероральное и/или внутривенное введение.

[289] В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят млекопитающему. В еще дополнительных вариантах осуществления млекопитающее является человеком. В еще дополнительном варианте осуществления человек представляет собой пациента.

[290] 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.

[291] 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. Представленные композиции включают подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий способ в любом заданном случае будет зависеть от конкретного организма-хозяина, природы и тяжести состояний, в связи с которыми вводится активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть удобным образом предоставлены в единичной дозированной форме и получены любыми способами, хорошо известными в области фармации.

[292] 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.

[293] 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.

[294] 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.

[295] 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(этилэнгликоль) 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.

[296] 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 применения в парентеральных составах включают масляную 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.

[297] 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 моноолеат сорбитана, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

[298] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества также хорошо известны специалистам в данной области. 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 способы и эксципиенты являются просто примерными и никоим образом не ограничивают данное изобретение. 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.

[299] Композиции могут быть представлены в герметичных контейнерах с единичными или многократными дозами, таких как ампулы и флаконы, и могут храниться в замороженных (лиофилизированных) условиях, требующих только добавления стерильного жидкого эксципиента, например воды, для инъекций, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток. Требования к эффективным фармацевтическим носителям для инъекционных композиций хорошо известны специалистам в данной области. См. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982) и *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., 622-630 (1986).

[300] 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.

[301] Кроме того, составы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозиторий 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.

[302] 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.

[303] 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 разумного периода времени. Специалист в данной области техники поймет, что дозировка будет зависеть от множества факторов, включая состояние животного, массу тела животного, а также тяжесть и стадию расстройства.

[304] Общее количество соединения по настоящему раскрытию, вводимое при типичном лечении, предпочтительно составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг от массы тела для мышей, и от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг от массы тела, и от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг от массы тела для людей в расчете на суточную дозу. 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 в течение периода два раза в день в течение около 12 месяцев.

[305] 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.

[306] В определенных 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 спрея для ингаляции, применять местно, вводить ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или способы инфузии. В некоторых вариантах реализации композиции вводят перорально, внутривенно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы описанных в

данном документе композиций могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[307] Конкретная доза и схема лечения для любого отдельного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и суждение лечащего врача, а также степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения, описанного в данном документе, в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[308] 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, антихолинергические средства, нейролептики (*например*, клозапин), ингибиторы холинэстеразы, модафинил или нестероидные противовоспалительные препараты), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (*например*, эналаприл, лизиноприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (*например*, лозартан, валсартан), бета-адреноблокаторы (*например*, лопресор, Torrol-XL), дигоксин или диуретики.

[309] 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).

[310] 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.

[311] Описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены с многочисленными вспомогательными веществами, включая, но не ограничиваясь ими, очищенную воду, пропиленгликоль, ПЭГ 400, глицерин, DMA, этанол, бензиловый спирт, лимонную кислоту/цитрат натрия (pH 3), лимонную кислоту/цитрат натрия (pH 5), трис(гидроксиметил)аминометан HCl (pH 7,0), 0,9% солевой раствор, 1,2% солевой раствор, ацетат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат,

безилат, бикарбонат, битартрат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, эдетат, эзилат, fumarat, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гексаноат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклат, тозилат и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления вспомогательное вещество выбрано из пропиленгликоля, очищенной воды и глицерина.

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

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

[314] При введении человеку соединения могут быть стерильными. Вода является подходящим носителем при внутривенном введении соединения формулы I. В качестве жидких носителей, в частности, для растворов для инъекций также можно применять солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. 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 pH-буферных средств.

[315] 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.

[316] 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 солюбилизующее средство. Композиции для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты в единичную дозированную форму вводятся по отдельности или смешанными вместе, например в виде сухого лиофилизованного порошка или безводного концентрата в герметически закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества действующего вещества. 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.

[317] 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.

[318] 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.

[319] В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме твердого изделия. Например, в некоторых вариантах осуществления офтальмологическая композиция представляет собой твердое изделие, которое может быть введено в подходящее место в глазу, например, между глазом и веком или в конъюнктивальный мешок, где оно высвобождает активный агент, как описано, например, в патенте США № 3,863,633; патенте США № 3,867,519; патенте США № 3,868,445; патенте США № 3,960,150; патенте США № 3,963,025; патенте США № 4,186,184; патенте США № 4,303,637; патенте США № 5,443,505 и патенте США № 5,869,079. 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.

[320] 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.

[321] В некоторых вариантах осуществления соединение или фармацевтическая композиция, содержащая описанные в данном документе соединения или фармацевтически приемлемые соли, являются нео-субстратами PINK1. 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).

[322] 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

[323] 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.

[324] Соединения по настоящему раскрытию можно, например, получить несколькими способами, описанными ниже. Специалист в данной области понимает, как правильно использовать защитные группы [см.: Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*] и как получать известные соединения, которые можно найти в литературе, с использованием стандартных способов органического синтеза. Время от

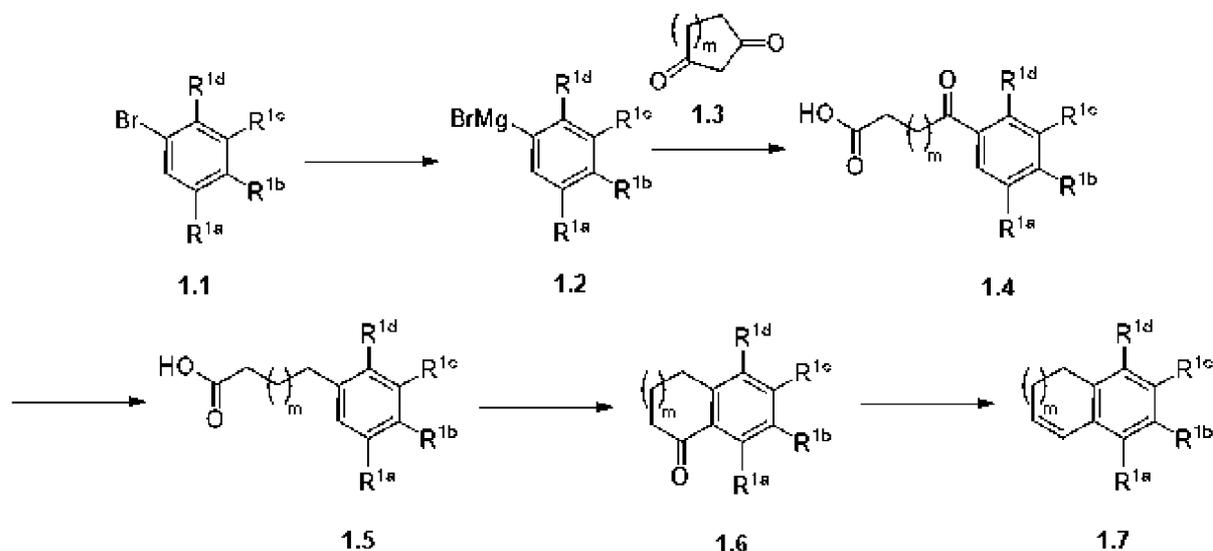
времени может возникнуть необходимость изменить порядок рекомендуемых стадий синтеза, однако это будет очевидно для суждения химика, квалифицированного в области органического синтеза. Следующие примеры приведены для более полного понимания изобретения, но при этом являются исключительно иллюстративными и не должны восприниматься как ограничивающие.

[325] 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. Путь I

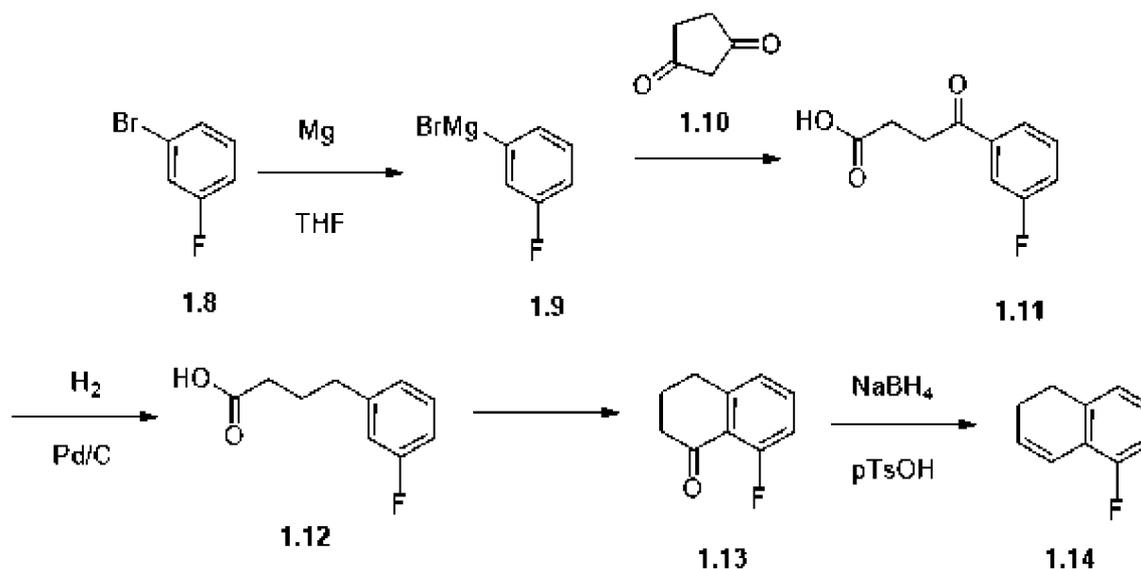
[326] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть получены, как показано ниже.

Схема 1A.



[327] Соединения представлены в генерической форме с заместителями, указанными в описании соединений в другом месте данного документа. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 1B.

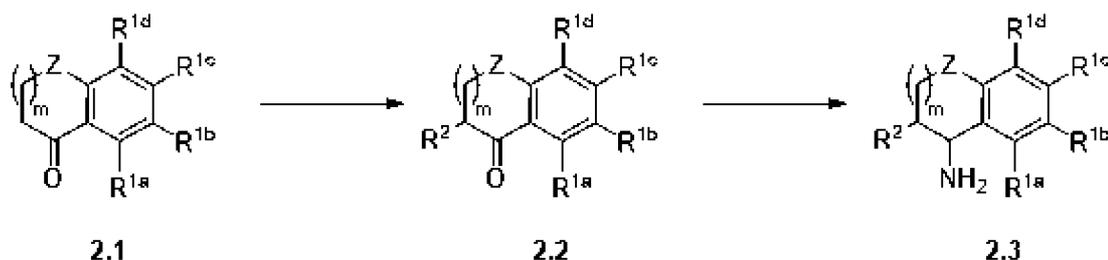


[328] В некоторых вариантах осуществления соединения типа **1.14** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 1В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **1.11** могут быть получены реакцией Гриньяра подходящего арилброма, *например*, **1.8**, как показано выше. Подходящие арилбромиды являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалисту в данной области техники. Реакцию Гриньяра проводят в присутствии соответствующего источника металла, *например*, металлического магния, в соответствующем растворителе, *например*, тетрагидрофуране (THF), с последующей реакцией с соответствующим карбонильным аналогом, *например*, **1.10**, как показано выше. Подходящие карбонильные аналоги являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалисту в данной области техники. Соединения типа **1.12** можно получить с помощью восстановления подходящего кетона, *например*, **1.11**, как показано выше. Восстановление проводят в присутствии подходящего восстановителя, *например*, газообразного водорода, и подходящего катализатора, *например*, палладия на углеродном носителе. Соединения типа **1.13** могут быть получены циклизацией соответствующего арильного аналога карбоновой кислоты, *например*, **1.12**, как показано выше. Циклизацию проводят в присутствии сильной кислоты (такой как трифторсульфоновая кислота) и нагрева. Соединения типа **1.14** можно получить с помощью восстановления подходящего кетона, *например*, **1.13**, как показано выше. Восстановление проводят в присутствии подходящего активатора, *например*, пара-толуолсульфоновой кислоты, и подходящего восстановителя, *например*, боргидрида натрия. 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**, **1.4**, **1.5** и **1.6**), могут быть замещены в реакции с получением соединений, подобных формуле **1.7**.

2. Путь II

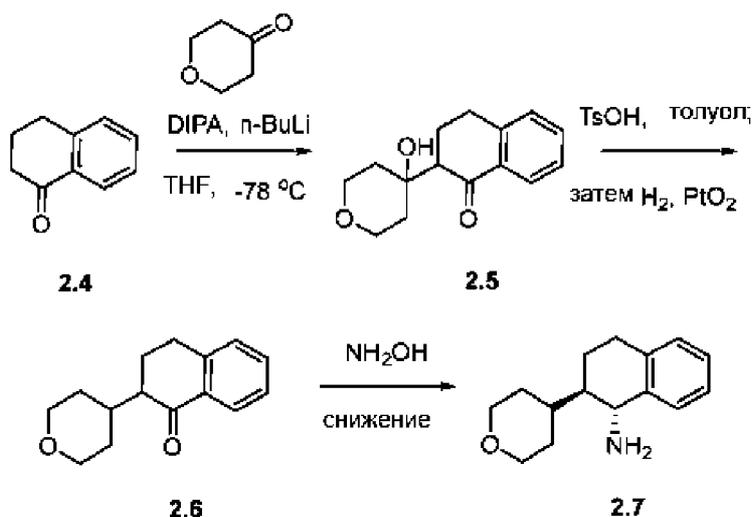
[329] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть получены, как показано ниже.

Схема 2А.



[330] Соединения представлены в генерической форме с заместителями, указанными в описании соединений в другом месте данного документа. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 2В.



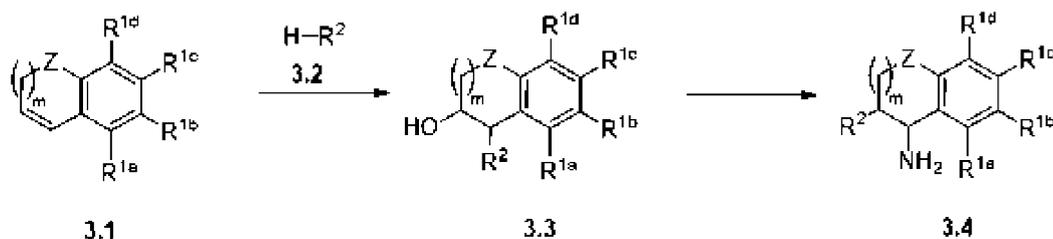
[331] В некоторых вариантах осуществления соединения типа **2.7** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 2В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **2.5** могут быть получены путем осуществления взаимодействия подходящего арилкетона, *например*, **1.8**, как показано ниже, и подходящего кетона, *например*, тетрагидро-4Н-пиран-4-она, как показано ниже. Подходящие арилкетоны и подходящие кетоны являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалисту в данной области техники. Реакцию проводят в присутствии подходящего амина, *например*, диизопропиламина (DIPA), и подходящего основания, *например*, н-бутиллития, в подходящем растворителе, *например*, THF, при подходящей температуре, *например*, -78°C . Соединения типа **2.6** могут быть получены восстановлением подходящего спирта, *например*, **2.5**, как показано выше. Восстановление проводят в присутствии подходящего активатора, *например*, толуолсульфоновой кислоты, в подходящем растворителе, *например*, толуоле, с последующим взаимодействием с подходящим восстановителем, *например*, газообразным водородом, и подходящим катализатором, *например*, оксидом платины. Соединения типа **2.7** могут быть получены восстановительным аминированием подходящего кетона, *например*, **2.6**, как показано выше. Восстановительное аминирование проводят в присутствии подходящего агента,

например, гидроксилamina. Как понятно специалисту в данной области техники, вышеприведенная реакция является примером обобщенного подхода, при этом соединения, аналогичные по структуре конкретным вышеприведенным реагентам (соединения, аналогичные соединениям типа **2.1** и **2.2**), могут быть замещены в реакции с получением соединений, подобных формуле **2.3**.

3. Способ III

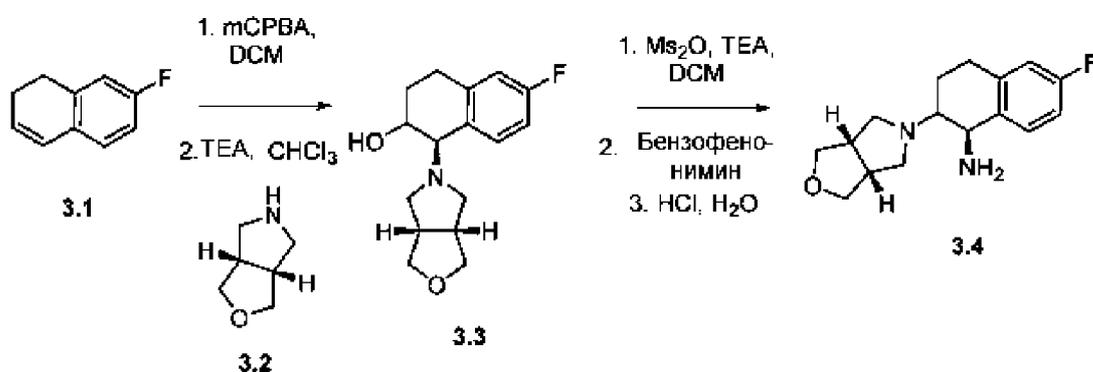
[332] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть получены, как показано ниже.

Схема 3А.



[333] Соединения представлены в генерической форме с заместителями, указанными в описании соединений в другом месте данного документа. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 3В.



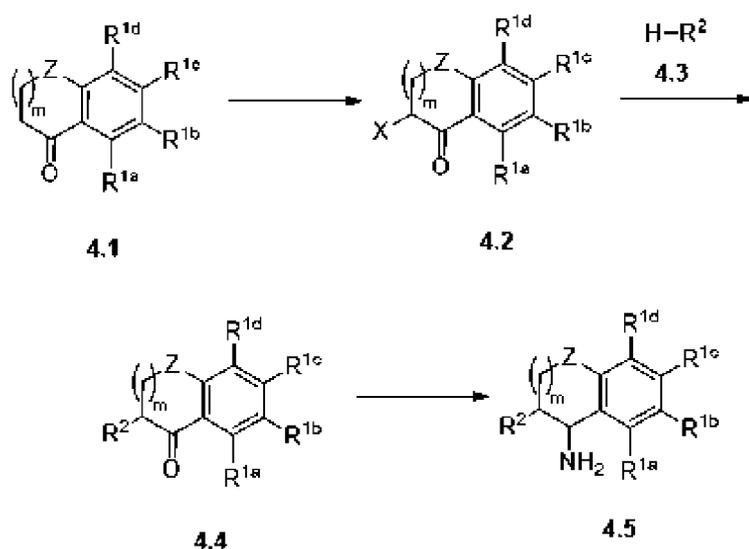
[334] В некоторых вариантах осуществления соединения типа **3.4** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 3В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **3.3** могут быть получены эпексидированием подходящего алкена, например, **3.1**, как показано ниже. Эпексидирование проводят в присутствии подходящего окислителя, например, мета-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA), в подходящем растворителе, например, дихлорметане (DCM), с последующим раскрытием кольца в присутствии подходящего амина, например, **3.2**, как показано выше. Подходящие амины являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалистам в данной области техники. Раскрытие кольца проводят в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина (TEA), в подходящем растворителе, например, хлороформе (CHCl₃). Соединения типа **3.4** можно получить с помощью перегруппировки подходящего спирта, например, **3.3**, как показано выше.

Перегруппировку проводят в присутствии подходящего активирующего агента, *например*, метансульфонового ангидрида, подходящего основания, *например*, TEA, в подходящем растворителе, *например*, DCM, с последующим взаимодействием с подходящим имином, *например*, бензофенониимом. Как понятно специалисту в данной области техники, вышеприведенная реакция является примером обобщенного подхода, при этом соединения, аналогичные по структуре конкретным вышеприведенным реагентам (соединения, аналогичные соединениям типа **3.1**, **3.2** и **3.3**), могут быть замещены в реакции с получением соединений, подобных формуле **3.4**.

4. Способ IV

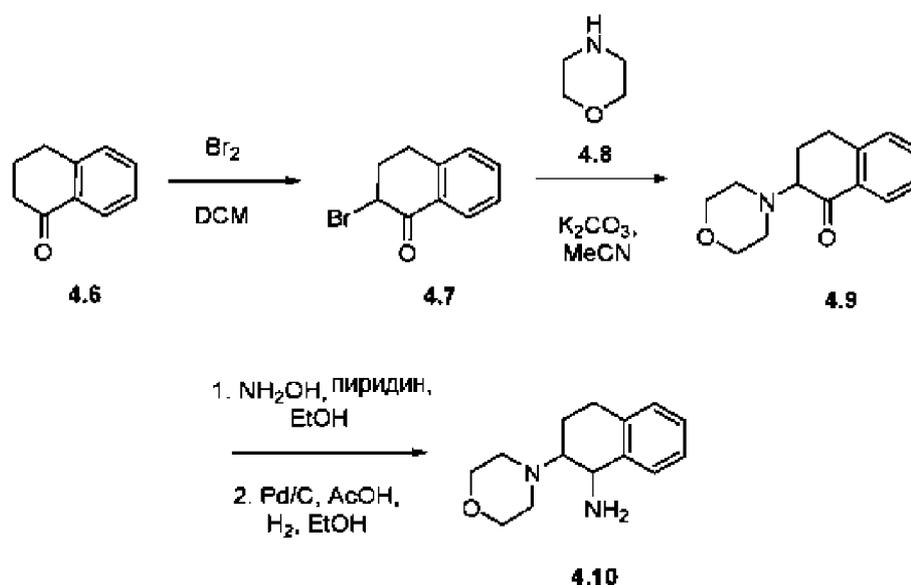
[335] В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть получены, как показано ниже.

Схема 4А.



[336] Соединения представлены в генерической форме с заместителями, указанными в описании соединений в другом месте данного документа. Более конкретный пример приведен ниже.

Схема 4В.

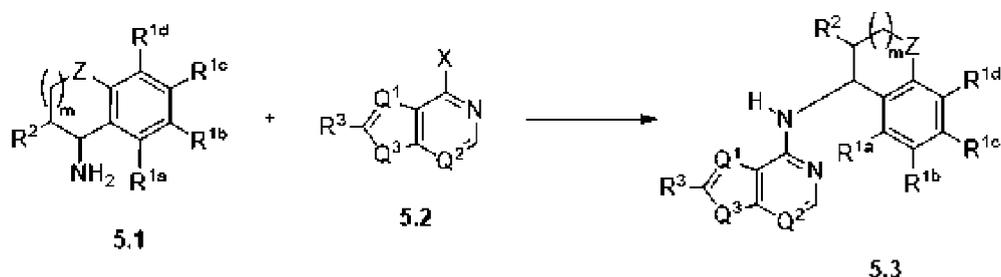


[337] В некоторых вариантах осуществления соединения типа **4.10** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 4В** реакции выше. Таким образом, соединения типа **4.7** могут быть получены галогенированием подходящего кетона, *например*, **4.6**, как показано выше. Подходящие кетоны являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалисту в данной области техники. Галогенирование проводят в присутствии подходящего источника галогенида, *например*, брома, в подходящем растворителе, *например*, DCM. Соединения типа **4.9** можно получить с помощью вытеснения подходящего галогенида, *например*, **4.7**, как показано выше. Реакцию вытеснения проводят в присутствии подходящего нуклеофильного агента, *например*, **4.8**, как показано выше, и подходящего основания, *например*, карбоната калия, в подходящем растворителе, *например*, ацетонитриле. Подходящие нуклеофильные агенты являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалисту в данной области техники. Соединения типа **4.10** могут быть получены восстановительным аминированием подходящего кетона, *например*, **4.9**, как показано выше. Восстановительное аминирование проводят в присутствии подходящего амина, *например*, гидроксилamina, и подходящего основания, *например*, пиридина, в подходящем растворителе, *например*, этаноле, с последующим взаимодействием с подходящим восстановителем, *например*, газообразным водородом, подходящим катализатором, *например*, палладием на углеродном носителе, и подходящей кислотой, *например*, уксусной кислотой, в подходящем растворителе, *например*, этаноле. Как понятно специалисту в данной области техники, вышеприведенная реакция является примером обобщенного подхода, при этом соединения, аналогичные по структуре конкретным вышеприведенным реагентам (соединения, аналогичные соединениям типа **4.1**, **4.2**, **4.3** и **4.4**), могут быть замещены в реакции с получением соединений, подобных формуле **4.5**.

5. Путь V

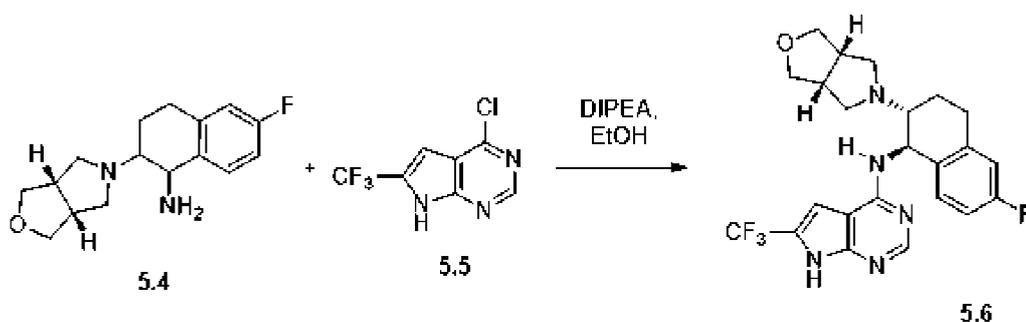
[338] В некоторых вариантах осуществления адениновые аналоги могут быть получены, как показано ниже.

Схема 5А.



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

Схема 5В.



[340] В некоторых вариантах осуществления соединения типа **5.3** и подобные соединения могут быть получены в соответствии со **схемой 5B** реакции выше. Таким образом, соединения типа **5.3** могут быть получены арилированием подходящего амина, *например*, **5.1**, как показано выше. Арилирование проводят в присутствии подходящего галогенида, *например*, **5.2**, как показано выше, и подходящего основания, *например*, диизопропилэтиламина (DIPEA), в подходящем растворителе, *например*, этаноле (EtOH). Подходящие галогениды являются коммерчески доступными или же их получают способами, известными специалистам в данной области техники. Как понятно специалисту в данной области техники, вышеприведенная реакция является примером обобщенного подхода, при этом соединения, аналогичные по структуре конкретным вышеприведенным реагентам (соединения, аналогичные соединениям типа **5.1** и **5.2**), могут быть замещены в реакции с получением адениновых аналогов, подобных формуле **5.3**.

[341] 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

[342] 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. Этот термин не указывает на конкретный возраст или пол. Таким образом, подразумевается включение взрослых и новорожденных субъектов, а также зародышей, 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.

[343] Соединения или композиции можно вводить субъекту любым способом. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются этим, пероральное введение, трансдермальное введение, введение путем ингаляции, назальное введение, местное введение, интравагинальное введение, офтальмологическое введение, внутриушное введение, интрацеребральное введение,

ректальное введение, подъязычное введение, буккальное введение и парентеральное введение, включая введение посредством инъекции, 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.

[344] 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 корректироваться лечащим врачом в случае наличия каких-либо противопоказаний. Дозировка может варьироваться и вводиться в виде введения одной или более доз в течение одних или нескольких суток.

1. Способы лечения

[345] 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.

[346] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения или предотвращения нейродегенеративного заболевания (*например*, болезни Паркинсона, 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 приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления лечение нейродегенеративного заболевания включает облегчение симптомов путем стимуляции PINK1 или мутировавшей PINK1.

[347] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или предотвращения митохондриального заболевания 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 приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления лечение митохондриального заболевания включает облегчение симптомов путем стимуляции PINK1 или мутировавшей PINK1.

[348] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или предотвращения фиброза 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 приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброза включает облегчение симптомов путем стимуляции PINK1 или мутировавшей PINK1.

[349] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или предотвращения кардиомиопатии 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 приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления лечение кардиомиопатии включает облегчение симптомов путем стимуляции PINK1 или мутировавшей PINK1.

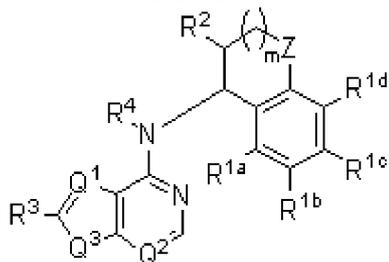
[350] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения одного или нескольких из следующих митохондриальных заболеваний у субъекта: LHON, MELAS и болезнь Шарко-Мари-Тута. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту одного или нескольких соединений, описанных в 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 фармацевтически 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.

Лечение нарушений, связанных с активностью PINK1

[351] 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.

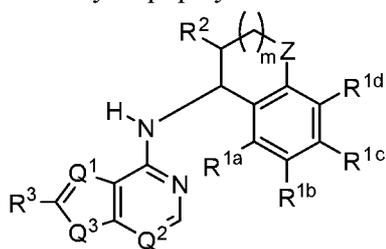
[352] В разных вариантах осуществления раскрыты способы лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из $-OH$, $-NH_2$, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ и $-N(C1-C4 \text{ алкил})(C1-C4 \text{ алкил})$; где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или его фармацевтически приемлемой соли, где расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство, митохондриальное расстройство, фиброз или кардиомиопатию.

[353] 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 m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCu^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCu^1$ и Cu^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cu^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил, или его фармацевтически приемлемой соли, где расстройство представляет собой нейродегенеративное расстройство, митохондриальное расстройство, фиброз или кардиомиопатию.

[354] 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, 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.

[355] 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 (СМТ, включая различные подтипы, такие как тип СМТ 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.

[356] 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 фиброэластоза, некомпактного миокарда или систолической дисфункции с минимальным расширением.

[357] В определенных 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 определенных 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.

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

осуществления заболевание представляет собой кардиомиопатию.

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

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

[361] В дополнительных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В еще дополнительных вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

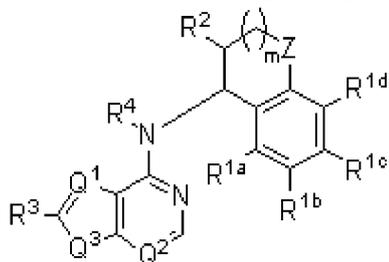
[362] В других вариантах осуществления способ дополнительно включает этап идентификации субъекта, нуждающегося в лечении расстройства, связанного с активностью киназы PINK1.

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

2. Способы модуляции активности киназы PINK1 у млекопитающих

[00268] 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.

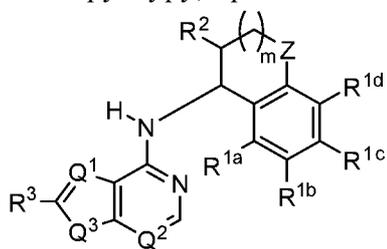
[364] Таким образом, в разных вариантах осуществления раскрыты способы модулирования активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6

циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCu^1$, $-O(CH_2)_nCu^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCu^1$, $-CH(OH)Cu^1$ и Cu^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cu^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из $-OH$, $-NH_2$, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ и $-N(C1-C4 \text{ алкил})(C1-C4 \text{ алкил})$; где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или его фармацевтически приемлемой соли.

[365] 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 m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCu^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCu^1$ и Cu^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cu^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6

циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксипалкил, или его фармацевтически приемлемой соли.

[366] 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 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.

[367] Описанные в данном документе соединения являются нео-субстратами PINK1. 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. Такую 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.

[368] 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 R₅₀ на от около 9% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления соединения снижали R₅₀ 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%.

[369] Плазмиды, экспрессирующие PINK1, могут быть трансфицированы в выделенную клетку и экспрессированы в выделенной клетке, экспрессированы в мембране, полученной из клетки, экспрессированы в ткани или в животном. Например, клетки нейронов, клетки иммунной системы, трансформированные клетки или мембраны могут быть использованы для исследования 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.

[370] 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:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFTGKPGRAYGLGRPGPAAGCVRGERPGWAAGP
GAEP RR VGLGLPNRLRFFRQSVAGLAARLQRQFVVRAWGCAGPCGRAVFLAFGLGLGL

IEEKQAESRRAVSACQEIQAIIFTQKSKPGPDPLDTRRLQGFRLEEYLIGQSIGKGCSSAAVY
 EATMPTLPQNLEVTKSTGLLPGRPGTSAPGEGQERAPGAPAFPLAIKMMWNISAGSSS
 EAILNTMSQELVPASRVALAGEYGAVTYRKSQRGPKQLAPHPNIIRVLAFTSSVPLLP
 ALVDYDPVLP SRLHPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLCVNTSPRLAAMMLLQLE
 GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVELDPDGPWLVIADFGCCLADESIGLQLPFSSWYVDR
 GGNGCLMAPEVSTARPGPRAVIDYSKADAWAVGAIAYEIFGLVNPFGYGGKAHLESRS
 YQEAQLPALPESVPPDVRQLVRALLQREASKRPSARVAANVLHLSLWGEHILALKNLKL
 DKMVGWLLQQAATLLANRLTEKCCVETKMKMLFLANLECETLCQAALLLCSWRAAL
 (SEQ ID NO:1).

[371] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны ферментативно восстанавливать мышинный PINK1 (номер доступа XM_924521, который полностью включен посредством ссылки), имеющий следующую аминокислотную последовательность:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFAPKPGPLFGWGKPGPAAAWGRGERPGQVVSP
 GAQPRPVGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFMVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLI
 EEKQAEGRRAASACQEIQAIIFTQKTKRVSDPLDTRCWQGFRLDYLIGQAIGKGCNAAV
 YEATMPTLPQHLEKAKHLGLIGKGPDVVLKGADGEQAPGTPTFPFAIKMMWNISAGSSS
 EAILSKMSQELVPASRVALAGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRVFRAFTSSVPLLP
 ALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATMMTLQLE
 GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADQHVGLRLPFNSSSVER
 GGNGSLMAPEVSTAHSGPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFYGGQSAHLESRSY
 QEAQLPEMPESVPPPEARLVRSLQREASKRPSARLAANVLHLSLWGEHLLALKNLKLD
 KMIAWLLQQAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEALCQAALLLSSWRAAP
 (SEQ ID NO:2).

[372] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению способны ферментативно восстанавливать крысиный PINK1 (номер доступа XM_216565, который полностью включен посредством ссылки), имеющий следующую аминокислотную последовательность:

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFAPKPGPVSGWGKPGPGAAWGRGERPGRVSSPG
 AQPRPLGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIE
 EKQAESRRAASACQEIQAIIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGFRLDYLIGQAIGKGCNAAVY
 EATMPTLPQHLEKAKHLGLLGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPFAIKMMWNISAGSSS
 EAILSKMSQELVPASRMALDGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRVFRAFTSSVPLLP
 ALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATMMTLQLE
 GVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADERVGLQLPFNSSSVER
 GGNGSLMAPEVSTAHSGPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFYGGQSAHLESRSY
 QEAQLPEMPKSVPPETRQLVRSLQREANKRPSARIAANVLHLSLWGEHLLALKNLKLD
 KMIAWLLQQAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEALCQAALLLSSWRAAP
 (SEQ ID NO:3).

[373] В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет

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

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

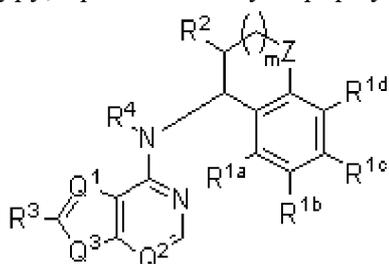
[375] В дополнительных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В еще дополнительных вариантах осуществления субъектом является человеком.

[376] 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.

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

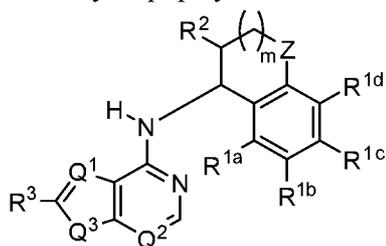
[377] В некоторых вариантах осуществления раскрыты способы модуляции активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает стадию введения в контакт по меньшей мере одной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[378] 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 m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, -(C1-C4)-O-(C1-C4 алкил), -C(O)(C1-C4 алкил), -S(O)R¹⁴, C1-C4 алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из -OH, -NH₂, -O(C1-C4 алкил), -NH(C1-C4 алкил) и -N(C1-C4 алкил)(C1-C4 алкил); где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или его фармацевтически приемлемой соли.

[379] 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 m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R² выбран из -O(CH₂)_nCy¹, -NR¹³(CH₂)_nCy¹ и Cy¹; где n, если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R¹³, если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy¹ представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R³ представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксипалкил, или его фармацевтически приемлемой соли.

[380] 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.

[381] В дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой ингибирование. В еще дополнительных вариантах осуществления модулирование представляет собой снижение.

[382] В дополнительных вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют путем введения млекопитающему.

[383] В дополнительных вариантах осуществления стадию приведения в контакт проводят *in vitro*.

4. Применение соединений

[384] 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.

[385] 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.

[386] 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.

[387] 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.

[388] 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.

[389] В различных вариантах осуществления применение относится к лечению расстройства, связанного с активностью киназы PINK1 у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления 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.

[390] В дополнительных вариантах осуществления использование относится к производству лекарственного средства для лечения расстройства, связанного с активностью киназы PINK1 у млекопитающего.

[391] Понятно, что описанные варианты применения можно применять в сочетании с описанными 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.

5. Производство лекарственного препарата

[392] 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.

[393] Что касается этих применений, способ по настоящему изобретению включает введение животному, 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.

[394] Общее количество соединения по настоящему изобретению, вводимое при типичном лечении, предпочтительно составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела для мышей и от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг массы тела и более предпочтительно от 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг массы тела для людей в качестве суточной 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.

[395] 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.

[396] 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, статин, 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.

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

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

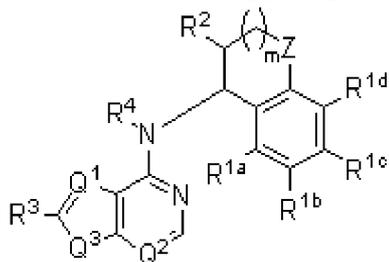
[399] Частота введения обычно такова, что интервал дозирования, например, период времени между одной дозой и следующей, в часы бодрствования составляет от около 2 до около 12 часов, от около 3 до около 8 часов или от около 4 до около 6 часов. Специалистам в данной области техники будет понятно, что подходящий 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 по меньшей мере 100% интервала дозирования. Если это недостижимо, желательно, чтобы концентрация оставалась выше 5% от EC_{50} , выше 10% от EC_{50} , выше

25% от EC₅₀ или выше 50% от EC₅₀ в течение периода дозирования.

[400] 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.

6. Наборы

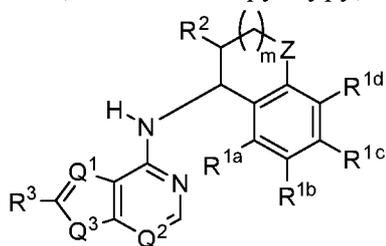
[401] В некоторых вариантах осуществления раскрыты наборы, содержащие соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино; где R^{14} , если присутствует, выбран из $-OH$, $-NH_2$, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ и $-N(C1-C4 \text{ алкил})(C1-C4 \text{ алкил})$; где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил; и где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более из: (a) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии; (b) инструкций для введения соединения в комбинации с лечением нейродегенеративного

заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии; и (с) инструкций для лечения нейродегенеративного заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии.

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



где m равно 0 или 1; где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH; где Q^3 представляет собой CH_2 или NH; где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O; где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, -OH и C1-C4 алкилокси, или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат =O; где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или -(C1-C4 алкил)(C3-C6 циклоалкил); где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, 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; где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCu^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCu^1$ и Cu^1 ; где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2; где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила; где Cu^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксиалкил, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более из: (а) по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии; (б) инструкций для введения соединения в комбинации с лечением нейродегенеративного заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии; и (с) инструкций для лечения нейродегенеративного заболевания, митохондриального заболевания, фиброза и/или кардиомиопатии.

[403] 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 MAO-B, ингибитор катехол-O-метилтрансферазы, антихолинергическое

средство, спинразу, тетрабеназин, антипсихотическое средство, леветирацетам, клоназепам, антипсихотическое средство, средство, стабилизирующее настроение, и амантадин.

[404] 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 (В1) и рибофлавин (В2)), альфа-липоевая кислота, L-карнитин, (Carnitor), креатин и L-аргинин.

[405] 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, нинтеданиб, 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.

[406] 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.

[407] 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.

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

[409] 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.

[410] 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.

[411] Вышеприведенное описание иллюстрирует и описывает раскрытие. Кроме того, в раскрытии показаны и описаны только предпочтительные варианты осуществления изобретения, но, как указано выше, следует понимать, что оно может быть использовано в различных других комбинациях, модификациях и окружающих средах, и может быть изменено или модифицировано в пределах объема концепций изобретения, как выражено в данном документе, в соответствии с вышеизложенным пониманием и/или навыками или знаниями в соответствующей области техники. Варианты осуществления изобретения, описанные здесь выше, далее предназначены для объяснения лучших способов, известных заявителю, и для того, чтобы другие специалисты в данной области могли использовать раскрытие изобретения в таких или других вариантах осуществления и с различными модификациями, требуемыми для конкретных применений или способов использования. Соответственно, описание не предназначено для ограничения изобретения формой, раскрытой в данном документе. Также подразумевается, что прилагаемая формула изобретения включает альтернативные варианты осуществления.

[412] Все публикации и патентные заявки, процитированные в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки 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

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

1. Общий экспериментальный метод

[414] Обычно используемые исходные материалы получали из коммерческих источников или получали в других примерах, если не указано иное. Все температуры указаны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$) 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 SiO_2 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 H_2O (0,03% $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3/0,375\% \text{NH}_4\text{OH}$, высокий pH) или MeCN в H_2O (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 оснащен источником электрораспыления ионов (ESI) работающим в режиме положительных ионов, и был настроен на сканирование в диапазоне m/z 150-750 с временем сканирования 0,3 сек. 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 ДМСО-*d*₆ и 3,31 ppm для CD₃OD.

[415] 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;

Et₂O диэтиловый эфир

EtOAc этилацетат

EtOH этанол;

экв. или эквив. эквивалент

ч час(ов);

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;

2. Синтез адениновых аналогов

[416] Протоколы синтеза, используемые для получения иллюстративных соединений, раскрытых в данном документе, показаны на схемах 1-5 ниже.

Схема 1.

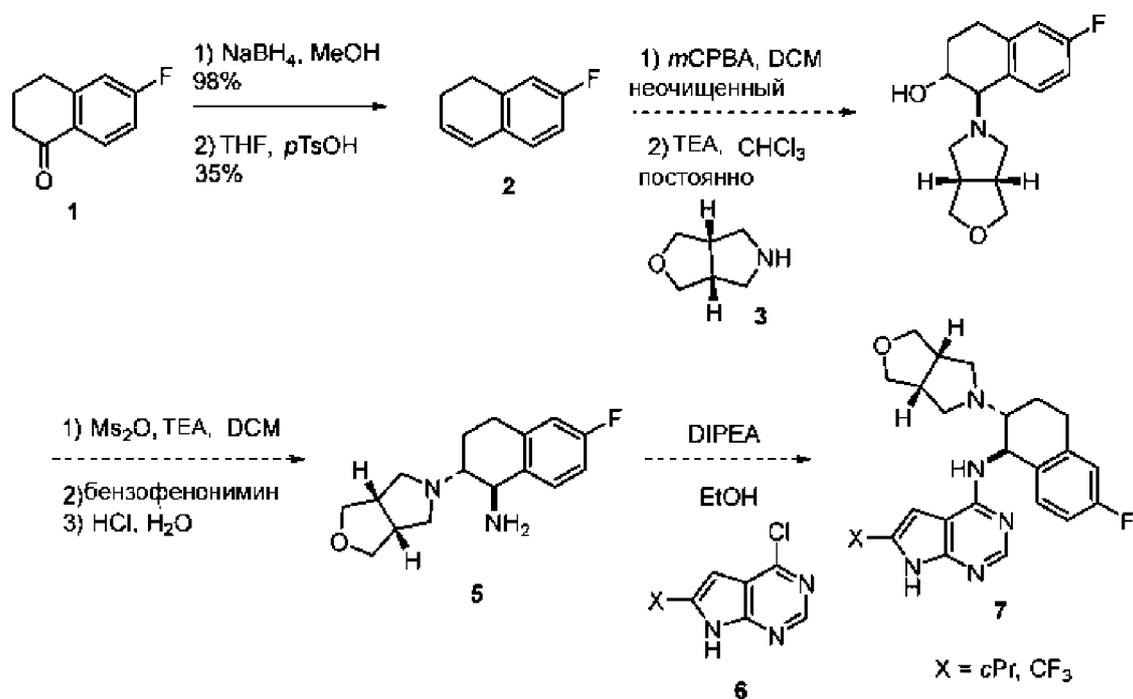


Схема 2.

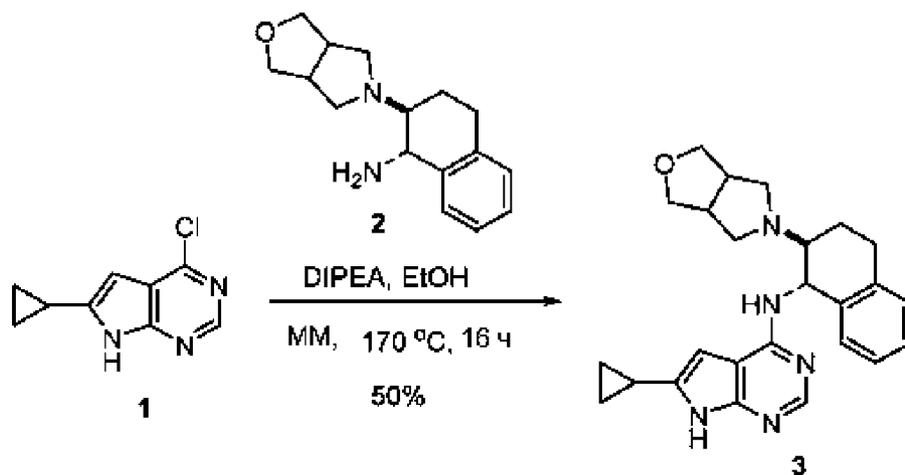


Схема 3.

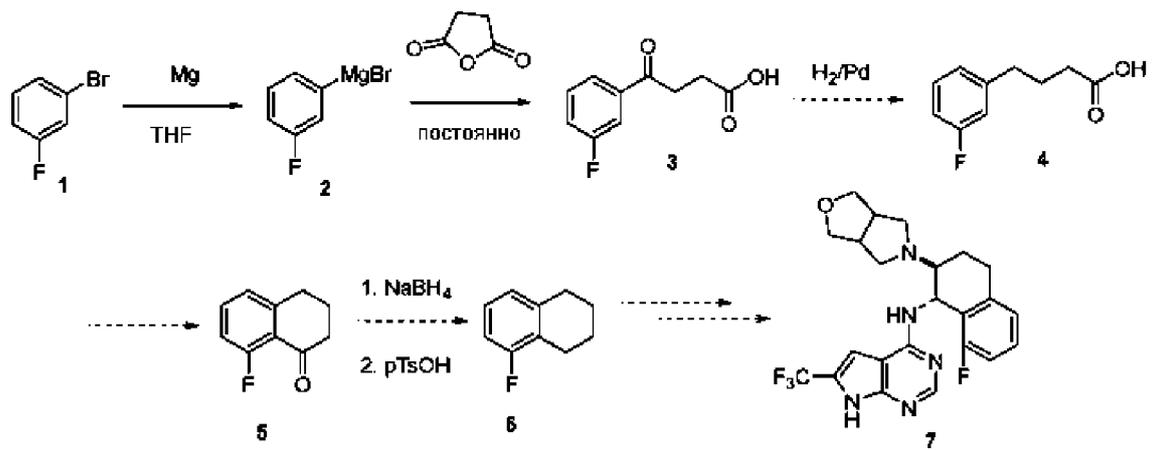


Схема 4.

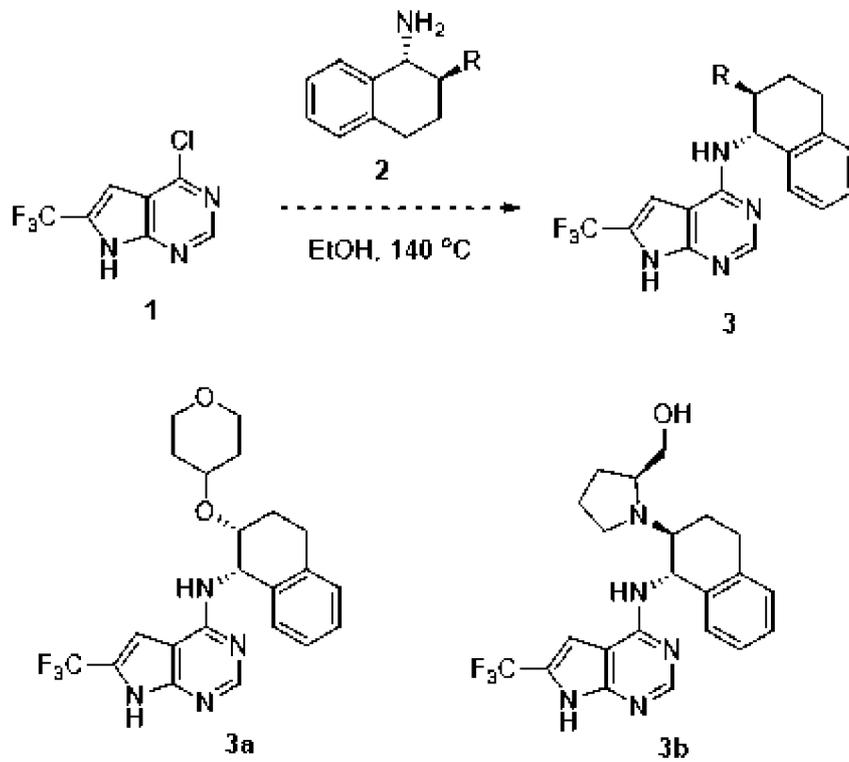
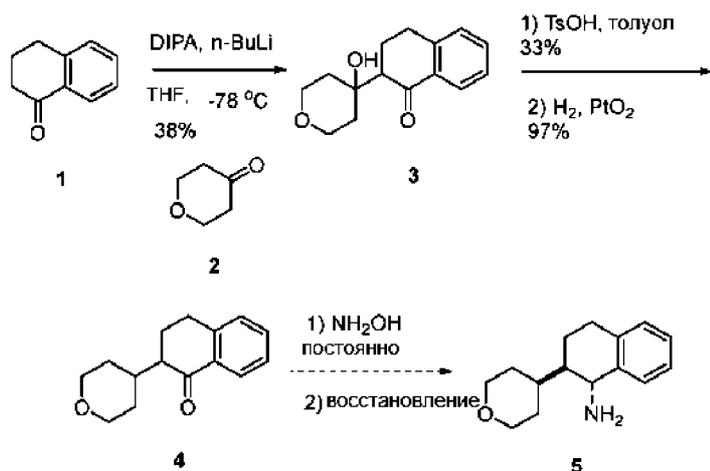


Схема 5.

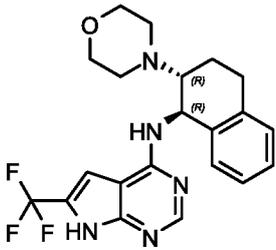
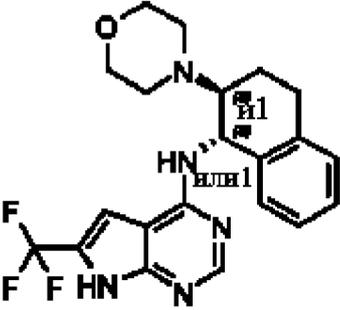
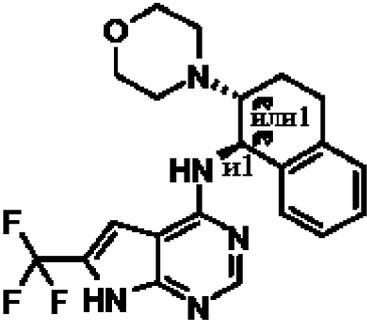
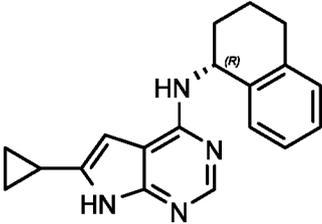
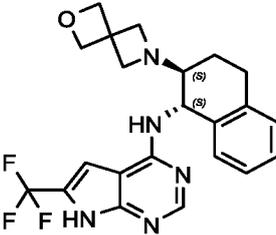
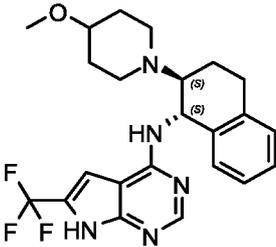


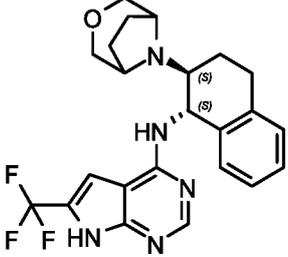
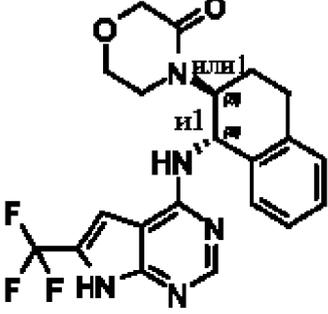
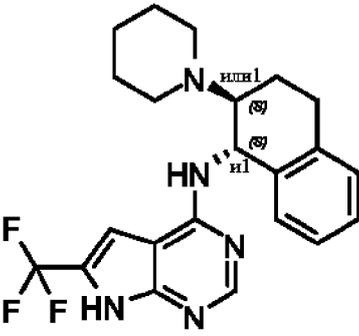
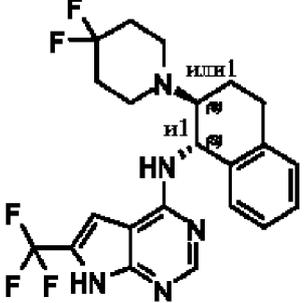
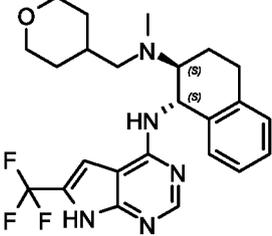
3. Оценка адениновых аналогов на активность киназы PINK1

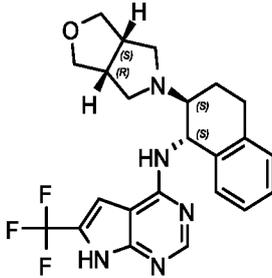
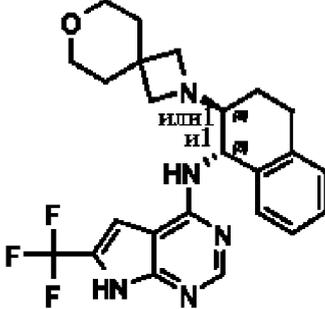
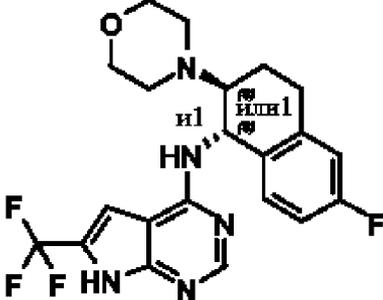
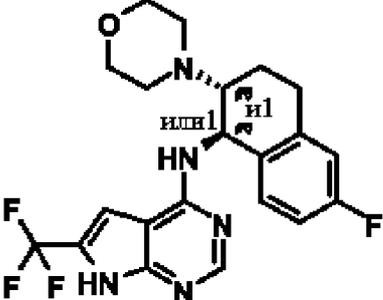
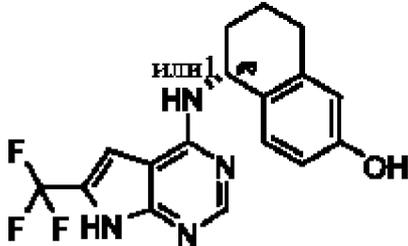
[00269] Перечень оцененных соединений и их соответствующая активность приведены в таблицах 1 и 2 ниже.

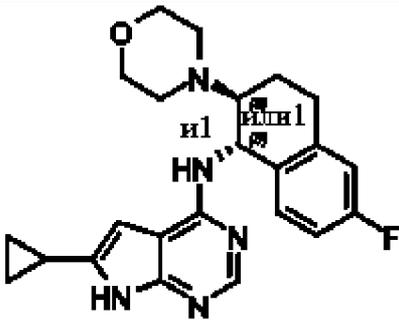
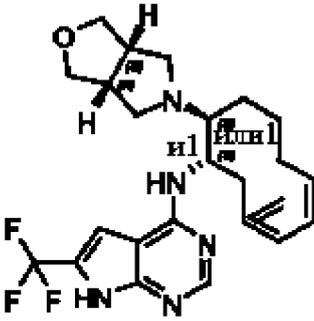
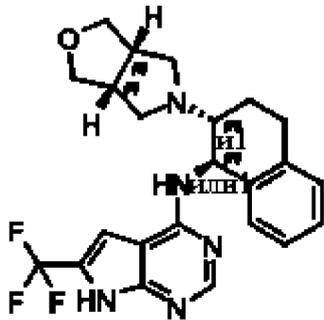
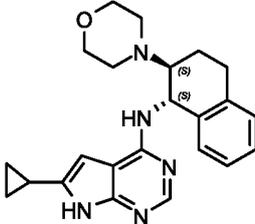
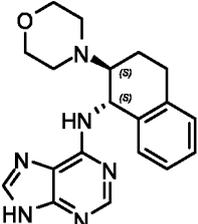
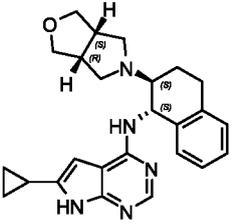
Таблица 1.*

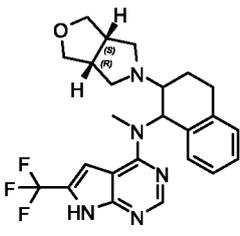
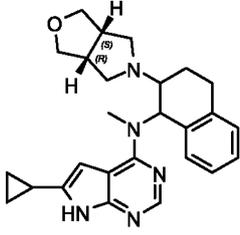
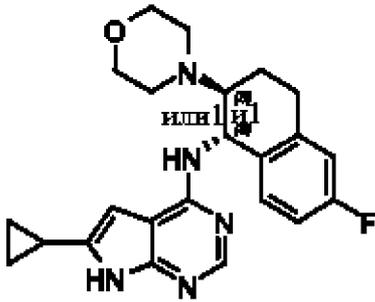
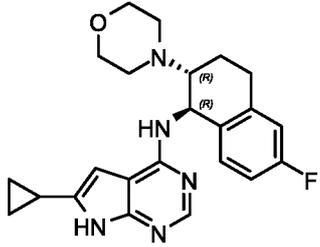
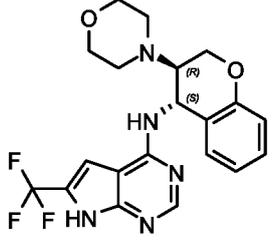
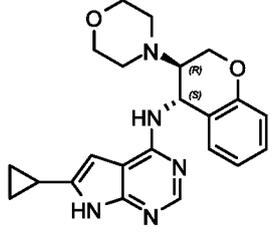
№	Структура
кинетин	
EP-0035985	
EP-0037820	

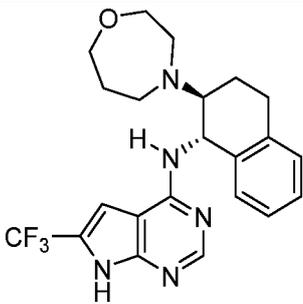
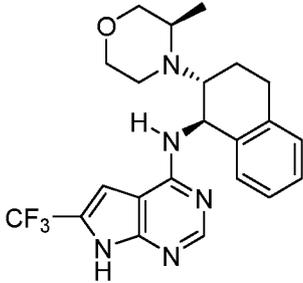
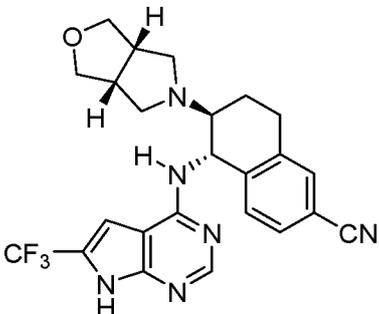
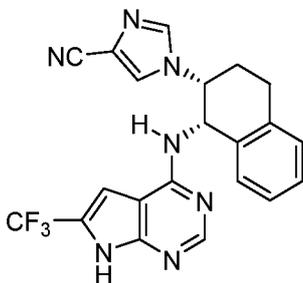
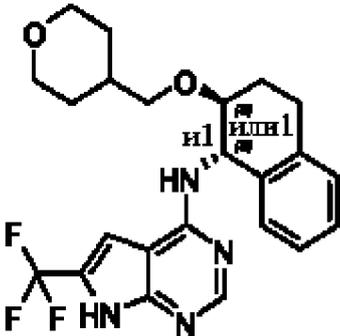
EP-0037821 (Рацемическая смесь)	
EP-0038098	
EP-0038099	
EP-0038205	
EP-0038249	
EP-0038282	

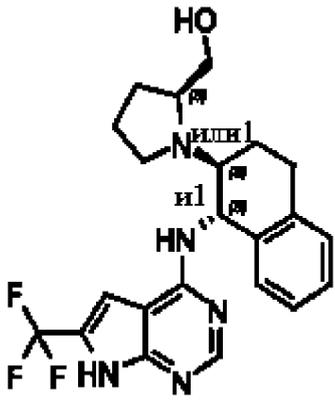
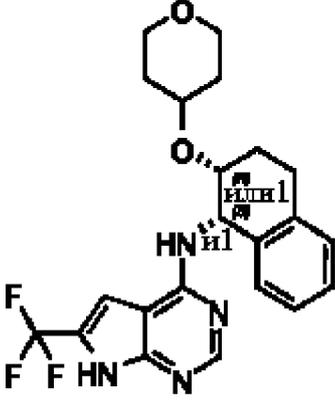
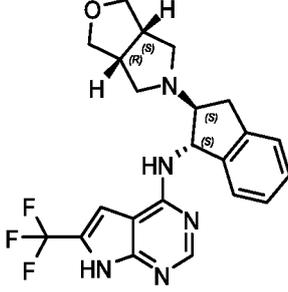
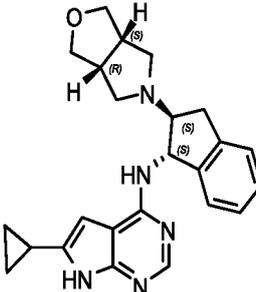
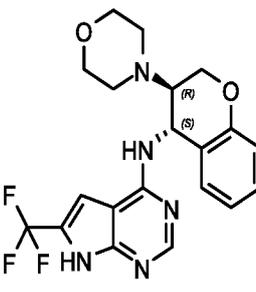
EP-0038283	 <p>Chemical structure of EP-0038283: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 2-position with a (1S,2S)-1-(2-oxaspiro[3.3]heptan-2-yl)ethylamino group.</p>
EP-0038378	 <p>Chemical structure of EP-0038378: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 2-position with a (1S,2S)-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1,4-dioxin-5-yl)ethylamino group.</p>
EP-0038392	 <p>Chemical structure of EP-0038392: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 2-position with a (1S,2S)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)ethylamino group.</p>
EP-0038393	 <p>Chemical structure of EP-0038393: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 2-position with a (1S,2S)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)ethyl-4,4-difluoropiperidin-1-ylamino group.</p>
EP-0038394	 <p>Chemical structure of EP-0038394: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 2-position with a (1S,2S)-1-(2-(2-methyl-2-oxo-1,3-dioxane-6-yl)ethyl)ethylamino group.</p>

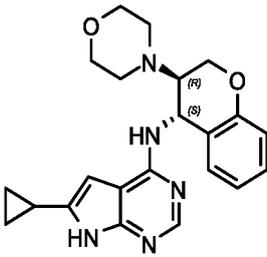
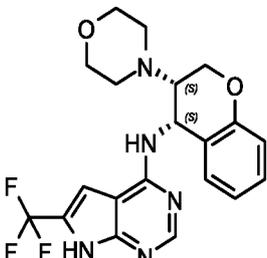
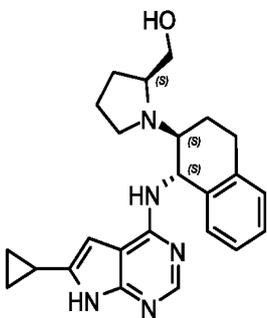
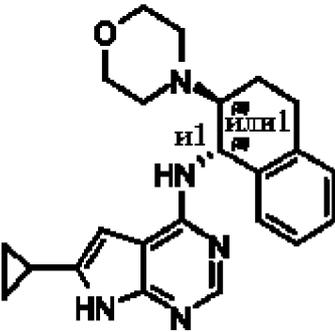
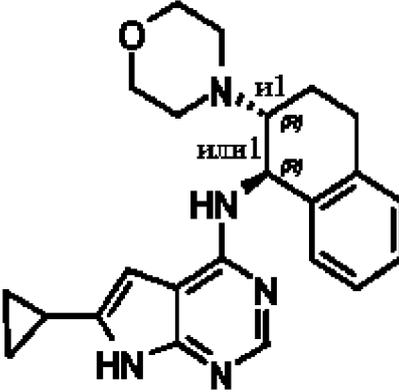
EP-0038461	 <p>Chemical structure of EP-0038461: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyridin-2-ylamino group at the 7-position. The benzopyridine ring system has stereochemical labels (S) at the 1, 2, 3, and 4 positions.</p>
EP-0038463	 <p>Chemical structure of EP-0038463: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyridin-2-ylamino group at the 7-position. The benzopyridine ring system has stereochemical labels (R) at the 1, 2, and 3 positions, and (S) at the 4 position.</p>
EP-0038503	 <p>Chemical structure of EP-0038503: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyridin-2-ylamino group at the 7-position. The benzopyridine ring system has stereochemical labels (R) at the 1, 2, and 3 positions, and (S) at the 4 position. The fluorine atom is at the para position of the benzene ring.</p>
EP-0038504	 <p>Chemical structure of EP-0038504: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyridin-2-ylamino group at the 7-position. The benzopyridine ring system has stereochemical labels (R) at the 1, 2, and 3 positions, and (S) at the 4 position. The fluorine atom is at the para position of the benzene ring.</p>
EP-0038508	 <p>Chemical structure of EP-0038508: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyridin-2-ylamino group at the 7-position. The benzopyridine ring system has stereochemical labels (R) at the 1, 2, and 3 positions, and (S) at the 4 position. The hydroxyl group is at the para position of the benzene ring.</p>

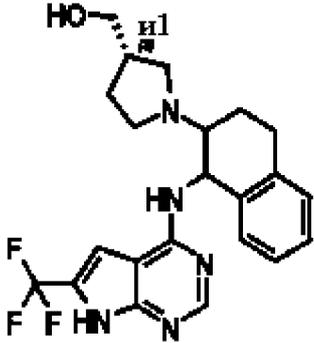
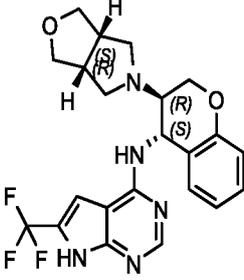
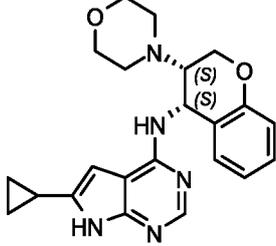
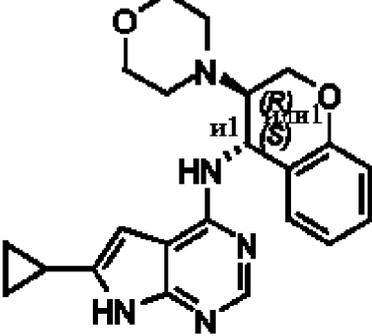
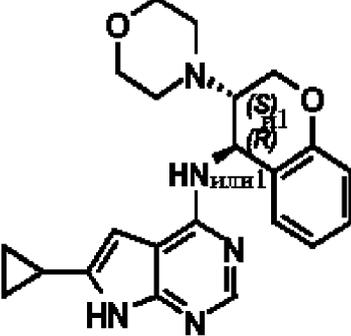
EP-0038521	 <p>Chemical structure of EP-0038521: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a cyclopropyl group at the 5-position, a 4-fluorophenyl group at the 7-position, and a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes, and a 'H1' label is present near the piperidine ring.</p>
EP-0038582	 <p>Chemical structure of EP-0038582: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position, a 4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 7-position, and a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes, and a 'H1' label is present near the piperidine ring.</p>
EP-0038583	 <p>Chemical structure of EP-0038583: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position, a 1-phenylethyl group at the 7-position, and a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes, and a 'H1' label is present near the piperidine ring.</p>
EP-0039677	 <p>Chemical structure of EP-0039677: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 1-phenylethyl group at the 7-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
EP-0039678	 <p>Chemical structure of EP-0039678: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a 1-phenylethyl group at the 7-position and a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
EP-0039713	 <p>Chemical structure of EP-0039713: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a cyclopropyl group at the 5-position, a 1-phenylethyl group at the 7-position, and a piperidine ring at the 2-position. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>

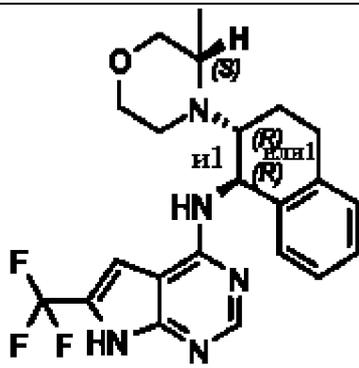
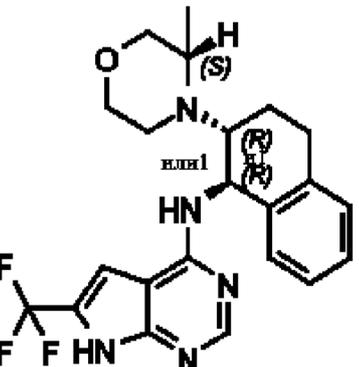
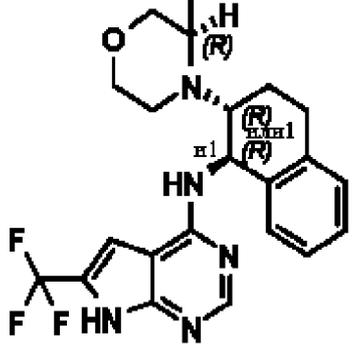
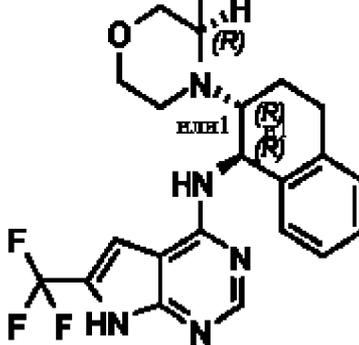
EP-0039742	 <p>Chemical structure of EP-0039742: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2,6-difluoropyrimidin-5-yl group.</p>
EP-0039743	 <p>Chemical structure of EP-0039743: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2-cyclopropylpyrimidin-5-yl group.</p>
EP-0039746	 <p>Chemical structure of EP-0039746: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2-cyclopropylpyrimidin-5-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0039747	 <p>Chemical structure of EP-0039747: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2-cyclopropylpyrimidin-5-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0040078	 <p>Chemical structure of EP-0040078: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2,6-difluoropyrimidin-5-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0040080	 <p>Chemical structure of EP-0040080: A complex molecule featuring a piperazine ring system. One nitrogen of the piperazine is substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The other nitrogen is substituted with a hydrogen atom and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring is further substituted with a methyl group and a 2-cyclopropylpyrimidin-5-yl group. The piperazine ring is also substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>

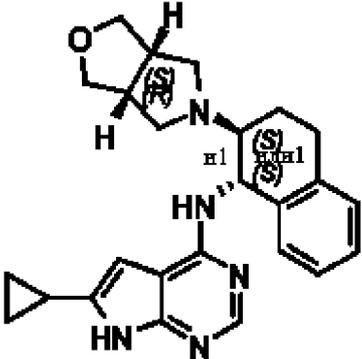
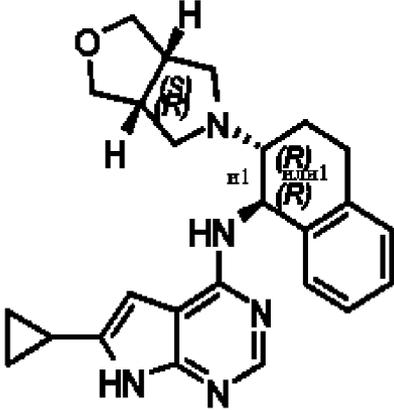
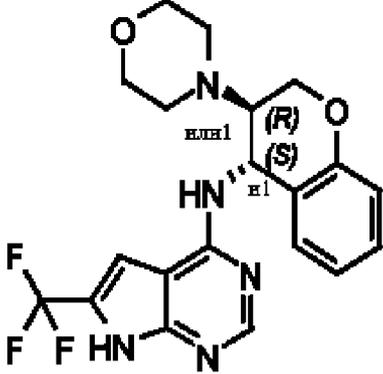
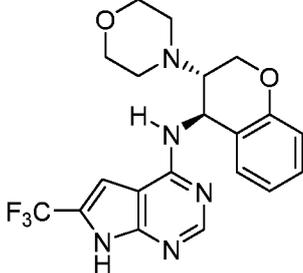
EP-0040139	
	
EP-0040120	
EP-0039748	
EP-0038523	

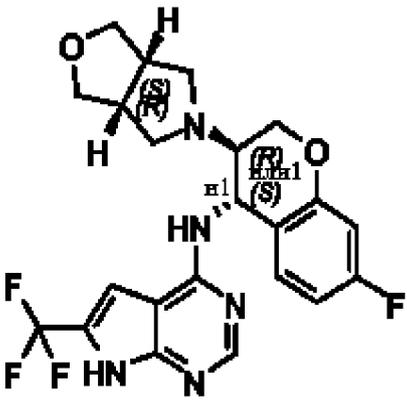
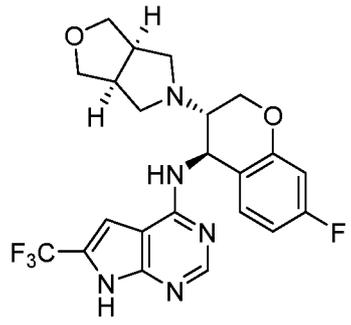
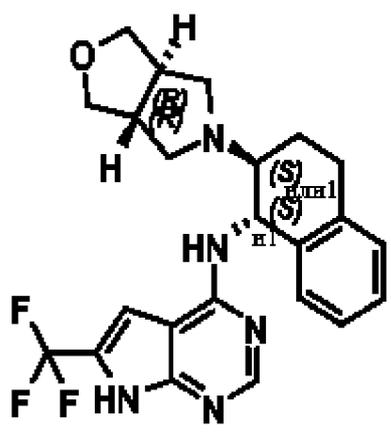
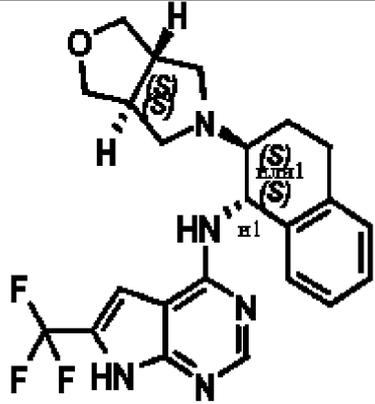
EP-0039732	 <p>Chemical structure of EP-0039732: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative with a difluoromethyl group at the 5-position and a 1-hydroxypropyl group at the 2-position. The 2-position is also substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system.</p>
EP-0039733	 <p>Chemical structure of EP-0039733: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative with a difluoromethyl group at the 5-position and a morpholin-4-yl group at the 2-position. The 2-position is also substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system.</p>
EP-0039754	 <p>Chemical structure of EP-0039754: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative with a difluoromethyl group at the 5-position and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system at the 2-position. The 2-position is also substituted with a 1,3-dioxolane ring system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040075	 <p>Chemical structure of EP-0040075: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative with a difluoromethyl group at the 5-position and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system at the 2-position. The 2-position is also substituted with a 1,3-dioxolane ring system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040078	 <p>Chemical structure of EP-0040078: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative with a difluoromethyl group at the 5-position and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system at the 2-position. The 2-position is also substituted with a morpholin-4-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>

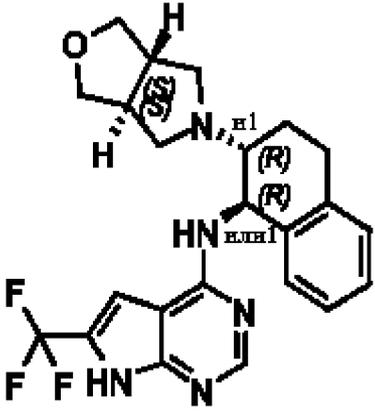
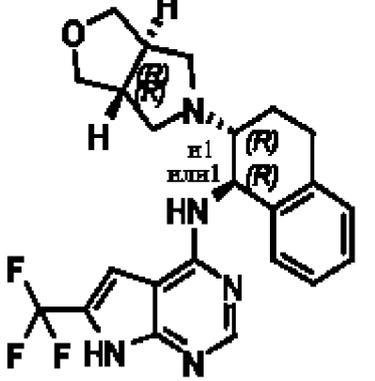
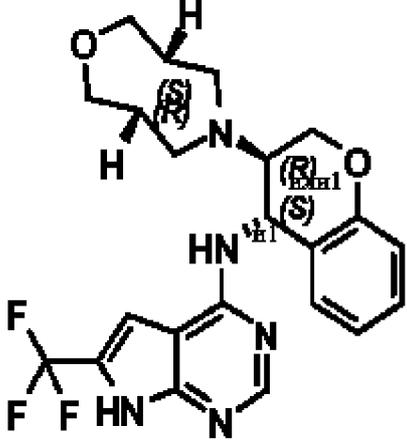
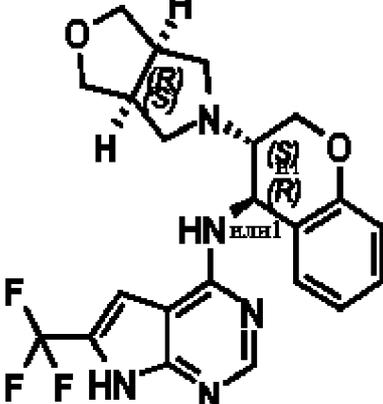
EP-0040080	 <p>Chemical structure of EP-0040080: A pyrimidopyridine core with a cyclopropyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is further substituted with a 2-phenoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040084	 <p>Chemical structure of EP-0040084: A pyrimidopyridine core with a difluoromethyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is further substituted with a 2-phenoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p>
EP-0040085	 <p>Chemical structure of EP-0040085: A pyrimidopyridine core with a cyclopropyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is further substituted with a 2-hydroxyethyl group and a 2-phenoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p>
EP-0040108	 <p>Chemical structure of EP-0040108: A pyrimidopyridine core with a cyclopropyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is further substituted with a 2-phenoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040109	 <p>Chemical structure of EP-0040109: A pyrimidopyridine core with a cyclopropyl group at the 5-position and a piperazine ring at the 2-position. The piperazine ring is further substituted with a 2-phenoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>

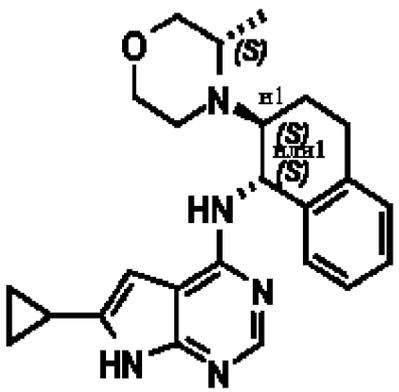
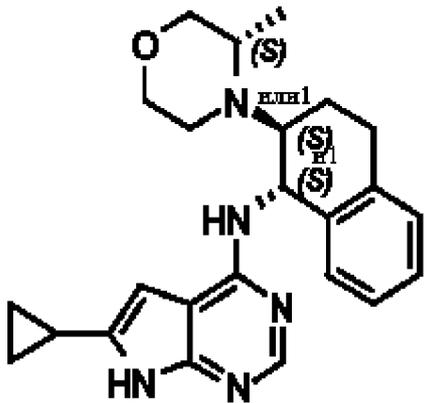
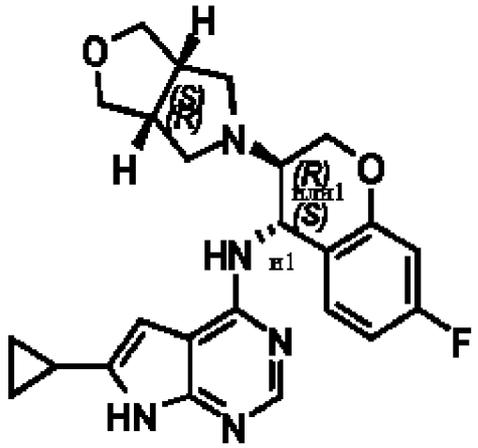
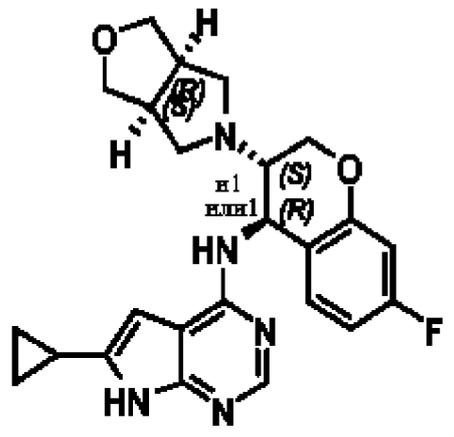
EP-0040121	 <p>Chemical structure of EP-0040121: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino ring system is substituted with two fluorine atoms at the 7 and 8 positions. The 5-position is linked via a double bond to the nitrogen of an imine group (-NH-). This imine nitrogen is further substituted with a piperidine ring, which has a hydroxyl group (-OH) attached to its 2-position. The piperidine ring is also connected to a benzene ring at the 4-position.</p>
EP-0040138	 <p>Chemical structure of EP-0040138: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino ring system is substituted with two fluorine atoms at the 7 and 8 positions. The 5-position is linked via a double bond to the nitrogen of an imine group (-NH-). This imine nitrogen is further substituted with a piperidine ring, which has a hydrogen atom (-H) attached to its 2-position. The piperidine ring is also connected to a benzene ring at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040140	 <p>Chemical structure of EP-0040140: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino ring system is substituted with two fluorine atoms at the 7 and 8 positions. The 5-position is linked via a double bond to the nitrogen of an imine group (-NH-). This imine nitrogen is further substituted with a piperidine ring, which has a hydrogen atom (-H) attached to its 2-position. The piperidine ring is also connected to a benzene ring at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (S) labels.</p>
EP-0040180	 <p>Chemical structure of EP-0040180: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino ring system is substituted with two fluorine atoms at the 7 and 8 positions. The 5-position is linked via a double bond to the nitrogen of an imine group (-NH-). This imine nitrogen is further substituted with a piperidine ring, which has a hydrogen atom (-H) attached to its 2-position. The piperidine ring is also connected to a benzene ring at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040181	 <p>Chemical structure of EP-0040181: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino ring system is substituted with two fluorine atoms at the 7 and 8 positions. The 5-position is linked via a double bond to the nitrogen of an imine group (-NH-). This imine nitrogen is further substituted with a piperidine ring, which has a hydrogen atom (-H) attached to its 2-position. The piperidine ring is also connected to a benzene ring at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>

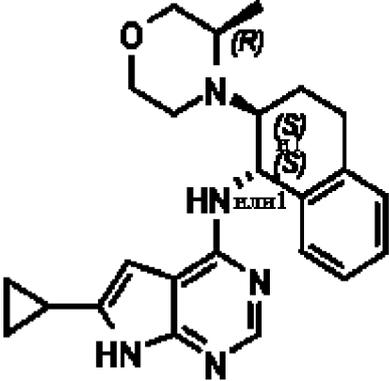
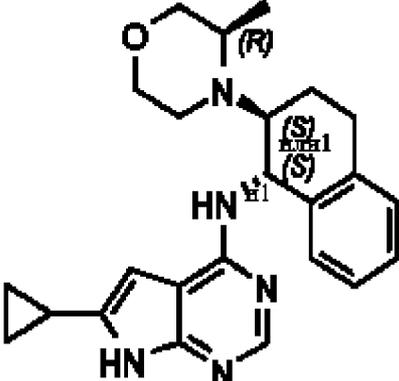
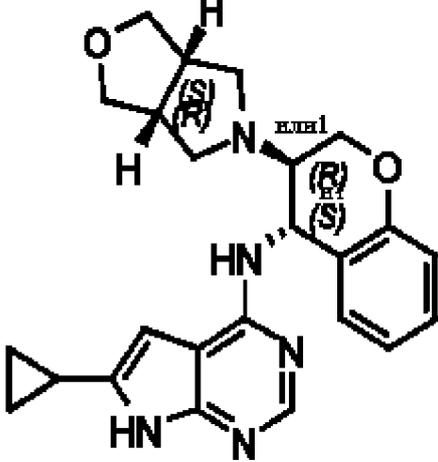
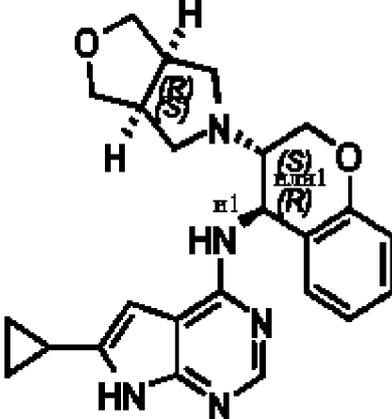
EP-0040182	 <p>Chemical structure of EP-0040182: A 2,2-difluoro-1H-indole-3-carbonyl derivative. The indole ring is substituted at the 2-position with two fluorine atoms (F) and at the 3-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a hydrogen atom (H) and a benzyl group (CH2-Ph). The stereochemistry is indicated as (S) for the piperazine ring and (R) for the benzyl group.</p>
EP-0040193	 <p>Chemical structure of EP-0040193: A 2,2-difluoro-1H-indole-3-carbonyl derivative. The indole ring is substituted at the 2-position with two fluorine atoms (F) and at the 3-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a hydrogen atom (H) and a benzyl group (CH2-Ph). The stereochemistry is indicated as (S) for the piperazine ring and (R) for the benzyl group.</p>
EP-0040195	 <p>Chemical structure of EP-0040195: A 2,2-difluoro-1H-indole-3-carbonyl derivative. The indole ring is substituted at the 2-position with two fluorine atoms (F) and at the 3-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a hydrogen atom (H) and a benzyl group (CH2-Ph). The stereochemistry is indicated as (R) for the piperazine ring and (R) for the benzyl group.</p>
EP-0040197	 <p>Chemical structure of EP-0040197: A 2,2-difluoro-1H-indole-3-carbonyl derivative. The indole ring is substituted at the 2-position with two fluorine atoms (F) and at the 3-position with a carbonyl group (C=O). The carbonyl oxygen is bonded to a nitrogen atom (N) which is part of a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a hydrogen atom (H) and a benzyl group (CH2-Ph). The stereochemistry is indicated as (R) for the piperazine ring and (R) for the benzyl group.</p>

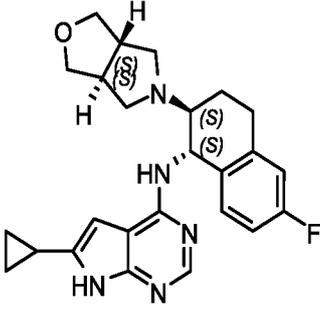
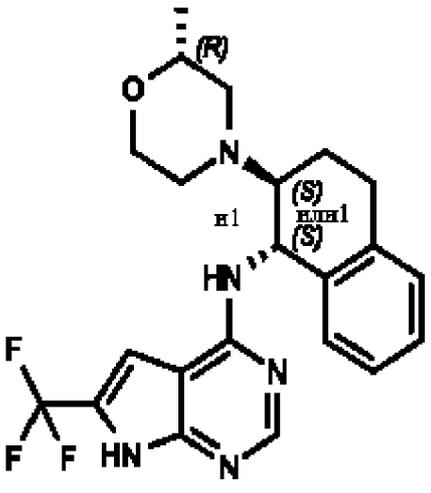
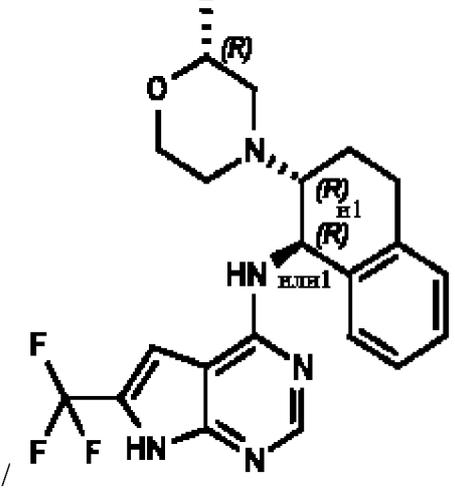
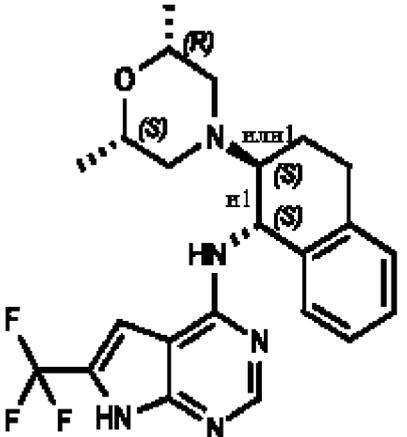
EP-0040248	 <p>Chemical structure of EP-0040248: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 1,3-dioxolane ring at the 2-position. The 1,3-dioxolane ring is attached to a benzene ring at the 1-position. The stereochemistry is (S) at the dioxolane ring and (S) at the benzene ring.</p>
EP-0040249	 <p>Chemical structure of EP-0040249: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 1,3-dioxolane ring at the 2-position. The 1,3-dioxolane ring is attached to a benzene ring at the 1-position. The stereochemistry is (R) at the dioxolane ring and (R) at the benzene ring.</p>
EP-0040251	 <p>Chemical structure of EP-0040251: A bicyclic indazole core with a difluoromethyl group at the 5-position and a 1,3-dioxolane ring at the 2-position. The 1,3-dioxolane ring is attached to a benzene ring at the 1-position. The stereochemistry is (R) at the dioxolane ring and (S) at the benzene ring.</p>
EP-0040252	 <p>Chemical structure of EP-0040252: A bicyclic indazole core with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 1,3-dioxolane ring at the 2-position. The 1,3-dioxolane ring is attached to a benzene ring at the 1-position. The stereochemistry is (R) at the dioxolane ring and (S) at the benzene ring.</p>

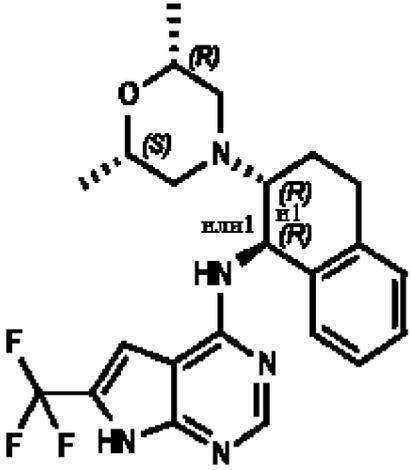
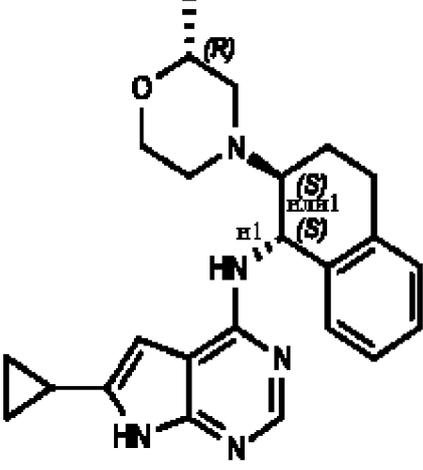
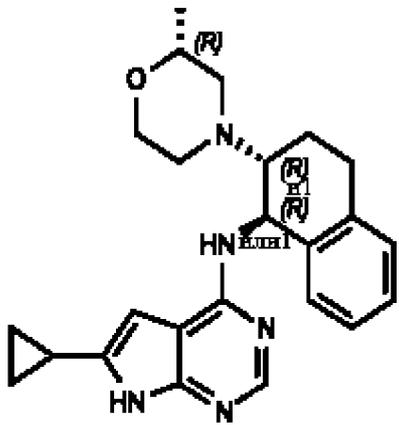
EP-0040268	 <p>Chemical structure of EP-0040268: A complex molecule featuring a bicyclic system with a morpholine ring fused to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The morpholine ring is substituted with a 2,6-difluoropyridine-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and a chiral center marked with a small 'H1'.</p>
EP-0040269	 <p>Chemical structure of EP-0040269: A molecule consisting of a morpholine ring connected via a methylene group to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 4-fluorophenyl group. The morpholine ring is substituted with a 2,6-difluoropyridine-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and a chiral center marked with a small 'H1'.</p>
EP-0040270	 <p>Chemical structure of EP-0040270: A complex molecule featuring a bicyclic system with a morpholine ring fused to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a phenyl group. The morpholine ring is substituted with a 2,6-difluoropyridine-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and a chiral center marked with a small 'H1'.</p>
EP-0040271	 <p>Chemical structure of EP-0040271: A complex molecule featuring a bicyclic system with a morpholine ring fused to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a phenyl group. The morpholine ring is substituted with a 2,6-difluoropyridine-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and a chiral center marked with a small 'H1'.</p>

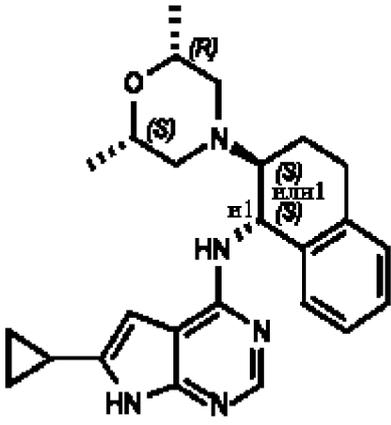
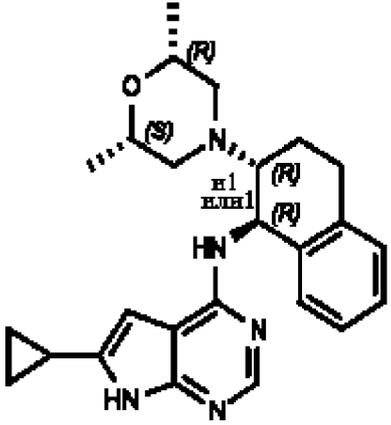
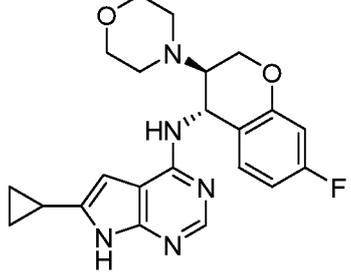
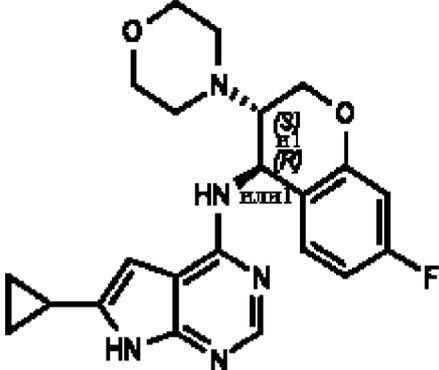
EP-0040272	 <p>Chemical structure of EP-0040272: A 2,2-difluoro-1H-indazole ring system is connected via its 3-position to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring at the 4-position. The quinoline ring has (R) stereochemistry at both the 1 and 2 positions.</p>
EP-0040273	 <p>Chemical structure of EP-0040273: A 2,2-difluoro-1H-indazole ring system is connected via its 3-position to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring at the 4-position. The quinoline ring has (R) stereochemistry at the 1-position and (R) stereochemistry at the 2-position.</p>
EP-0040285	 <p>Chemical structure of EP-0040285: A 2,2-difluoro-1H-indazole ring system is connected via its 3-position to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a 2,3-dihydroquinoline ring at the 4-position. The quinoline ring has (R) stereochemistry at the 1-position and (S) stereochemistry at the 2-position.</p>
EP-0040286	 <p>Chemical structure of EP-0040286: A 2,2-difluoro-1H-indazole ring system is connected via its 3-position to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a 2,3-dihydroquinoline ring at the 4-position. The quinoline ring has (S) stereochemistry at the 1-position and (R) stereochemistry at the 2-position.</p>

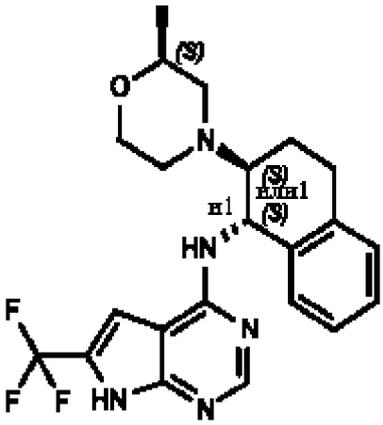
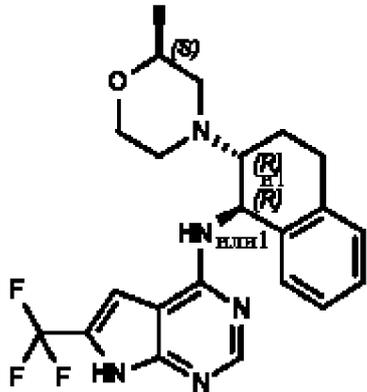
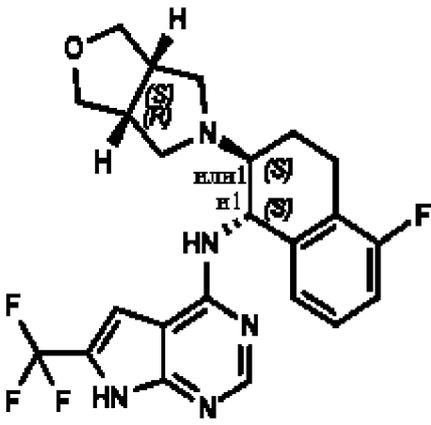
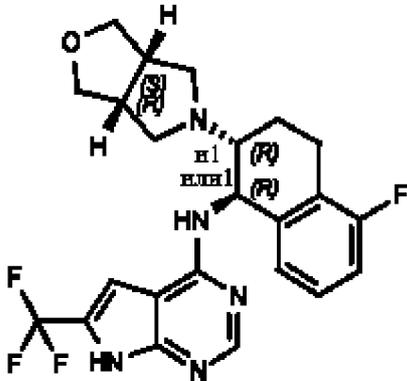
EP-0040310	 <p>Chemical structure of EP-0040310: A bicyclic molecule consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzimidazole ring is connected via its 4-position to a nitrogen atom of a morpholine ring. The morpholine ring is further connected to a chiral center (C1) of a benzene ring. The C1 position is also bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C2 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C3 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C4 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C5 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C6 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040323	 <p>Chemical structure of EP-0040323: A bicyclic molecule consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzimidazole ring is connected via its 4-position to a nitrogen atom of a morpholine ring. The morpholine ring is further connected to a chiral center (C1) of a benzene ring. The C1 position is also bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C2 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C3 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C4 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C5 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C6 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040326	 <p>Chemical structure of EP-0040326: A bicyclic molecule consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzimidazole ring is connected via its 4-position to a nitrogen atom of a morpholine ring. The morpholine ring is further connected to a chiral center (C1) of a benzene ring. The C1 position is also bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C2 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C3 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C4 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C5 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C6 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040328	 <p>Chemical structure of EP-0040328: A bicyclic molecule consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzimidazole ring is connected via its 4-position to a nitrogen atom of a morpholine ring. The morpholine ring is further connected to a chiral center (C1) of a benzene ring. The C1 position is also bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C2 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C3 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C4 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C5 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. The C6 position of the benzene ring is bonded to a hydrogen atom and a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and wedged/dashed bonds.</p>

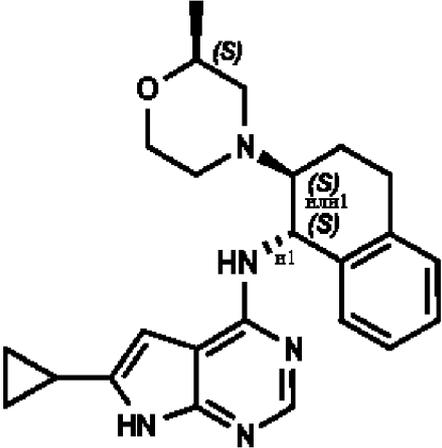
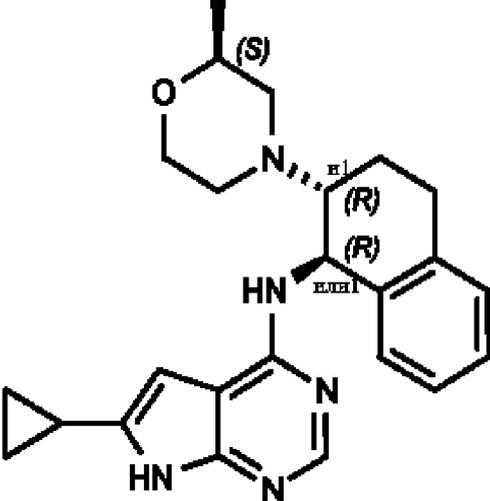
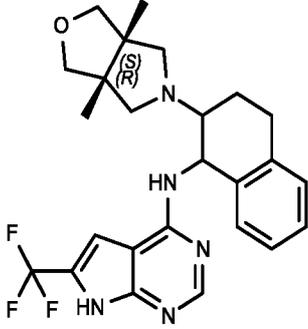
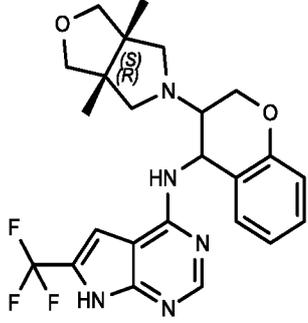
EP-0040339	 <p>Chemical structure of EP-0040339: A bicyclic indazole-pyrimidine core with a cyclopropyl group at the 5-position of the indazole ring. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a 1-(1R)-2-(2S,3S)-3-phenylpiperidin-1-ylmethoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) for the piperidine nitrogen, (S) for the 2-position of the piperidine ring, and (S) for the 3-position of the piperidine ring.</p>
EP-0040358	 <p>Chemical structure of EP-0040358: A bicyclic indazole-pyrimidine core with a cyclopropyl group at the 5-position of the indazole ring. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a 1-(1R)-2-(2S,3S)-3-phenylpiperidin-1-ylmethoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) for the piperidine nitrogen, (S) for the 2-position of the piperidine ring, and (S) for the 3-position of the piperidine ring.</p>
EP-0040391	 <p>Chemical structure of EP-0040391: A bicyclic indazole-pyrimidine core with a cyclopropyl group at the 5-position of the indazole ring. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a 1-(1R)-2-(2S,3S)-3-(4S)-4-phenyl-1,3-dioxolane-2-ylmethoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) for the piperidine nitrogen, (S) for the 2-position of the piperidine ring, (S) for the 3-position of the piperidine ring, and (S) for the 4-position of the dioxolane ring.</p>
EP-0040392	 <p>Chemical structure of EP-0040392: A bicyclic indazole-pyrimidine core with a cyclopropyl group at the 5-position of the indazole ring. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a 1-(1R)-2-(2S,3S)-3-(4R)-4-phenyl-1,3-dioxolane-2-ylmethoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) for the piperidine nitrogen, (S) for the 2-position of the piperidine ring, (S) for the 3-position of the piperidine ring, and (R) for the 4-position of the dioxolane ring.</p>

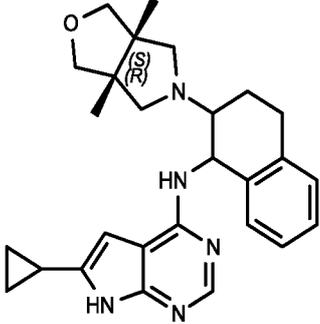
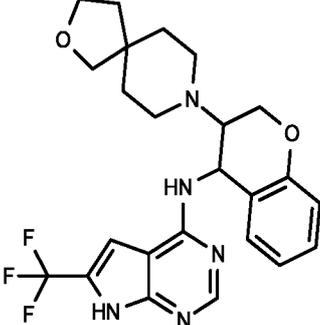
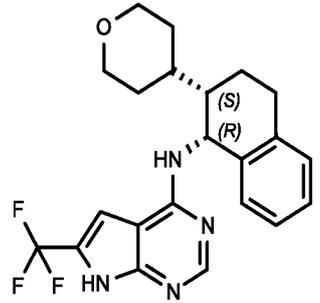
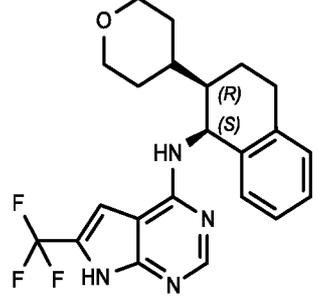
EP-0040395	 <p>Chemical structure of EP-0040395: A bicyclic molecule consisting of a 5-membered oxazolidinone ring fused to a 6-membered ring. The nitrogen atom of the oxazolidinone ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2-cyclopropyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels at the chiral centers.</p>
EP-0040491	 <p>Chemical structure of EP-0040491: A bicyclic molecule consisting of a 6-membered morpholine ring fused to a 6-membered ring. The nitrogen atom of the morpholine ring is substituted with a 2-(difluoromethyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl group and a 1H-indolizino[1,2-a]pyridin-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and H1 labels.</p>
EP-0040492	 <p>Chemical structure of EP-0040492: A bicyclic molecule consisting of a 6-membered morpholine ring fused to a 6-membered ring. The nitrogen atom of the morpholine ring is substituted with a 2-(difluoromethyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl group and a 1H-indolizino[1,2-a]pyridin-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) labels and H1 labels.</p>
EP-0040493	 <p>Chemical structure of EP-0040493: A bicyclic molecule consisting of a 6-membered morpholine ring fused to a 6-membered ring. The nitrogen atom of the morpholine ring is substituted with a 2-(difluoromethyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl group and a 1H-indolizino[1,2-a]pyridin-3-yl group. Stereochemistry is indicated with (R) labels and H1 labels.</p>

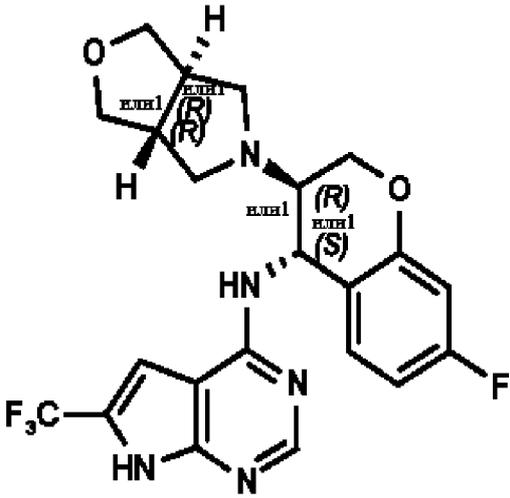
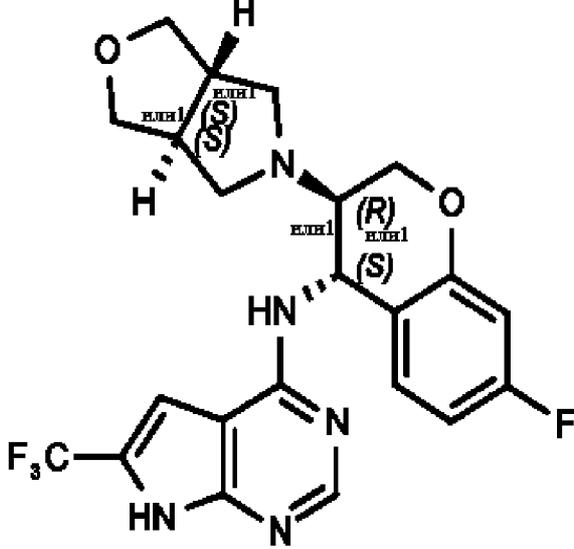
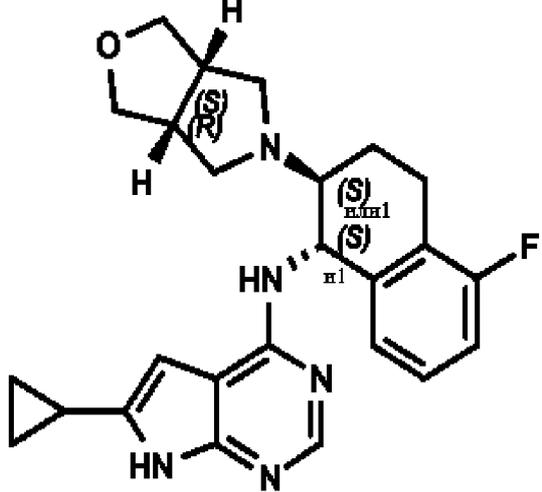
EP-0040494	 <p>Chemical structure of EP-0040494: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]indole core substituted with a difluoromethyl group at the 3-position and a 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl)amino group at the 5-position. The tetrahydroquinoline ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and dashed wedges.</p>
EP-0040496	 <p>Chemical structure of EP-0040496: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]indole core substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl)amino group at the 5-position. The tetrahydroquinoline ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (S) labels and dashed wedges.</p>
EP-0040497	 <p>Chemical structure of EP-0040497: A 1,2,4-triazolo[5,4-b]indole core substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl)amino group at the 5-position. The tetrahydroquinoline ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (R) labels and dashed wedges.</p>

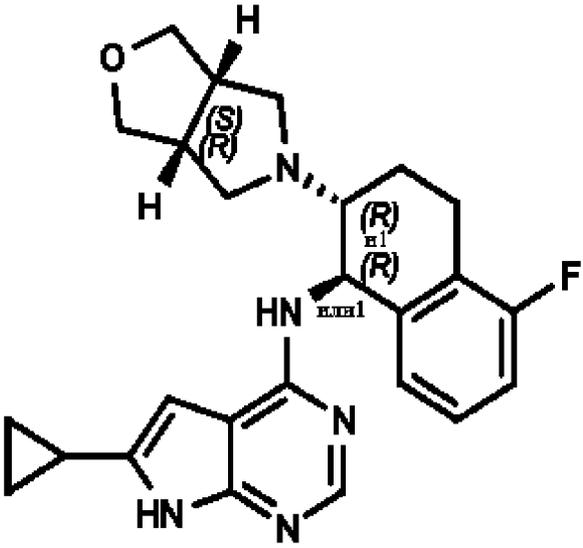
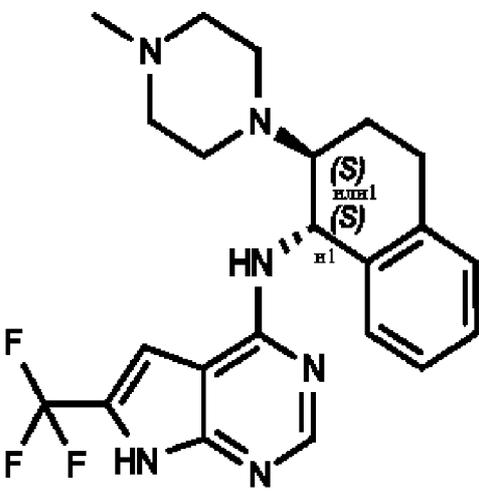
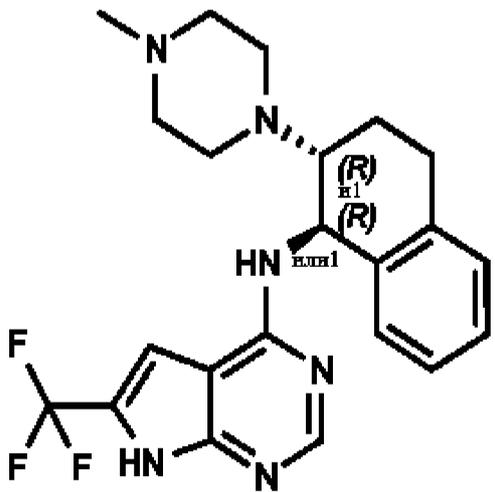
EP-0040498	 <p>Chemical structure of EP-0040498: A 7-cyclopropyl-1H-indazole ring system is connected via its 5-position to the 2-position of a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the 1-position with a piperazine ring. The piperazine ring has a dashed bond to a methyl group and a solid bond to another methyl group. Stereochemical configurations are indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040499	 <p>Chemical structure of EP-0040499: Similar to EP-0040498, but with different stereochemical configurations at the piperazine ring and the benzene ring attachment points, as indicated by the (R) and (S) labels.</p>
EP-0040500	 <p>Chemical structure of EP-0040500: A 7-cyclopropyl-1H-indazole ring system is connected via its 5-position to the 2-position of a benzene ring. This benzene ring is further substituted at the 1-position with a morpholine ring. The morpholine ring is connected to a 4-fluorophenyl group via a methylene bridge.</p>
EP-0040501	 <p>Chemical structure of EP-0040501: Similar to EP-0040500, but with different stereochemical configurations at the morpholine ring and the benzene ring attachment points, as indicated by the (R) and (S) labels.</p>

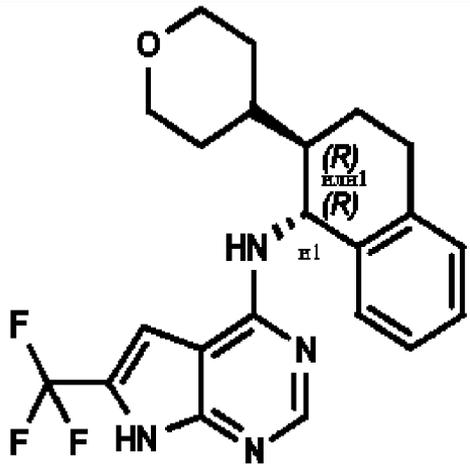
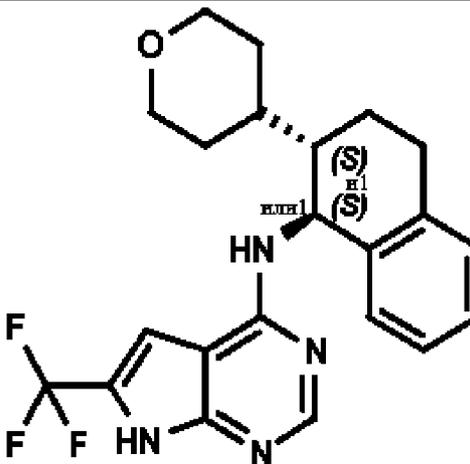
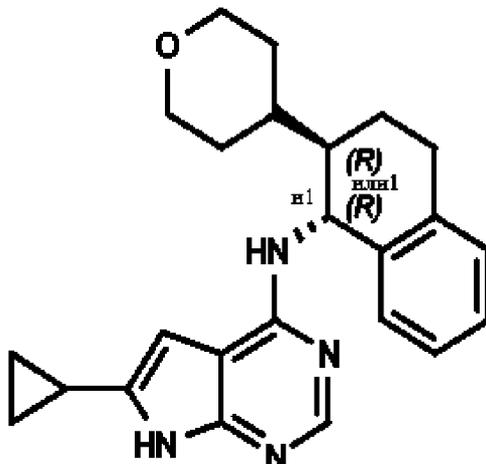
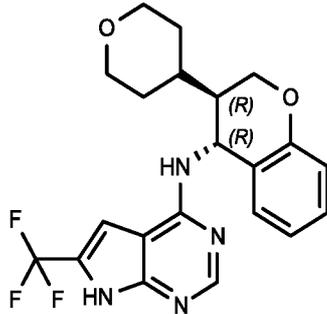
EP-0040503	 <p>Chemical structure of EP-0040503: A 2,6-difluoropyridine ring is connected via its 4-position to the 2-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further connected to the 1-position of a benzene ring. This benzene ring is substituted at the 3-position with a piperazine ring. The piperazine ring has a methyl group at the 4-position and a hydrogen atom at the 2-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
EP-0040504	 <p>Chemical structure of EP-0040504: Similar to EP-0040503, but the piperazine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a methyl group at the 4-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
EP-0040505	 <p>Chemical structure of EP-0040505: Similar to EP-0040503, but the benzimidazole ring is substituted at the 5-position with a fluorine atom. The piperazine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a methyl group at the 4-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
EP-0040506	 <p>Chemical structure of EP-0040506: Similar to EP-0040505, but the piperazine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a methyl group at the 4-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>

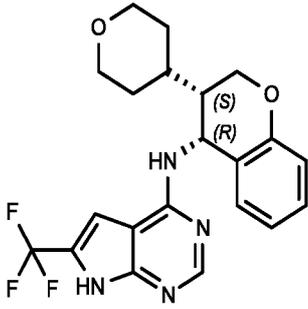
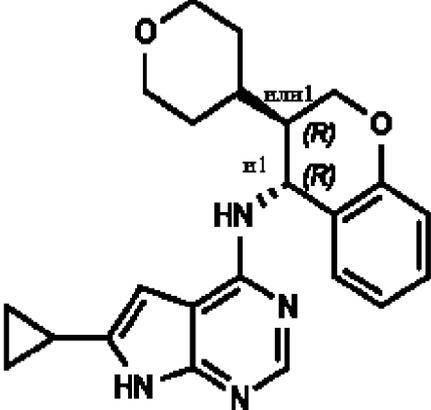
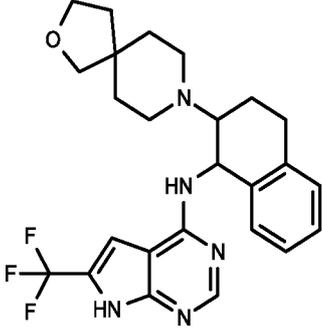
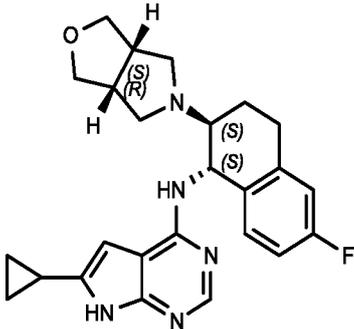
EP-0040511	 <p>Chemical structure of EP-0040511: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. The 2-position is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1-position of the tetrahydroquinoline is substituted with a 2-methylmorpholine ring. Stereochemistry is indicated with (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040512	 <p>Chemical structure of EP-0040512: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. The 2-position is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1-position of the tetrahydroquinoline is substituted with a 2-methylmorpholine ring. Stereochemistry is indicated with (R) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040523	 <p>Chemical structure of EP-0040523: A bicyclic indazole core with a difluoromethyl group at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. The 2-position is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1-position of the tetrahydroquinoline is substituted with a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane ring. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0040524	 <p>Chemical structure of EP-0040524: A bicyclic indazole core with a difluoromethyl group at the 5-position and a hydrogen atom at the 7-position. The 2-position is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The 1-position of the tetrahydroquinoline is substituted with a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane ring. The 4-position of the tetrahydroquinoline is substituted with a 2-(2-methoxyphenyl)ethyl group. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>

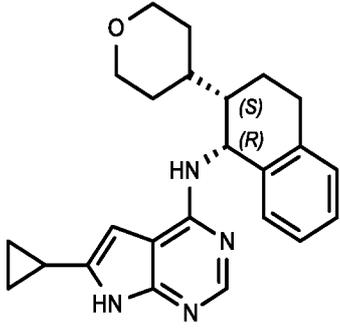
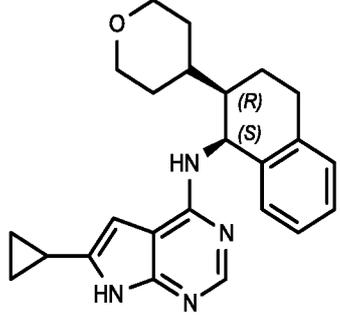
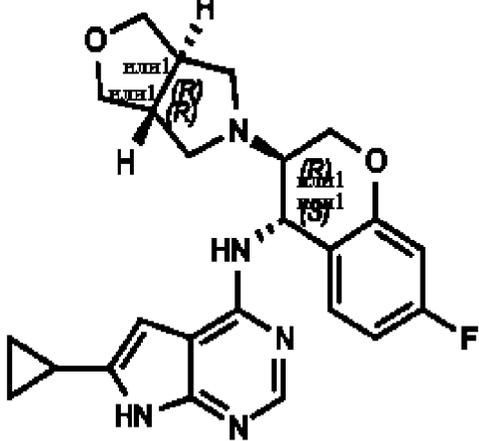
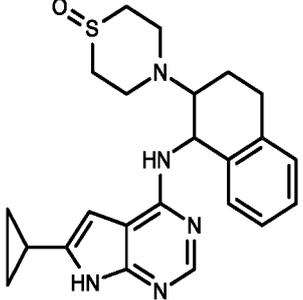
EP-0040542	 <p>Chemical structure of EP-0040542: A complex molecule featuring a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). This system is connected via a nitrogen atom to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). The piperazine ring is also connected to a pyrimidopyridine ring system, which has a trifluoromethyl group attached to the pyridine ring.</p>
EP-0040545	 <p>Chemical structure of EP-0040545: A complex molecule featuring a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). This system is connected via a nitrogen atom to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). The piperazine ring is also connected to a pyrimidopyridine ring system, which has a trifluoromethyl group attached to the pyridine ring.</p>
EP-0040557	 <p>Chemical structure of EP-0040557: A complex molecule featuring a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). This system is connected via a nitrogen atom to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). The piperazine ring is also connected to a pyrimidopyridine ring system, which has a trifluoromethyl group attached to the pyridine ring.</p>
EP-0040558	 <p>Chemical structure of EP-0040558: A complex molecule featuring a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). This system is connected via a nitrogen atom to a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a cyclopropyl group and a bicyclic system (a benzene ring fused to a six-membered ring containing an oxygen atom). The piperazine ring is also connected to a pyrimidopyridine ring system, which has a trifluoromethyl group attached to the pyridine ring.</p>

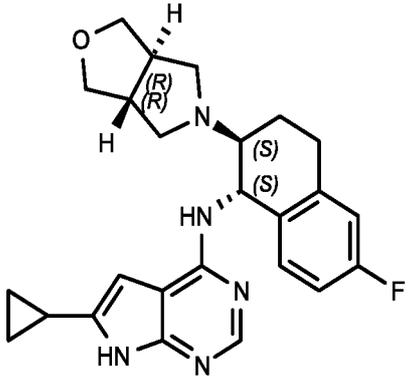
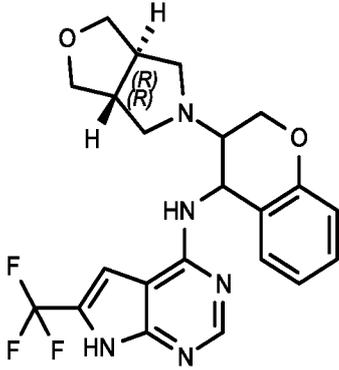
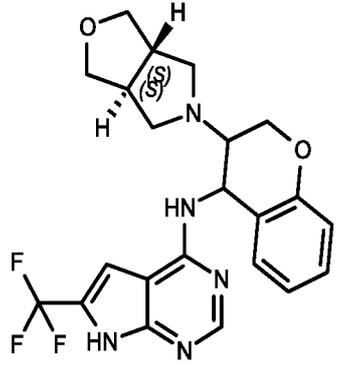
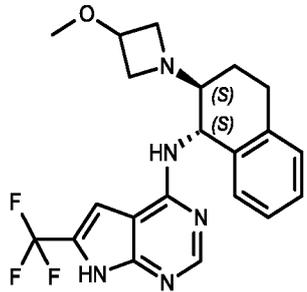
EP-0040562	 <p>Chemical structure of EP-0040562. It features a bicyclic core consisting of a 5-membered ring with an oxygen atom and a 6-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethoxy group. The 2-position of this ethoxy group is further substituted with a 4-(trifluoromethyl)quinazolin-2-ylamino group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040563	 <p>Chemical structure of EP-0040563. It features a bicyclic core consisting of a 5-membered ring with an oxygen atom and a 6-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethoxy group. The 2-position of this ethoxy group is further substituted with a 4-(trifluoromethyl)quinazolin-2-ylamino group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040576	 <p>Chemical structure of EP-0040576. It features a bicyclic core consisting of a 5-membered ring with an oxygen atom and a 6-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethoxy group. The 2-position of this ethoxy group is further substituted with a 4-(cyclopropyl)quinazolin-2-ylamino group. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and wedged/dashed bonds.</p>

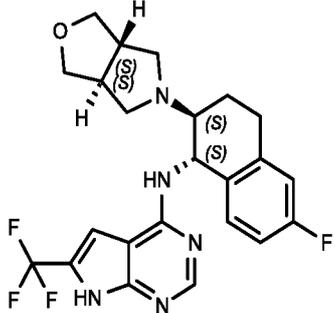
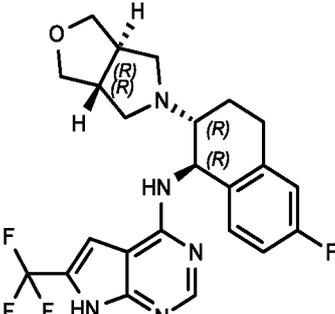
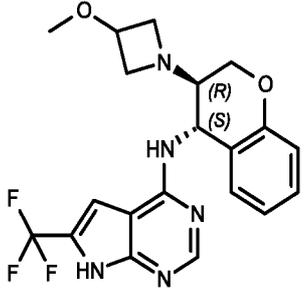
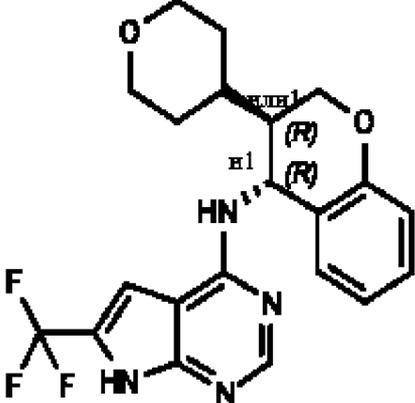
EP-0040577	 <p>Chemical structure of EP-0040577: A bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring has a fluorine atom (F) at the 2-position and a nitrogen atom (N) at the 1-position. The nitrogen atom is connected to a piperidine ring. The piperidine ring has a hydrogen atom (H) at the 2-position and a hydrogen atom (H) at the 3-position. The piperidine ring is also connected to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system. The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system has a hydrogen atom (HN) at the 4-position and a cyclopropyl group at the 5-position.</p>
EP-0040578	 <p>Chemical structure of EP-0040578: A bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring has a nitrogen atom (N) at the 1-position and a hydrogen atom (HN) at the 2-position. The nitrogen atom is connected to a piperazine ring. The piperazine ring has a methyl group (CH₃) at the 4-position. The piperazine ring is also connected to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system. The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system has a hydrogen atom (HN) at the 4-position and a difluoromethyl group (CF₂) at the 5-position.</p>
EP-0040579	 <p>Chemical structure of EP-0040579: A bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring has a nitrogen atom (N) at the 1-position and a hydrogen atom (HN) at the 2-position. The nitrogen atom is connected to a piperazine ring. The piperazine ring has a methyl group (CH₃) at the 4-position. The piperazine ring is also connected to a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system. The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system has a hydrogen atom (HN) at the 4-position and a difluoromethyl group (CF₂) at the 5-position.</p>

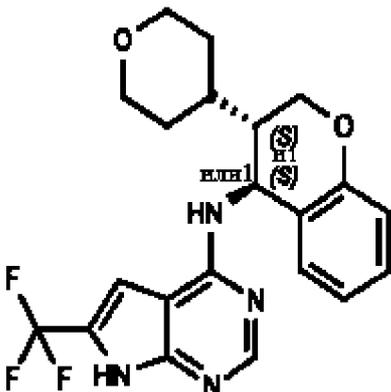
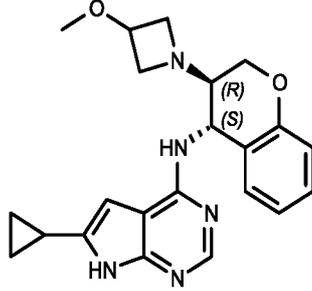
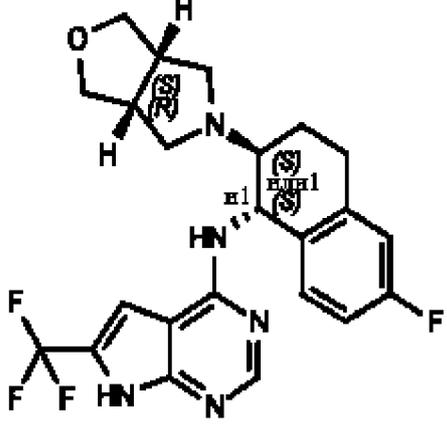
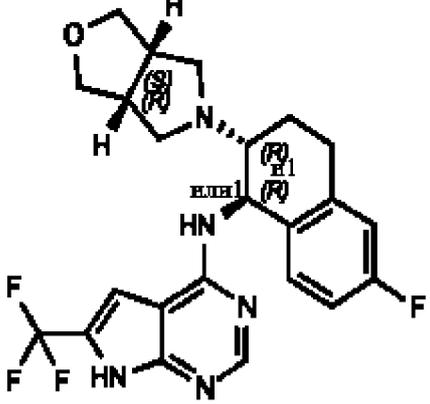
EP-0040580	 <p>Chemical structure of EP-0040580: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position via a chiral center, with stereochemistry (R) and (R) indicated. The pyrimidine ring is also substituted with a morpholine ring at the 4-position via a chiral center, with stereochemistry (R) and (R) indicated.</p>
EP-0040581	 <p>Chemical structure of EP-0040581: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position via a chiral center, with stereochemistry (S) and (S) indicated.</p>
EP-0040582	 <p>Chemical structure of EP-0040582: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position via a chiral center, with stereochemistry (R) and (R) indicated.</p>
EP-0040583	 <p>Chemical structure of EP-0040583: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is attached to the pyrimidine ring at the 4-position via a chiral center, with stereochemistry (R) and (R) indicated.</p>

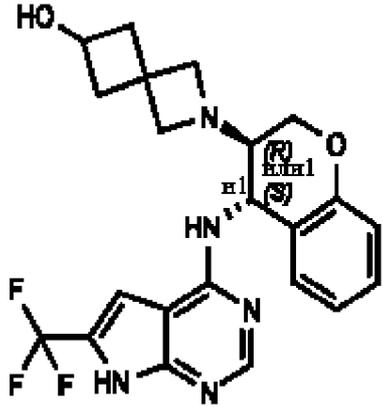
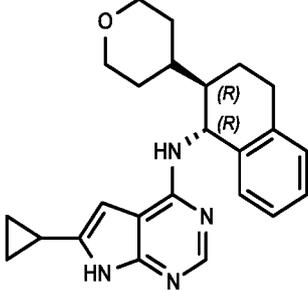
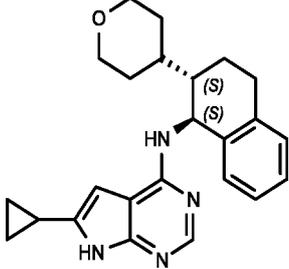
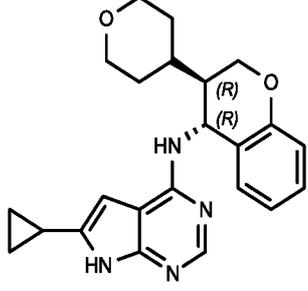
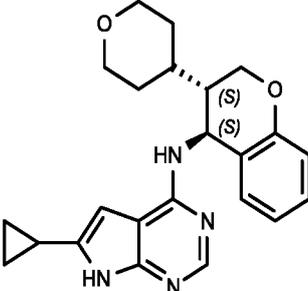
EP-0040586	 <p>Chemical structure of EP-0040586: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 5-position with a (1S,2R)-2-(4-phenoxyphenyl)pyrrolidine group.</p>
EP-0040587	 <p>Chemical structure of EP-0040587: A 1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 5-position with a cyclopropyl group and at the 2-position with a (1R,2R)-2-(4-phenoxyphenyl)pyrrolidine group.</p>
EP-0040589	 <p>Chemical structure of EP-0040589: A 7,8-difluoro-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 5-position with a trifluoromethyl group and at the 2-position with a (1S,2S)-2-(4-phenoxyphenyl)pyrrolidine group.</p>
EP-0040601	 <p>Chemical structure of EP-0040601: A 1H-indolizino[1,2-a]pyridine core substituted at the 5-position with a cyclopropyl group and at the 2-position with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)pyrrolidine group.</p>

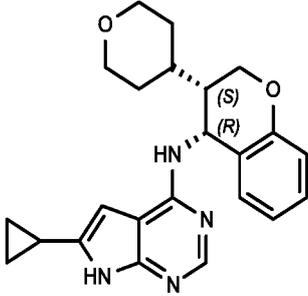
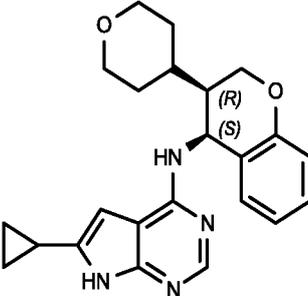
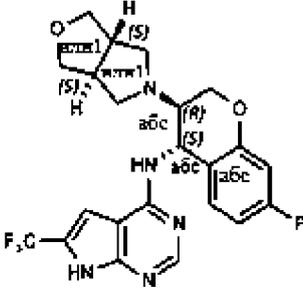
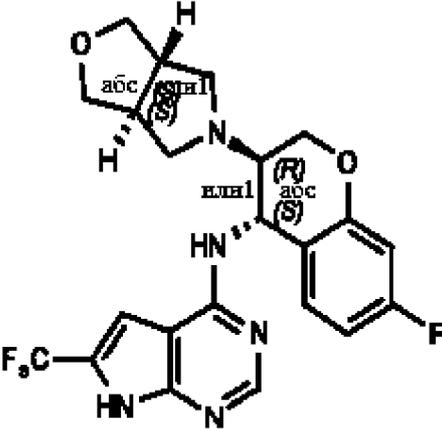
EP-0040626	 <p>Chemical structure of EP-0040626: A bicyclic indazole-pyrimidine core with a cyclopropyl group at the 5-position of the indazole ring. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with an NH group, which is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. The quinoline ring has a morpholine ring attached to its 4-position. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0040627	 <p>Chemical structure of EP-0040627: Similar to EP-0040626, but with different stereochemistry at the quinoline ring junction, indicated by (R) and (S) labels.</p>
EP-0040644	 <p>Chemical structure of EP-0040644: Similar to EP-0040626, but with a 4-fluorophenyl group attached to the quinoline ring at the 2-position. The structure includes stereochemical labels (R) and (S) and a complex bicyclic system with a morpholine ring.</p>
EP-0040665	 <p>Chemical structure of EP-0040665: Similar to EP-0040626, but with a piperidine ring substituted with a sulfoxide group (S=O) attached to the quinoline ring at the 2-position.</p>

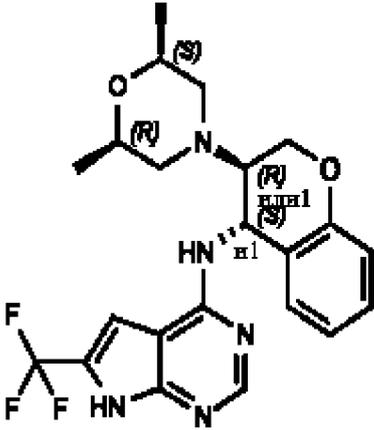
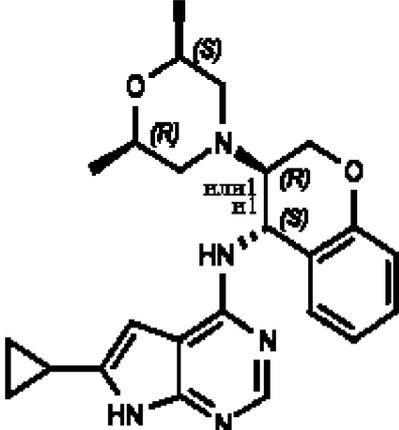
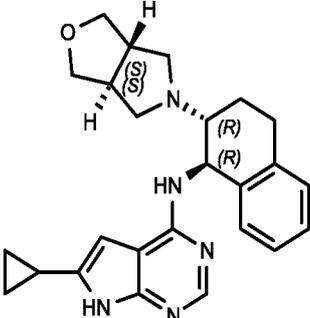
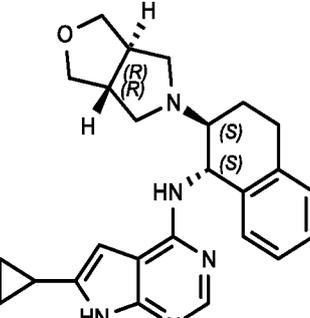
EP-0040669	 <p>Chemical structure of EP-0040669: A complex molecule featuring a bicyclic core consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzene ring is substituted with a fluorine atom at the 4-position. The nitrogen at the 3-position of the benzimidazole ring is connected via a hydrogen bond (HN) to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. The stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040677	 <p>Chemical structure of EP-0040677: A complex molecule featuring a bicyclic core consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a difluoromethyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzene ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The nitrogen at the 3-position of the benzimidazole ring is connected via a hydrogen bond (HN) to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. The stereochemistry is indicated with (R) and (R) labels.</p>
EP-0040678	 <p>Chemical structure of EP-0040678: A complex molecule featuring a bicyclic core consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a difluoromethyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzene ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The nitrogen at the 3-position of the benzimidazole ring is connected via a hydrogen bond (HN) to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. The stereochemistry is indicated with (S) and (S) labels.</p>
EP-0040688	 <p>Chemical structure of EP-0040688: A complex molecule featuring a bicyclic core consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring has a difluoromethyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 1-position. The benzene ring is substituted with a morpholine ring at the 4-position. The nitrogen at the 3-position of the benzimidazole ring is connected via a hydrogen bond (HN) to the nitrogen of a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a morpholine ring at the 2-position. The stereochemistry is indicated with (S) and (S) labels.</p>

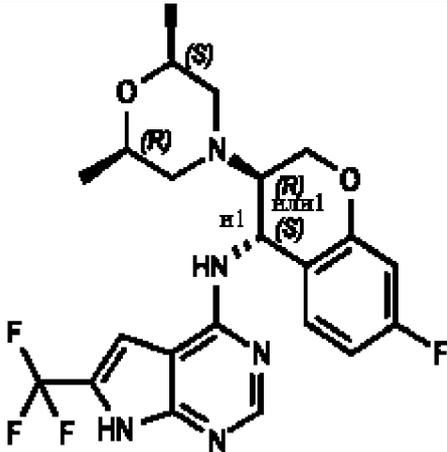
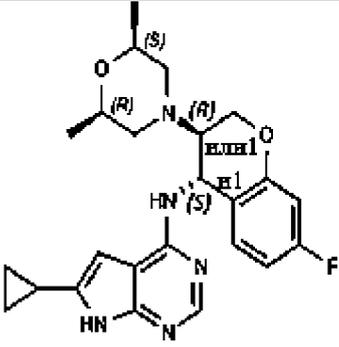
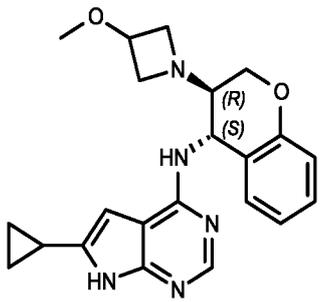
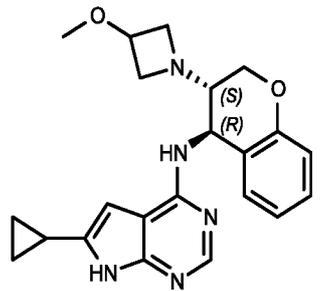
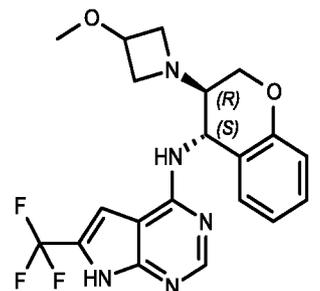
EP-0040695	 <p>Chemical structure of EP-0040695: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core with a difluoromethyl group. It is substituted with a 4-fluorophenyl ring and a 2-morpholinoethyl group. Stereochemistry is indicated with (S) labels and wedged/dashed bonds.</p>
EP-0040696	 <p>Chemical structure of EP-0040696: Similar to EP-0040695, but with different stereochemistry, indicated by (R) labels and dashed/wedged bonds.</p>
EP-0040697	 <p>Chemical structure of EP-0040697: Similar to EP-0040695, but with a 2-methoxyethyl group instead of a morpholino group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040699	 <p>Chemical structure of EP-0040699: Similar to EP-0040695, but with a 2-morpholinoethyl group and a 2-methoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) labels and wedged/dashed bonds.</p>

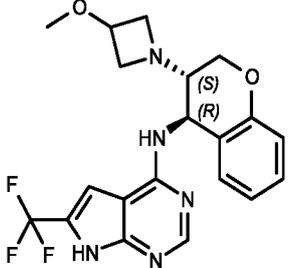
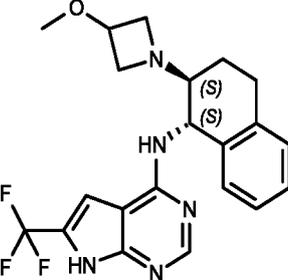
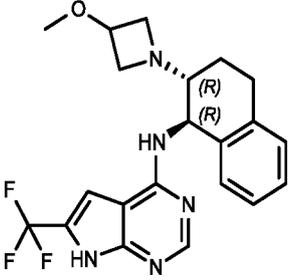
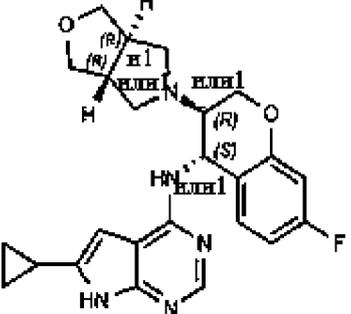
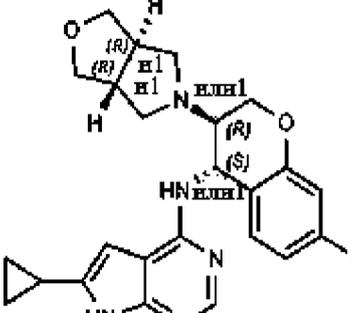
EP-0040700	 <p>Chemical structure of EP-0040700: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine core substituted with a difluoromethyl group at the 4-position and a 2-(4-morpholinophenyl)amino group at the 7-position. The morpholine ring is attached to the phenyl ring via a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
EP-0040702	 <p>Chemical structure of EP-0040702: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine core substituted with a cyclopropyl group at the 4-position and a 2-((1R,2S)-2-methoxyazetidin-1-yl)amino group at the 7-position. The stereochemistry of the azetidine ring is explicitly shown as (R) and (S).</p>
EP-0040720	 <p>Chemical structure of EP-0040720: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine core substituted with a difluoromethyl group at the 4-position and a 2-((1R,2S)-2-(4-fluorophenyl)azetidin-1-yl)amino group at the 7-position. The stereochemistry of the azetidine ring is explicitly shown as (R) and (S).</p>
EP-0040721	 <p>Chemical structure of EP-0040721: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine core substituted with a difluoromethyl group at the 4-position and a 2-((1R,2R)-2-(4-fluorophenyl)azetidin-1-yl)amino group at the 7-position. The stereochemistry of the azetidine ring is explicitly shown as (R) and (R).</p>

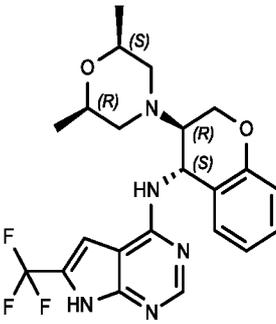
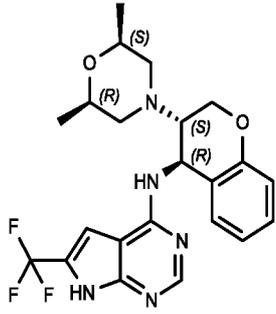
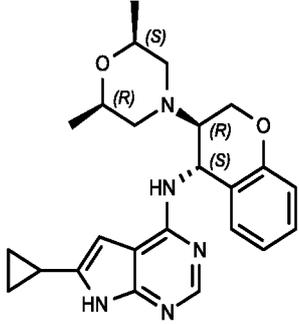
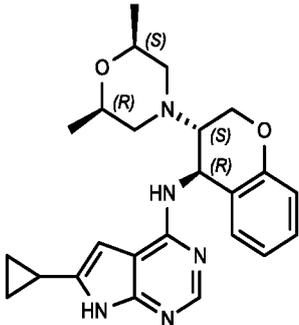
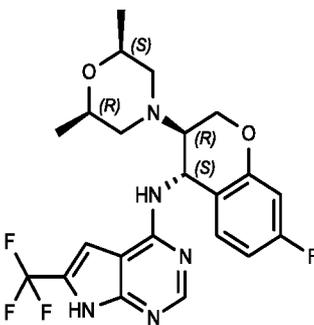
EP-0040725	 <p>Chemical structure of EP-0040725: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a difluoromethyl group (-CF₂H) at the 2-position. The triazole ring is substituted at the 4-position with an NH group, which is further substituted with a (1R,2S)-1-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1-yl)ethyl group. The triazole ring is also substituted at the 5-position with a (1R,2S)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl group.</p>
EP-0040726	 <p>Chemical structure of EP-0040726: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position. The triazole ring is substituted at the 4-position with an NH group, which is further substituted with a (1R,2R)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)phenyl)ethyl group.</p>
EP-0040727	 <p>Chemical structure of EP-0040727: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position. The triazole ring is substituted at the 4-position with an NH group, which is further substituted with a (1S,2S)-1-(2-(tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)phenyl)ethyl group.</p>
EP-0040728	 <p>Chemical structure of EP-0040728: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position. The triazole ring is substituted at the 4-position with an NH group, which is further substituted with a (1R,2R)-1-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)ethyl group.</p>
EP-0040729	 <p>Chemical structure of EP-0040729: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system fused to an imidazole ring. The imidazole ring has a cyclopropyl group at the 2-position. The triazole ring is substituted at the 4-position with an NH group, which is further substituted with a (1S,2S)-1-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)ethyl group.</p>

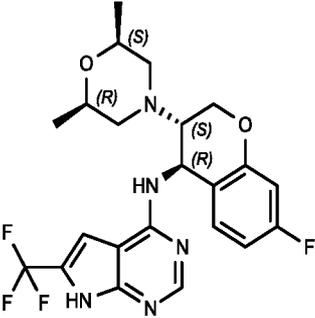
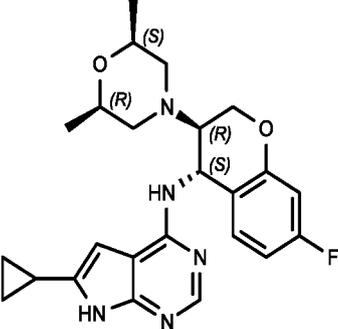
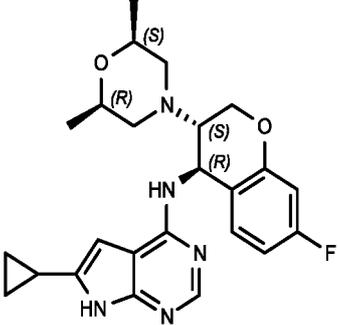
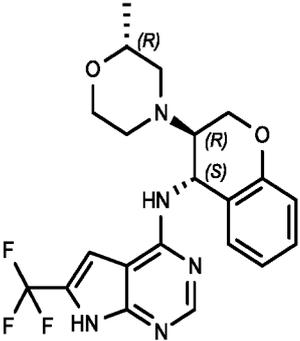
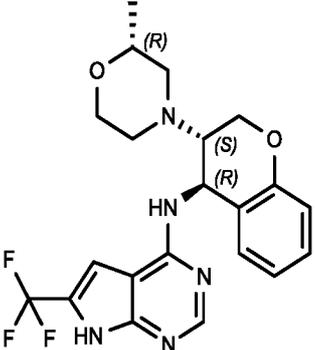
EP-0040730	 <p>Chemical structure of EP-0040730: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-morpholinylmethyl group at the 2-position. The morpholine ring is attached to the benzene ring of the indazole system. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0040731	 <p>Chemical structure of EP-0040731: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-morpholinylmethyl group at the 2-position. The morpholine ring is attached to the benzene ring of the indazole system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040747	 <p>Chemical structure of EP-0040747: A bicyclic indazole core with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-fluorophenylmethyl group at the 2-position. The indazole ring is attached to a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0040748	 <p>Chemical structure of EP-0040748: A bicyclic indazole core with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-fluorophenylmethyl group at the 2-position. The indazole ring is attached to a morpholine ring. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>

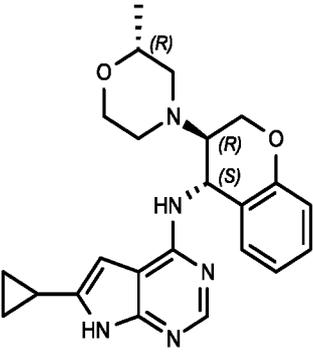
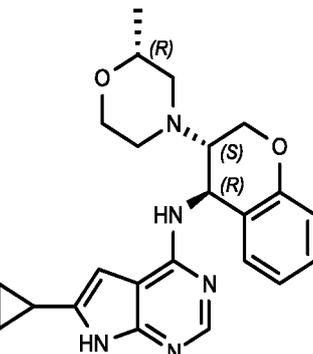
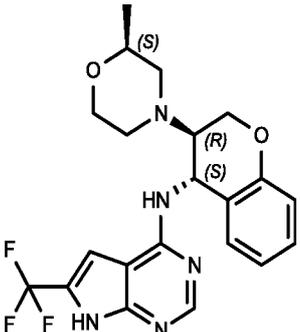
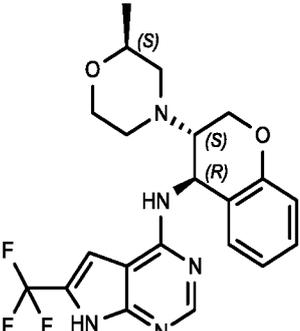
EP-0040749	 <p>Chemical structure of EP-0040749: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group (-CF₂H) at the 5-position and a 2-phenyl-2-methyl-1,3-dioxane-6-ylamino group at the 2-position. The dioxane ring is further substituted with a methyl group at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040750	 <p>Chemical structure of EP-0040750: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropylmethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2-methyl-1,3-dioxane-6-ylamino group at the 2-position. The dioxane ring is further substituted with a methyl group at the 4-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040767	 <p>Chemical structure of EP-0040767: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropylmethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2-(1,3-dioxolane-5-yl)pyrrolidine-1-ylamino group at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040768	 <p>Chemical structure of EP-0040768: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropylmethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2-(1,3-dioxolane-5-yl)pyrrolidine-1-ylamino group at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>

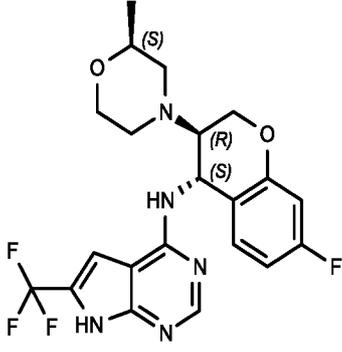
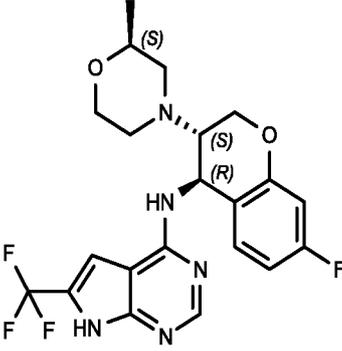
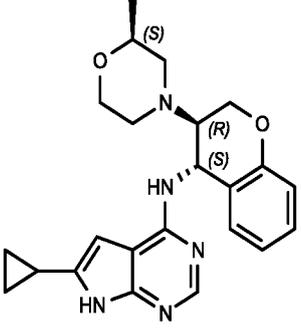
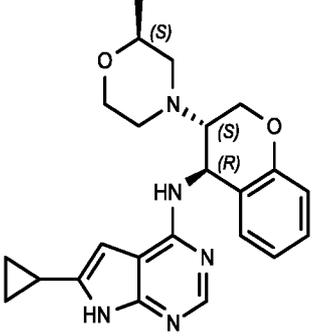
EP-0040773	 <p>Chemical structure of EP-0040773: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a 2,2-difluoroethyl group at the 5-position and a 4-fluorophenyl group at the 6-position. The 2-position is linked to a 1,3-dioxolane ring system. The 1,3-dioxolane ring has a methyl group at the 4-position and is connected to a 2-methylpropyl chain. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and dashed/wedged bonds.</p>
EP-0040842	 <p>Chemical structure of EP-0040842: Similar to EP-0040773, but the 2,2-difluoroethyl group is replaced by a cyclopropylmethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and dashed/wedged bonds.</p>
EP-0040847	 <p>Chemical structure of EP-0040847: Similar to EP-0040842, but the 1,3-dioxolane ring is replaced by a 1,3-dioxane ring. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and dashed/wedged bonds.</p>
EP-0040848	 <p>Chemical structure of EP-0040848: Similar to EP-0040847, but the 1,3-dioxane ring is replaced by a 1,3-dioxolane ring. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and dashed/wedged bonds.</p>
EP-0040849	 <p>Chemical structure of EP-0040849: Similar to EP-0040773, but the 1,3-dioxolane ring is replaced by a 1,3-dioxane ring. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and dashed/wedged bonds.</p>

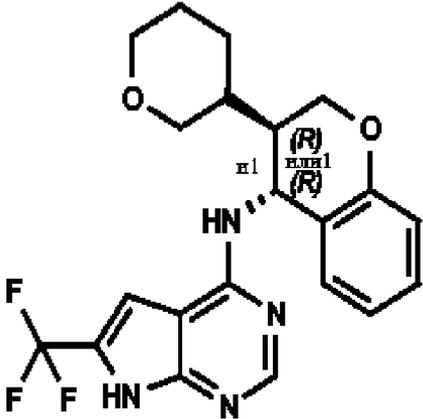
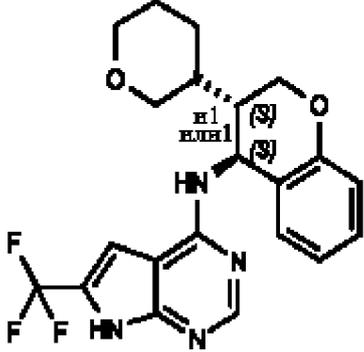
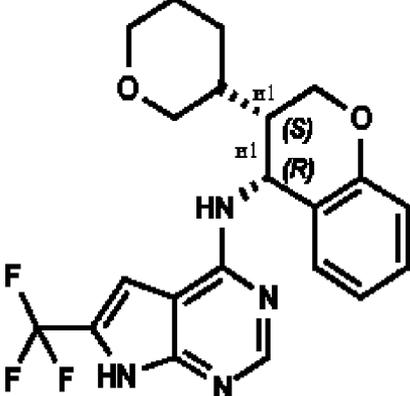
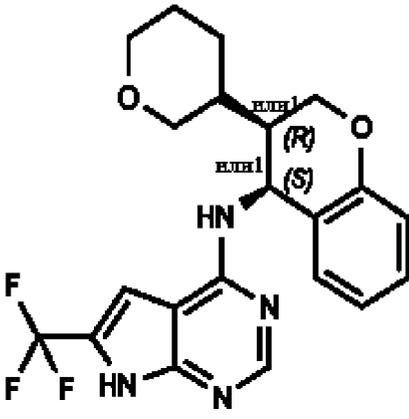
EP-0040850	 <p>Chemical structure of EP-0040850: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-methoxypropylamino group at the 2-position. The 2-methoxypropylamino group is attached to a benzene ring via a chiral center, with the (S) configuration indicated for the propyl chain and the (R) configuration for the attachment point.</p>
EP-0040857	 <p>Chemical structure of EP-0040857: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-methoxypropylamino group at the 2-position. The 2-methoxypropylamino group is attached to a benzene ring via a chiral center, with the (S) configuration indicated for the propyl chain and the (S) configuration for the attachment point.</p>
EP-0040858	 <p>Chemical structure of EP-0040858: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-methoxypropylamino group at the 2-position. The 2-methoxypropylamino group is attached to a benzene ring via a chiral center, with the (R) configuration indicated for the propyl chain and the (R) configuration for the attachment point.</p>
EP-0040873	 <p>Chemical structure of EP-0040873: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 2-methoxypropylamino group at the 2-position. The 2-methoxypropylamino group is attached to a benzene ring via a chiral center, with the (R) configuration indicated for the propyl chain, the (S) configuration for the attachment point, and the (R) configuration for the benzene ring.</p>
EP-0040874	 <p>Chemical structure of EP-0040874: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 2-methoxypropylamino group at the 2-position. The 2-methoxypropylamino group is attached to a benzene ring via a chiral center, with the (R) configuration indicated for the propyl chain, the (S) configuration for the attachment point, and the (R) configuration for the benzene ring.</p>

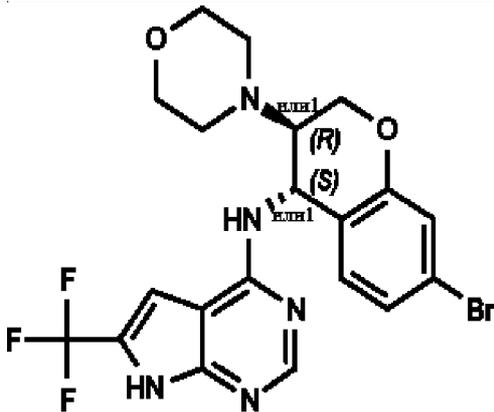
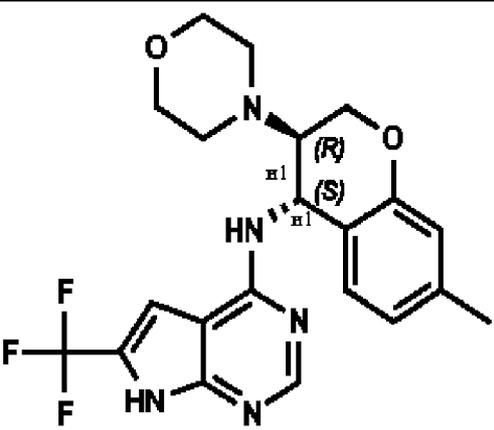
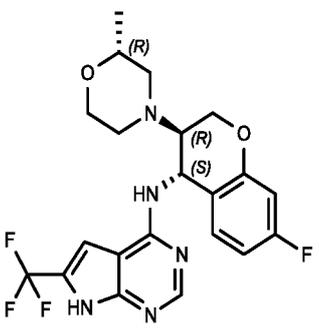
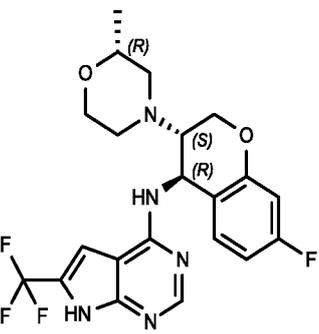
EP-0040942	 <p>Chemical structure of EP-0040942: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-methyl-2-oxazolidinone ring at the 2-position. The 4-position of the core is linked via an NH group to a 2,6-dimethyl-4-phenyloxazine ring system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040943	 <p>Chemical structure of EP-0040943: Similar to EP-0040942, but with a different stereochemistry at the oxazine ring junction. The 2-methyl-2-oxazolidinone ring is attached to the 4-position of the pyrimidopyrimidine core via an NH group, and the oxazine ring is attached to the 2-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040944	 <p>Chemical structure of EP-0040944: Similar to EP-0040942, but with a cyclopropyl group instead of a difluoromethyl group at the 5-position of the pyrimidopyrimidine core. The 2-position is substituted with a 2-methyl-2-oxazolidinone ring. The 4-position is linked via an NH group to a 2,6-dimethyl-4-phenyloxazine ring system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040945	 <p>Chemical structure of EP-0040945: Similar to EP-0040944, but with a different stereochemistry at the oxazine ring junction. The cyclopropyl group is at the 5-position of the pyrimidopyrimidine core. The 2-position is substituted with a 2-methyl-2-oxazolidinone ring. The 4-position is linked via an NH group to a 2,6-dimethyl-4-phenyloxazine ring system. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0040946	 <p>Chemical structure of EP-0040946: Similar to EP-0040942, but with a 4-fluorophenyl group instead of a 2,6-dimethyl-4-phenyloxazine ring system at the 4-position of the pyrimidopyrimidine core. The 5-position is substituted with a difluoromethyl group, and the 2-position is substituted with a 2-methyl-2-oxazolidinone ring. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>

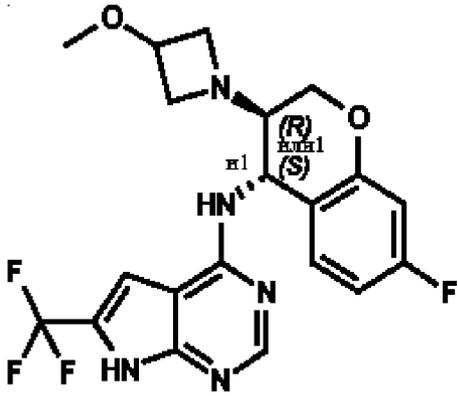
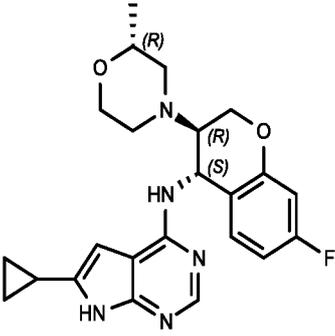
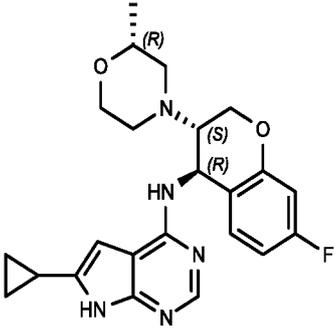
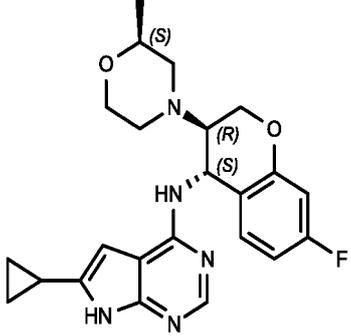
EP-0040947	 <p>Chemical structure of EP-0040947: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 4-fluorophenyl group at the 2-position. The 2-position is also linked to a morpholine ring via a chiral center (S). The morpholine ring is further substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (R) at the 4-position, which is linked to another morpholine ring. This second morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (S) at the 4-position, which is linked to a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0040948	 <p>Chemical structure of EP-0040948: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-fluorophenyl group at the 2-position. The 2-position is also linked to a morpholine ring via a chiral center (S). The morpholine ring is further substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (R) at the 4-position, which is linked to another morpholine ring. This second morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (S) at the 4-position, which is linked to a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0040949	 <p>Chemical structure of EP-0040949: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-fluorophenyl group at the 2-position. The 2-position is also linked to a morpholine ring via a chiral center (S). The morpholine ring is further substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (R) at the 4-position, which is linked to another morpholine ring. This second morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (S) at the 4-position, which is linked to a 4-fluorophenyl group.</p>
EP-0040955	 <p>Chemical structure of EP-0040955: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The 2-position is also linked to a morpholine ring via a chiral center (S). The morpholine ring is further substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (R) at the 4-position, which is linked to another morpholine ring. This second morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (S) at the 4-position, which is linked to a phenyl group.</p>
EP-0040956	 <p>Chemical structure of EP-0040956: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The 2-position is also linked to a morpholine ring via a chiral center (S). The morpholine ring is further substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (R) at the 4-position, which is linked to another morpholine ring. This second morpholine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a chiral center (S) at the 4-position, which is linked to a phenyl group.</p>

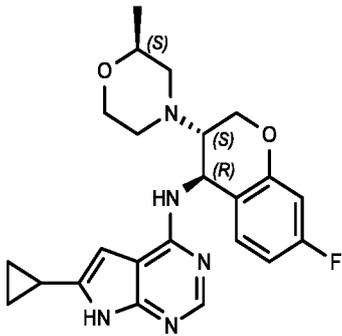
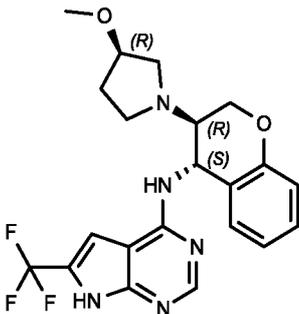
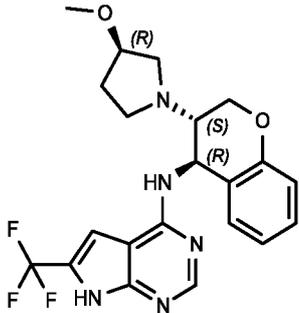
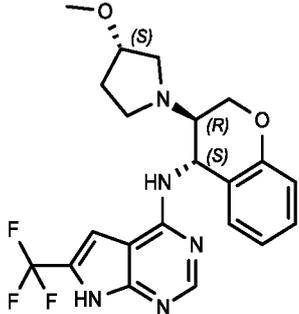
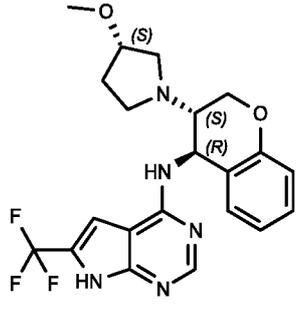
EP-0040957	 <p>Chemical structure of EP-0040957: A 7-membered morpholine ring is attached to a benzene ring via a methylene bridge. The morpholine ring has a dashed bond to a hydrogen atom and is labeled (R). The benzene ring is substituted at the 2-position with a methylene bridge to a 5-membered imidazole ring. The imidazole ring has a dashed bond to a hydrogen atom and is labeled (S). The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a cyclopropyl group.</p>
EP-0040958	 <p>Chemical structure of EP-0040958: Similar to EP-0040957, but the morpholine ring is labeled (R) and the imidazole ring is labeled (R).</p>
EP-0040979	 <p>Chemical structure of EP-0040979: Similar to EP-0040957, but the morpholine ring is labeled (S) and the imidazole ring is labeled (S). The imidazole ring is substituted at the 2-position with a difluoromethyl group.</p>
EP-0040980	 <p>Chemical structure of EP-0040980: Similar to EP-0040979, but the morpholine ring is labeled (S) and the imidazole ring is labeled (R).</p>

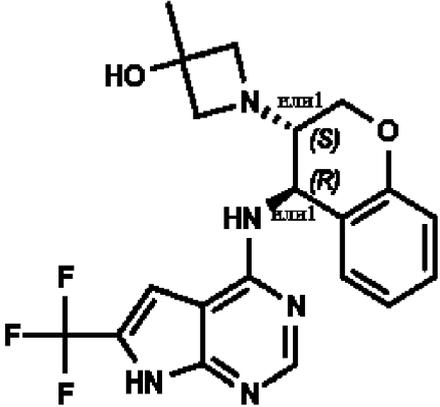
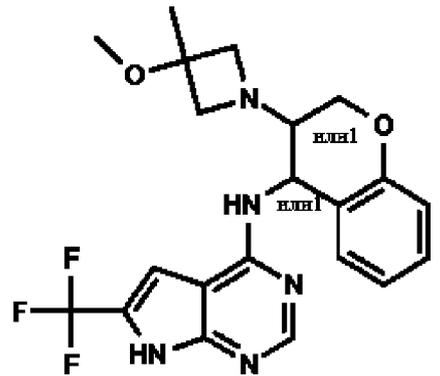
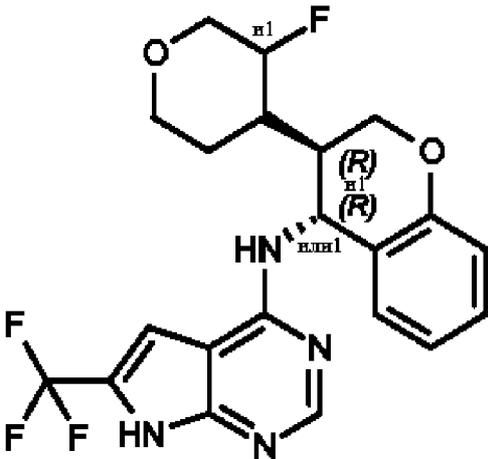
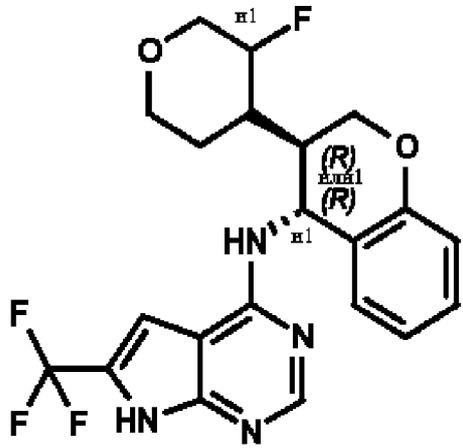
EP-0040981	 <p>Chemical structure EP-0040981: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted at the 2-position with a 2,2-difluoroethyl group. The 4-position is substituted with a 2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a morpholine ring, which is further substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine methyl group, (R) for the phenyl ring, and (S) for the core attachment point.</p>
EP-0040982	 <p>Chemical structure EP-0040982: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted at the 2-position with a 2,2-difluoroethyl group. The 4-position is substituted with a 2-fluorophenyl group. The 6-position is substituted with a morpholine ring, which is further substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine methyl group, (S) for the phenyl ring, and (R) for the core attachment point.</p>
EP-0040999	 <p>Chemical structure EP-0040999: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted at the 2-position with a cyclopropyl group. The 4-position is substituted with a phenyl ring. The 6-position is substituted with a morpholine ring, which is further substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine methyl group, (R) for the phenyl ring, and (S) for the core attachment point.</p>
EP-0041000	 <p>Chemical structure EP-0041000: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted at the 2-position with a cyclopropyl group. The 4-position is substituted with a phenyl ring. The 6-position is substituted with a morpholine ring, which is further substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine methyl group, (S) for the phenyl ring, and (R) for the core attachment point.</p>

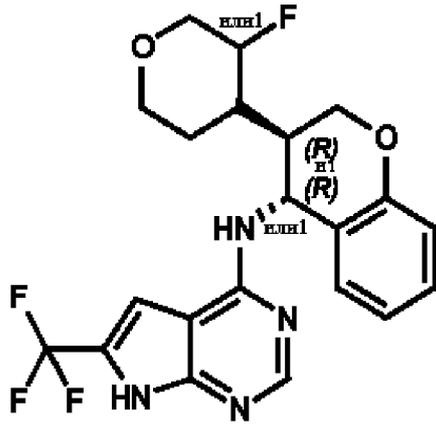
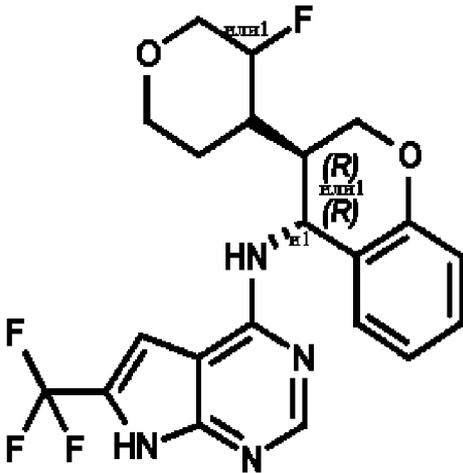
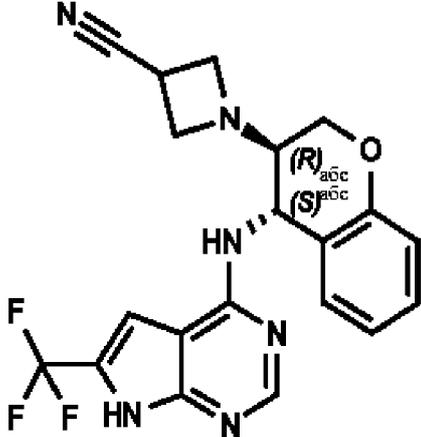
EP-0041002	 <p>Chemical structure of EP-0041002: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a 2-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The stereochemistry is (R,R) at the chiral centers.</p>
EP-0041003	 <p>Chemical structure of EP-0041003: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a 2-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The stereochemistry is (S,S) at the chiral centers.</p>
EP-0041004	 <p>Chemical structure of EP-0041004: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a 2-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The stereochemistry is (S,R) at the chiral centers.</p>
EP-0041005	 <p>Chemical structure of EP-0041005: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-2,2-difluoroethylamine derivative. The pyrazole ring is substituted with a difluoroethyl group. The pyrimidine ring is substituted with a 2-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The stereochemistry is (R,S) at the chiral centers.</p>

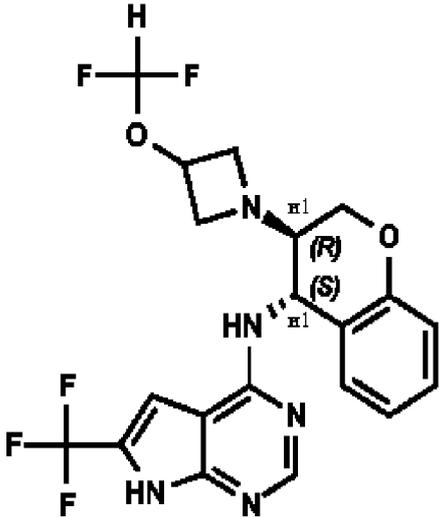
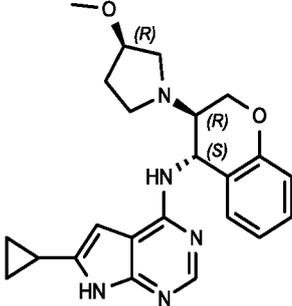
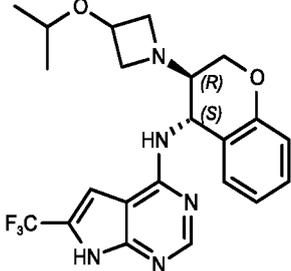
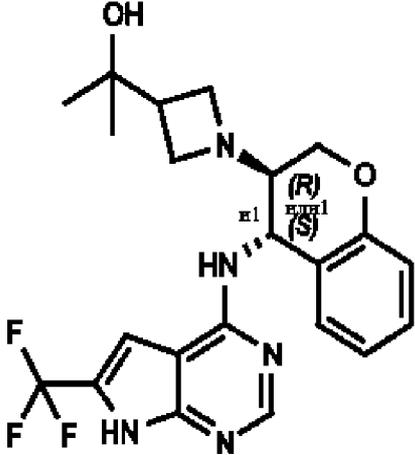
EP-0041021	 <p>Chemical structure of EP-0041021: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene-1H-imidazole ring system substituted with a trifluoromethyl group at the 5-position. The imidazole ring is connected via its nitrogen to the 2-position of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. This pyrazolo[1,5-a]pyrimidine is further substituted at the 4-position with a (1R,2S)-2-(4-bromophenoxy)propan-1-yl group. The propanoate chain has a piperidine ring attached to the 1-position and a 4-bromophenoxy group at the 2-position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedge/dash bonds.</p>
EP-0041045	 <p>Chemical structure of EP-0041045: Similar to EP-0041021, but the 4-bromophenoxy group is replaced by a 4-methylphenoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedge/dash bonds.</p>
EP-0041087	 <p>Chemical structure of EP-0041087: Similar to EP-0041021, but the 4-bromophenoxy group is replaced by a 4-fluorophenoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedge/dash bonds.</p>
EP-0041088	 <p>Chemical structure of EP-0041088: Similar to EP-0041021, but the 4-bromophenoxy group is replaced by a 4-fluorophenoxy group. The stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and wedge/dash bonds.</p>

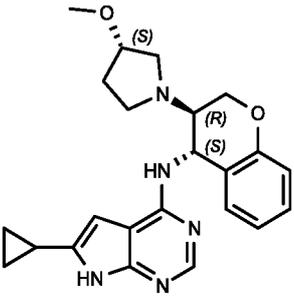
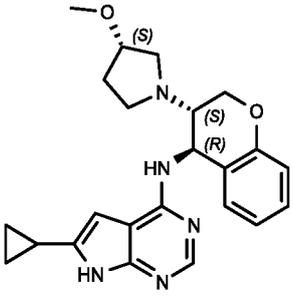
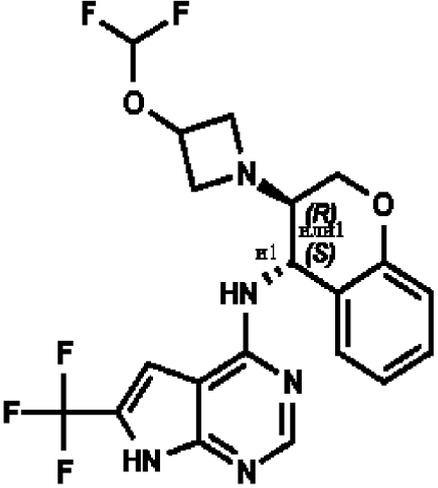
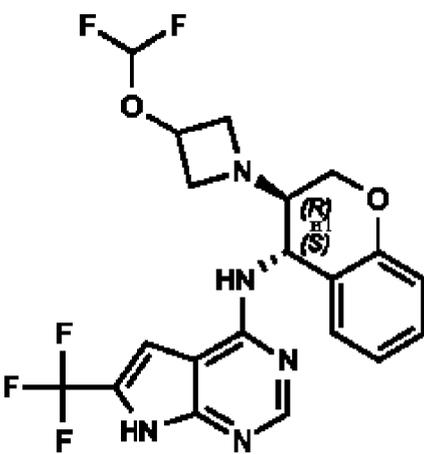
EP-0041089	 <p>Chemical structure of EP-0041089: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a difluoromethyl group, a cyclopropyl group, and a 4-fluorophenyl group. The 4-fluorophenyl group is further substituted with a morpholine ring. The morpholine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels and a chiral center marked with a double dagger symbol (‡).</p>
EP-0041122	 <p>Chemical structure of EP-0041122: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropyl group and a 4-fluorophenyl group. The 4-fluorophenyl group is further substituted with a morpholine ring. The morpholine ring is substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0041123	 <p>Chemical structure of EP-0041123: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropyl group and a 4-fluorophenyl group. The 4-fluorophenyl group is further substituted with a morpholine ring. The morpholine ring is substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0041124	 <p>Chemical structure of EP-0041124: A complex molecule featuring a central pyrimidopyrimidine core. The core is substituted with a cyclopropyl group and a 4-fluorophenyl group. The 4-fluorophenyl group is further substituted with a morpholine ring. The morpholine ring is substituted with a methyl group. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>

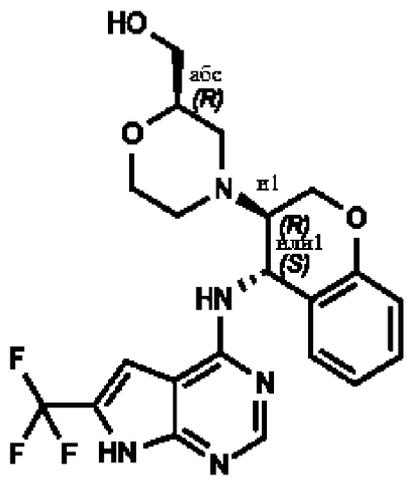
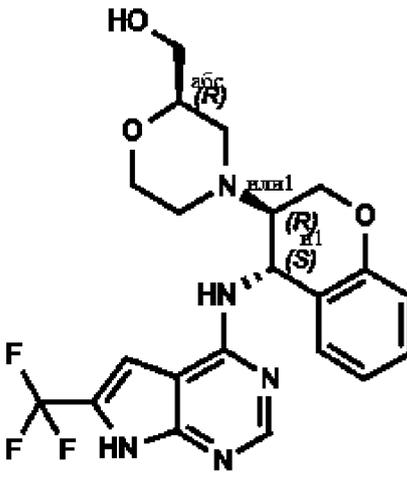
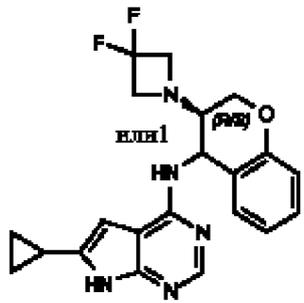
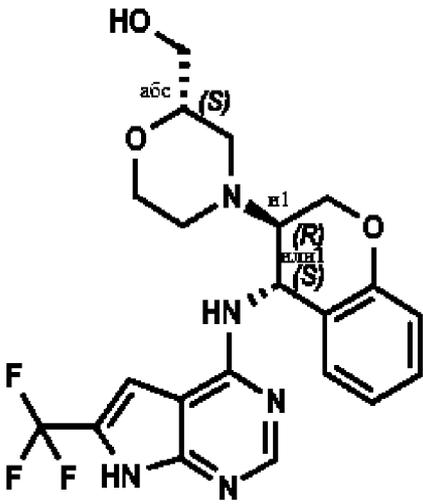
EP-0041125	 <p>Chemical structure of EP-0041125: A complex molecule featuring a central pyrimidopyridine core. The core is substituted with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-fluorophenyl group at the 2-position. The nitrogen at the 4-position of the pyrimidopyridine is linked to a 2-methylmorpholine ring. The nitrogen of the 2-methylmorpholine ring is further substituted with a methyl group and a (1S,2R)-2-methoxypropyl group.</p>
EP-0041161	 <p>Chemical structure of EP-0041161: A complex molecule featuring a central pyrimidopyridine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The nitrogen at the 4-position of the pyrimidopyridine is linked to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is further substituted with a methyl group and a (1S,2R)-2-methoxypropyl group.</p>
EP-0041162	 <p>Chemical structure of EP-0041162: A complex molecule featuring a central pyrimidopyridine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The nitrogen at the 4-position of the pyrimidopyridine is linked to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is further substituted with a methyl group and a (1R,2S)-2-methoxypropyl group.</p>
EP-0041172	 <p>Chemical structure of EP-0041172: A complex molecule featuring a central pyrimidopyridine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The nitrogen at the 4-position of the pyrimidopyridine is linked to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is further substituted with a methyl group and a (1S,2S)-2-methoxypropyl group.</p>
EP-0041173	 <p>Chemical structure of EP-0041173: A complex molecule featuring a central pyrimidopyridine core. The core is substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a phenyl group at the 2-position. The nitrogen at the 4-position of the pyrimidopyridine is linked to a piperidine ring. The nitrogen of the piperidine ring is further substituted with a methyl group and a (1R,2S)-2-methoxypropyl group.</p>

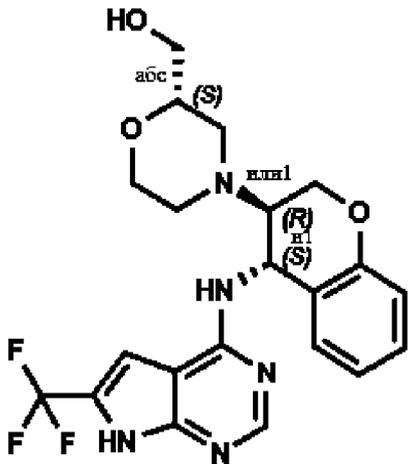
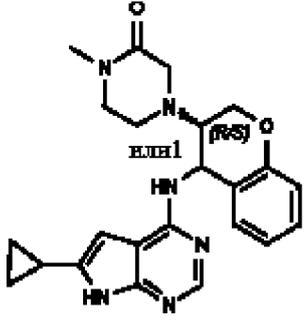
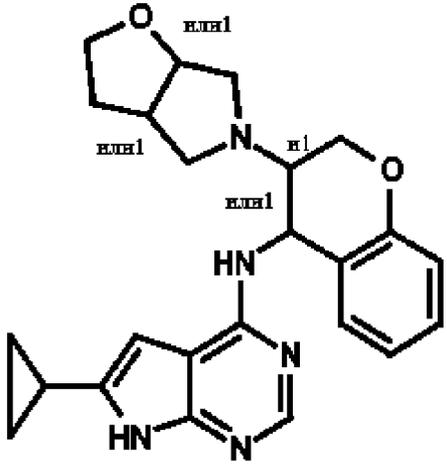
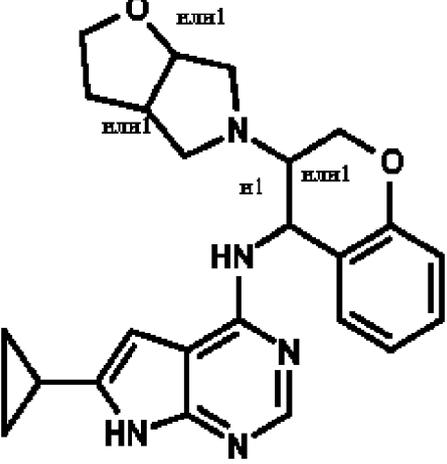
EP-0041264	 <p>Chemical structure of EP-0041264: A 7-fluoro-1H-benzotriazole ring system is substituted at the 2-position with a 1-(hydroxymethyl)pyrrolidine group. The pyrrolidine ring is further substituted at the 3-position with a (1S,2R)-1-phenylethanol moiety. The stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and a wavy bond to the nitrogen of the pyrrolidine ring.</p>
EP-0041300	 <p>Chemical structure of EP-0041300: A 7-fluoro-1H-benzotriazole ring system is substituted at the 2-position with a 1-(methoxymethyl)pyrrolidine group. The pyrrolidine ring is further substituted at the 3-position with a (1S,2R)-1-phenylethanol moiety. The stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and a wavy bond to the nitrogen of the pyrrolidine ring.</p>
EP-0041322	 <p>Chemical structure of EP-0041322: A 7-fluoro-1H-benzotriazole ring system is substituted at the 2-position with a (1R,2R)-1-(2-fluoroethoxy)ethane moiety. The stereochemistry is indicated with (R) labels and a wavy bond to the nitrogen of the benzotriazole ring.</p>
EP-0041323	 <p>Chemical structure of EP-0041323: A 7-fluoro-1H-benzotriazole ring system is substituted at the 2-position with a (1R,2R)-1-(2-fluoroethoxy)ethane moiety. The stereochemistry is indicated with (R) labels and a wavy bond to the nitrogen of the benzotriazole ring.</p>

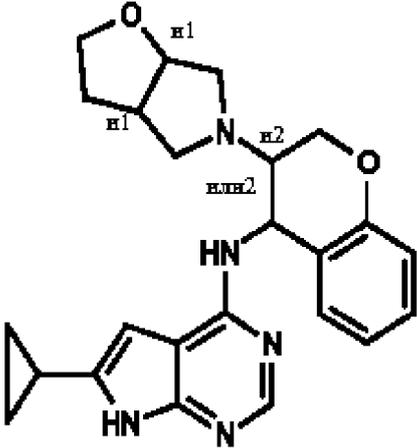
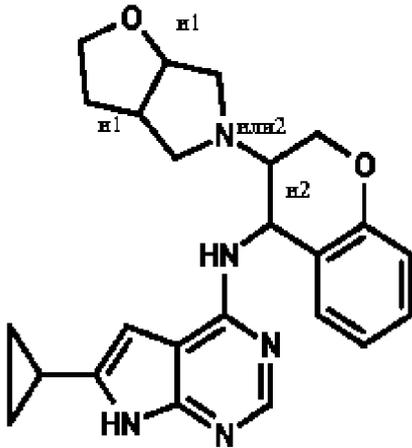
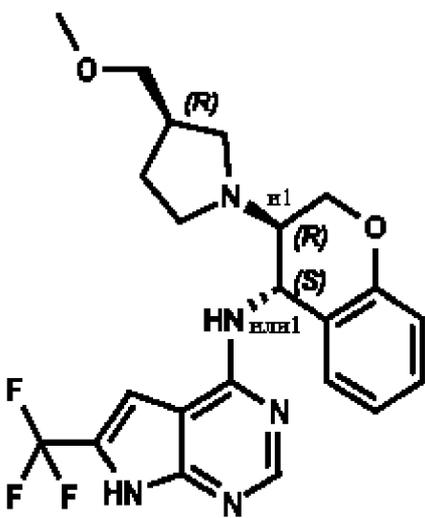
EP-0041324	 <p>Chemical structure of EP-0041324: A 2,3-difluorobenzimidazole core is connected via its 2-position to the nitrogen of a benzimidazole ring. This benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2R)-2-(2-(2-fluoromorpholinoethyl)phenyl)ethan-1-yl group. The stereochemistry is indicated as (R) for the morpholine ring and (R) for the ethyl chain.</p>
EP-0041325	 <p>Chemical structure of EP-0041325: A 2,3-difluorobenzimidazole core is connected via its 2-position to the nitrogen of a benzimidazole ring. This benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2R)-2-(2-(2-fluoromorpholinoethyl)phenyl)ethan-1-yl group. The stereochemistry is indicated as (R) for the morpholine ring and (R) for the ethyl chain.</p>
EP-0041332	 <p>Chemical structure of EP-0041332: A 2,3-difluorobenzimidazole core is connected via its 2-position to the nitrogen of a benzimidazole ring. This benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2S)-2-(2-(2-cyanoethylamino)phenyl)ethan-1-yl group. The stereochemistry is indicated as (R) for the ethyl chain and (S) for the amino group.</p>

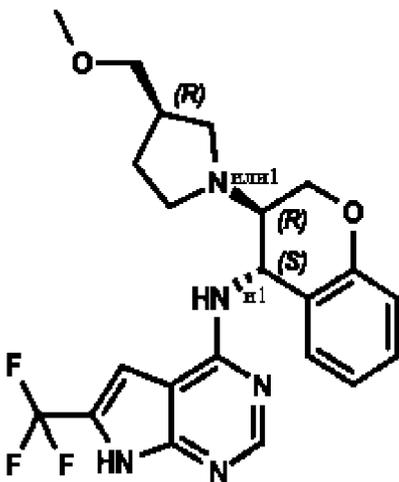
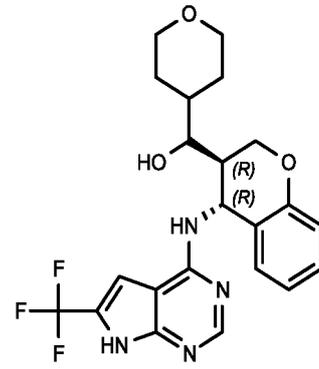
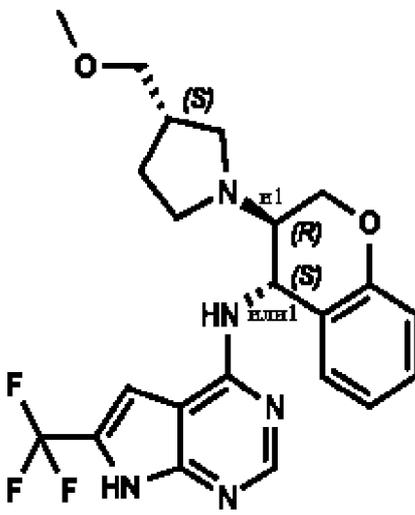
EP-0041354	 <p>Chemical structure of EP-0041354: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene group substituted with a trifluoromethyl group is attached to the 2-position of a benzodioxane ring. The benzodioxane ring has a (R) configuration at the 2-position and a (S) configuration at the 3-position. The 2-position is also substituted with a 4-(trifluoromethoxy)azetidin-1-yl group.</p>
EP-0041451	 <p>Chemical structure of EP-0041451: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene group substituted with a cyclopropyl group is attached to the 2-position of a benzodioxane ring. The benzodioxane ring has a (R) configuration at the 2-position and a (S) configuration at the 3-position. The 2-position is also substituted with a 4-methoxyazetidin-1-yl group.</p>
EP-0041465	 <p>Chemical structure of EP-0041465: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene group substituted with a trifluoromethyl group is attached to the 2-position of a benzodioxane ring. The benzodioxane ring has a (R) configuration at the 2-position and a (S) configuration at the 3-position. The 2-position is also substituted with a 4-isopropoxyazetidin-1-yl group.</p>
EP-0041490	 <p>Chemical structure of EP-0041490: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene group substituted with a difluoromethyl group is attached to the 2-position of a benzodioxane ring. The benzodioxane ring has a (R) configuration at the 2-position and a (S) configuration at the 3-position. The 2-position is also substituted with a 4-(1-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl group.</p>

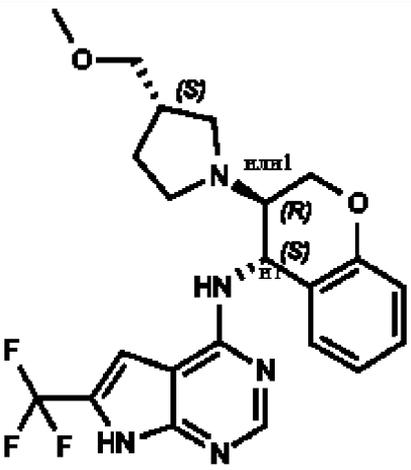
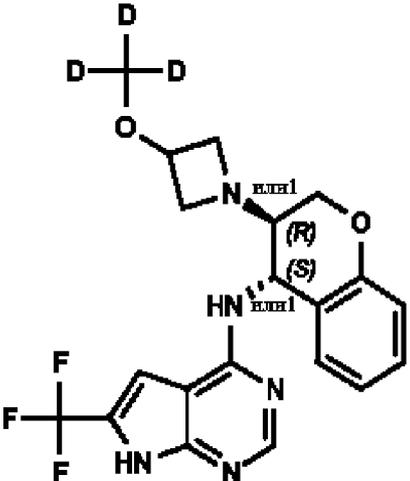
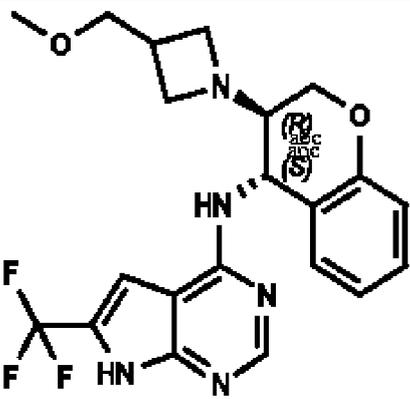
EP-0041517	 <p>Chemical structure of EP-0041517: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The indazole nitrogen at position 1 is hydrogen-bonded to the nitrogen of a 4-methoxyphenyl group. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a (S)-1-methoxypropyl group at the para position. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0041518	 <p>Chemical structure of EP-0041518: A bicyclic indazole core with a cyclopropyl group at the 5-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The indazole nitrogen at position 1 is hydrogen-bonded to the nitrogen of a 4-methoxyphenyl group. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a (S)-1-methoxypropyl group at the para position. Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels.</p>
EP-0041541	 <p>Chemical structure of EP-0041541: A bicyclic indazole core with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The indazole nitrogen at position 1 is hydrogen-bonded to the nitrogen of a 4-methoxyphenyl group. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a (S)-1-(difluoromethoxy)propyl group at the para position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0041542	 <p>Chemical structure of EP-0041542: A bicyclic indazole core with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The indazole nitrogen at position 1 is hydrogen-bonded to the nitrogen of a 4-methoxyphenyl group. The 4-methoxyphenyl group is further substituted with a (S)-1-(difluoromethoxy)propyl group at the para position. Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>

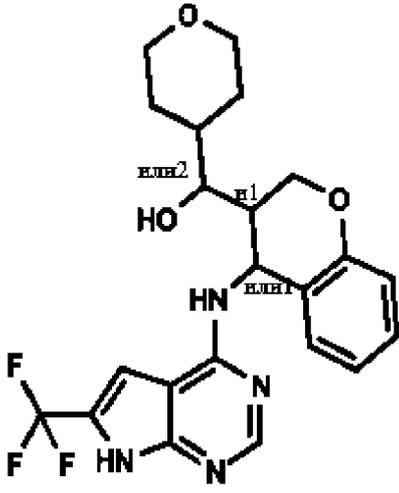
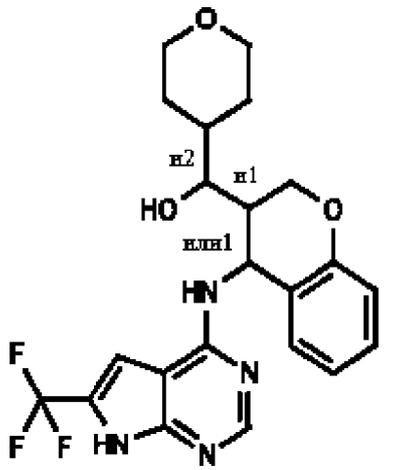
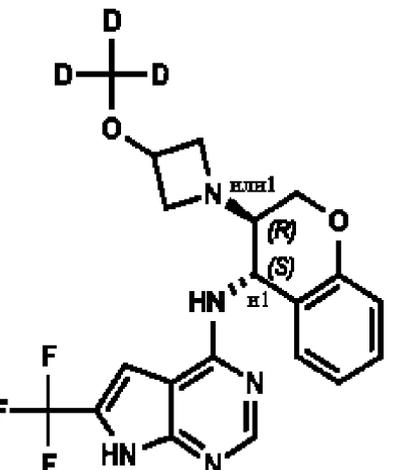
EP-0041558	 <p>Chemical structure of EP-0041558: A 2,2-difluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridine core is connected via its 5-position to the 2-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2S)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine group. The stereochemistry is indicated with (R) for the pyrrolidine ring and (S) for the benzimidazole ring.</p>
EP-0041559	 <p>Chemical structure of EP-0041559: A 2,2-difluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridine core is connected via its 5-position to the 2-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2S)-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine group. The stereochemistry is indicated with (R) for the pyrrolidine ring and (S) for the benzimidazole ring.</p>
EP-0041566	 <p>Chemical structure of EP-0041566: A 2,2-difluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridine core is connected via its 5-position to the 2-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2S)-2-(2-(difluoromethyl)ethyl)pyrrolidine group. The stereochemistry is indicated with (R) for the pyrrolidine ring and (S) for the benzimidazole ring.</p>
EP-0041585	 <p>Chemical structure of EP-0041585: A 2,2-difluoro-5H-indolizino[1,2-b]pyridine core is connected via its 5-position to the 2-position of a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further substituted at its 2-position with a (1R,2S)-2-(2-(hydroxyethyl)pyrrolidine) group. The stereochemistry is indicated with (S) for the pyrrolidine ring and (R) for the benzimidazole ring.</p>

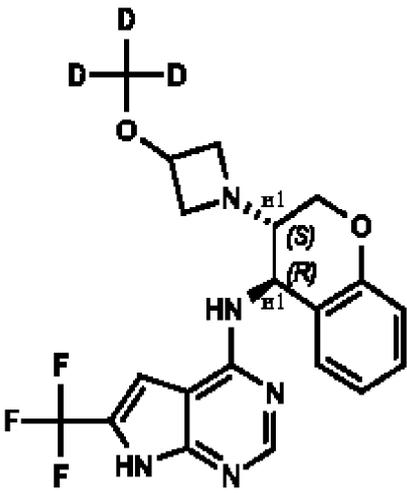
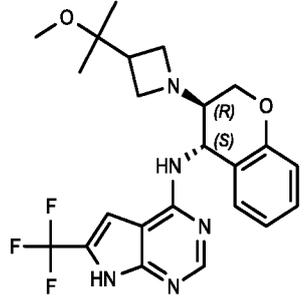
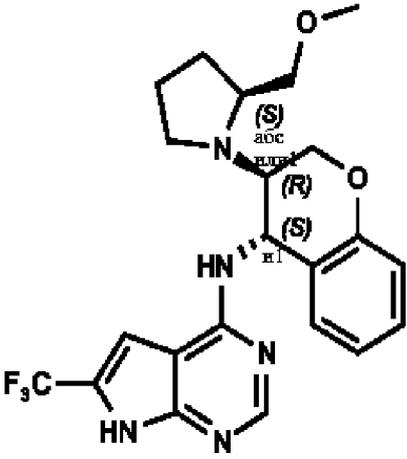
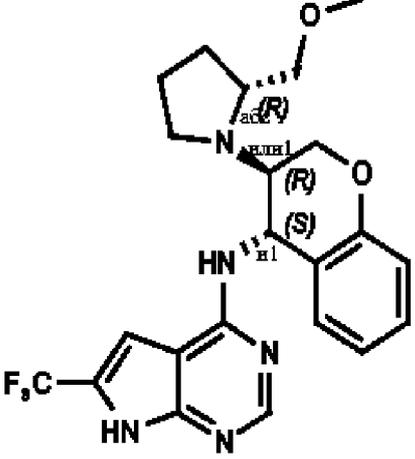
EP-0041586	 <p>Chemical structure of EP-0041586: A complex molecule featuring a 2,2-difluoro-1H-indole-3-carboxamide core. The indole ring is substituted at the 3-position with a difluoromethyl group and at the 4-position with a 2-((S)-2-hydroxy-2-morpholinoethyl)phenylamino group. The morpholine ring is attached to the 2-position of the phenyl ring. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine chiral center and (R) for the phenyl ring attachment point.</p>
EP-0041600	 <p>Chemical structure of EP-0041600: A complex molecule featuring a 2-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide core. The indole ring is substituted at the 3-position with a cyclopropyl group and at the 4-position with a 2-((R,S)-2-morpholinoethyl)phenylamino group. The morpholine ring is attached to the 2-position of the phenyl ring. Stereochemistry is indicated with (R,S) for the phenyl ring attachment point.</p>
EP-0041667	 <p>Chemical structure of EP-0041667: A complex molecule featuring a 2-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide core. The indole ring is substituted at the 3-position with a cyclopropyl group and at the 4-position with a 2-((S)-2-morpholinoethyl)phenylamino group. The morpholine ring is attached to the 2-position of the phenyl ring. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine chiral center.</p>
EP-0041668	 <p>Chemical structure of EP-0041668: A complex molecule featuring a 2-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide core. The indole ring is substituted at the 3-position with a cyclopropyl group and at the 4-position with a 2-((S)-2-morpholinoethyl)phenylamino group. The morpholine ring is attached to the 2-position of the phenyl ring. Stereochemistry is indicated with (S) for the morpholine chiral center.</p>

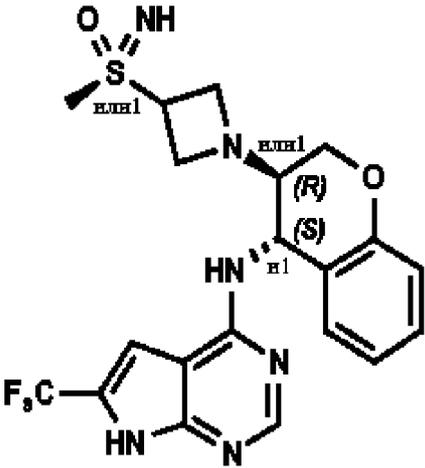
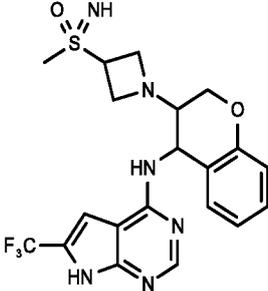
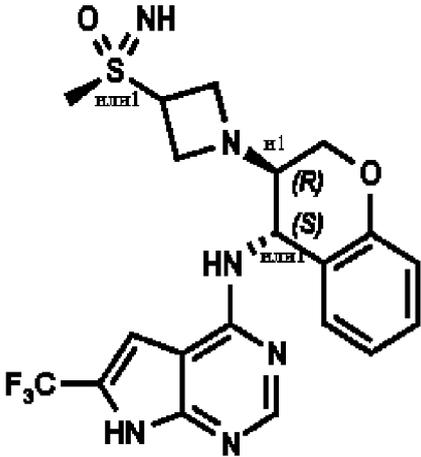
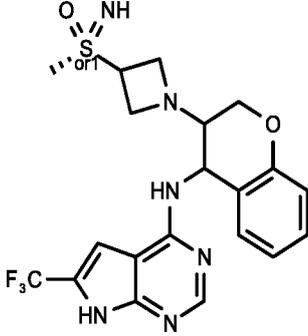
EP-0041669	 <p>Chemical structure of EP-0041669: A complex molecule featuring a bicyclic indole-pyrimidine core. The indole ring is substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a hydrogen atom at the 1-position. The pyrimidine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a nitrogen atom at the 4-position. This nitrogen atom is connected to a chiral center (C2) which is also bonded to a hydrogen atom and a benzene ring. The benzene ring is substituted with a hydrogen atom at the 1-position and a methoxy group (-OCH₂-) at the 4-position. The chiral center (C2) is also bonded to a nitrogen atom (N1) which is part of a bicyclic system consisting of a five-membered ring with an oxygen atom and a six-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom (N1) is bonded to a hydrogen atom and a methoxy group (-OCH₂-).</p>
EP-0041670	 <p>Chemical structure of EP-0041670: A complex molecule featuring a bicyclic indole-pyrimidine core. The indole ring is substituted with a cyclopropyl group at the 3-position and a hydrogen atom at the 1-position. The pyrimidine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a nitrogen atom at the 4-position. This nitrogen atom is connected to a chiral center (C2) which is also bonded to a hydrogen atom and a benzene ring. The benzene ring is substituted with a hydrogen atom at the 1-position and a methoxy group (-OCH₂-) at the 4-position. The chiral center (C2) is also bonded to a nitrogen atom (N1) which is part of a bicyclic system consisting of a five-membered ring with an oxygen atom and a six-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom (N1) is bonded to a hydrogen atom and a methoxy group (-OCH₂-).</p>
EP-0041071	 <p>Chemical structure of EP-0041071: A complex molecule featuring a bicyclic indole-pyrimidine core. The indole ring is substituted with two fluorine atoms at the 3-position and a hydrogen atom at the 1-position. The pyrimidine ring is substituted with a hydrogen atom at the 2-position and a nitrogen atom at the 4-position. This nitrogen atom is connected to a chiral center (C2) which is also bonded to a hydrogen atom and a benzene ring. The benzene ring is substituted with a hydrogen atom at the 1-position and a methoxy group (-OCH₂-) at the 4-position. The chiral center (C2) is also bonded to a nitrogen atom (N1) which is part of a bicyclic system consisting of a five-membered ring with an oxygen atom and a six-membered ring with a nitrogen atom. The nitrogen atom (N1) is bonded to a hydrogen atom and a methoxy group (-OCH₂-). The stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>

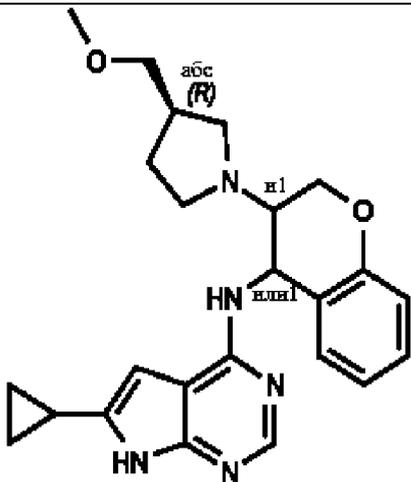
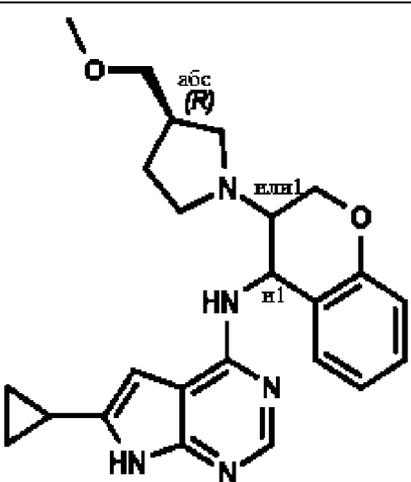
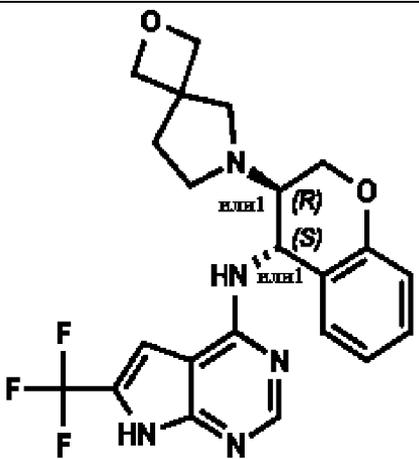
EP-0041072	 <p>Chemical structure of EP-0041072: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2H-tetrahydrofuran-3-yl group at the 2-position. The tetrahydrofuran ring is further substituted at the 4-position with a (1R)-2-methoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) for the tetrahydrofuran ring and (S) for the chiral center of the ethyl chain.</p>
EP-0041135	 <p>Chemical structure of EP-0041135: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2H-tetrahydrofuran-3-yl group at the 2-position. The tetrahydrofuran ring is further substituted at the 4-position with a (1R)-2-hydroxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (R) for the tetrahydrofuran ring and (R) for the chiral center of the ethyl chain.</p>
EP-0041174	 <p>Chemical structure of EP-0041174: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a difluoromethyl group at the 5-position and a 2-phenyl-2H-tetrahydrofuran-3-yl group at the 2-position. The tetrahydrofuran ring is further substituted at the 4-position with a (1S)-2-methoxyethyl group. Stereochemistry is indicated with (S) for the tetrahydrofuran ring and (S) for the chiral center of the ethyl chain.</p>

EP-0041175	 <p>Chemical structure of EP-0041175: A pyrazolo[1,5-a]indole core substituted with a difluoromethyl group at the 3-position and a 2-(2-methoxyphenyl)amino group at the 4-position. The 4-position is also substituted with a 1-(2-methoxyphenyl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is attached to the 4-position of the pyrazoloindole via its nitrogen atom, and the 2-methoxyphenyl group is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring. The stereochemistry is (S) at the pyrrolidine nitrogen and (R) at the 4-position of the pyrazoloindole.</p>
EP-0041248	 <p>Chemical structure of EP-0041248: A pyrazolo[1,5-a]indole core substituted with a difluoromethyl group at the 3-position and a 2-(2-methoxyphenyl)amino group at the 4-position. The 4-position is also substituted with a 1-(2-methoxyphenyl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is attached to the 4-position of the pyrazoloindole via its nitrogen atom, and the 2-methoxyphenyl group is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring. The stereochemistry is (S) at the pyrrolidine nitrogen and (R) at the 4-position of the pyrazoloindole. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a dimethylamino group.</p>
EP-0041260	 <p>Chemical structure of EP-0041260: A pyrazolo[1,5-a]indole core substituted with a difluoromethyl group at the 3-position and a 2-(2-methoxyphenyl)amino group at the 4-position. The 4-position is also substituted with a 1-(2-methoxyphenyl)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is attached to the 4-position of the pyrazoloindole via its nitrogen atom, and the 2-methoxyphenyl group is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring. The stereochemistry is (S) at the pyrrolidine nitrogen and (R) at the 4-position of the pyrazoloindole. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a methoxymethyl group.</p>

EP-0041269	 <p>Chemical structure of EP-0041269: A 2,6-difluoropyrimidin-5-ylidene-1H-imidazole ring system is connected via its imidazole nitrogen to the nitrogen of a 2-phenylethylamine derivative. The ethyl chain of this amine is substituted with a morpholine ring at the 1-position and a hydroxyl group at the 2-position. Stereochemical labels R1 and R2 are present at the chiral centers.</p>
EP-0041270	 <p>Chemical structure of EP-0041270: Similar to EP-0041269, but the hydroxyl group is attached to the 2-position of the ethyl chain, and the morpholine ring is attached to the 1-position. Stereochemical labels R1 and R2 are present.</p>
EP-0041326	 <p>Chemical structure of EP-0041326: Similar to EP-0041269, but the hydroxyl group is replaced by a trimethylsilyloxy group (D3C-O-). The ethyl chain is substituted with a morpholine ring at the 1-position and a hydroxyl group at the 2-position. Stereochemical labels R1 and R2 are present, along with (R) and (S) labels for the chiral centers.</p>

EP-0041327	 <p>Chemical structure of EP-0041327: A 7-(trifluoromethyl)indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino[1,2-a]pyrimidine core is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) at the 7-position. The 5-position is linked via a double bond to an NH group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a 1,3-dioxolane ring system. The dioxolane ring is substituted at the 2-position with a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted at the 3-position with a tert-butyl group and at the 4-position with a trifluoromethyl group (CF₃). Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels and a chiral center 'H1'.</p>
EP-0041480	 <p>Chemical structure of EP-0041480: A 7-(trifluoromethyl)indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino[1,2-a]pyrimidine core is substituted with a trifluoromethyl group (CF₃) at the 7-position. The 5-position is linked via a double bond to an NH group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a 1,3-dioxolane ring system. The dioxolane ring is substituted at the 2-position with a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted at the 3-position with a tert-butyl group and at the 4-position with a trifluoromethyl group (CF₃). Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels.</p>
EP-0041491	 <p>Chemical structure of EP-0041491: A 7-(trifluoromethyl)indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino[1,2-a]pyrimidine core is substituted with a trifluoromethyl group (F₃C) at the 7-position. The 5-position is linked via a double bond to an NH group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a 1,3-dioxolane ring system. The dioxolane ring is substituted at the 2-position with a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted at the 3-position with a methoxy group (OCH₃) and at the 4-position with a trifluoromethyl group (F₃C). Stereochemistry is indicated with (S) and (R) labels, and a chiral center 'abc'.</p>
EP-0041492	 <p>Chemical structure of EP-0041492: A 7-(trifluoromethyl)indolizino[1,2-a]pyrimidin-5-ylideneamine derivative. The indolizino[1,2-a]pyrimidine core is substituted with a trifluoromethyl group (F₃C) at the 7-position. The 5-position is linked via a double bond to an NH group, which is further connected to a benzene ring. This benzene ring is part of a 1,3-dioxolane ring system. The dioxolane ring is substituted at the 2-position with a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted at the 3-position with a methoxy group (OCH₃) and at the 4-position with a trifluoromethyl group (F₃C). Stereochemistry is indicated with (R) and (S) labels, and a chiral center 'abc'.</p>

EP-0041495	 <p>Chemical structure of EP-0041495: A 5-(trifluoromethyl)-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core is linked via its 3-position to the nitrogen of a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy group. The imidazole ring has a methyl group on the nitrogen and a sulfonamide group (-NH-S(=O)-) on the 2-position. The ethoxy chain is attached to the 2-position of the benzene ring of the imidazole, with (R) and (S) stereochemical labels.</p>
EP-0041496	 <p>Chemical structure of EP-0041496: A 5-(trifluoromethyl)-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core is linked via its 3-position to the nitrogen of a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy group. The imidazole ring has a methyl group on the nitrogen and a sulfonamide group (-NH-S(=O)-) on the 2-position. The ethoxy chain is attached to the 2-position of the benzene ring of the imidazole.</p>
EP-0041497	 <p>Chemical structure of EP-0041497: A 5-(trifluoromethyl)-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core is linked via its 3-position to the nitrogen of a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy group. The imidazole ring has a methyl group on the nitrogen and a sulfonamide group (-NH-S(=O)-) on the 2-position. The ethoxy chain is attached to the 2-position of the benzene ring of the imidazole, with (R) and (S) stereochemical labels.</p>
EP-0041498	 <p>Chemical structure of EP-0041498: A 5-(trifluoromethyl)-1H-indolizino[1,2-a]pyridine core is linked via its 3-position to the nitrogen of a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy group. The imidazole ring has a methyl group on the nitrogen and a sulfonamide group (-NH-S(=O)-) on the 2-position. The ethoxy chain is attached to the 2-position of the benzene ring of the imidazole.</p>

EP-0041514	 <p>Chemical structure of EP-0041514: A 7-membered indazole ring system with a cyclopropyl group at the 5-position and a 2-((R)-1-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)ethoxy group at the 2-position. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>
EP-0041515	 <p>Chemical structure of EP-0041515: A 7-membered indazole ring system with a cyclopropyl group at the 5-position and a 2-((R)-1-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl)ethoxy group at the 2-position. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>
EP-0041516	 <p>Chemical structure of EP-0041516: A 7-membered indazole ring system with a trifluoromethyl group at the 5-position and a 2-((R)-1-(2-(2-oxo-1,3-dioxolanyl)ethyl)ethoxy)ethoxy group at the 2-position. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>

EP-0041546	
EP-0041547	
EP-0041553	
EP-0041596	

*Аббревиатуры «или1» и «и1» обозначают *транс* отношения, где стереохимия

является относительной; «абс.» обозначает абсолютную стереохимию.

Таблица 2а.

№	E100 EC ₅₀ (мкМ)	E101 наименьшая эффективная доза (мкМ)	E102 максимальная митофагия, кратность по отношению к ДМСО	E103 максимальная гибель с 1 мкМ FO	E104 гибель при 25 мкМ (без FO)	E105 гибель при 8,3 мкМ (без FO)
EP-0035985	0,33	0,31	4,43	8,14	3,01	2,54
EP-0038463	2,59	2,78	3,95	87,81	59,77	4,21
EP-0038504	14,22	8,33	4,67	4,59	3,10	2,93
EP-0038461	0,11	0,93	5,44	7,97		
EP-0038503	0,58	8,33	5,11	4,37		
EP-0038521	0,37	2,78	5,24	6,77		
EP-0038098	0,22	0,10	9,78	24,02	5,29	2,59
EP-0038099	Н/Д	25,00	7,78	13,71	4,11	2,41
EP-0037821	0,45	0,30	9,53	62,82	25,17	2,87
EP-0038461 (среднее)	0,1±0,01					
EP-0038521 (среднее)	0,30±0,07					
EP-0038503	0,48±0,1					

Таблица 2б.

№	Митофагия EC ₅₀ (анализ HeLa mKeima) (мкМ)	Максимальная гибель клеток при 25 мкМ соединения, 1 мкМ FO (%)	Гибель клеток при 25 мкМ (без FO) (%)	Предел безопасности митотокса (терапевтиче ское окно)*	Кинетическая растворимость (мкМ)
EP-0037820	17,4	58	41,4	+	14,5
EP-0037821 (Рацемическая смесь)	0,40	71,62	41,03	++++	14,1
EP-0038098	0,22	24	5,29	++++	14,1
EP-0038099	Минимальная	13,7	4,11		14,1

	активность				
EP-0038249	2,73	37,3	3,69		157
EP-0038282	Минимальная активность	97,5	66,6		134
EP-0038283	Минимальная активность	98	9,6		1
EP-0038378	2,77	15,4	4,55		3,02
EP-0038392	2,77	23,2	3,1		187
EP-0038393	2,43	17,6	1,98		1
EP-0038394	8,26	61	11,4		7,05
EP-0038461	0,11	7,97	4,31	+++	1,56
EP-0038463	2,59	87,805	59,8	+	153
EP-0038503	0,38	8,15	2,53	++	1,56
EP-0038504	14,20	4,59	3,1	+	1,56
EP-0038521	0,37	6,77	3,42	+++	1,56
EP-0038582	Минимальная активность	5,87	3,77		1,56
EP-0038583	0,07	39,5	6,03	++++	1,56
EP-0039677	0,21	10,2	3,02	++++	1,56
EP-0039678	Минимальная активность	2,27	1,77		164
EP-0039713	0,10	19,2	12,9	+	
EP-0039742	3,33	13,8	2,45		
EP-0039743	3,88	33,7	11,6		
EP-0039746	0,25	15,3	3,3	+++	
EP-0039747	9,31	24,4	12,9		
EP-0040078	1,77	18	5,92		
EP-0040080	0,59	16	4,73	++	

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

Таблица 2с.

№	Индукция митофагии EC ₅₀ (мкМ)	Максимальный % гибели с 1 мкМ FO	Наиболее безопасная доза (цитотоксичность; без FO; безопасная означает ДАПИ+ < 20%) (мкМ)	Наиболее безопасная доза (мкМ) (митотокс или цитотокс)	Индекс мито-безопасности (наиболее безопасная доза/EC ₅₀)
EP-0037820	20,30	60,7	16,7	н/д	н/д
EP-0037821	0,38	68,5	13,9	8,3	22,05
EP-0038249	>25	37,3	25,0	н/д	н/д
EP-0038282	>25	97,5	2,8	н/д	н/д
EP-0038283	>25	98,0	8,3	н/д	н/д
EP-0038378	>25	15,4	25,0	н/д	н/д
EP-0038392	>25	23,2	25,0	н/д	н/д
EP-0038393	>25	17,6	25,0	н/д	н/д
EP-0038394	>25	61,0	8,3	н/д	н/д
EP-0038461	0,10	9,7	25,0	2,8	27,53
EP-0038463	2,59	87,8	8,3	8,3	3,20
EP-0038503	0,48	6,3	25,0	8,3	17,40
EP-0038504	14,22	4,6	25,0	25,0	1,76

EP-0038521	0,34	7,6	25,0	8,3	24,49
EP-0038523	4,45	3,3	25,0	н/д	н/д
EP-0038582	>25	4,3	25,0	25,0	н/д
EP-0038583	0,06	18,1	25,0	9,1	158,93
EP-0039677	0,21	10,2	25,0	2,8	13,51
EP-0039713	0,10	26,3	25,0	0,9	9,46
EP-0039732	>25	6,2	25,0	н/д	н/д
EP-0039733	9,33	3,1	25,0	н/д	н/д
EP-0039742	3,36	20,4	25,0	25,0	7,45
EP-0039743	4,17	28,2	25,0	25,0	5,99
EP-0039746	0,29	13,4	25,0	2,8	9,48
EP-0039747	9,31	24,4	25,0	н/д	н/д
EP-0039748	8,07	6,5	25,0	н/д	н/д
EP-0039754	>25	17,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040075	>25	6,5	25,0	н/д	н/д
EP-0040078	1,90	18,5	25,0	н/д	н/д
EP-0040080	0,48	13,9	25,0	25,0	51,66

EP-0040084	15,60	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040085	>25	38,1	8,3	н/д	н/д
EP-0040108	0,13	19,1	25,0	18,3	138,83
EP-0040109	24,83	7,9	25,0	25,0	1,01
EP-0040120	2,30	93,5	8,3	8,3	н/д
EP-0040121	1,29	33,6	25,0	н/д	н/д
EP-0040138	0,77	9,4	25,0	25,0	32,50
EP-0040139	3,66	8,5	25,0	н/д	н/д
EP-0040140	8,71	11,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040180	0,26	10,4	25,0	25,0	97,54
EP-0040181	>25	5,9	25,0	н/д	н/д
EP-0040182	21,23	26,8	25,0	н/д	н/д
EP-0040193	9,46	29,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040195	18,54	12,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040197	22,65	8,4	25,0	н/д	н/д
EP-0040248	>25	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040249	0,09	12,3	25,0	н/д	н/д

EP-0040251	>25	3,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040252	1,11	9,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040268	>25	3,2	25,0	н/д	н/д
EP-0040326	> 25	3,6	25,0	н/д	н/д
EP-0040328	0,19	16,0	25,0	16,0	84,78
EP-0040339	>25	16,5	25,0	н/д	н/д
EP-0040358	>25	97,8	2,8	н/д	н/д
EP-0040391	>25	3,9	25,0	н/д	н/д
EP-0040392	0,11	11,8	25,0	16,6	153,83
EP-0040395	0,21	8,1	25,0	11,7	56,09
EP-0040491	0,07	19,4	25,0	3,7	49,72
EP-0040492	>25	1,8	25,0	н/д	н/д
EP-0040493	0,02	14,8	25,0	1,7	103,09
EP-0040494	>25	4,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040496	0,02	15,6	25,0	1,3	82,87
EP-0040497	6,97	4,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040498	0,02	16,5	25,0	0,7	30,45

EP-0040499	5,20	4,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040500	0,99	8,6	25,0	н/д	н/д
EP-0040501	14,26	5,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040503	0,13	7,4	25,0	9,1	69,05
EP-0040504	9,33	2,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040505	13,49	14,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040506	0,05	41,0	25,0	2,2	44,10
EP-0040511	0,07	13,1	25,0	3,5	53,66
EP-0040512	12,11	26,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040523	2,73	39,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040524	2,68	27,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040542	1,45	15,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040545	>25	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040557	>25	2,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040558	>25	3,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040562	1,50	7,9	25,0	н/д	н/д
EP-0040563	1,05	9,7	25,0	н/д	н/д

EP-0040576	2,79	21,2	25,0	н/д	н/д
EP-0040577	0,02	28,6	25,0	1,3	86,01
EP-0040578	3,54	14,4	25,0	н/д	н/д
EP-0040579	9,02	20,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040580	0,08	17,1	25,0	5,5	68,72
EP-0040581	2,69	8,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040582	0,08	17,7	25,0	5,1	68,01
EP-0040583	0,24	17,8	25,0	25,0	104,01
EP-0040586	>25	16,9	8,3	н/д	н/д
EP-0040587	0,09	21,5	25,0	21,5	230,81
EP-0040589	>25	19,4	25,0	н/д	н/д
EP-0040601	0,19	45,3	25,0	10,3	55,12
EP-0040626	7,11	29,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040627	24,43	4,8	25,0	н/д	н/д
EP-0040644	0,34	8,1	25,0	25,0	72,77
EP-0040665	9,86	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040669	0,35	29,9	25,0	25,0	71,36

EP-0040677	0,32	11,1	25,0	25,0	77,08
EP-0040678	0,86	9,2	25,0	25,0	28,90
EP-0040688	0,31	82,1	8,3	8,3	26,96
EP-0040695	0,10	20,7	25,0	9,1	89,34
EP-0040696	23,44	14,9	25,0	н/д	н/д
EP-0040697	0,54	57,6	8,3	8,3	15,51
EP-0040699	>25	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040700	0,11	14,1	25,0	4,7	41,37
EP-0040702	0,32	7,7	25,0	25,0	77,26
EP-0040720	6,25	12,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040721	0,18	36,3	8,3	8,3	46,94
EP-0040725	>25	3,4	25,0	н/д	н/д
EP-0040726	0,02	20,5	25,0	2,1	100,89
EP-0040727	2,85	7,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040728	9,40	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040729	0,06	17,1	25,0	3,2	52,06
EP-0040730	>25	8,3	25,0	н/д	н/д

EP-0040731	>25	2,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040747	>25	5,8	25,0	н/д	н/д
EP-0040748	0,21	25,3	25,0	9,9	46,81
EP-0040749	0,15	34,3	25,0	7,1	48,24
EP-0040750	0,05	27,7	25,0	2,3	43,07
EP-0040767	>25	7,9	25,0	н/д	н/д
EP-0040768	0,05	33,1	25,0	3,0	57,75
EP-0040773	0,13	27,3	25,0	9,9	77,04
EP-0040842	0,02	22,5	25,0	2,0	82,00
EP-0040847	>25	5,2	25,0	25,0	н/д
EP-0040848	0,16	10,6	25,0	25,0	152,94
EP-0040849	9,59	5,2	25,0	25,0	2,61
EP-0040850	0,24	10,3	25,0	21,4	88,53
EP-0040857	0,16	17,0	25,0	18,7	116,38
EP-0040858	28,84	6,6	25,0	н/д	н/д
EP-0040873	>25	4,3	25,0	н/д	н/д
EP-0040874	0,15	14,4	25,0	13,9	94,72

EP-0040942	>25	4,7	25,0	н/д	н/д
EP-0040943	0,05	20,9	25,0	2,3	47,50
EP-0040944	1,22	6,3	25,0	25,0	20,51
EP-0040945	0,04	18,4	25,0	1,2	27,95
EP-0040946	>25	4,8	ошибка	25,0	н/д
EP-0040947	0,02	16,6	25,0	2,2	98,61
EP-0040948	>25	5,6	25,0	25,0	н/д
EP-0040949	0,01	21,1	25,0	1,2	114,83
EP-0040955	>25	3,4	25,0	н/д	н/д
EP-0040956	0,19	24,7	25,0	9,7	52,10
EP-0040957	22,75	3,8	25,0	н/д	н/д
EP-0040958	0,06	14,1	25,0	1,7	29,33
EP-0040979	>25	4,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040980	0,38	14,7	19,4	19,4	50,83
EP-0040981	2,44	7,0	25,0	н/д	н/д
EP-0040982	7,62	6,1	25,0	н/д	н/д
EP-0040999	0,14	12,1	25,0	15,1	105,78

EP-0041000	1,32	6,5	25,0	н/д	н/д
EP-0041002	6,18	4,5	25,0	н/д	н/д
EP-0041003	>25	5,3	25,0	н/д	н/д
EP-0041004	0,98	71,7	25,0	25,0	25,46
EP-0041005	1,45	24,8	25,0	25,0	17,30
EP-0041021	3,38	13,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041045	1,56	7,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041071	0,07	12,6	25,0	3,3	47,29
EP-0041072	>25	8,0	25,0	н/д	н/д
EP-0041087	9,38	5,1	25,0	н/д	н/д
EP-0041088	0,12	16,2	25,0	15,7	128,93
EP-0041089	1,97	10,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041122	0,05	16,9	16,7	2,0	37,43
EP-0041123	10,96	7,3	25,0	н/д	н/д
EP-0041124	5,32	12,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041125	0,16	9,6	25,0	7,4	45,69
EP-0041135	1,53	15,7	25,0	н/д	н/д

EP-0041161	0,05	8,5	25,0	3,4	75,49
EP-0041162	>25	4,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041172	0,01	8,4	25,0	1,1	121,36
EP-0041173	4,09	6,1	25,0	н/д	н/д
EP-0041174	15,35	4,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041175	0,15	8,8	25,0	4,5	30,68
EP-0041248	0,49	10,5	25,0	н/д	н/д
EP-0041260	0,85	10,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041264	>25	2,5	25,0	н/д	н/д
EP-0041269	>25	2,9	25,0	н/д	н/д
EP-0041270	0,86	11,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041300	4,35	11,1	25,0	н/д	н/д
EP-0041322	>25	11,0	25,0	н/д	н/д
EP-0041323	11,02	9,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041324	12,30	10,4	25,0	н/д	н/д
EP-0041325	18,75	5,5	25,0	н/д	н/д
EP-0041326	0,35	7,5	25,0	19,8	56,49

EP-0041327	>25	4,1	25,0	н/д	н/д
EP-0041332	1,54	11,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041354	1,08	12,4	25,0	н/д	н/д
EP-0041451	0,01	6,5	25,0	0,7	87,93
EP-0041465	6,85	4,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041480	2,69	4,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041490	>25	3,4	25,0	н/д	н/д
EP-0041491	10,16	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041492	1,78	8,3	25,0	н/д	н/д
EP-0041495	2,52	2,9	25,0	н/д	н/д
EP-0041496	>25	3,4	25,0	н/д	н/д
EP-0041497	21,98	2,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041498	>25	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041514	0,03	8,1	25,0	1,4	38,63
EP-0041515	5,06	5,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041516	3,24	11,8	25,0	н/д	н/д
EP-0041517	0,03	4,8	25,0	1,1	34,73

EP-0041518	>25	7,4	25,0	н/д	н/д
EP-0041541	0,29	19,1	25,0	8,3	28,61
EP-0041542	>25	3,8	25,0	н/д	н/д
EP-0041546	0,17	6,6	25,0	3,6	21,52
EP-0041547	7,29	8,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041553	15,24	5,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041558	1,42	10,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041559	10,28	3,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041566	1,00	30,0	25,0	н/д	н/д
EP-0041585	16,14	6,6	25,0	н/д	н/д
EP-0041586	9,59	10,7	25,0	н/д	н/д
EP-0041595	>25	6,2	25,0	н/д	н/д
EP-0041596	2,72	15,3	25,0	н/д	н/д
EP-0041600	>25	4,9	25,0	н/д	н/д
EP-0041667	>25	3,1	25,0	н/д	н/д
EP-0041668	0,14	8,0	25,0	н/д	н/д
EP-0041669	>25	2,5	25,0	н/д	н/д

EP-0041670	0,46	5,4	25,0	н/д	н/д
------------	------	-----	------	-----	-----

4. Модель предварительно сформированных фибрилл

[417] Мономеры альфа-синуклеина мыши и человека были получены из коммерческих источников, затем были получены предварительно сформированные фибриллы в соответствии с подробным протоколом, предоставленным MJFF. Для экспериментов *in vitro* первичные нейроны гиппокампа, выделенные из P0 детенышей, выращивали в течение 7 суток, после чего вводили PFF в концентрации 5 мкг/мл. Предварительно сформированные фибриллы будут введены посредством стереотаксической инъекции в полосатое тело обычных (C57BL/6J, Jax #000664) и трансгенных A53T мышей (B6;C3-Tg(Prnp-SNCA*A53T)83Vle/J, Jax #004479). Когортам животных, получавших лечение средством (желудочный зонд) и не получавших лечение, будет предоставлена возможность дозреть до 6 месяцев, после чего они будут умерщвлены и перфузированы. Мозг будет извлечен и зафиксирован, а затем разрезан для анализа. Предполагается, что нелеченные A53T животные продемонстрируют значительное распространение патологии агрегированного альфа-синуклеина и окрашивания pS129, а также некоторую возможную нейродегенерацию; ожидается, что обычные животные также продемонстрируют окрашивание синуклеина pS129 и агрегацию синуклеина, хотя и в меньшей степени, чем на фоне A53T. Ожидается, что у получавших лечение средством животных будет значительно меньше окрашивание pS129 и уменьшенное распространения синуклеина.

5. Проверка кристаллизации и круглых клеток

[418] Вкратце, клетки Hela MKYP (Mito-Keima/YFP-Parkin) высевали из расчета 10 тыс. клеток/лунку. Соединения EP/МТК добавляли при посеве (клетки все еще находились в суспензии). Клетки инкубировали соединениями EP/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 3.

мкм	Log [M]
25,000	-4,6
8,333	-5,1
2,778	-5,6
0,926	-6,0
0,309	-6,5
0,103	-7,0
0,01 (использовали для 0)	-8

[420] Данные, соответствующие визуальному контролю кристаллизации (1=есть

кристаллы; 0=нет кристаллов), показаны в таблице 4 ниже.

Таблица 4.

мкМ	Соединение №				
	Кинетин	35985	38461	38463	48503
25,0	0	0	1	0	0
8,3	0	0	0	0	0
2,8	0	0	0	0	0
0,9	0	0	0	0	0
0,3	0	0	0	0	0
0,1	0	0	0	0	0

6. Анализ фосфоубиквитина человека (pS65) ub

[421] 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 фосфосерин 65 (pS65) убиквитин, MFN2, PINK1, паркин и актин.

7. Анализ митофагии человека

[422] Вкратце, 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 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).

8. Протоколы, связанные с цисплатином

Прижизненные процедуры воздействия цисплатина и режим дозирования

[423] Мышам давали по крайней мере одну неделю на акклиматизацию в виварии и размещали в группах. Мышам вводили внутрибрюшинно 1 мг/мл раствора цисплатина (BluePoint Labs) или 10 мл/кг стерильно-фильтрованного солевого раствора с применением инсулиновых шприцов 29G. Мышей взвешивали и вводили им среду-носитель, **35985** или **40180**, через желудочный зонд в соответствии с режимами дозирования, указанными на фигурах. За мышами следили на предмет чрезмерной потери веса и подвергали эвтаназии, если они были больны.

Составы 35985 и 40180

[424] **35985** и **40180** составляли в десятикратной дозирочной концентрации в NMP (N-метилпирролидон) с последующим разведением солютолом-15 и водой для получения

конечной концентрации среды-носителя 10% NMP/10% солютола-15/80% воды.

Умерщвление и забор и хранение ткани

[425] Для сбора тканей мышей анестезировали изофтораном. Пункцию сердца проводили для забора крови для сбора сыворотки. Кровь помещали в пробирки для отделения сыворотки и оставляли в покое на от 30 мин до 1 ч при комнатной температуре для свертывания перед отделением сыворотки центрифугированием в течение 2 мин (10000 g, комнатная температура). Собранную сыворотку переносили в пробирки Эппендорфа и замораживали на сухом льду. После цервикальной дислокации левые и правые почки извлекали и замораживали до анализа.

Подготовка гомогената почек и выделение митохондрий

[426] Почки удаляли при -80°C и измельчали на блоке льда. Измельченные ткани переносили в гомогенизатор Даунса и гомогенизировали 20x ударами 'свободного' пестика и 20x ударами 'плотного' пестика с использованием 1 мл мкл холодного буфера для выделения митохондрий (MIB, 50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 70 mM сахарозы, 210 mM сорбита, 1 mM ЭДТК, 1 mM ЭГТК, 100 mM хлорацетамида, коктейля ингибиторов протеаз и фосфатаз Halt, без ЭДТК (100X) (PI), 10 мкМ PR619). Гомогенат почек переносили в пробирку Эппендорфа объемом 1,5 мл и центрифугировали при 300 xg в течение 5 мин при температуре 4°C . Приблизительно 800 мл супернатанта переносили в новую микроцентрифужную пробирку объемом 1,5 мл. Супернатант (цитозоль+митохондрии) переносили в новую пробирку и центрифугировали при 10000 g в течение 20 мин при 4°C для гранулирования митохондриальной фракции. После удаления остатков супернатанта митохондрии повторно суспендировали в буфере для лизирования (100 mM бицин, pH 8,0, 0,27 M сахароза, 1 mM ЭДТК, 1 mM ЭГТК, 5 mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 100 mM Tris, pH 7,5, 1% Triton X-100), содержащем бензоназу (1:1000), ингибиторы протеаз/фосфатаз HALT (1:100) и ингибитор деубиквитиназы PR-619 (1:1000).

Определение азота мочевины в крови (BUN)

[427] Сыворотку размораживали на льду и затем разводили 1:50 в воде MilliQ. Уровень BUN в образце сыворотки крови анализировали с применением набора колориметрического определения азота мочевины (BUN) ThermoFisher. Анализ проводили в соответствии с опубликованным производителем протоколом.

Определение маркера повреждения почек (KIM-1)

[428] Мочу собирали у фиксированных за загрызок мышей (последовательный сбор) или непосредственно из мочевого пузыря с помощью инсулинового шприца во время сбора (конечный сбор). KIM-1 измеряли в моче мышей с применением R&D System's Mouse TIM-1/KIM-1/NAVCR DuoSet ELISA в соответствии с опубликованным производителем протоколом.

Экстракция РНК почек и количественная ПЦР

[429] РНК экстрагировали из образцов почек с помощью набора Rneasy Mini (Qiagen) в соответствии с инструкцией к продукту. Концентрацию РНК измеряли с применением спектрофотометров NanoDrop™ 2000/2000c (Thermo Scientific). Для

получения кДНК использовали 50 нг РНК для каждого образца. кДНК синтезировали с применением набора «РНК высокой емкости в кДНК» (Thermo Scientific) в соответствии с инструкцией к продукту. Количественную ПЦР проводили с применением мастер-микс для ПЦР Power SYBR™ Green (Applied Biosystems) в соответствии с инструкцией к продукту. Следующие праймеры использовали для анализа уровней экспрессии генов в почках:

Tnfrsf12a; 5'-GTGTTGGGATTCGGCTTGGT-3' (SEQ ID NO:4) и
 5'-GTCCATGCACTTGTTCGAGGTC-3' (SEQ ID NO:5),
Atf3; 5'-GAGGATTTTGCTAACCTGACACC-3' (SEQ ID NO:6) и
 5'-TTGACGGTAACTGACTCCAGC -3' (SEQ ID NO:7),
Plk3; 5'-GCACATCCATCGGTCATCCAG-3' (SEQ ID NO: 8) и
 5'-GCCACAGTCAAACCTTCTTCAA-3' (SEQ ID NO:9),
Gdf15; 5'-CTGGCAATGCCTGAACAACG-3' (SEQ ID NO:10) и
 5'-GGTCGGGACTTGGTTCTGAG-3' (SEQ ID NO:11),
b-act; 5'-GGGCATCCTGACCCTC AAG-3' (SEQ ID NO:12) и
 5'-TCCATGTCGTCCCAGTTGGT-3' (SEQ ID NO:13).

[430] Все уровни экспрессии генов были нормализованы к уровням экспрессии бета-актина с применением $\Delta\Delta C_t$ и были выражены как кратное изменение относительно мышей, обработанных цисплатиновой средой-носителем.

Соотношение мтДНК/нукДНК

[431] Небольшой кусочек замороженной ткани почек (~12 мг) гомогенизировали и экстрагировали ДНК с применением мини-набора Qiagen QIAamp DNA. Соотношение мтДНК/нукДНК определяли с применением протокола кПЦР из лаборатории Augwex (Quiros et al, 2017) с использованием следующих праймеров:

16S rRNA 5'-CCGCAAGGGAAAGATGAAAGAC-3'(SEQ ID NO:14) и
 5'-TCGTTTGGTTTCGGGGTTTC-3' (SEQ ID NO:15);
ND1 5'-СТАGCAGAAACAAACCGGGC-3' (SEQ ID NO:16) и
 5'-CCGGCTGCGTATTCTACGTT-3' (SEQ ID NO:17);
HK2 5'-GCCAGCCTCTCCTGATTTTAGTGT-3' (SEQ ID NO:18) и
 5'-GGGAACACAAAAGACCTTCTTGG-3' (SEQ ID NO:19).

pS65-Ub ELISA

[432] Для pS65-Ub ELISA первичные моноклональные кроличьи антитела к анти-pS65-Ub разводили до 1 мкл/мл в PBS и пипетировали в 96-луночные полистирольные планшеты с половинной площадью (50 мкл/лунка). Герметично закрытые планшеты встряхивали при 800 об/мин в течение 5 минут и инкубировали в течение ночи при 4°C на ровной поверхности. На следующий день блокирующий раствор (5% BSA в TBST, стерильно-фильтрованный) добавляли в каждую лунку (100 мкл/лунка) и встряхивали в течение 1 ч при 800 об/мин при к. т. Планшеты либо использовали сразу, либо хранили герметично закрытыми при 4°C максимум одну неделю. Образцы разводили в буфере для лизиса до концентрации 10 мкг/мкл и 50 мкл загружали в планшеты в двух экземплярах после промывки 5X TBST с применением автоматического устройства для мойки

планшетов (используемого для всех последующих стадий промывки). Стандартный рекомбинантный белок pS65-Ub разводили в буфере для лизиса+0,1% BSA и серийные разведения (4000 нг/мл- 0 нг/мл) добавляли в двух экземплярах в планшет для образцов (50 мкл/лунка). Планшеты встряхивали при 800 об/мин при к. т. в течение 2 ч. После промывки 5X TBST в лунки добавляли 50 мкл мышинового анти-Ub антитела для обнаружения (1 мкг/мл в 5% BSA в TBST). Планшеты встряхивали при 800 об/мин при к. т. в течение 1 ч с последующим промыванием 5X TBST и встряхивали при 800 об/мин при к. т. в течение 45 минут с козьим антителом против мышинового IgG, конъюгированным с пероксидазой (разведение 1:10000 в 5% BSA в TBST) (50 мкл/лунка). Для пероксидазной реакции в лунки после промывки добавляли 50 мкл реагента TMB (Pierce #34029) и внимательно следили за развитием реакции в лунках. Для остановки реакции ELISA добавляли 50 мкл 2 н серной кислоты. Абсорбцию измеряли при 450 нм с помощью прибора LifeTechnologies SpectraMax).

Вестерн-блоттинг

[433] Концентрацию общего белка препаратов митохондрий почек измеряли при помощи набора для анализа Thermo Scientific Pierce BCA Protein (Thermo Scientific) в соответствии с инструкцией к продукту. Эти образцы нормализовали с соответствующими буферами для лизиса. Для SDS-PAGE образцы готовили в 4х буфере для образца Laemmli с восстановителем 2 меркаптоэтанолом. Для каждой полосы 26-луночного геля (4-20% трис-HCl белковый гель Criterion™, Bio-Rad Laboratories) загружали 10 мкг на каждого образца и анализировали вестерн-блоттингом. Количественную оценку указанных полос проводили с помощью ImageStudio Lite и нормализовали к интенсивности полосы бета-актина.

9. Данные *In Vitro*

[434] Как показано на **Фиг. 28**, добавление **35985** или **40180** приводило к дозозависимому увеличению процента клеток, подвергающихся митофагии. Вкратце, клетки HeLa, экспрессирующие белок-индикатор митофагии (mtKeima), обрабатывали 1 мМ FCCP и олигомицином, а затем определенной дозой соединения, затем анализировали с помощью FACS для количественного определения процента клеток, подвергшихся митофагии.

[435] Как показано на **Фиг. 29**, добавление **35985** или **40180** приводило к дозозависимому увеличению скорости рекрутирования паркина в митохондрии. Клетки HeLa, экспрессирующие YFP-меченый паркин, обрабатывали 1 мМ FCCP и олигомицином, а затем определенной дозой соединения, затем анализировали с помощью продольной визуализации. Показан процент клеток паркина, рекрутированного в митохондрии через 60 минут.

10. Данные, касающиеся участия пути

[436] На мышей (C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 30 мг/кг цисплатина. Митохондриальные препараты исследовали с применением pS65-Ub ELISA (**фиг. 30А**) или вестерн-блоттинга для PINK1 (**фиг. 30В**). Ссылаясь на **фиг. 30С**,

существует высокая степень корреляции между концентрацией белка PINK1 и его прямой мишенью, pS65-Ub, в митохондриях почек.

[437] Ссылаясь на **фиг. 31**, на мышей (C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 10 мг/кг цисплатина. Лизаты тканей исследовали на наличие митохондриального гена ND1 и ядерного гена бета-актина с помощью количественной ПЦР. При воздействии цисплатина наблюдали значительное снижение митохондриальной ДНК.

[438] Ссылаясь на **фиг. 32А** и **фиг. 32В**, на мышей (C57Bl/6 или PINK1, нокаутные по фону C57Bl/6) воздействовали разовой дозой солевого раствора или 30 мг/кг цисплатина (интраперитонеально). Азот мочевины в крови (BUN), широко используемый клинический маркер дисфункции почек, увеличивался у нокаутных мышей PINK1 по сравнению с мышами дикого типа.

[439] Ссылаясь на **фиг. 33**, на мышей (C57Bl/6 или PINK1, нокаутные по фону C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 30 мг/кг цисплатина. Уровни pS65-Ub в почечных митохондриях исследовали в разное время, как указано выше. Тот факт, что убиквитин pS65 оставался неизменным у мышей PINK KO после воздействия цисплатина, указывает на то, что функция PINK1 полностью устранена у этих животных.

[440] Ссылаясь на **фиг. 34**, на мышей (C57Bl/6 или PINK1, нокаутные по фону C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 30 мг/кг цисплатина. Уровни экспрессии генов в почках для генов, реагирующих на митохондриальный стресс, исследовали с помощью количественной ПЦР. Экспрессия генов митохондриального стресса значительно повышена у нокаутных мышей PINK1.

11. Данные РК

[441] Вкратце, мышам (C57Bl/6, вскормленным) вводили дозами через желудочный зонд или **35985**, или **40180**, в среде-носителе NMP/солютол. Концентрации **35985** или **40180** в плазме определяли методом масс-спектрометрии не менее чем у 3 мышей в каждом исследовании. Данные для уровня дозы 50 мг/кг показан на графике **фиг. 35**; рассчитанные фармакокинетические параметры для различных уровней дозы показаны в таблицах.

12. Данные 40180 *In Vivo*

[442] Ссылаясь на **фиг. 36**, на мышей (C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 10 мг/кг цисплатина или солевого раствора и **40180** вводили дозами через желудочный зонд один раз в сутки (QD). На 3-й день после испытания **40180** продемонстрировал дозозависимое снижение уровня KIM-1 (маркер повреждения почек 1), биомаркера мочи, специфичного для повреждения почек.

[443] Ссылаясь на **фиг. 37**, на мышей (C57Bl/6) воздействовали разовой интраперитонеальной дозой 10 мг/кг цисплатина или солевого раствора и вводили дозами через желудочный зонд один раз в сутки (QD) **40180** в течение трех суток. Воздействие цисплатина значительно увеличивало экспрессию связанных с митохондриальным стрессом генов Gdf15 (левый график) и Tnfrsf12a (правый график); обработка **40180** снижала экспрессию этих генов дозозависимым образом.

Моделированные экспериментальные методы

1. Анализ липополисахарида (LPS)

[444] Вкратце, мышей P0 - P2 будут умерщвлять, и их корковую ткань вырезали и высевали в соответствии со стандартными методами для получения первичных смешанных кортикальных культур. Культуры будут поддерживать в течение 14 суток. В день 15 или около него будут добавлять соединение МТК и обеспечивать инкубацию в течение 24 часов. После инкубации с соединением клетки будут подвергнуты воздействию 100 нг/мл LPS. Через 24 часа после начала испытания собирали клеточную среду для анализа уровня цитокинов с помощью ELISA. Будет использован коммерческий ELISA набор для IL-6, TNF- α и IL1- β .

2. Анализ орнитинкарбамоилтрансферазы (dOTC)

[445] 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.

[446] В данном документе получены клетки HeLa, стабильно экспрессирующие паркин YFP, содержащие доксициклин-индуцируемую экспрессию dOTC. Клетки высевали из расчета 20000 клеток/лунка с доксициклином (1 мкг/мл) с МТК на 96-луночный планшет. На 3 день клетки фиксировали, пермеабелизировали и связывали антителом OTC. Добавляли DAPI и маску клетки. Промывки доксорубицина не было. Результаты визуализировали при 40x неконфокальном увеличении. В каждой лунке анализировали 85-600 клеток. В каждом состоянии было 1-3 лунки.

3. Влияние соединений МТК 35985 и 40180 на модель фиброза почек, опосредованного цисплатином

[447] Повторяющиеся повреждения тканей на низком уровне могут приводить к фиброзу и хроническим заболеваниям в пораженных тканях. Цисплатин может вызывать фиброз легких и почек у людей (Guinee et al., *Cancer* 1993), а повторное воздействие низких доз цисплатина на мышей вызывало фиброз у мышей (Sharp et al, *AJPNephrology*, 2016; Katagiri et al, *Kidney International*, 2015). Путем снижения опосредованного цисплатином повреждения мтДНК, через PINK1-зависимый механизм, идентичный приведенным выше доказательствам, будет показано, что МТК соединения **35985** и **40180** окажутся защитными для фиброза почек.

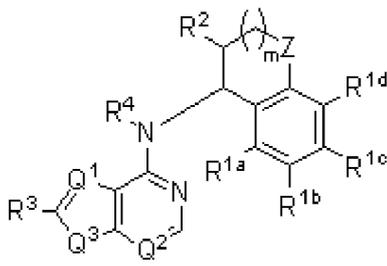
[448] У Sharp et al. описан протокол, согласно которому мышам (штамм FVB) еженедельно вводили 7 мг/кг цисплатина путем внутривентриальной инъекции. N=12-15 мышам на группу будут вводить солевой раствор или 7 мг/кг цисплатина еженедельно в течение четырех недель, и будут вводить дозами или среду-носитель, или соединения МТК через желудочный зонд в дозах приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 50 мг/кг, или один раз в сутки, или дважды в сутки. Затем будут проведены

анализы азота мочевины крови или креатинина (мочи), а также маркера повреждения почек-1 (КИМ-1) для оценки функции и повреждения почек, соответственно. Кроме того, количественную ПЦР (кПЦР) будут использовать для измерения экспрессии маркеров воспаления, таких как TNFalpha, IL-1beta и IL-6. TGFbeta и фибронектин будут измерены с помощью вестерн-блоттинга или коммерчески доступного набора ELISA в качестве основного показателя фиброза, а количество инфильтрирующих реактивных иммунных клеток в срезах почек подсчитывали методом иммунофлуоресценции или иммуногистохимии в качестве вторичной меры фиброза почек. Без ограничения теорией, ожидали, что введение **35985** или **40180** уменьшит фиброз на 50% или более при терапевтических дозах.

[449] Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в настоящем изобретении можно проводить различные модификации и вариации без отступления от объема и сущности изобретения. Другие варианты реализации изобретения станут очевидны для специалистов в данной области техники после рассмотрения описания изобретения и при практической реализации описанного в данном документе изобретения. Подразумевается, что описание изобретения и примеры являются исключительно иллюстративными, а фактические объем и сущность изобретения определены нижеприведенной формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где m равно 0 или 1;

где каждый из Q^1 и Q^2 независимо представляет собой N или CH;

где Q^3 представляет собой CH_2 или NH;

где Z представляет собой $CR^{11a}R^{11b}$, NR^{12} или O;

где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, независимо выбран из водорода, галогена, $-OH$ и C1-C4 алкилокси,

или где каждый из R^{11a} и R^{11b} , если присутствует, вместе содержат $=O$;

где R^{12} , если присутствует, представляет собой водород, C1-C4 алкил, C3-C6 циклоалкил или $-(C1-C4 \text{ алкил})(C3-C6 \text{ циклоалкил})$;

где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} 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 гидроксилалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино;

где R^2 выбран из $-(CH_2)_nCy^1$, $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$, $-CH(OH)Cy^1$ и Cy^1 ;

Где n , если присутствует, равно 0, 1 или 2;

где R^{13} , если присутствует, выбран из водорода и C1-C4 алкила;

где Cy^1 представляет собой C4-C9 циклоалкил, C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, или C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NO_2$, $=O$, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксилалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, $-(C1-C4)-O-(C1-C4 \text{ алкил})$, $-C(O)(C1-C4 \text{ алкил})$, $-S(O)R^{14}$, C1-C4 алкиламино и $(C1-C4)(C1-C4)$ диалкиламино;

где R^{14} , если присутствует, выбран из $-OH$, $-NH_2$, $-O(C1-C4 \text{ алкил})$, $-NH(C1-C4 \text{ алкил})$ и $-N(C1-C4 \text{ алкил})(C1-C4 \text{ алкил})$;

где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 галогеналкокси или C1-C6 галогенгидроксилалкил; и

где R^4 выбран из водорода и C1-C4 алкила,

или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Соединение по п. 1, где R^2 выбран из $-O(CH_2)_nCy^1$, $-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$ и Cy^1 ; Cy^1 представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CN$, $-NH_2$,

–ОН, –NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, 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; и R⁴ представляет собой водород.

3. Соединение по п. 1, где m равно 1.
4. Соединение по п. 1, где Q¹ представляет собой СН.
5. Соединение по п. 1, где Q² представляет собой N.
6. Соединение по п. 1, где Q³ представляет собой NH.
7. Соединение по п. 1, где Q¹ представляет собой СН, Q² представляет собой N и Q³ представляет собой NH.
8. Соединение по п. 1, где Z представляет собой CH₂.
9. Соединение по п. 1, где каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород, галоген или C1-C4 алкил.
10. Соединение по п. 1, где R² выбран из –O(CH₂)_nCy¹, –NR¹³(CH₂)_nCy¹, –CH(OH)Cy¹ и Cy¹;
11. Соединение по п. 1, где R² представляет собой Cy¹.
12. Соединение по п. 11, где Cy¹ представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N, и является незамещенным.
13. Соединение по п. 11, где Cy¹ представляет собой структуру, представленную формулой, выбранной из:



14. Соединение по п. 1, где Cy¹ представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N.
15. Соединение по п. 14, где C3-C9 гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл.
16. Соединение по п. 14, где C3-C9 гетероцикл представляет собой бициклический гетероцикл.
17. Соединение по п. 14, где C3-C9 гетероцикл представляет собой спироциклический гетероцикл.
18. Соединение по п. 14, где C3-C9 гетероцикл представляет собой конденсированный гетероцикл.
19. Соединение по п. 1, где Cy¹ представляет собой C2-C9 гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N.
20. Соединение по п. 1, где Cy¹ представляет собой C3-C9 гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, S или N и замещенный 0, 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, –CN, –NH₂, –ОН, –NO₂, =O, C3-C6 циклоалкила, C2-C5 гетероциклоалкила, C1-C4 алкила, C2-C4 алкенила, C1-C4 галогеналкила, C1-C4 цианоалкила, C1-C4 гидроксиалкила, C1-C4 галогеналкокси, C1-C4 алкокси, C1-C4

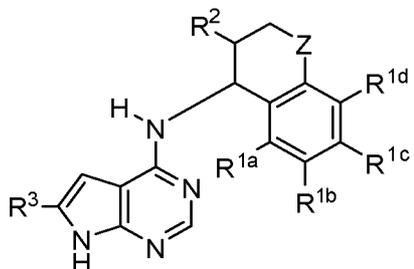
алкиламино и (C1-C4)(C1-C4) диалкиламино.

21. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил или C1-C6 галогеналкил.

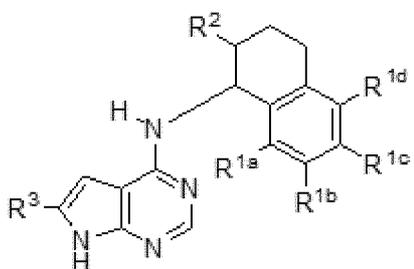
22. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой 3-членный циклоалкил или $-CF_3$.

23. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой водород.

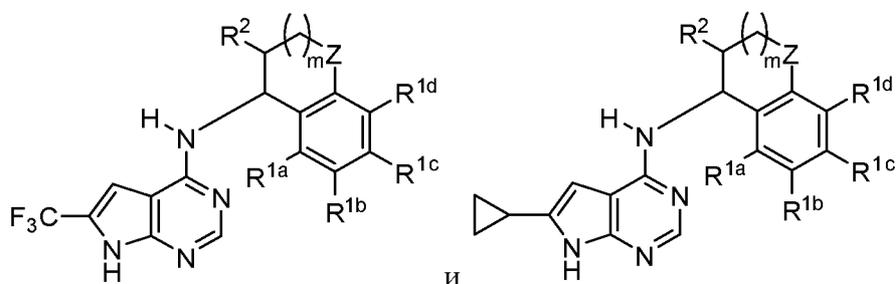
24. Соединение по п. 1, имеющее структуру, представленную формулой:



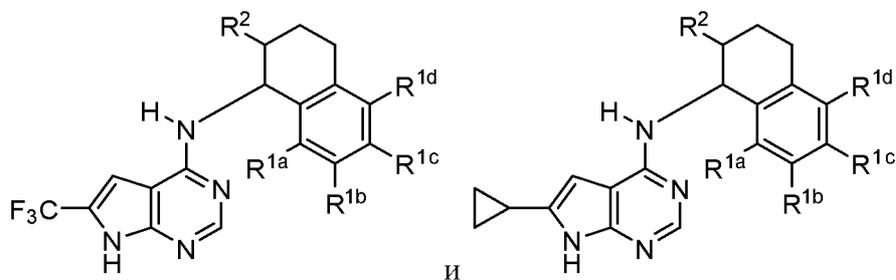
25. Соединение по п. 1, имеющее структуру, представленную формулой:



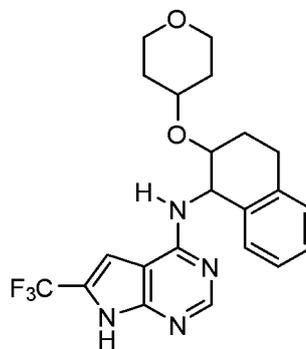
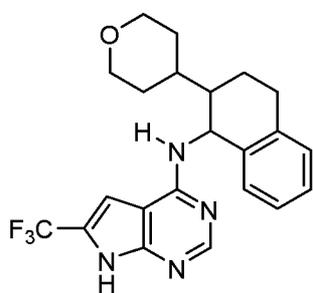
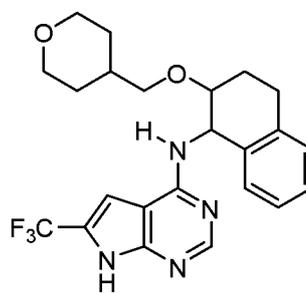
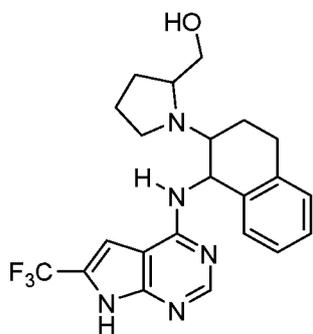
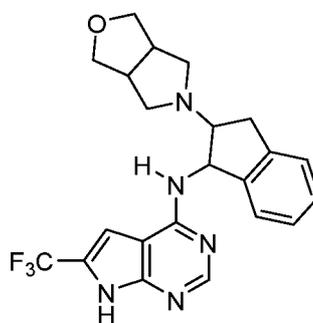
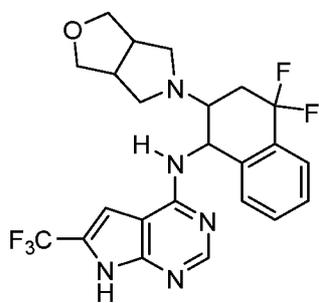
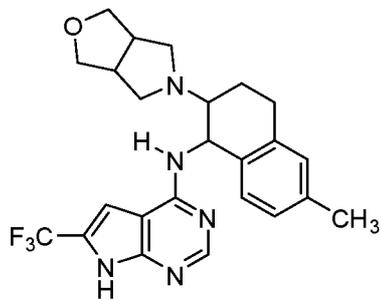
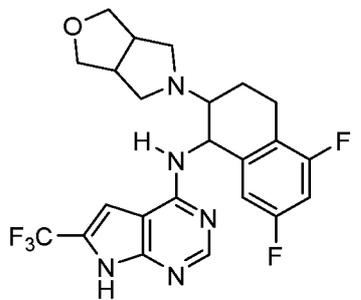
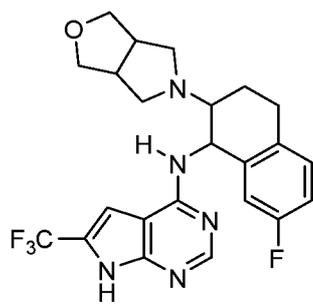
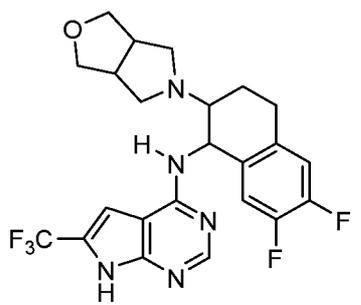
26. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:

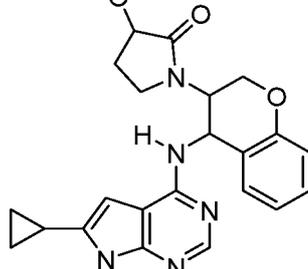
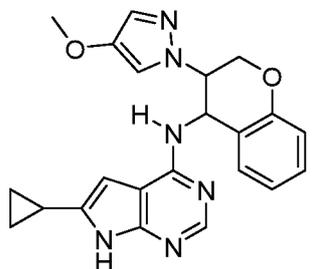
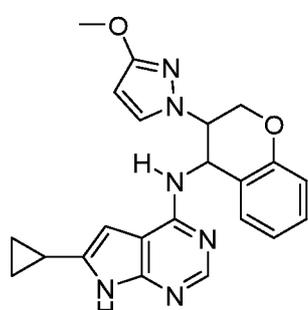
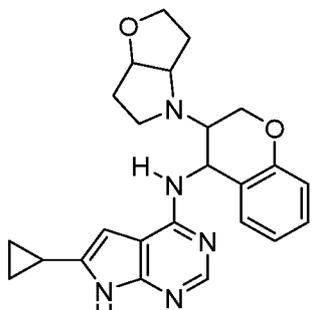
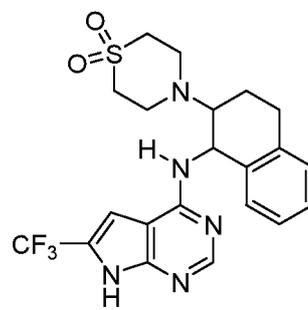
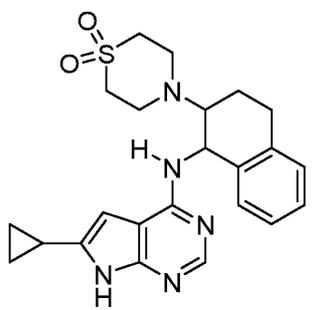
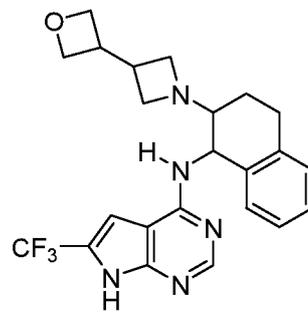
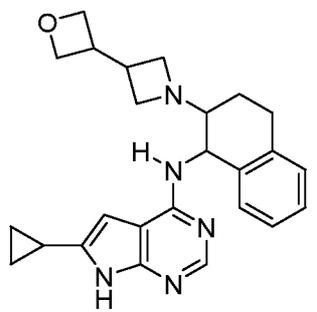
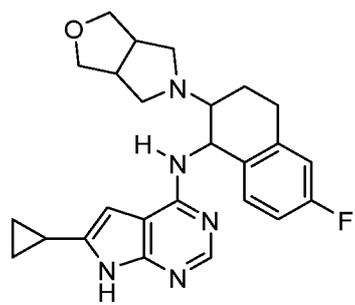
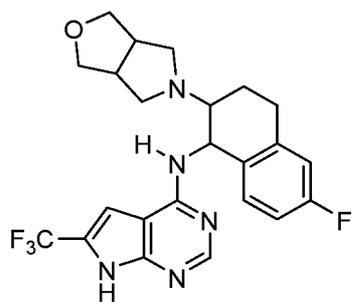


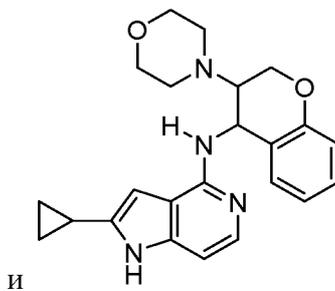
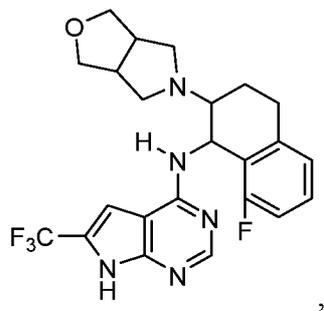
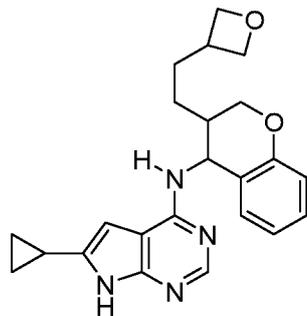
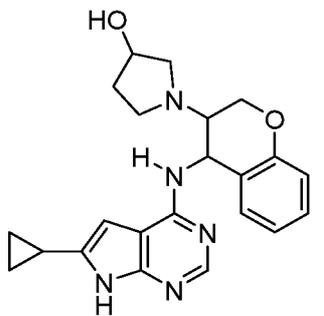
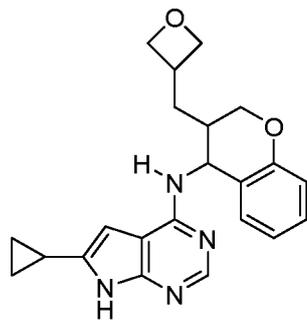
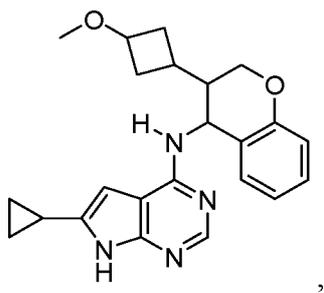
27. Соединение по п. 1, где соединение имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:



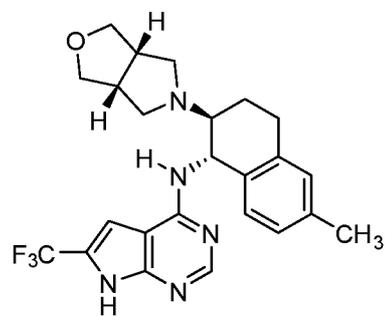
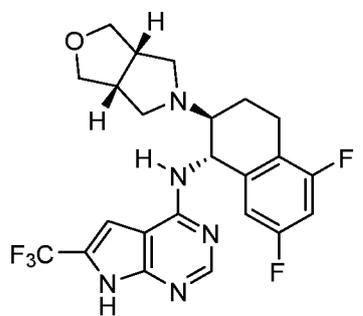
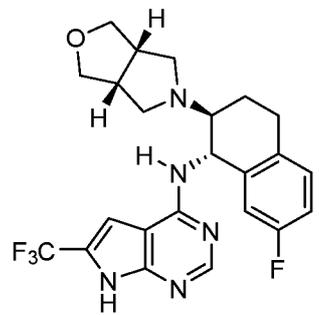
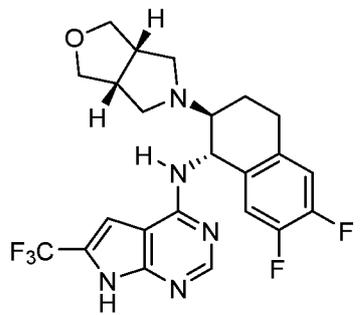
28. Соединение по п. 1, выбранное из:

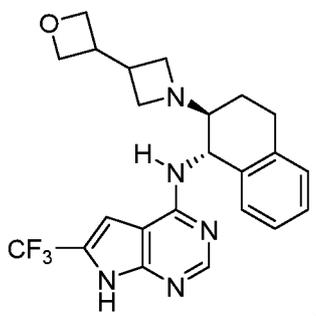
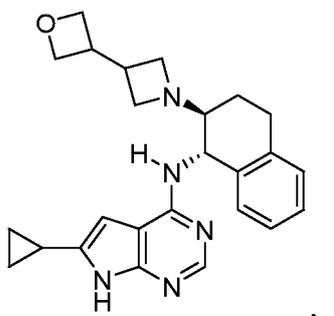
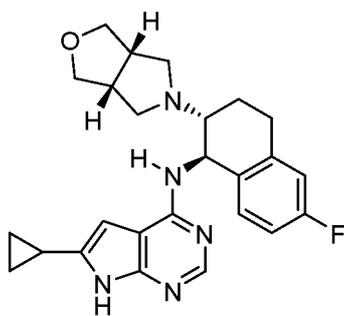
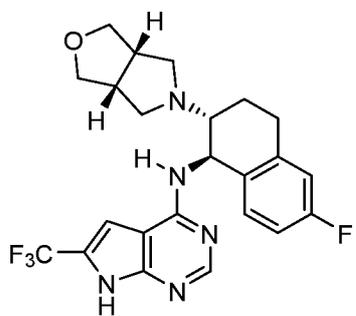
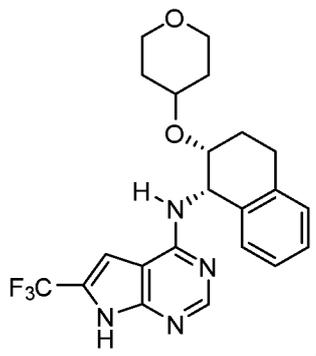
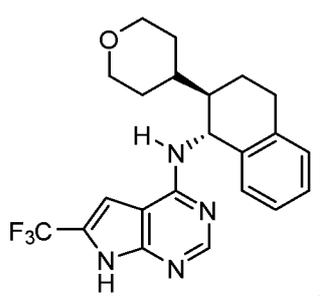
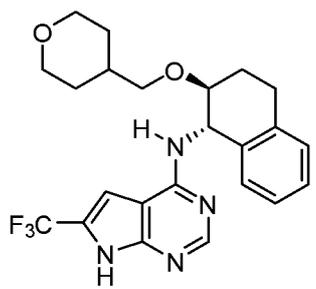
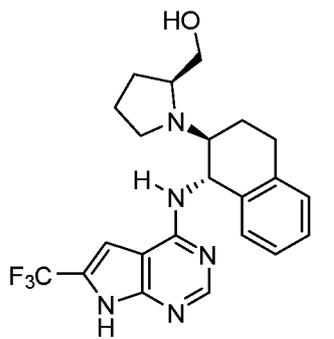
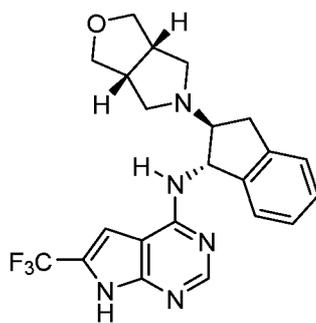
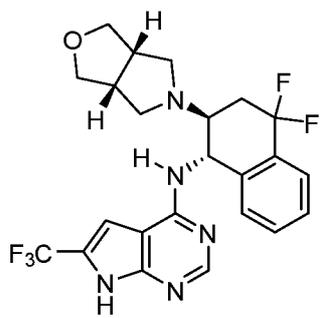


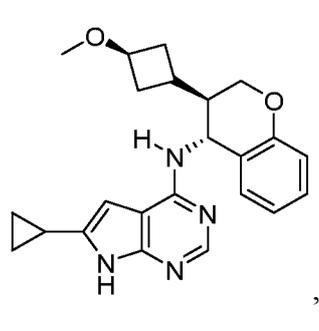
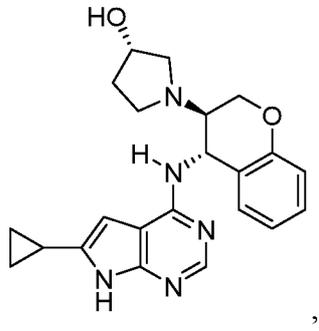
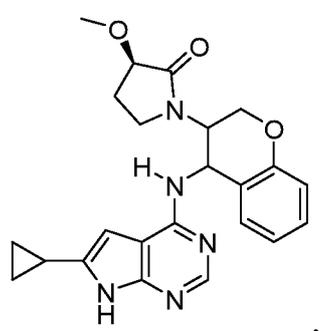
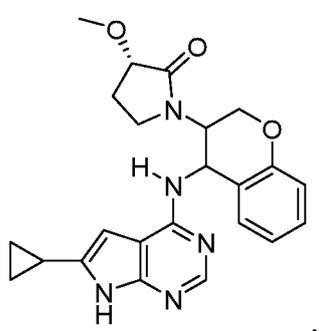
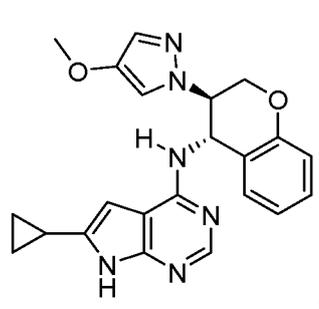
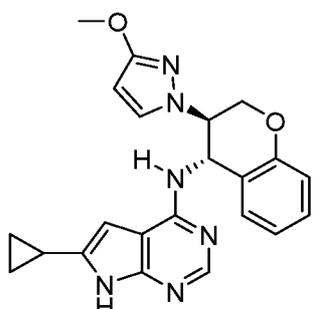
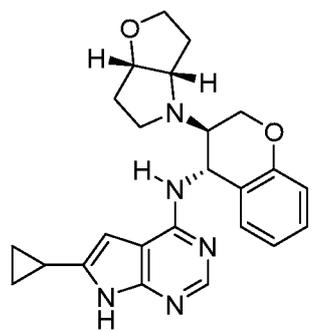
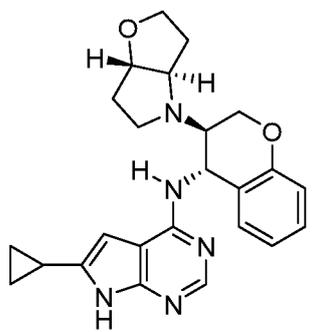
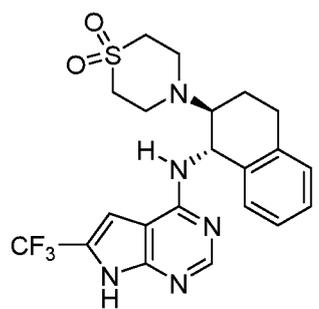
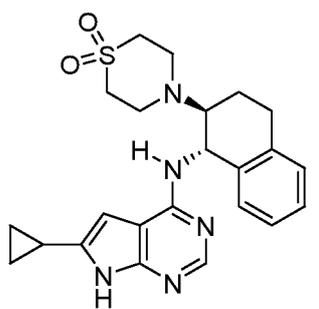


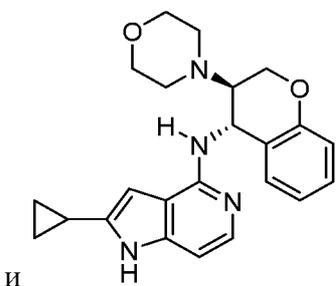
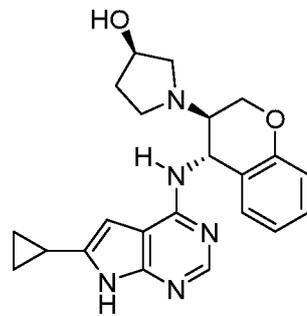
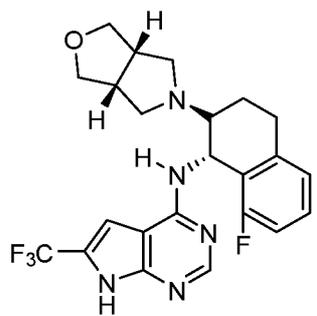
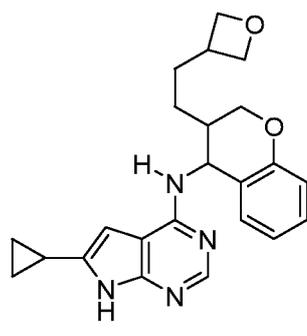
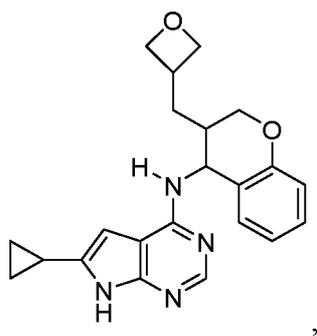


29. Соединение по п. 1, выбранное из:



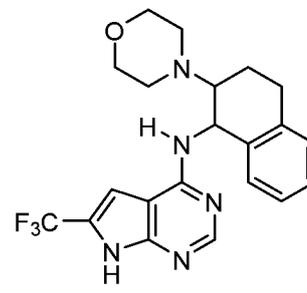
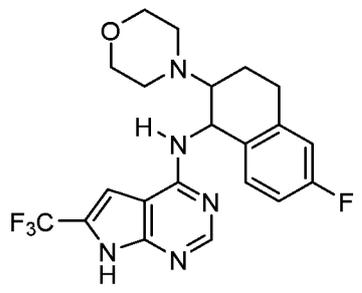
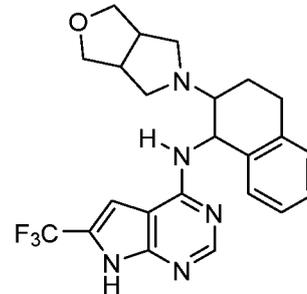
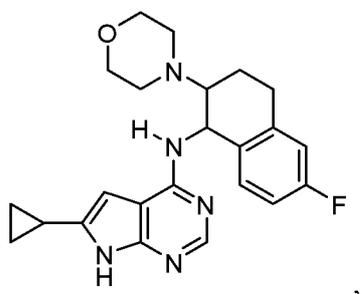


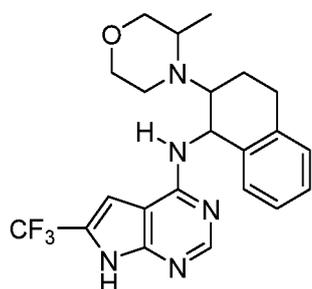
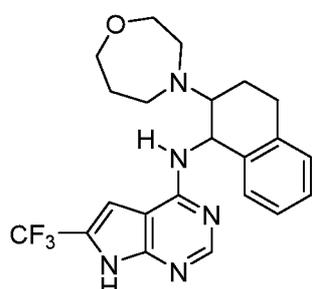
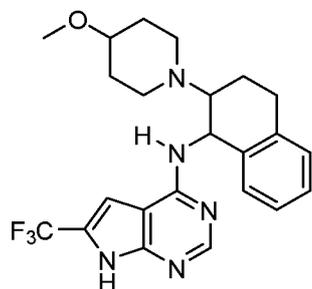
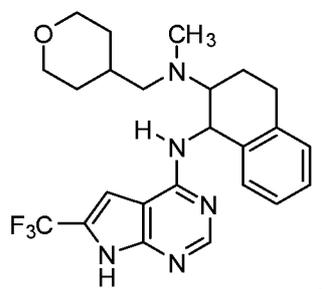
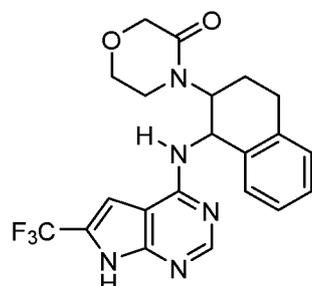
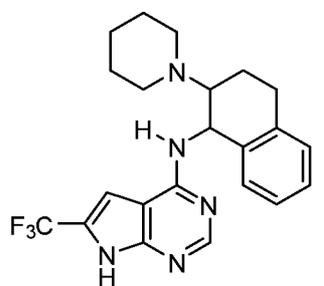
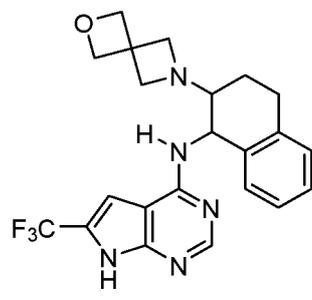
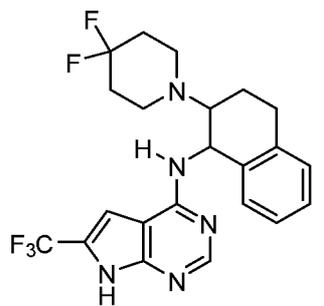
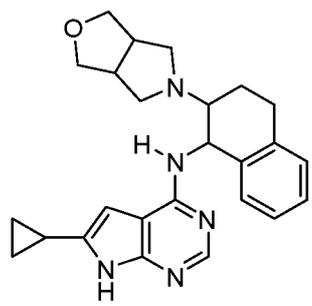
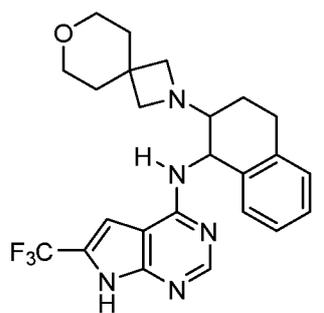


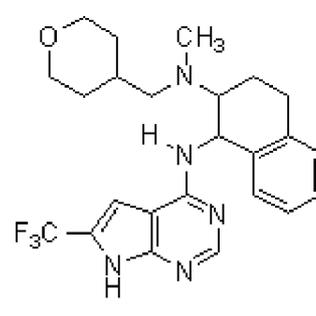
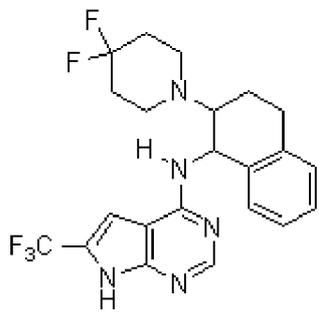
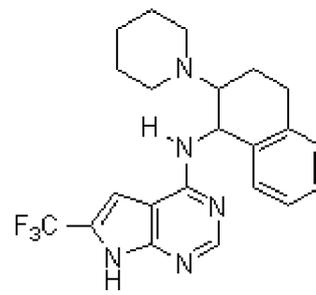
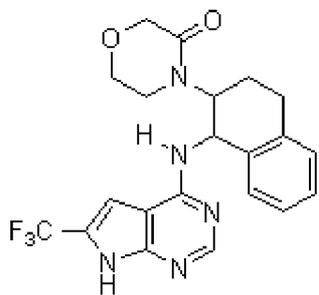
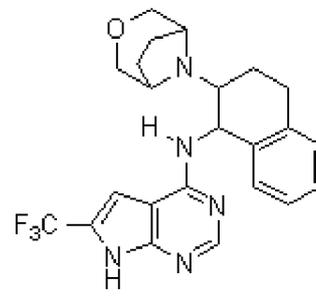
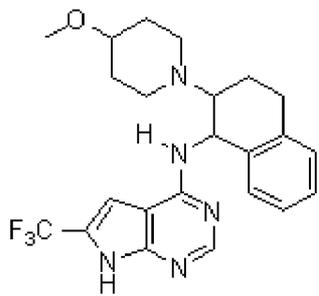
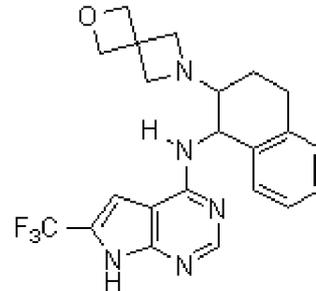
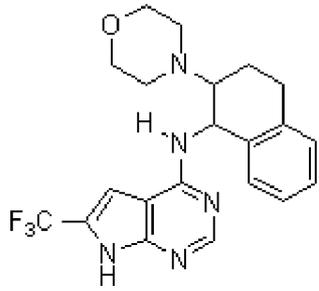
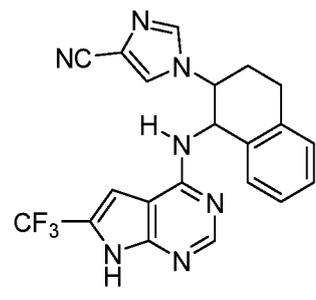
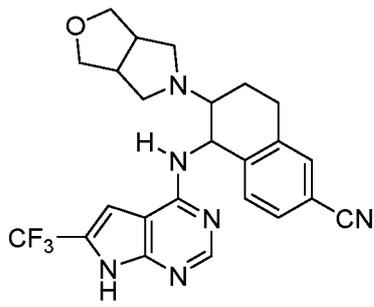


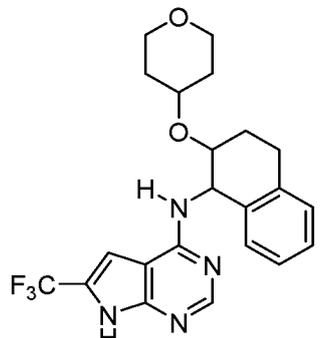
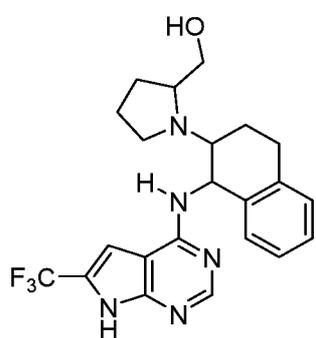
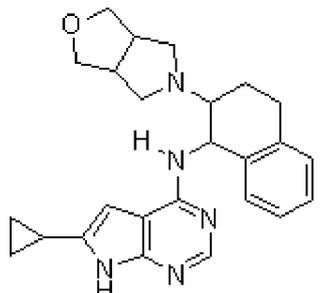
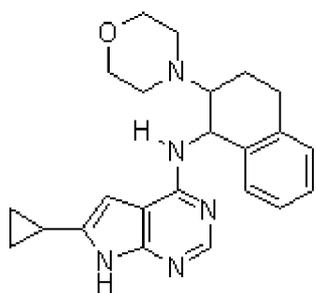
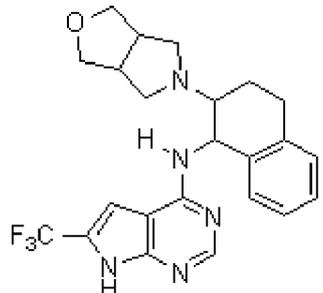
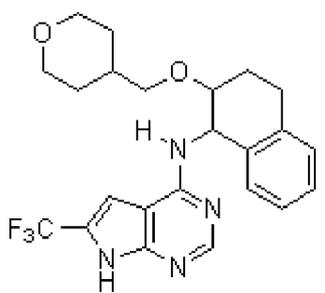
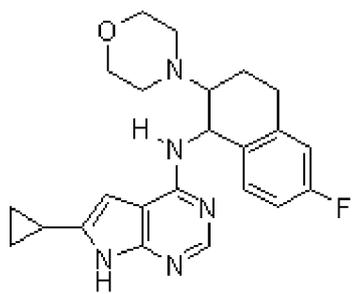
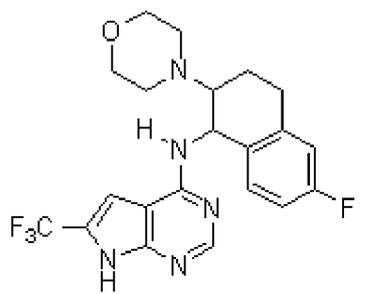
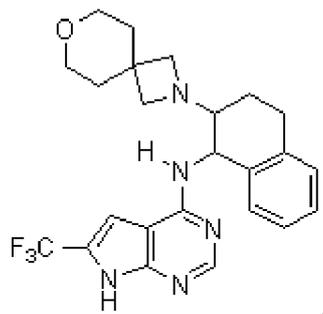
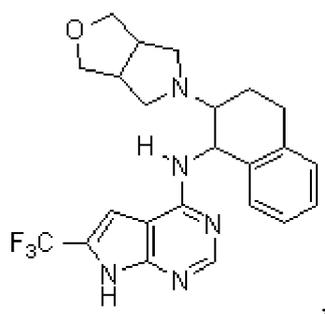
И

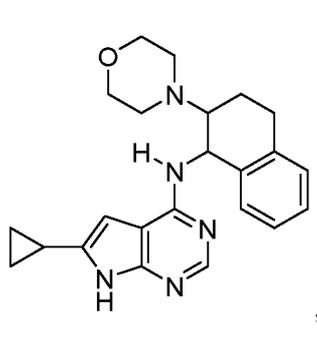
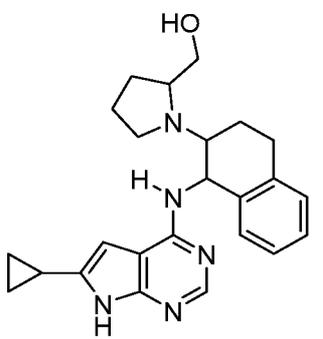
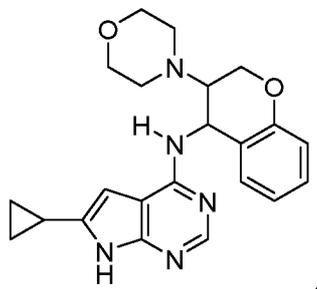
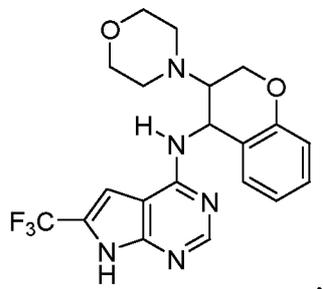
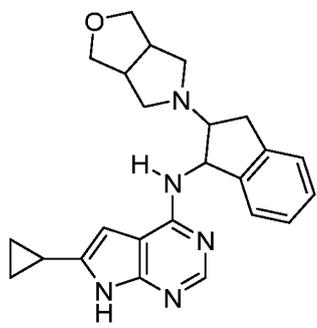
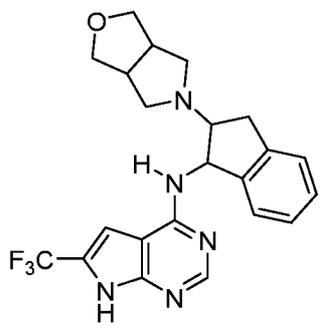
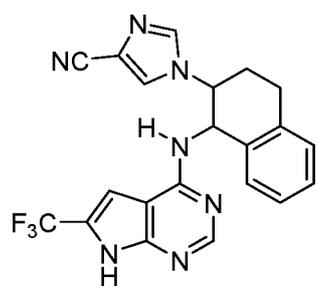
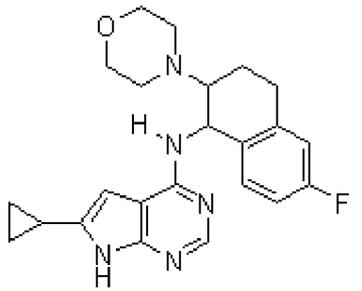
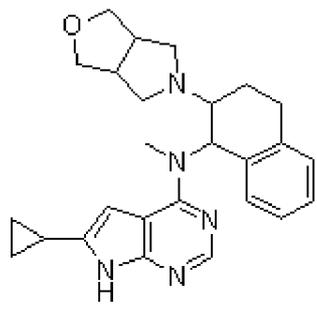
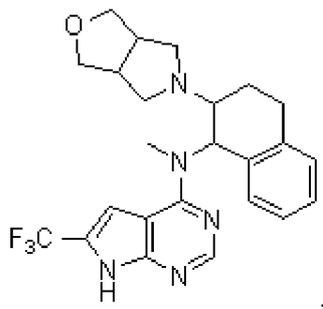
30. Соединение по п. 1, выбранное из:

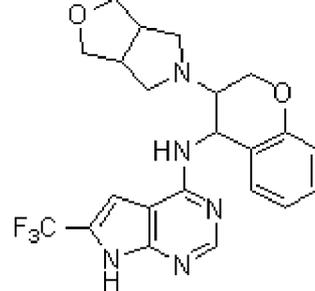
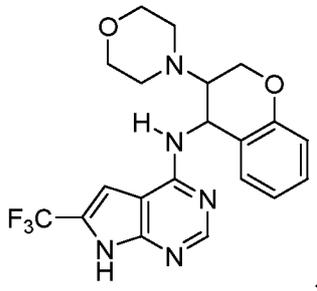
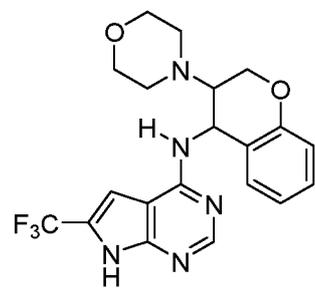
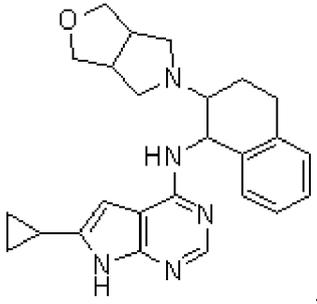
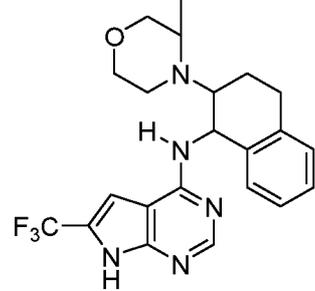
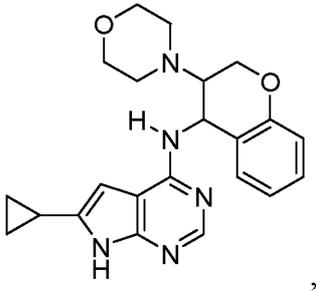
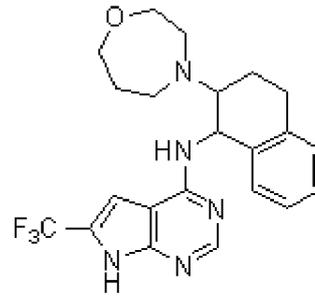
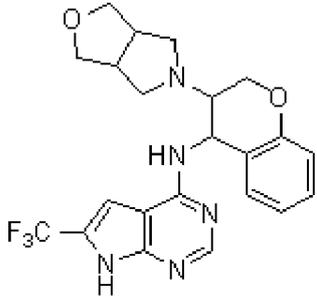
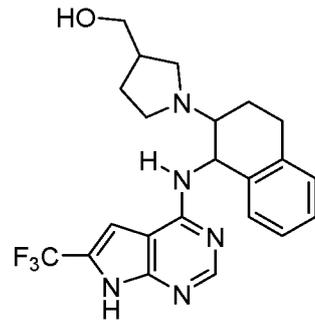
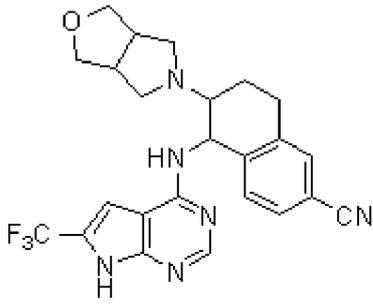


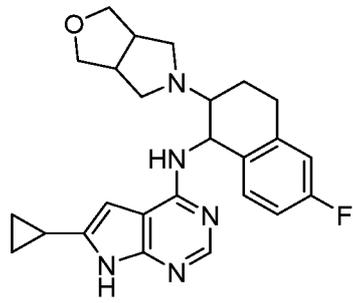
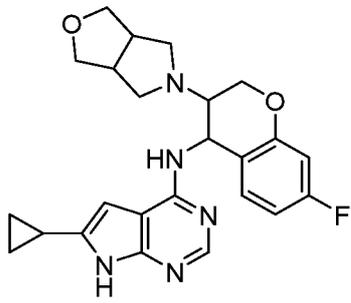
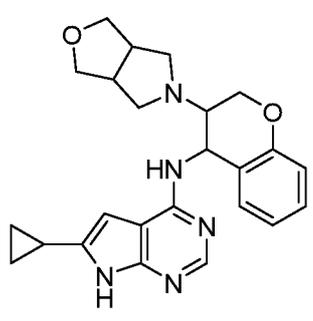
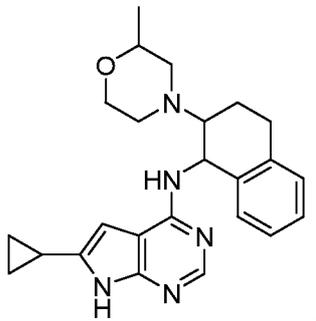
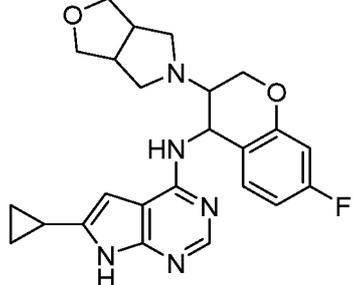
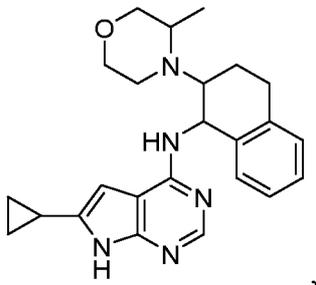
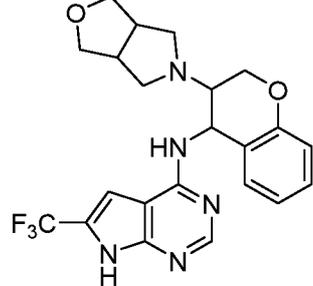
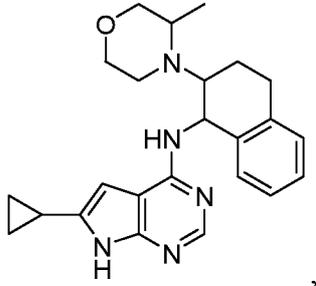
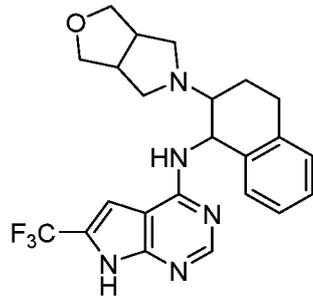
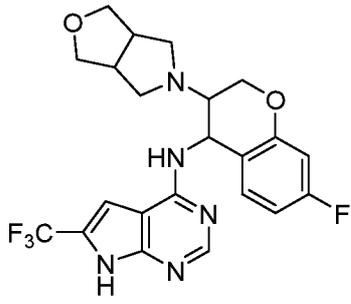


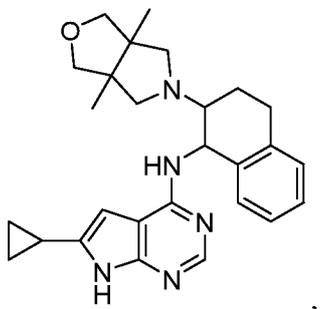
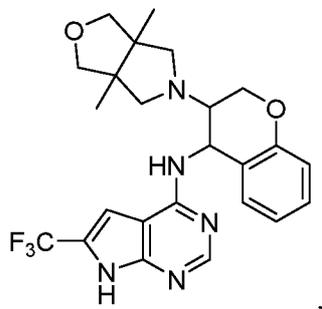
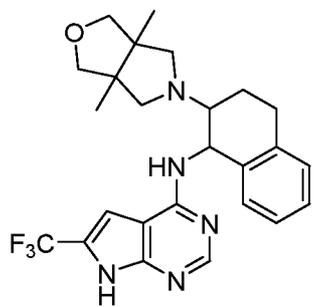
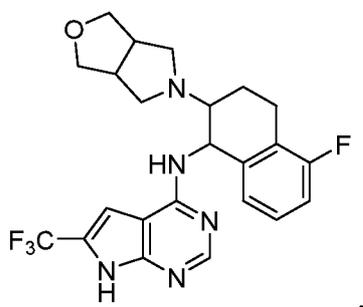
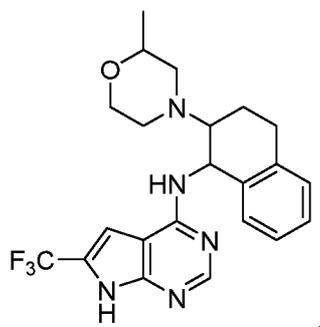
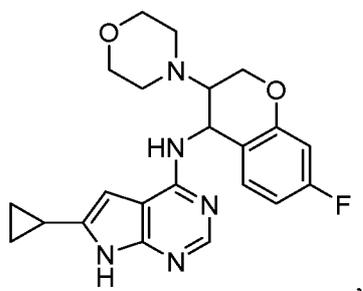
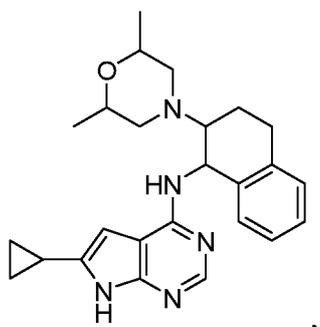
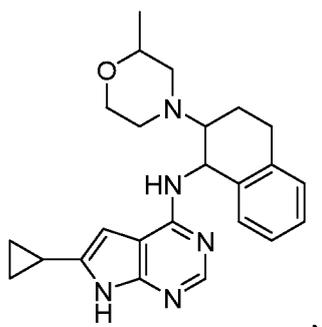
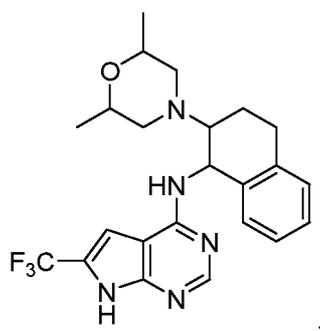
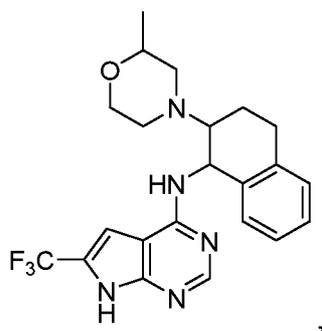


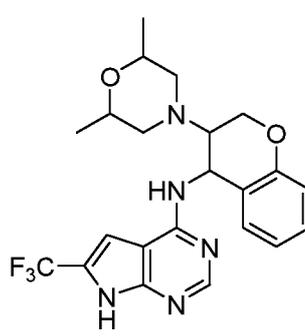
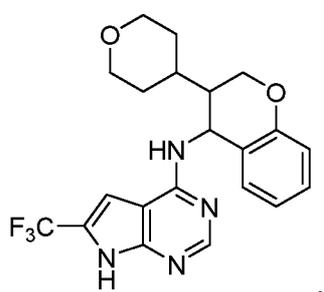
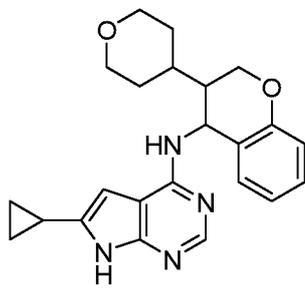
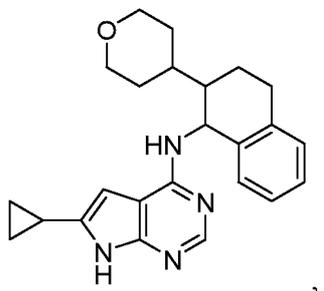
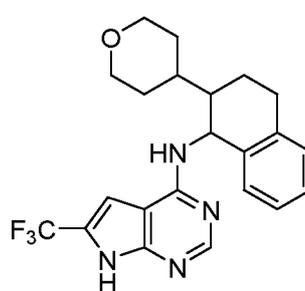
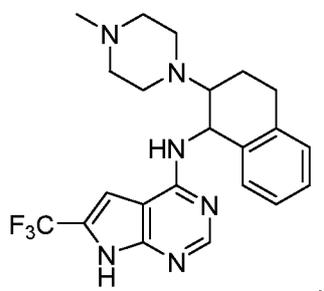
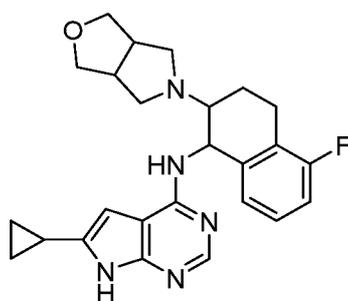
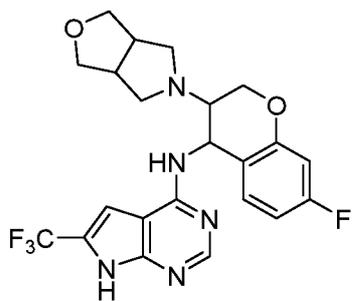
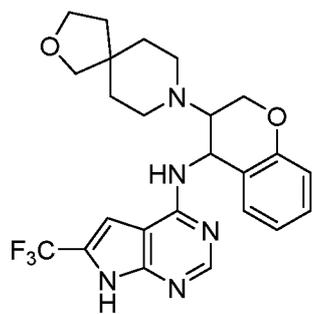
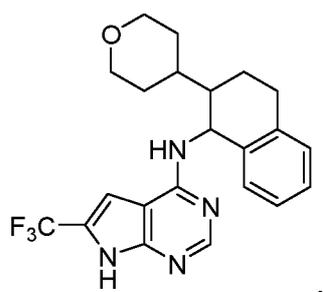


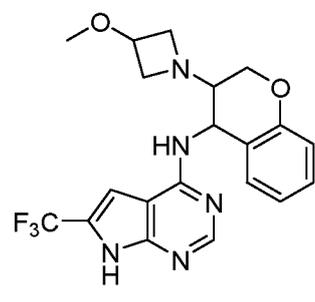
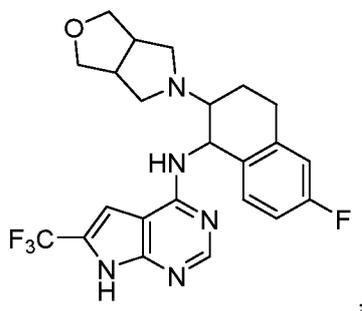
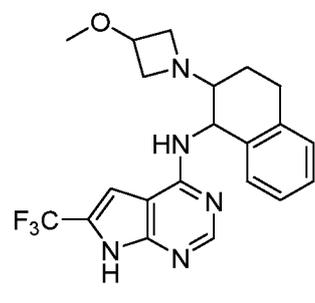
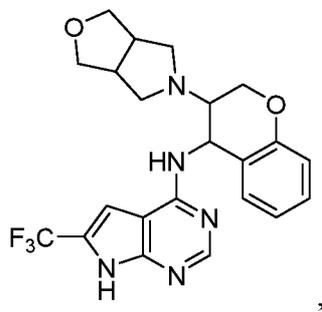
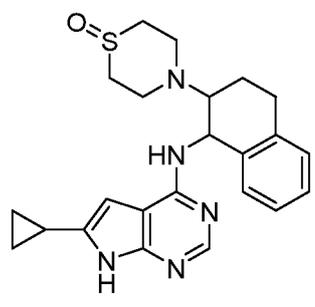
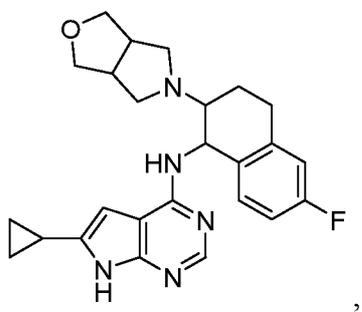
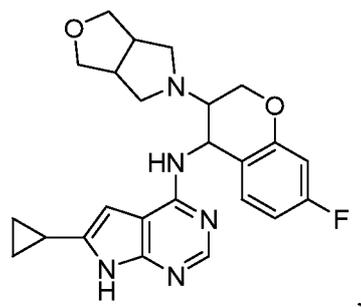
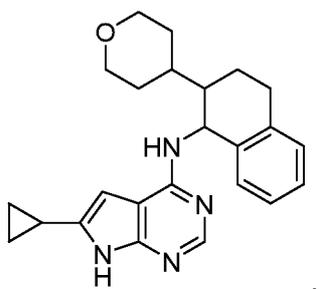
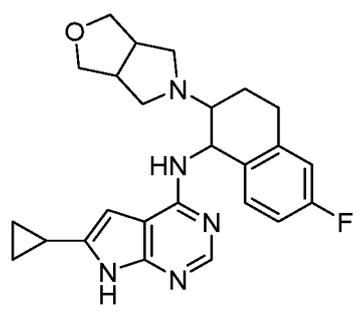
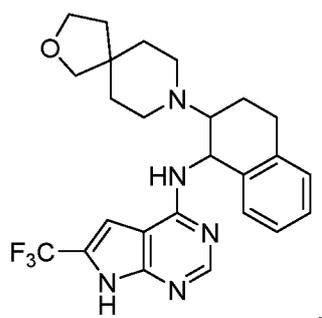


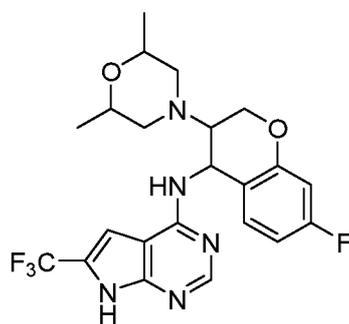
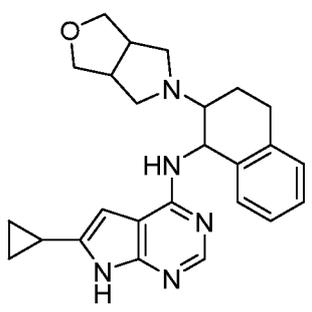
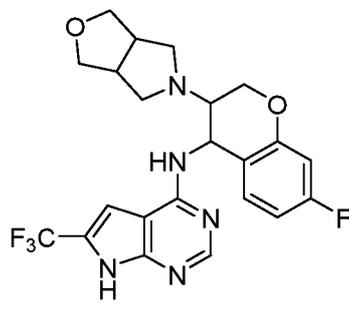
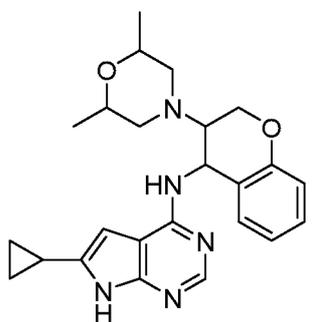
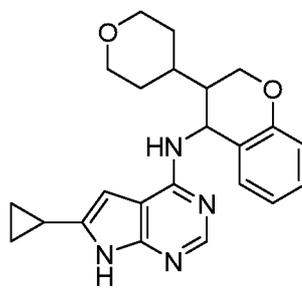
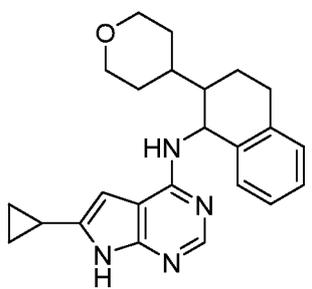
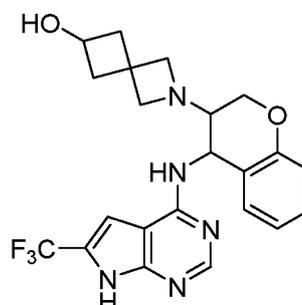
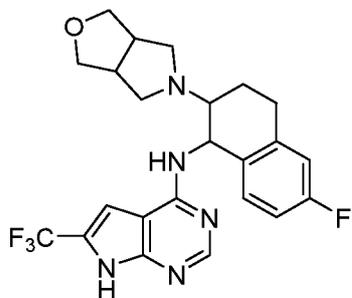
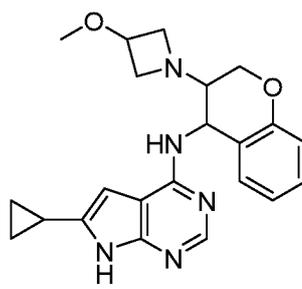
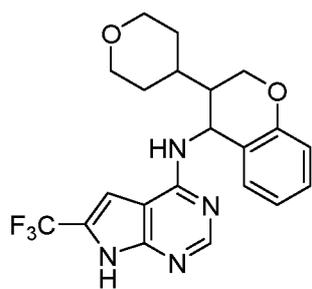


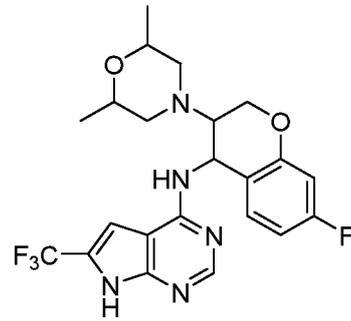
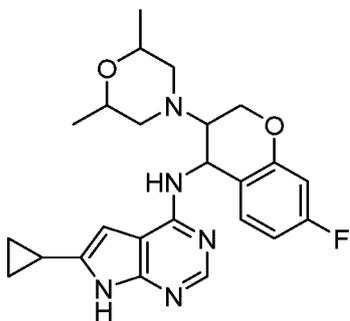
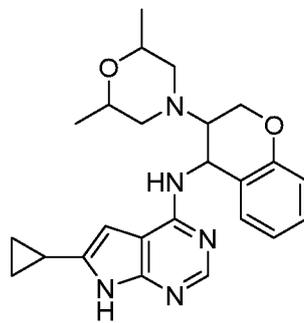
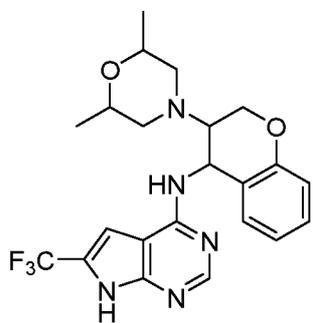
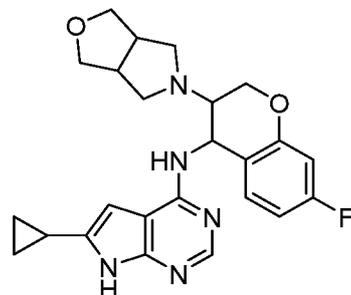
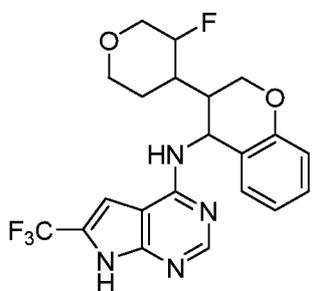
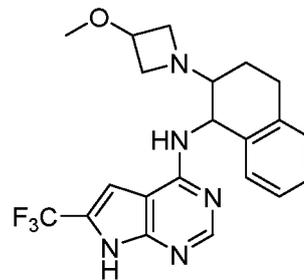
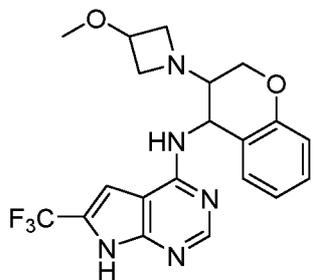
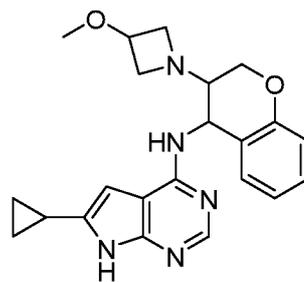
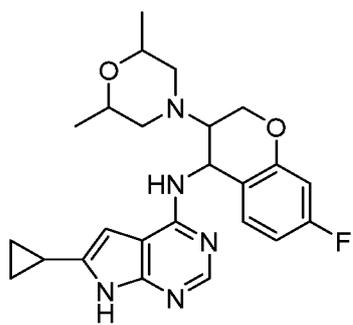


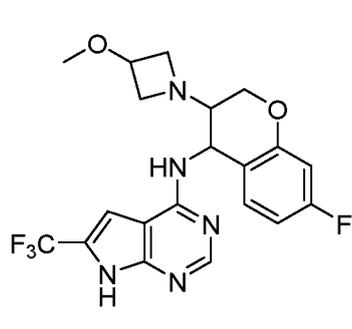
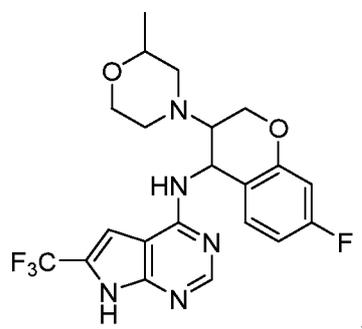
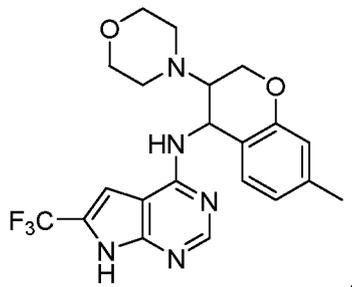
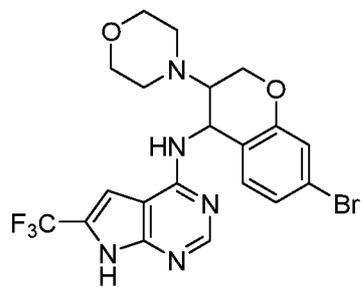
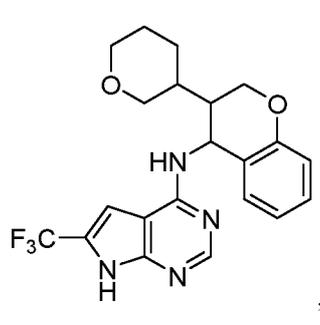
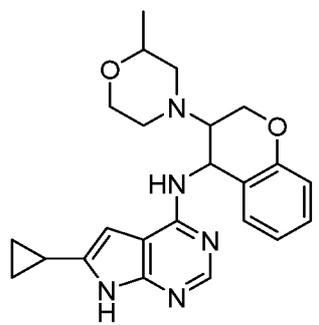
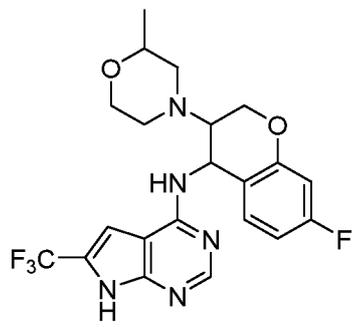
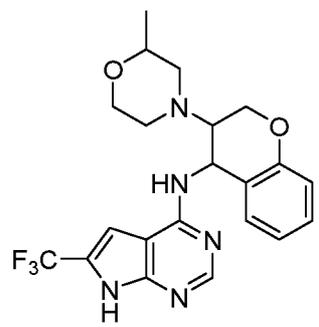
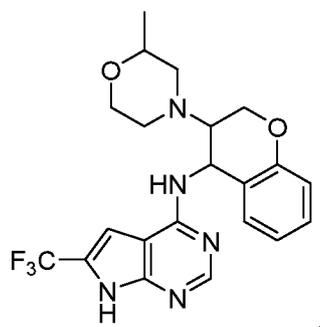
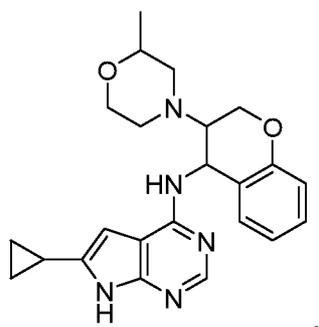


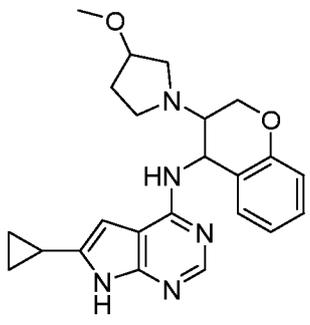
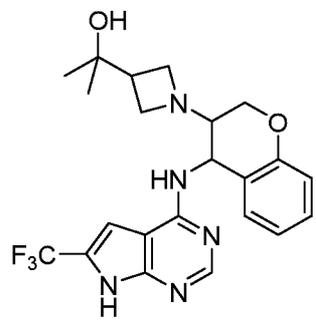
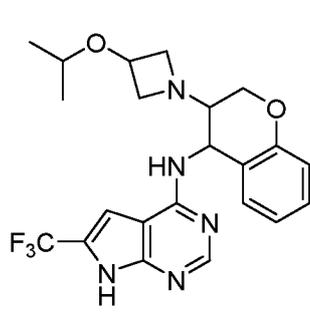
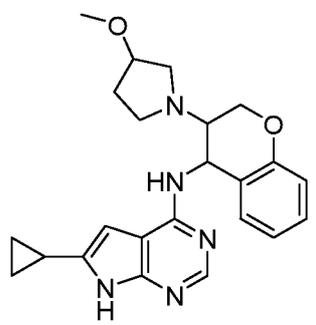
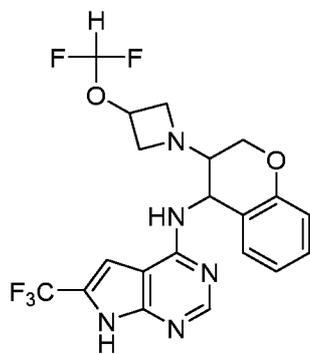
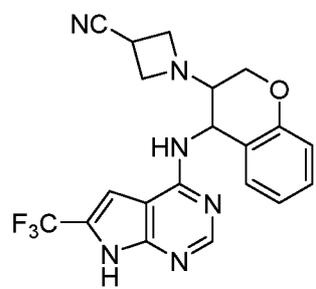
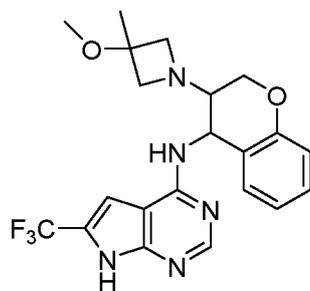
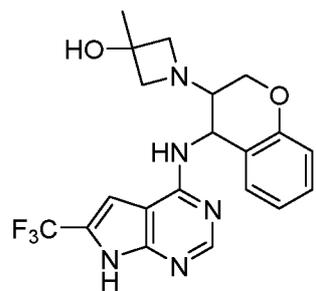
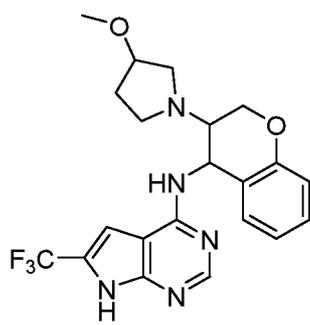
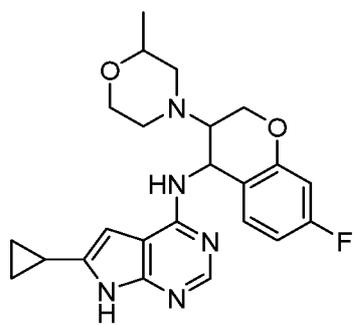


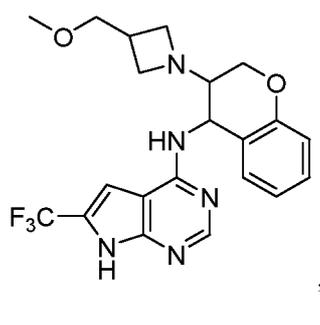
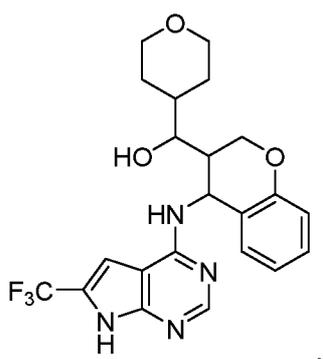
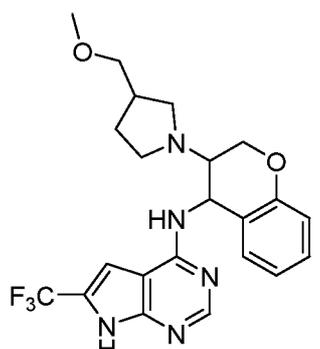
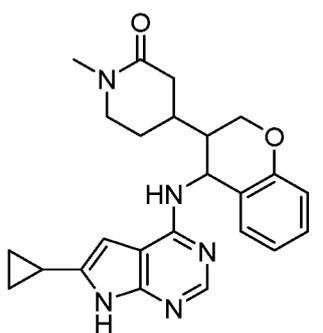
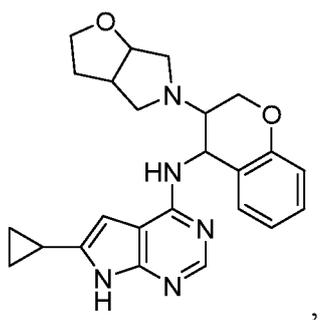
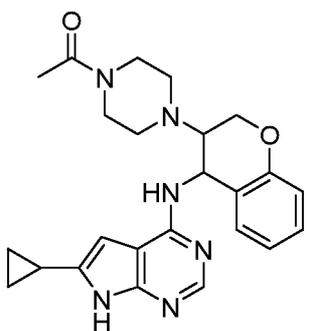
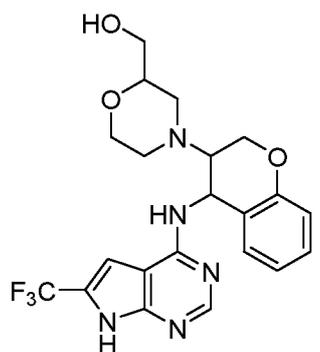
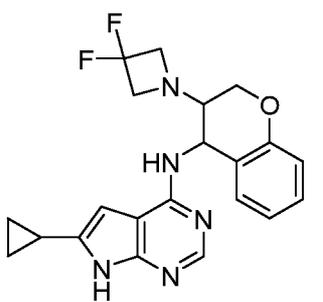
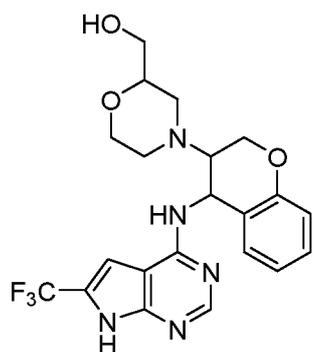
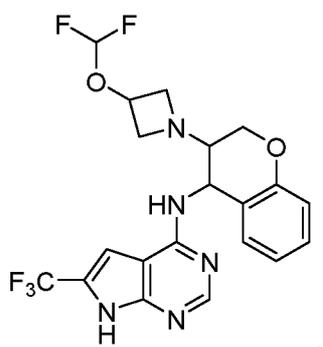


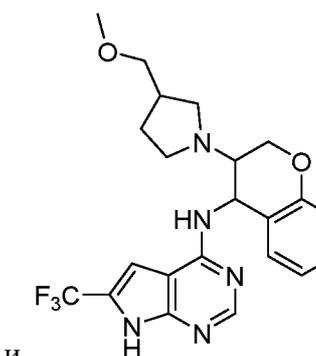
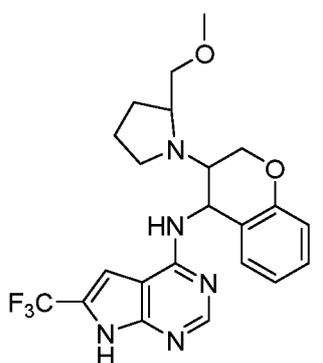
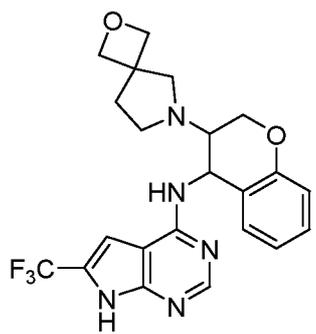
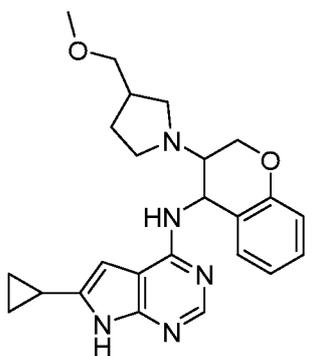
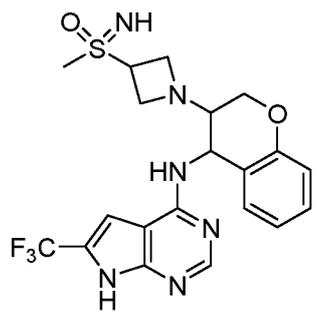
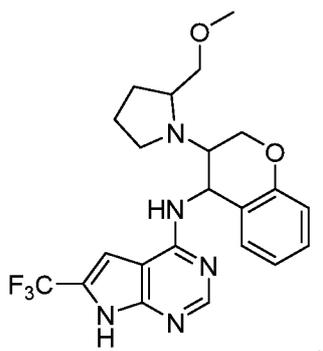
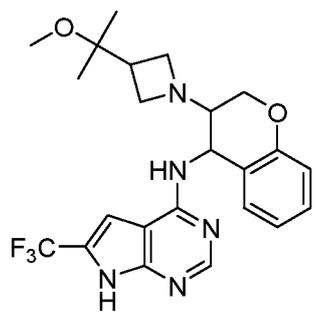
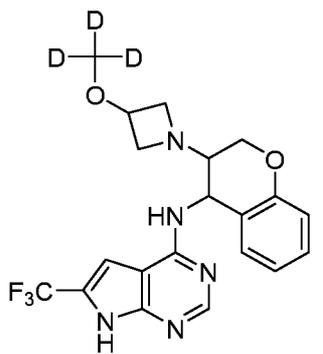
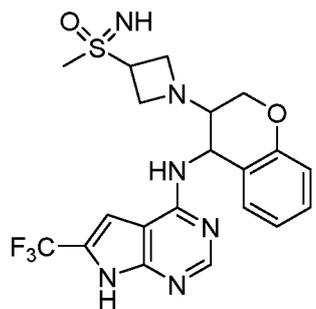
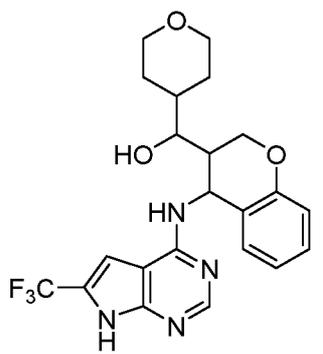


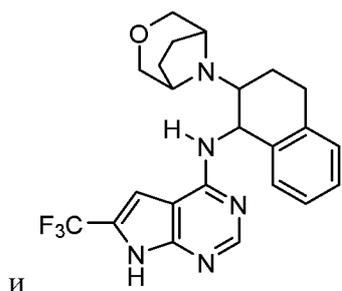




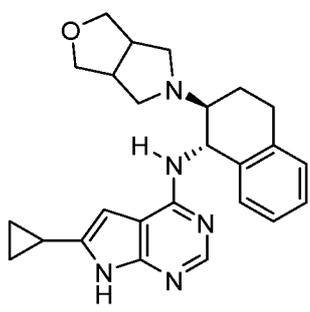
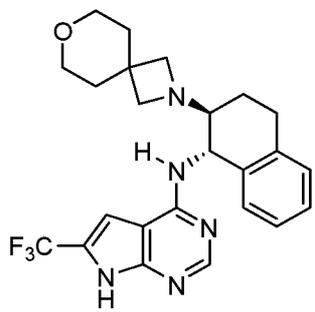
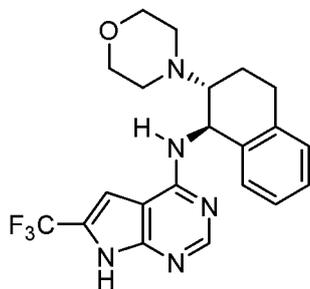
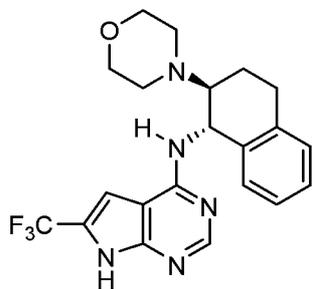
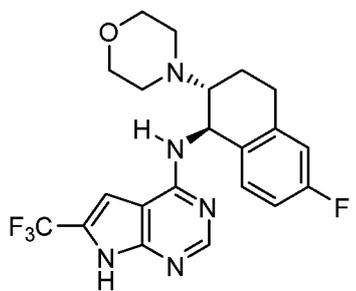
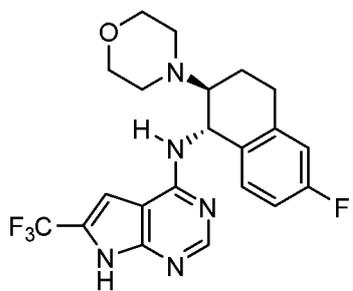
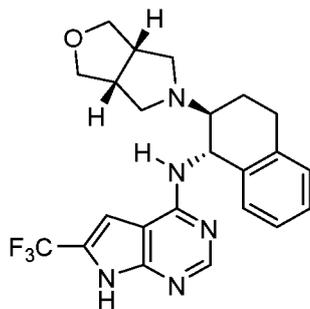
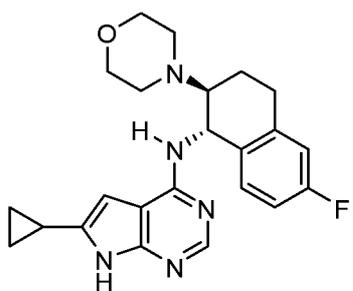


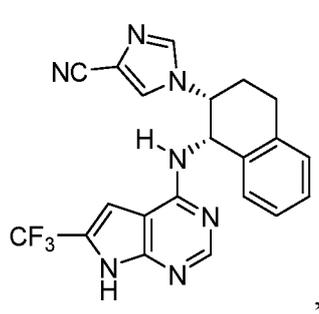
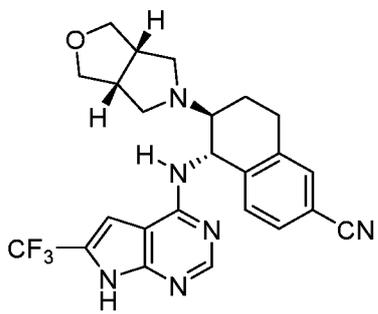
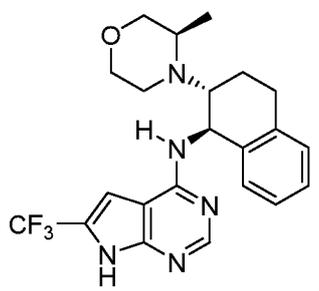
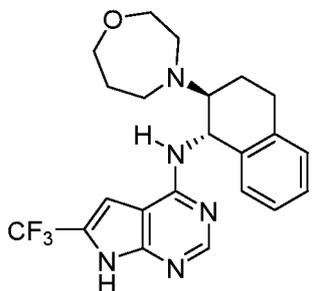
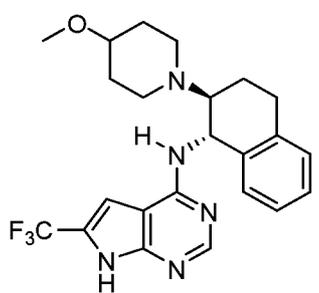
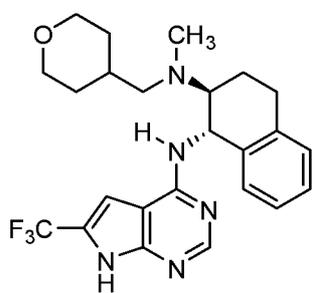
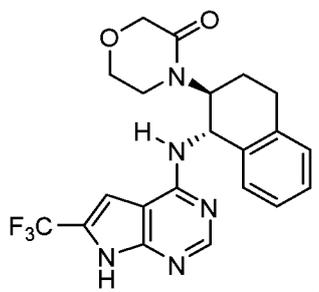
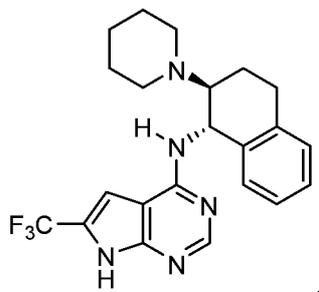
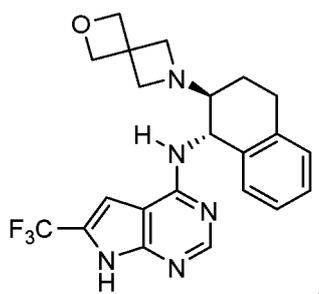
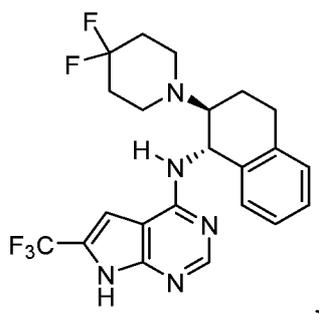


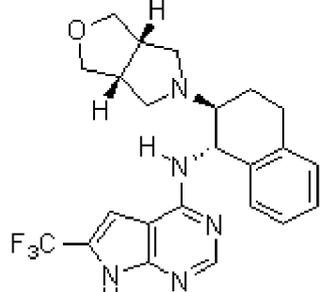
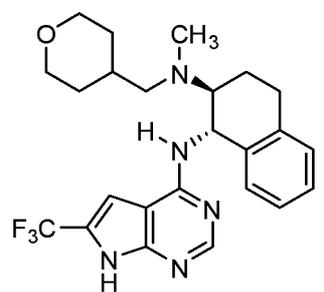
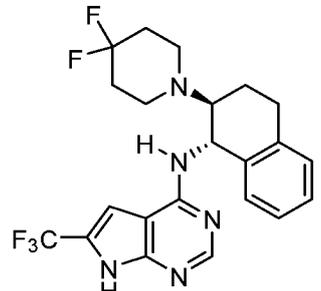
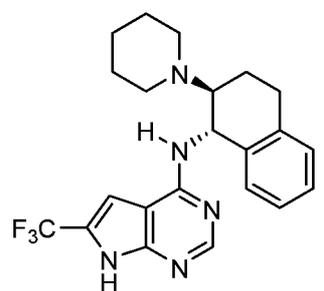
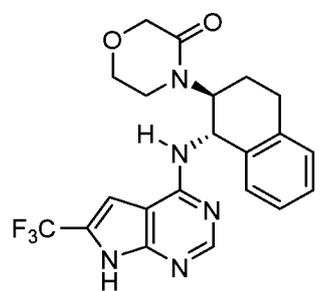
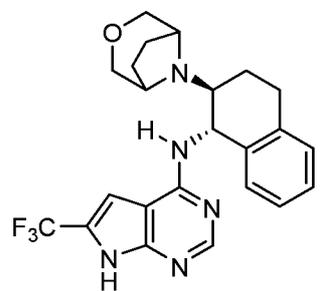
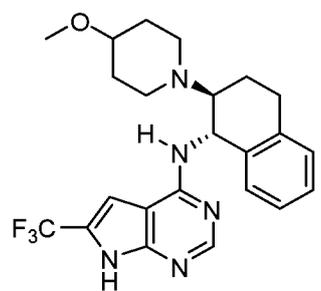
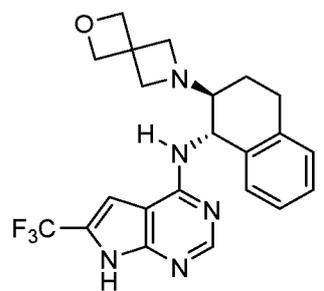
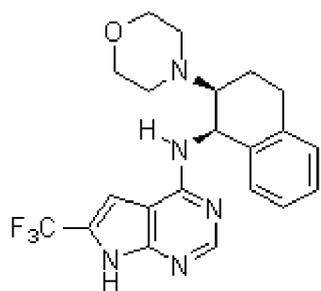
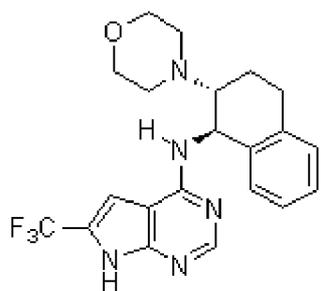


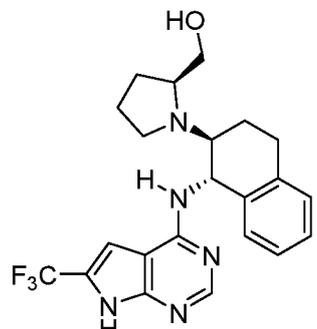
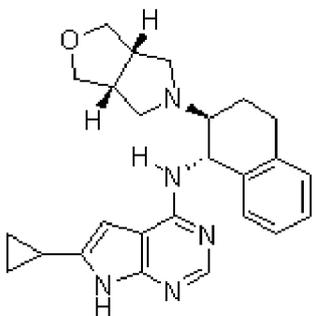
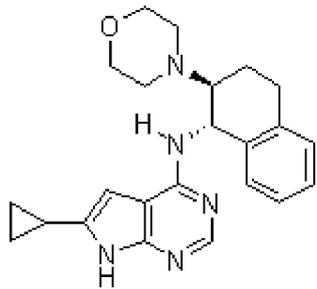
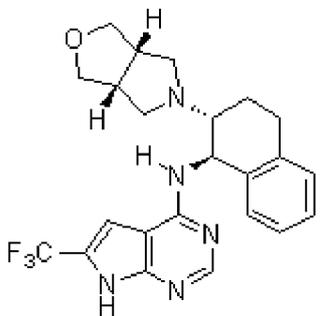
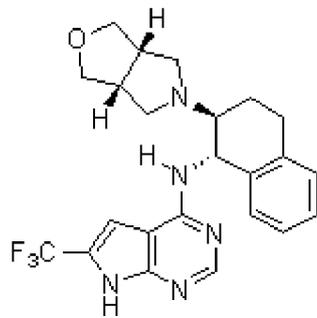
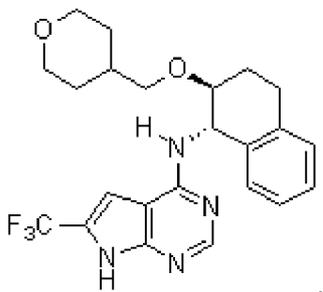
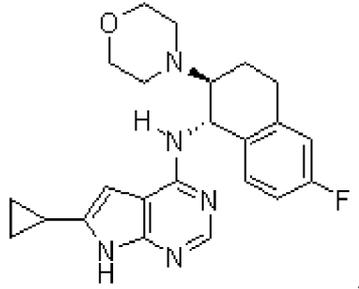
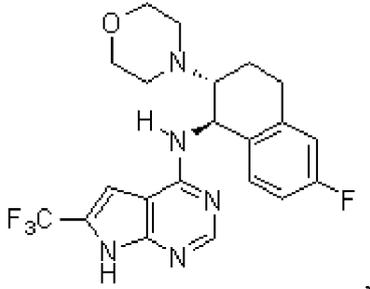
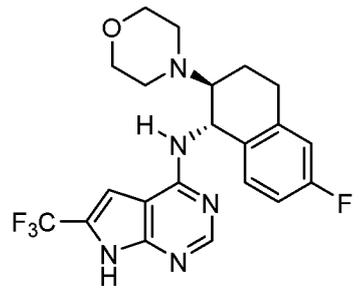
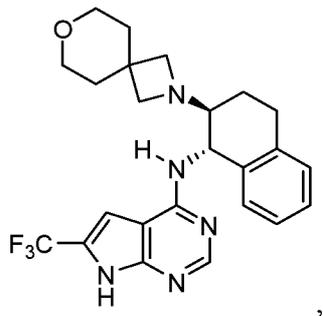


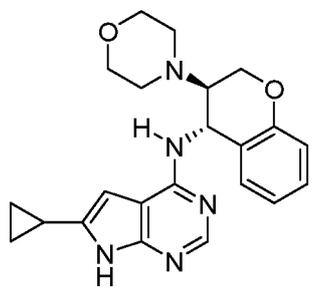
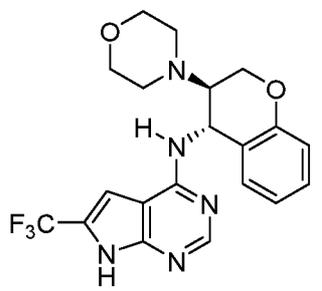
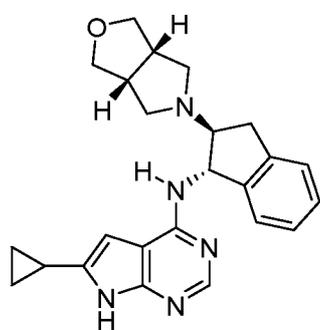
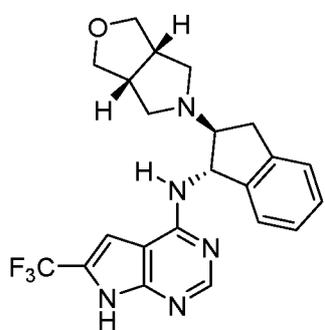
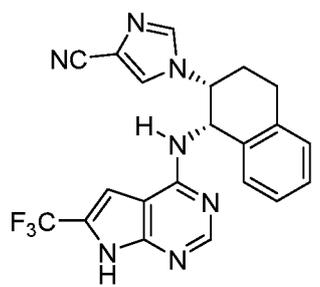
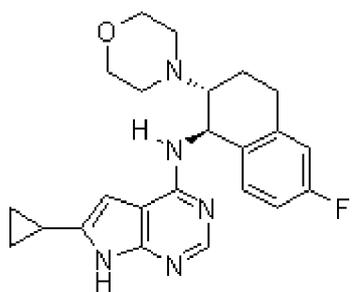
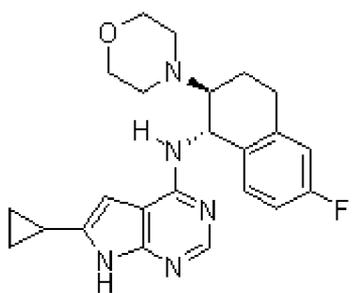
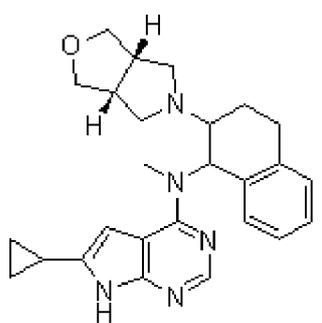
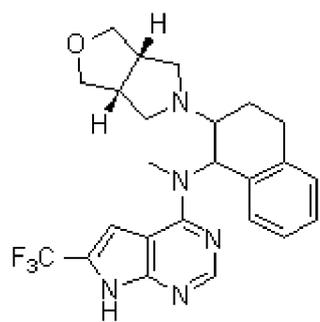
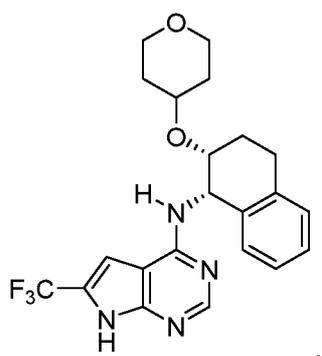
31. Соединение по п. 1, ыбранное из:

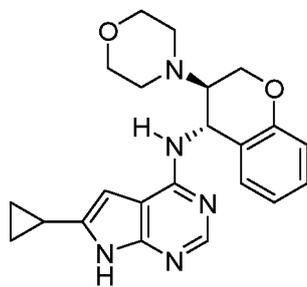
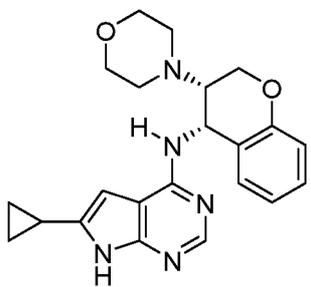
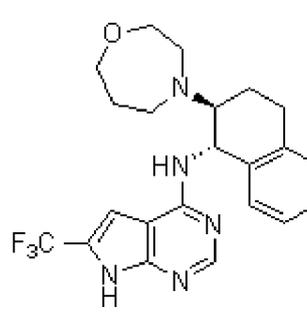
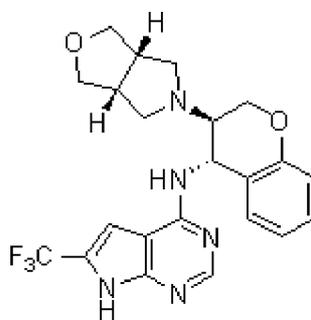
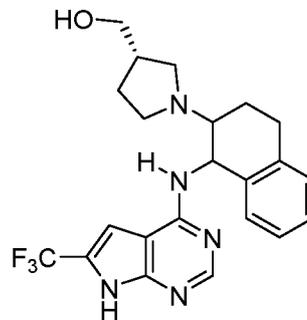
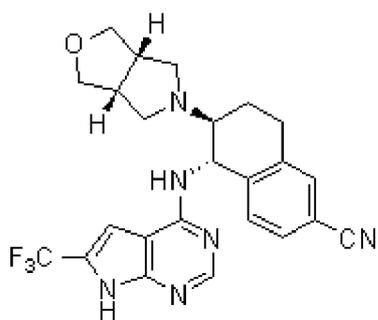
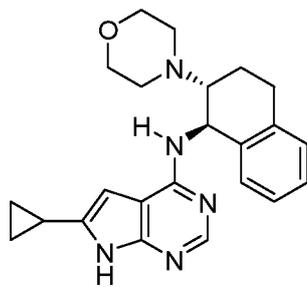
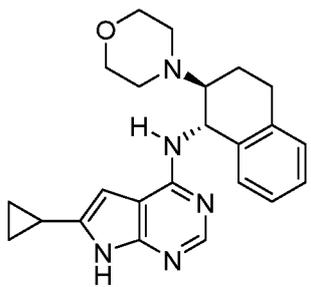
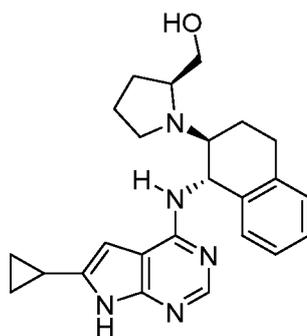
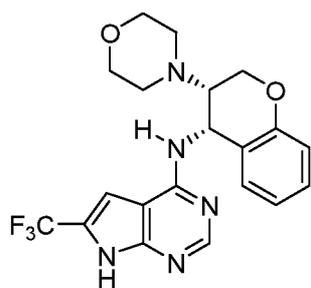


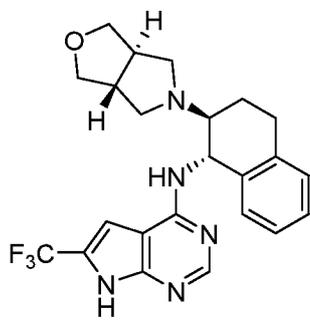
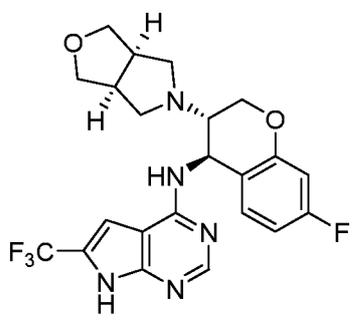
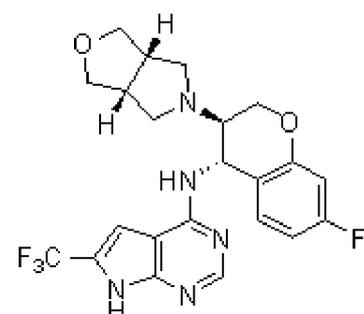
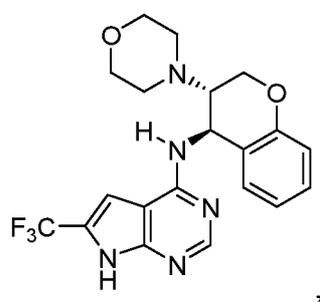
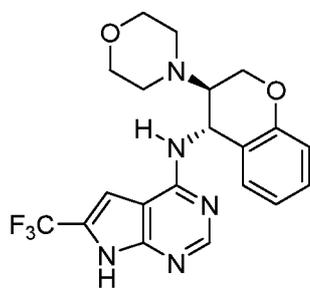
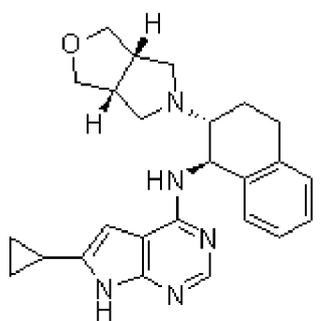
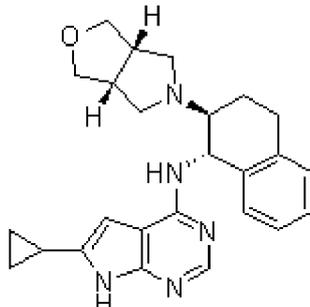
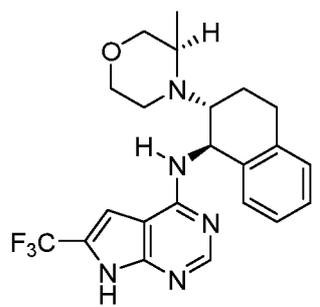
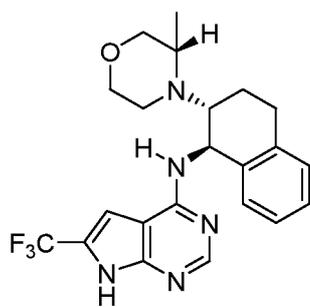
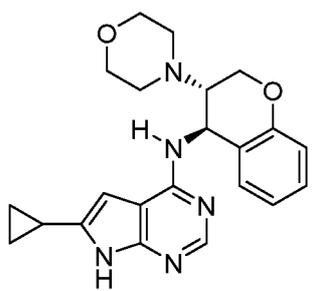


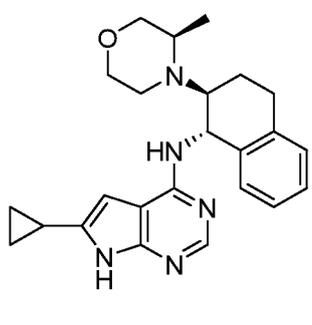
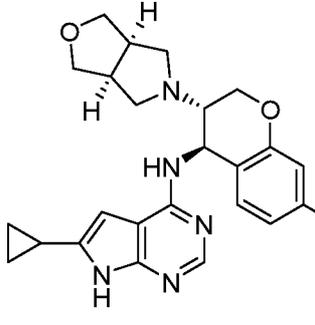
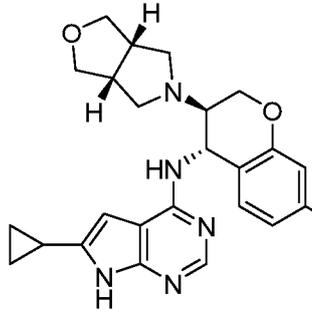
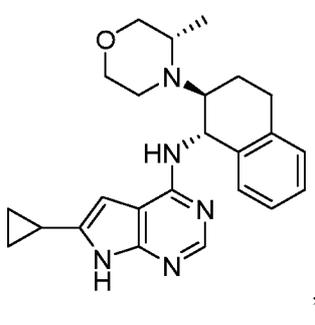
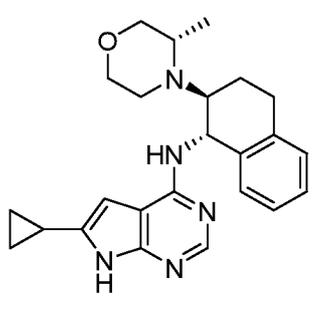
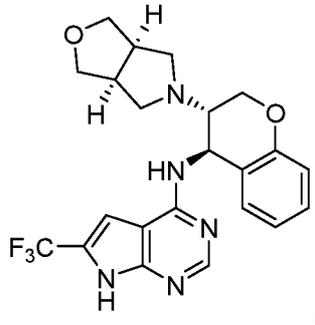
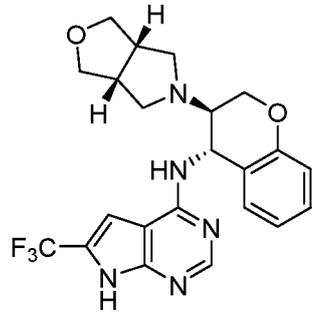
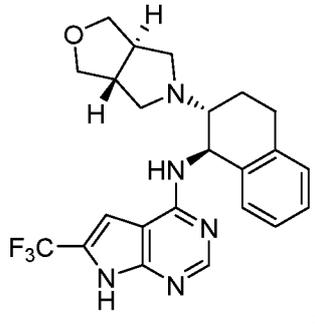
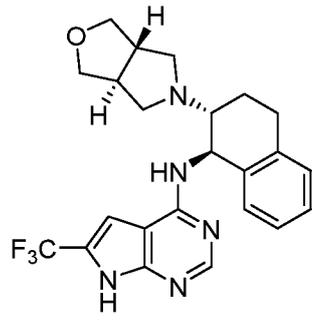
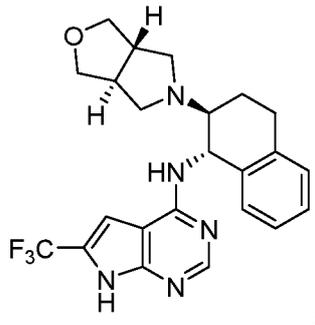


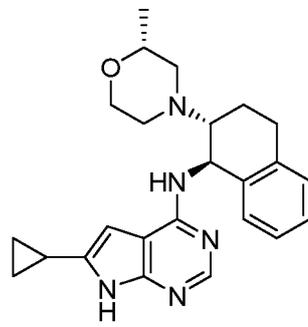
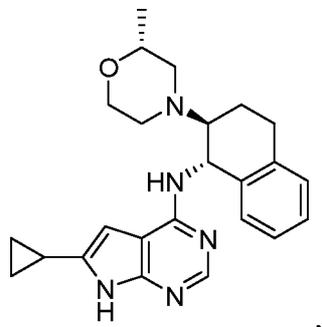
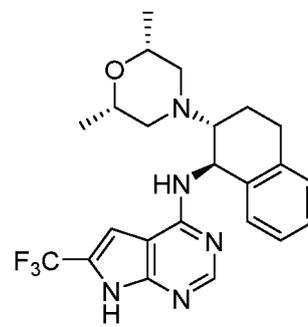
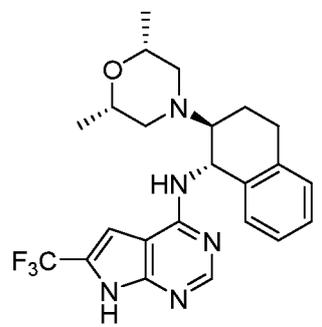
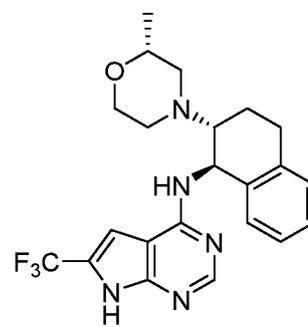
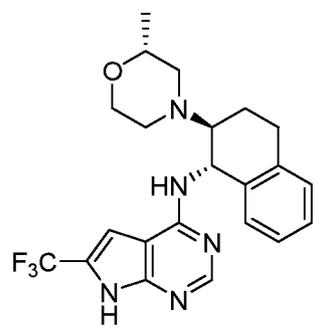
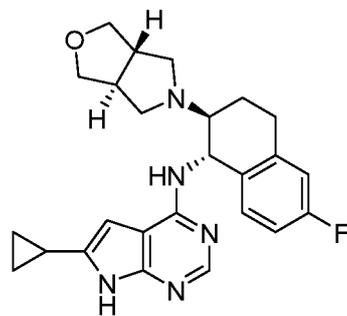
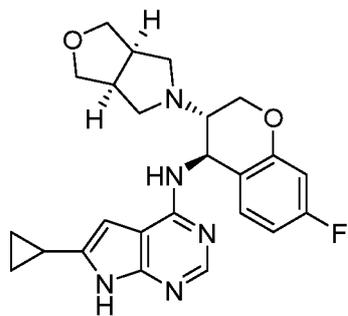
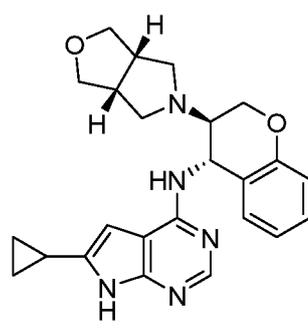
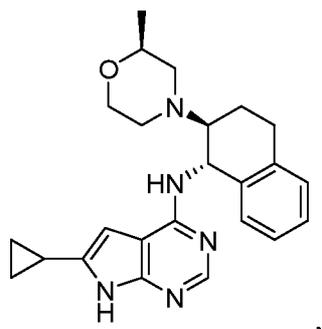


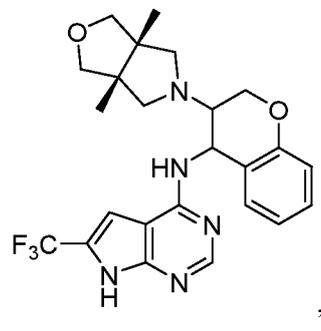
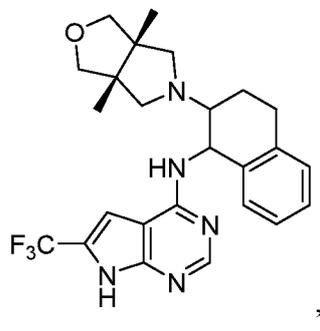
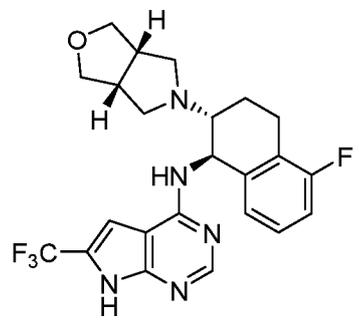
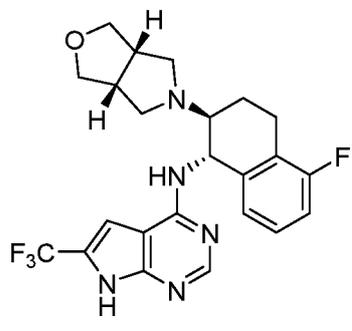
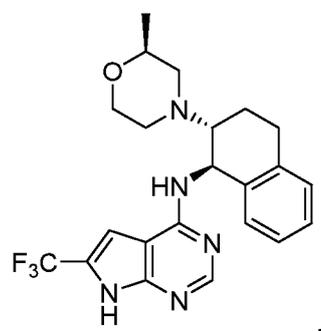
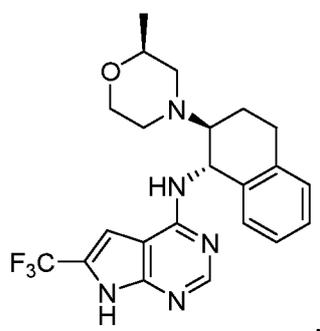
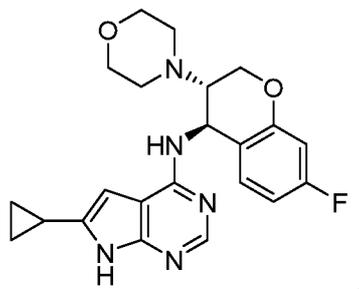
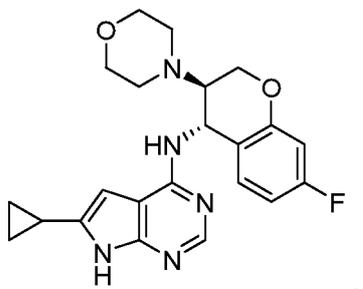
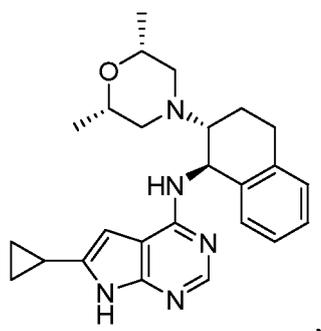
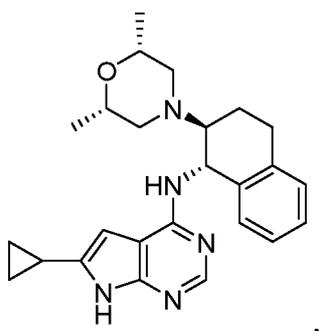


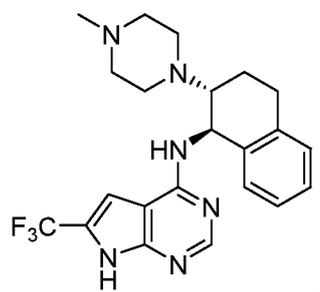
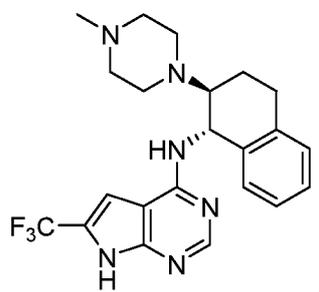
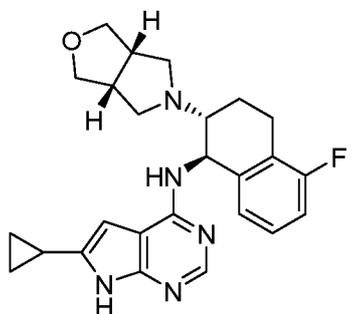
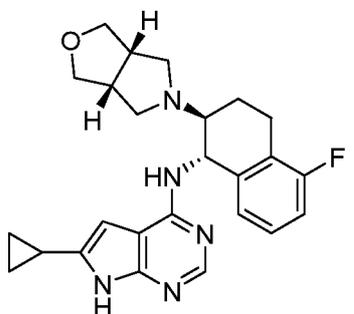
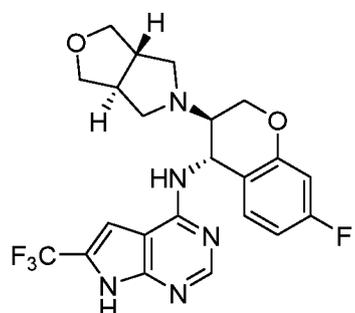
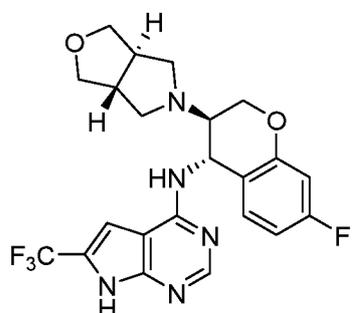
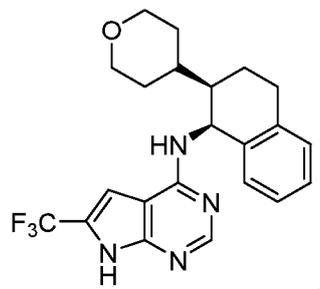
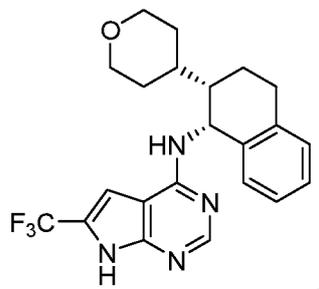
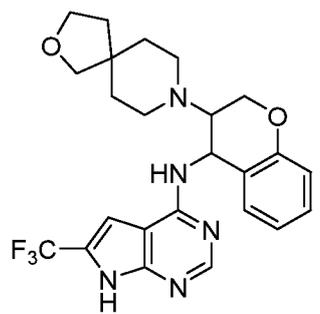
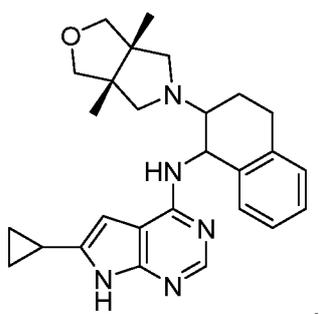


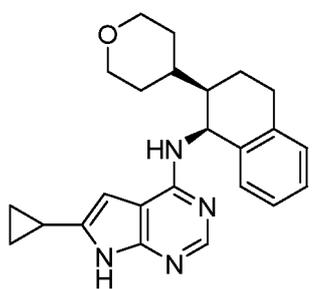
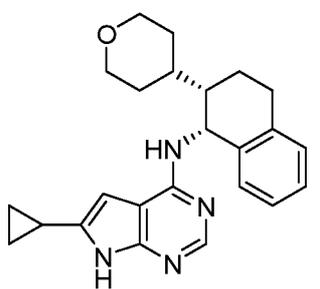
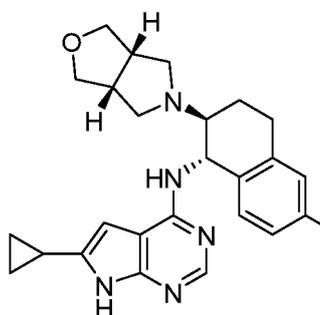
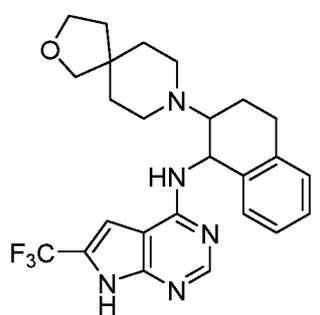
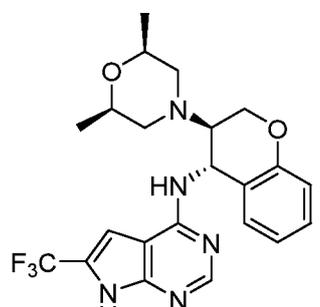
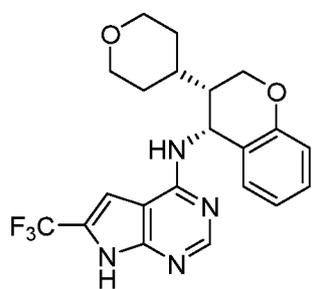
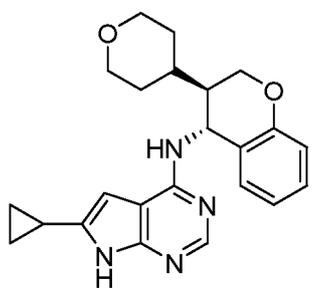
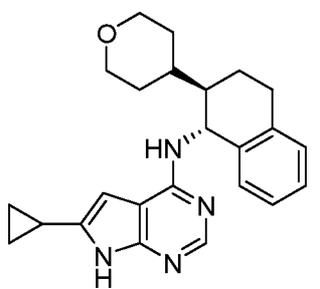
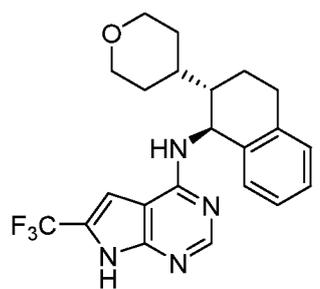
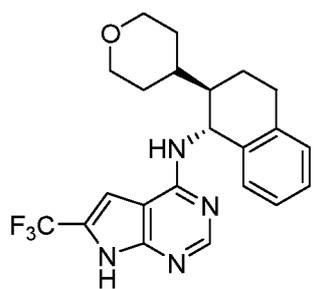


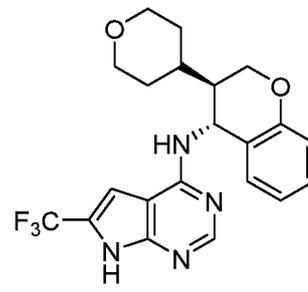
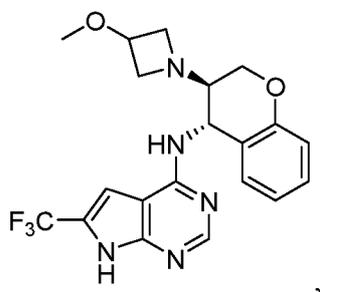
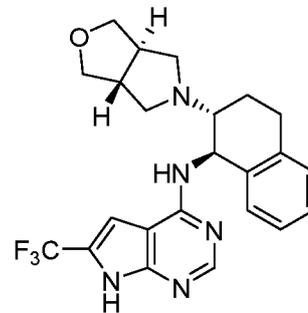
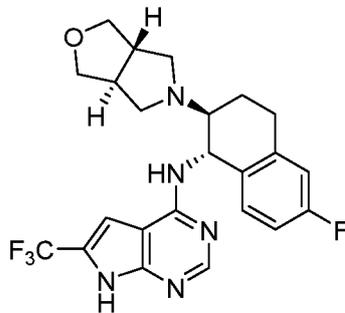
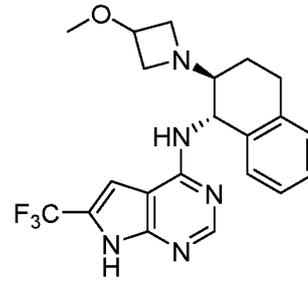
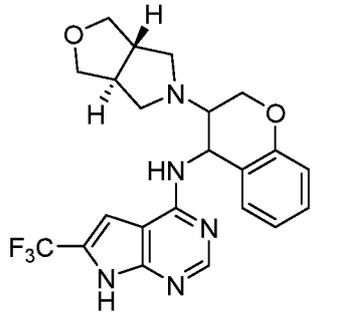
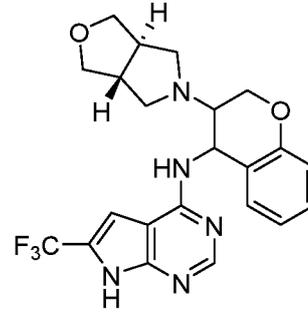
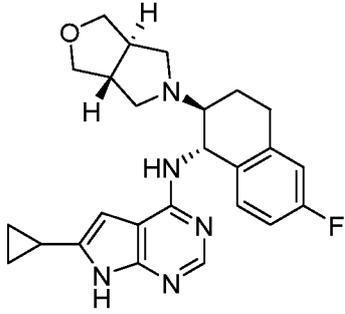
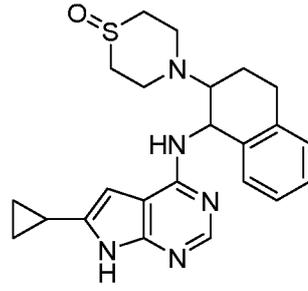
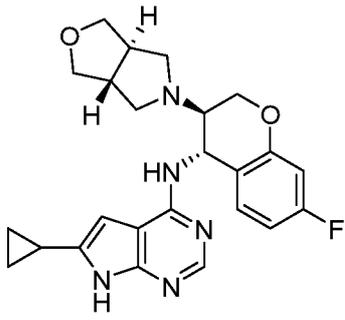


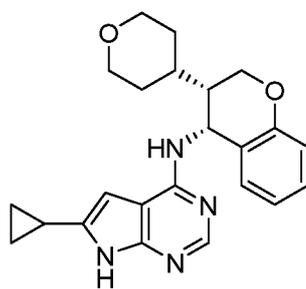
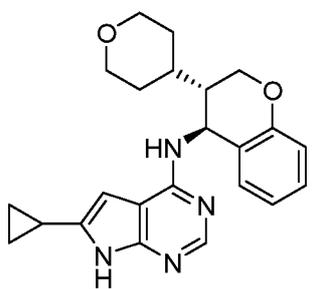
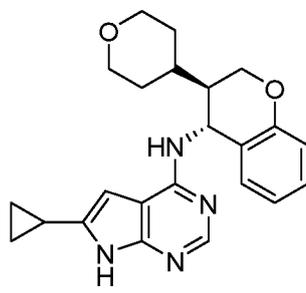
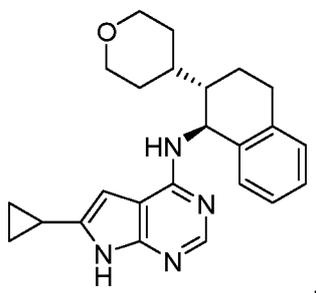
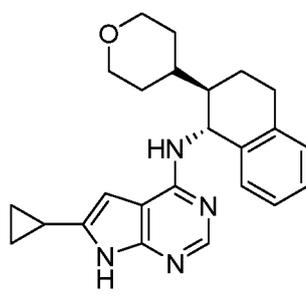
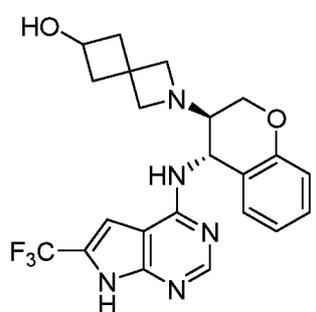
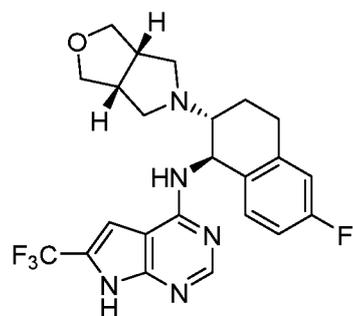
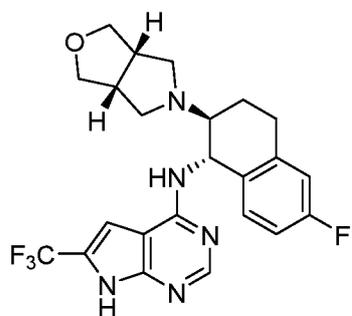
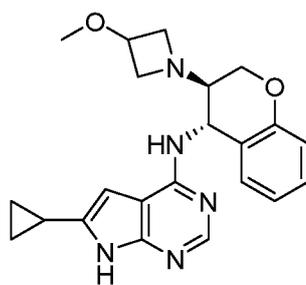
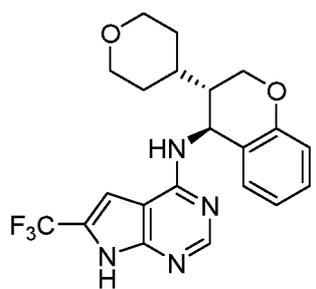


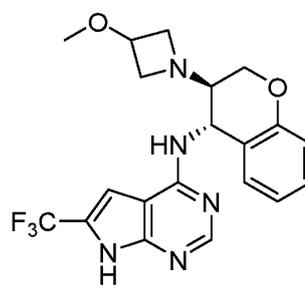
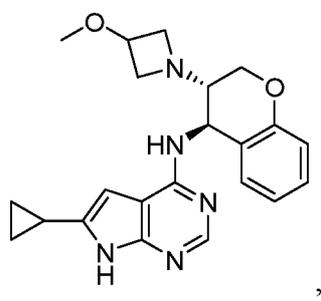
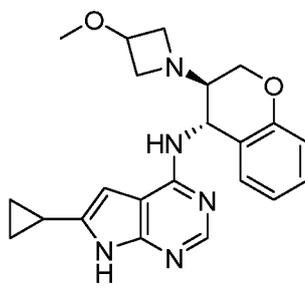
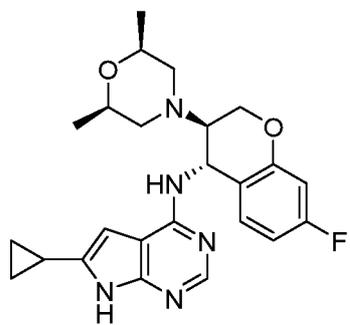
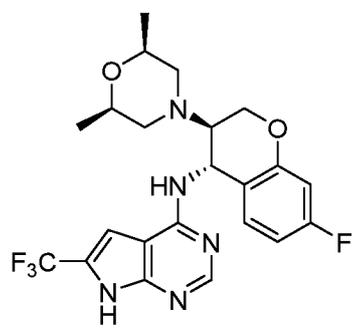
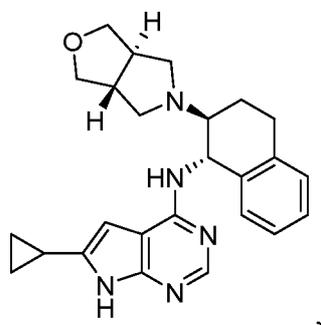
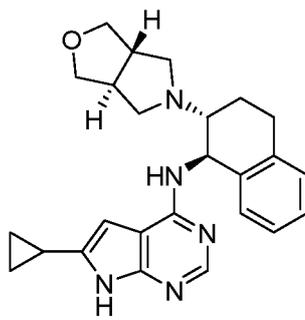
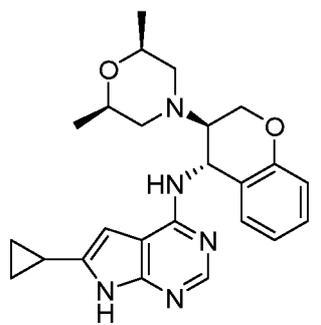
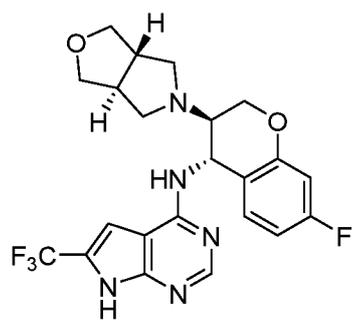
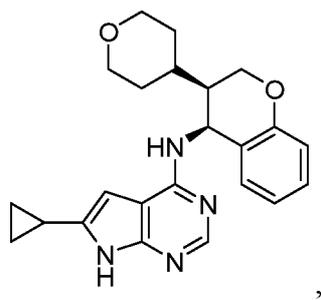


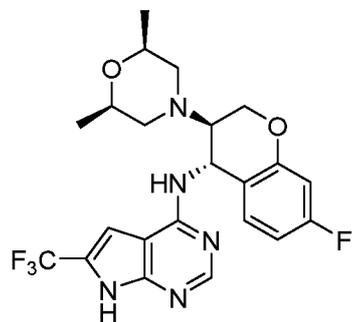
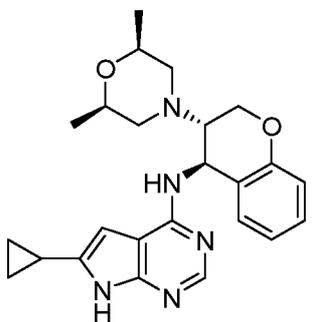
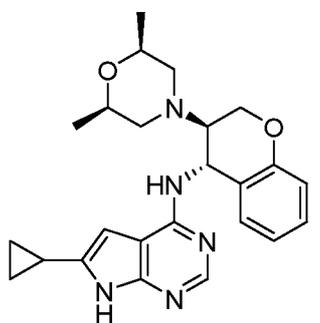
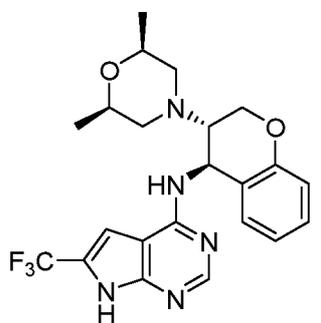
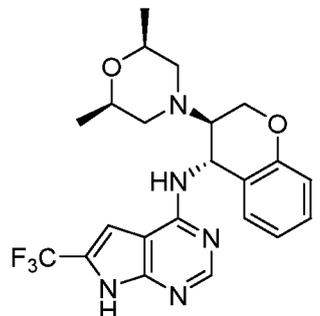
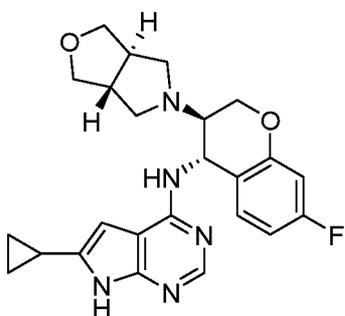
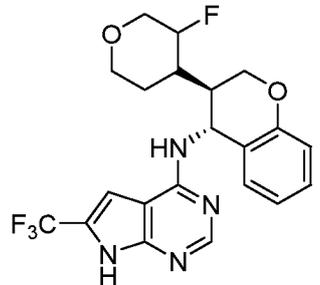
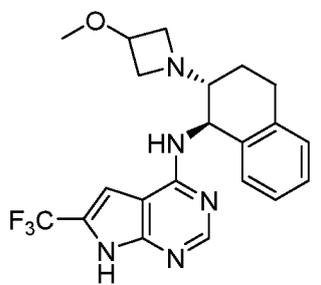
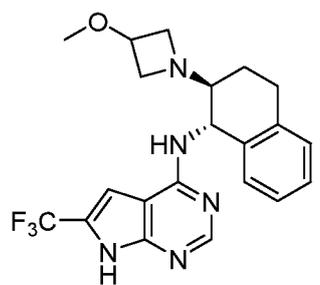
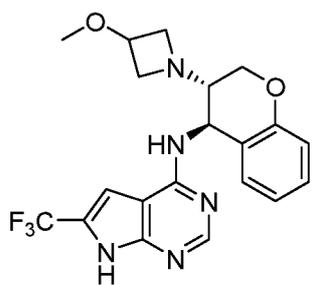


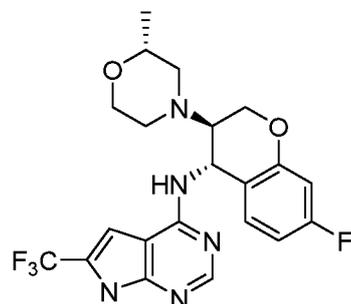
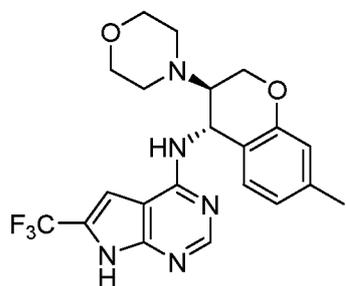
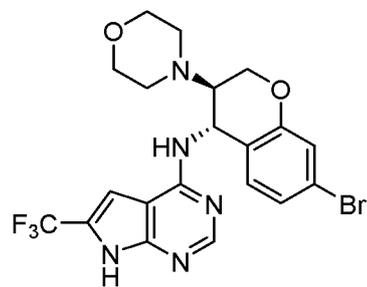
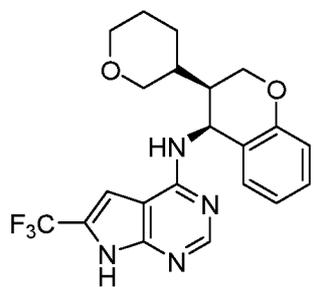
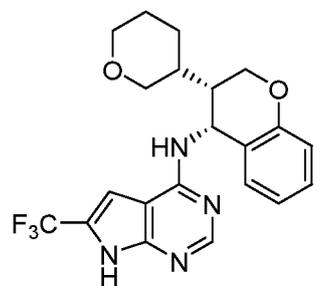
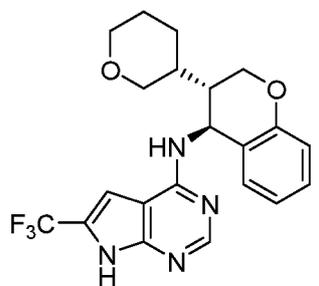
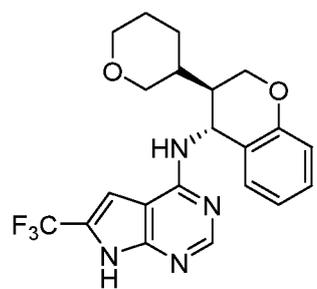
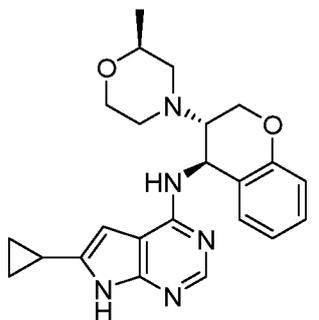
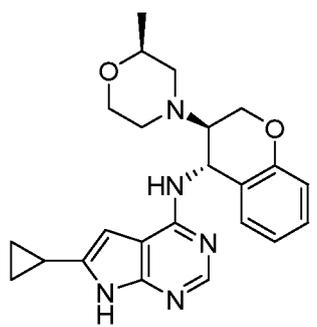
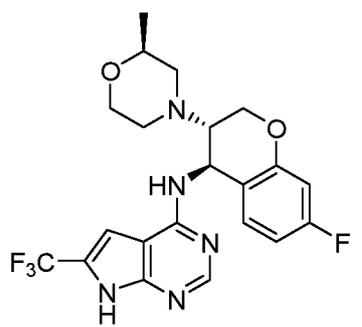


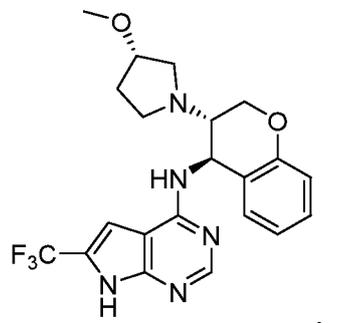
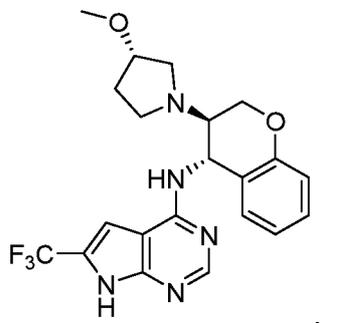
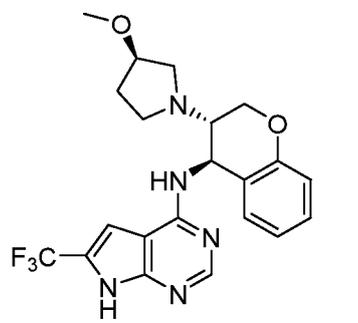
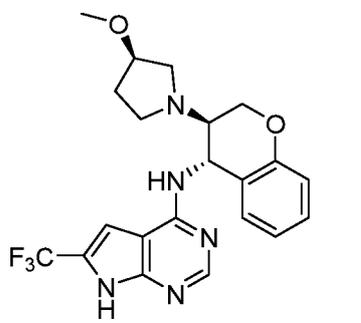
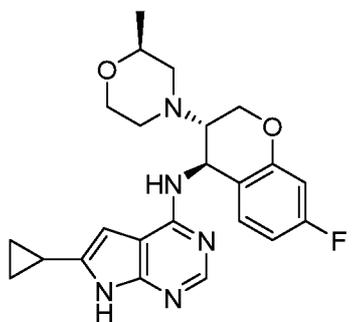
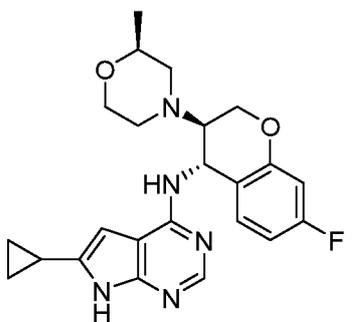
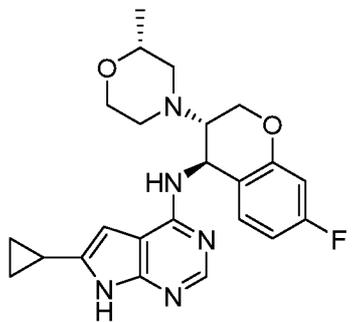
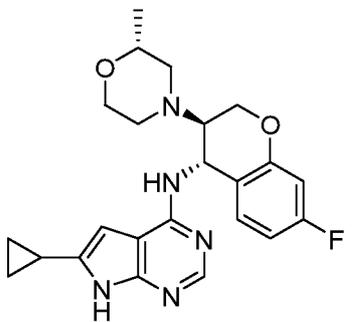
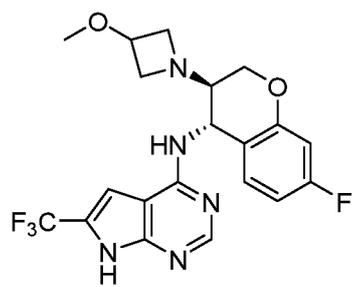
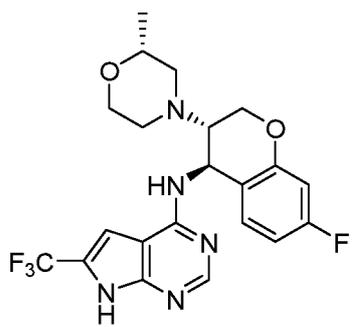


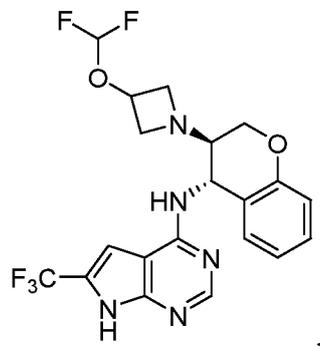
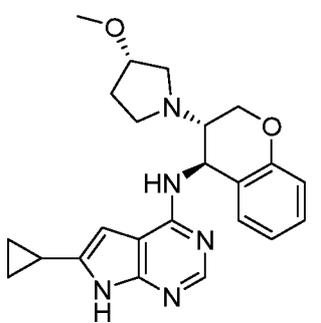
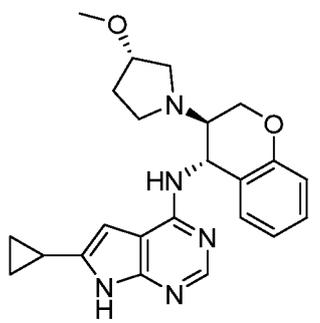
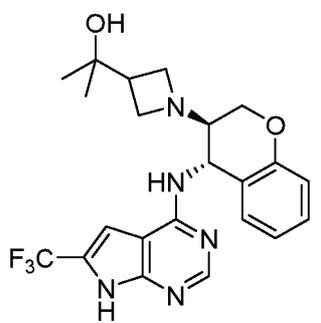
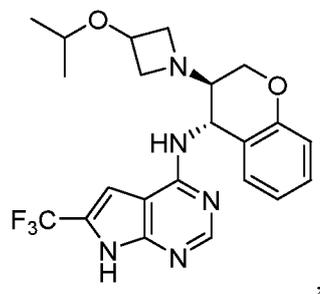
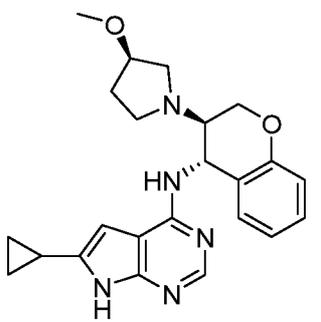
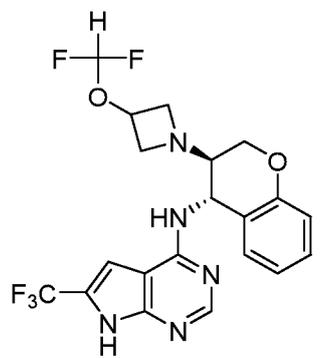
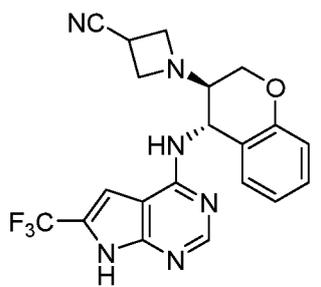
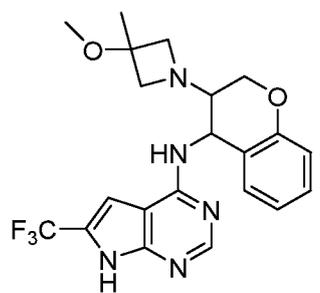
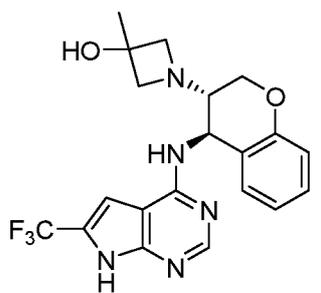


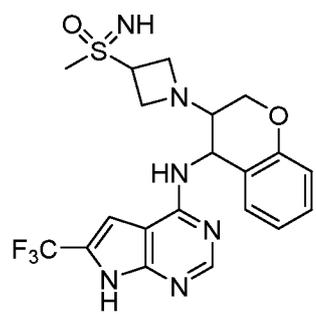
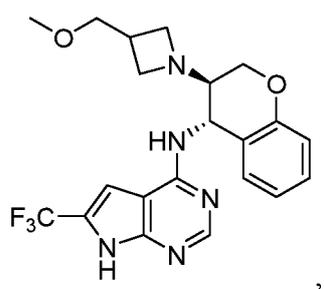
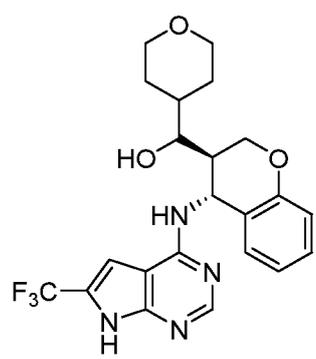
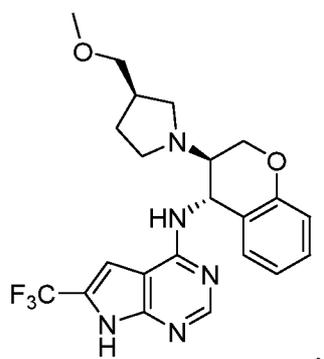
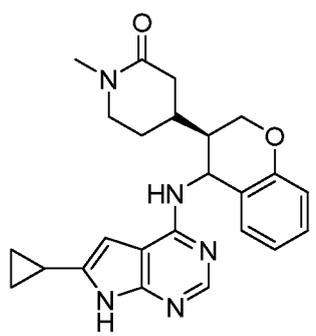
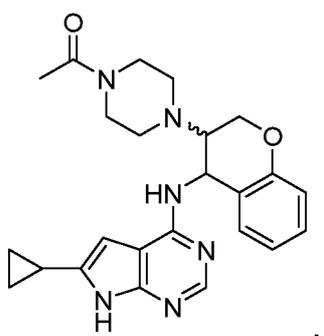
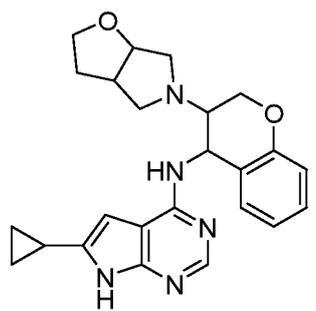
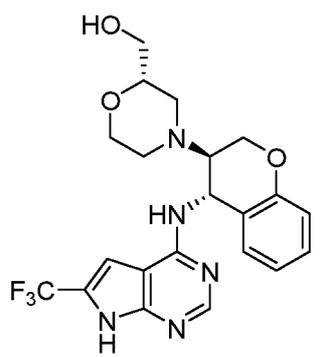
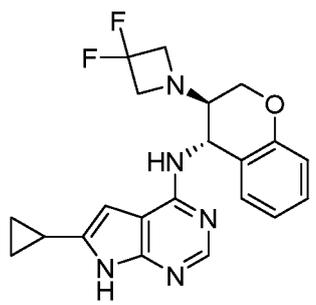
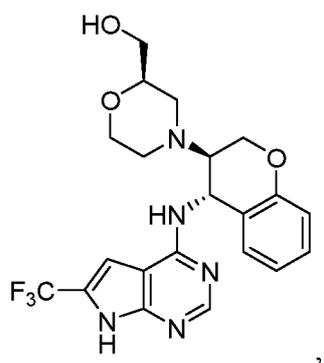


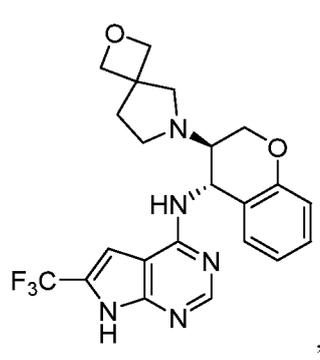
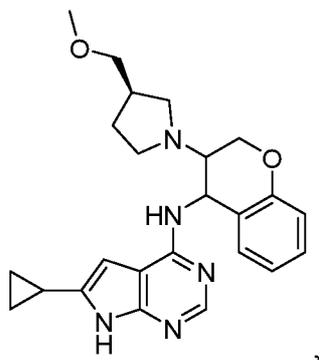
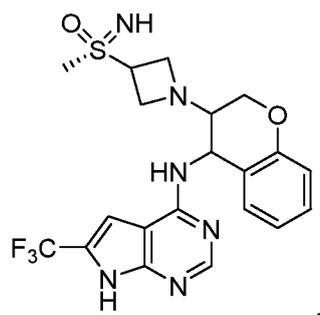
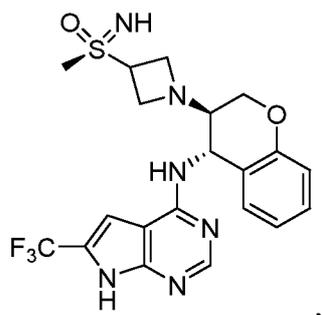
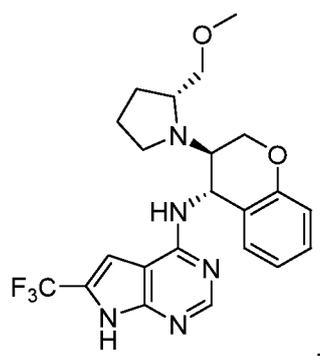
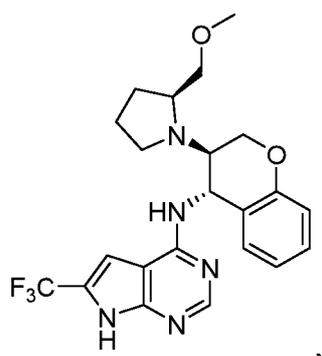
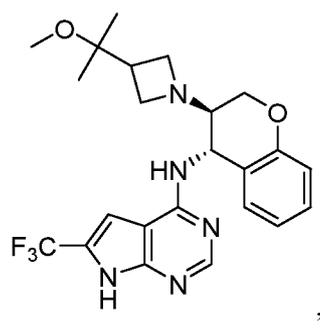
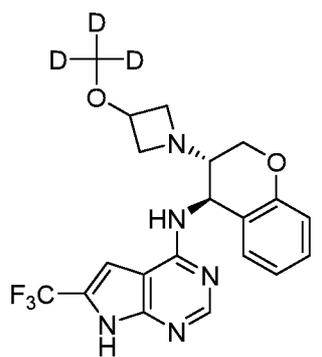
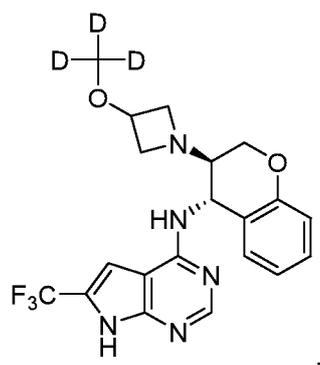
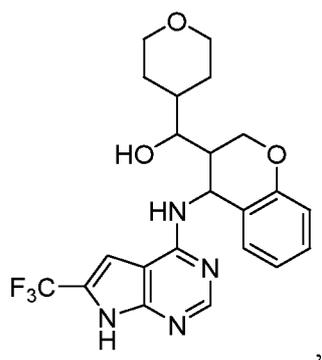


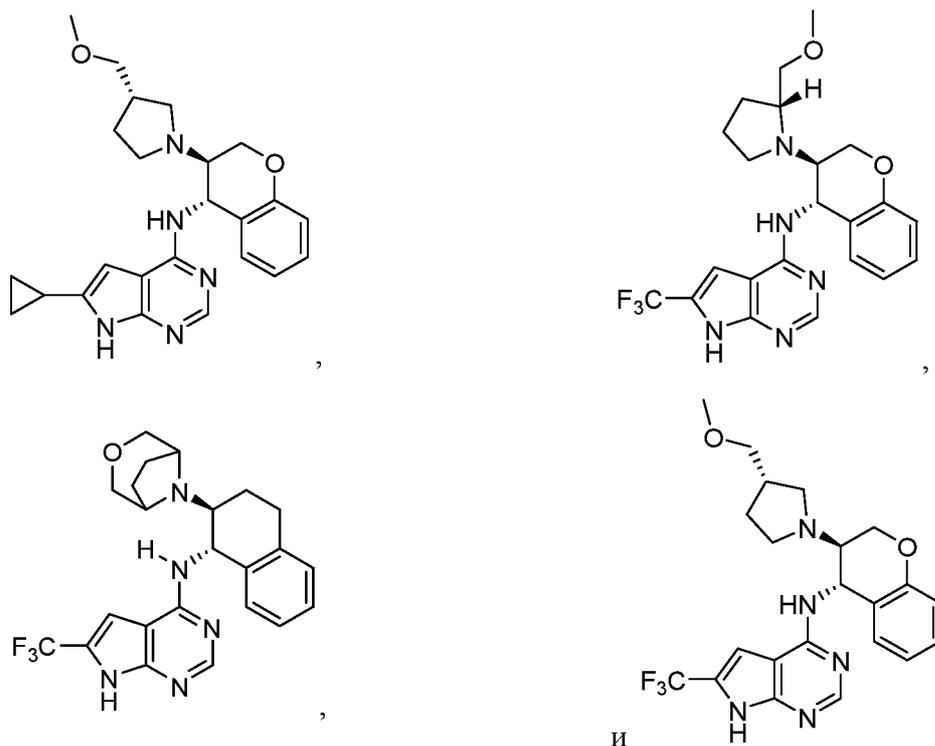




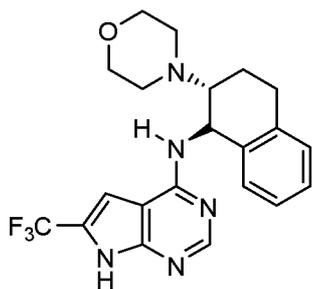








32. Соединение по п. 1, представляющее собой:



33. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Способ модуляции активности киназы PINK1 у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-32.

35. Способ по п. 34, в котором модуляция представляет собой ингибирование.

36. Способ модуляции активности киназы PINK1 в по меньшей мере одной клетке, причем способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-32.

37. Способ по п. 36, в котором клетка представляет собой клетку млекопитающего.

38. Способ по п. 37, в котором клетку выделяют из организма млекопитающего перед стадией приведения в контакт.

39. Способ по п. 36, в котором клетка обладает дисфункциональной активностью киназы PINK1.

40. Способ по п. 36, в котором этап приведения в контакт проводят *in vitro*.

41. Способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-32, при этом нарушение представляет собой нейродегенеративное нарушение, митохондриальное нарушение, фиброз, или кардиомиопатию.

42. Способ по п. 41, в котором субъект представляет собой млекопитающее.

43. Способ по п. 41, в котором субъектом является человек.

44. Способ по п. 41, в котором у субъекта было диагностировано нарушение до стадии введения.

45. Способ по п. 41, в котором введение осуществляют путем перорального введения, парентерального введения, сублингвального введения, трансдермального введения, ректального введения, трансмукозального введения, местного введения, ингаляции, буккального введения, внутривенного введения, внутриаортального введения, внутривенного введения, внутримышечного введения, интраназального введения, интратекального введения и внутрисуставного введения или их комбинациями.

46. Способ по п. 41, в котором введение включает введение от около 1 до около 2000 микрограмм последовательности экспрессируемой нуклеиновой кислоты.

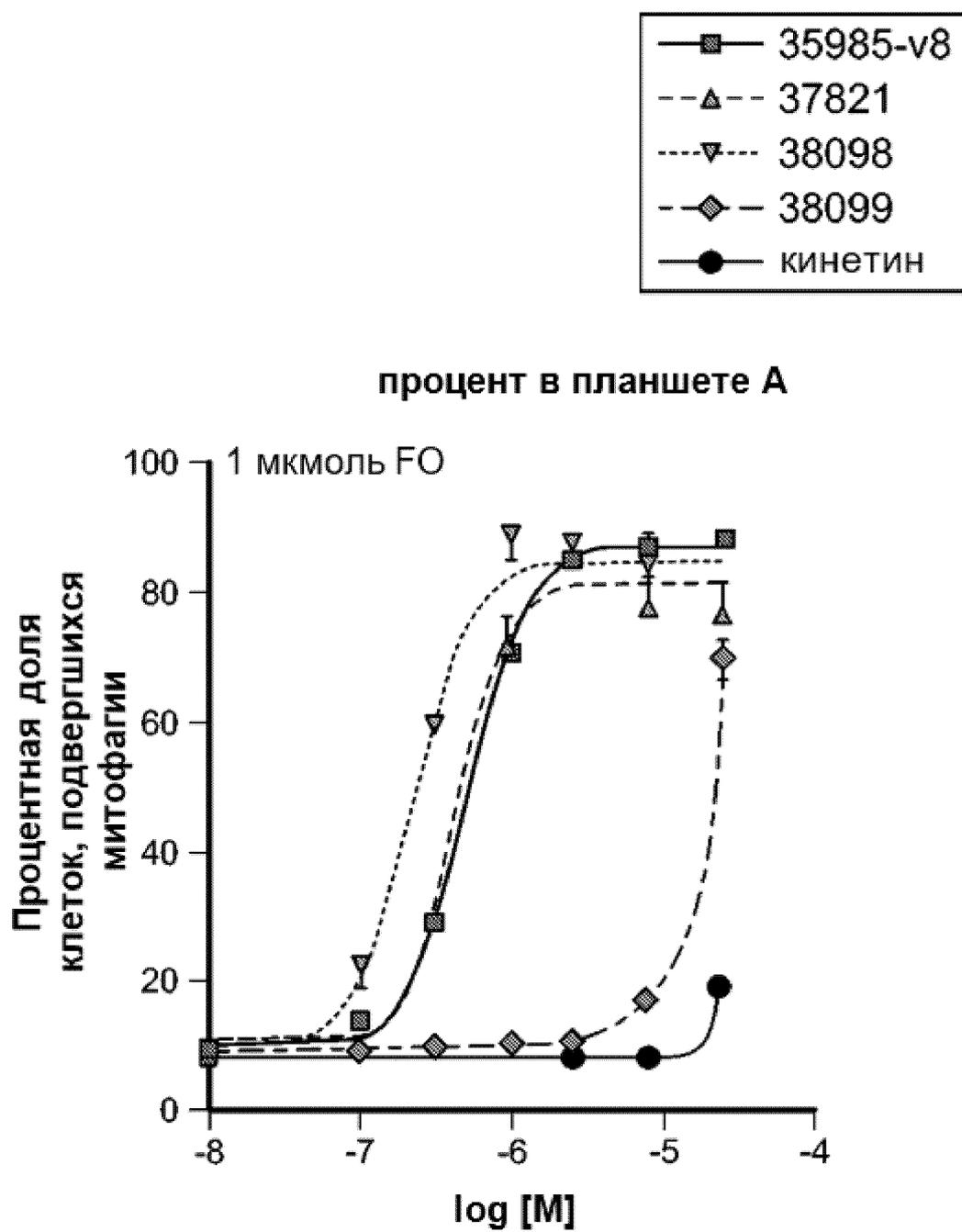
47. Способ по п. 41, в котором нейродегенеративное нарушение представляет собой болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона или боковой амиотрофический склероз.

48. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-32 и одно или более из:
по меньшей мере одного средства, известного для лечения нейродегенеративного нарушения, митохондриального нарушения, фиброза и кардиомиопатии;

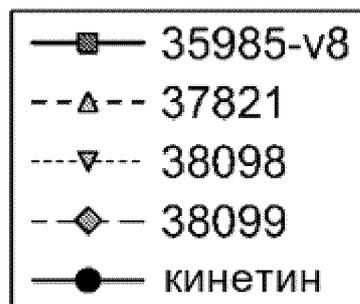
инструкции по введению соединения в связи с нейродегенеративным заболеванием, митохондриальным нарушением, фиброзом или кардиомиопатией и/или

инструкции по лечению нарушения.

По доверенности

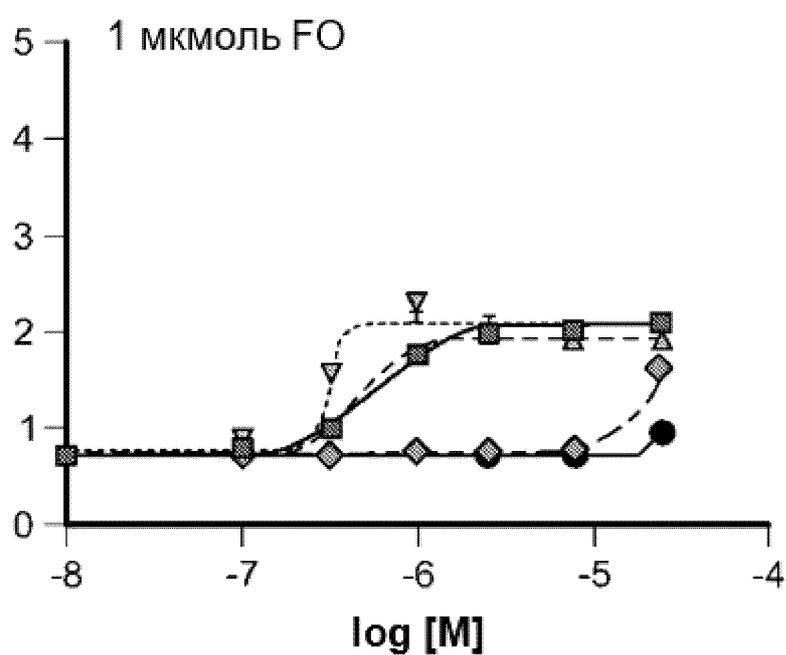


ФИГ. 1А

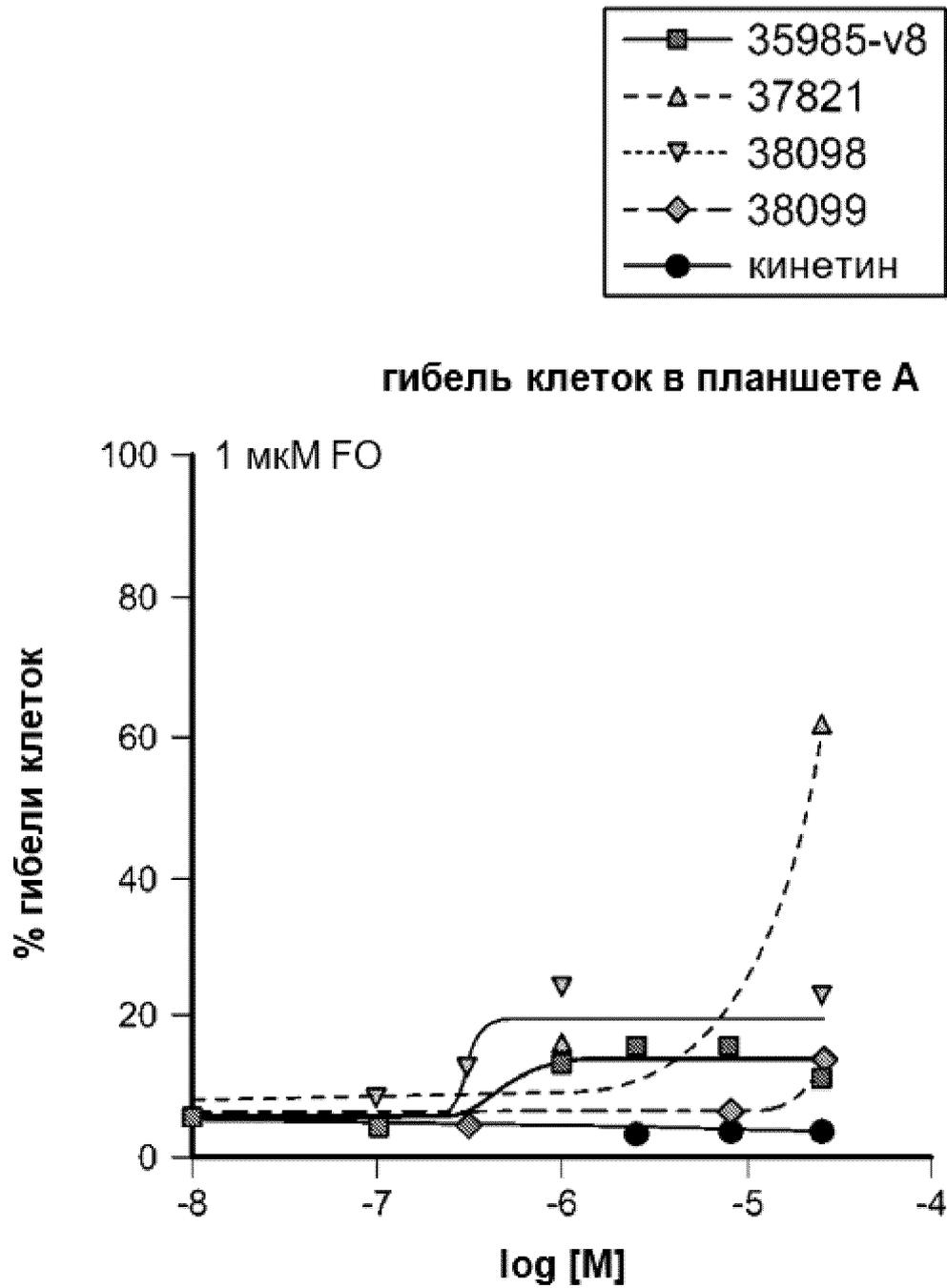


соотношение лизосом/митохондрией
(Y2/B2), среднее значение для всех
живых клеток

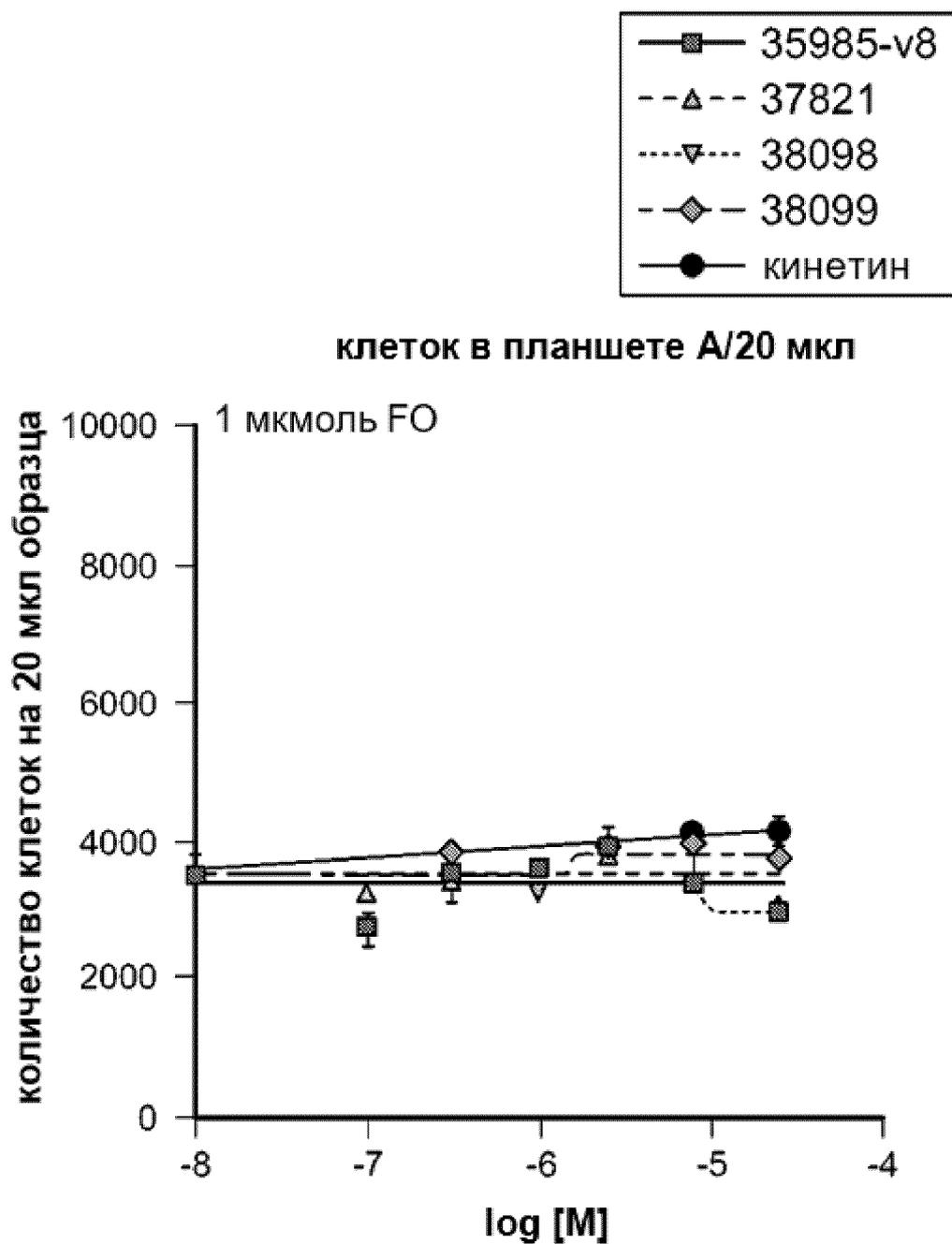
соотношение в планшете А



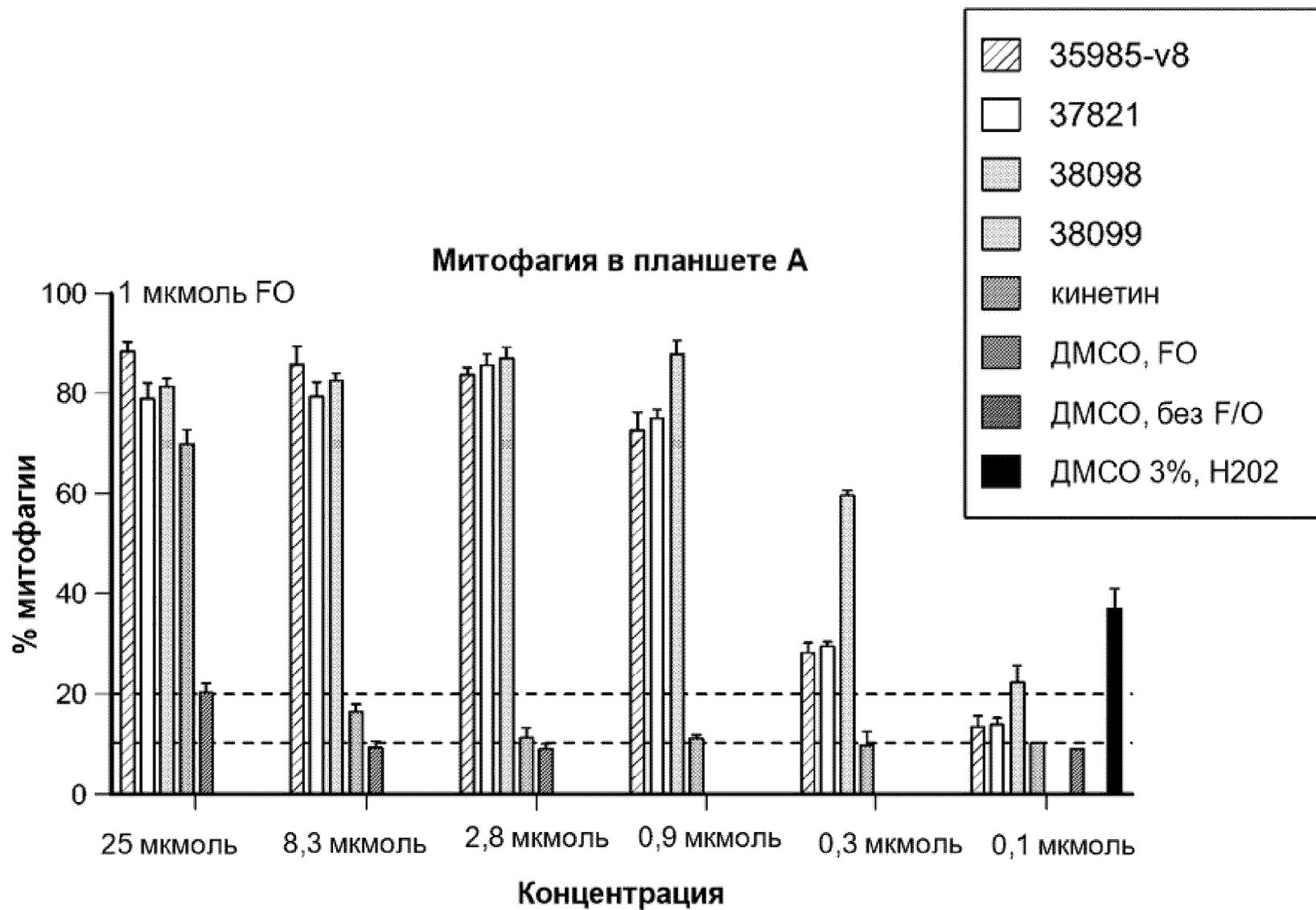
ФИГ. 1В



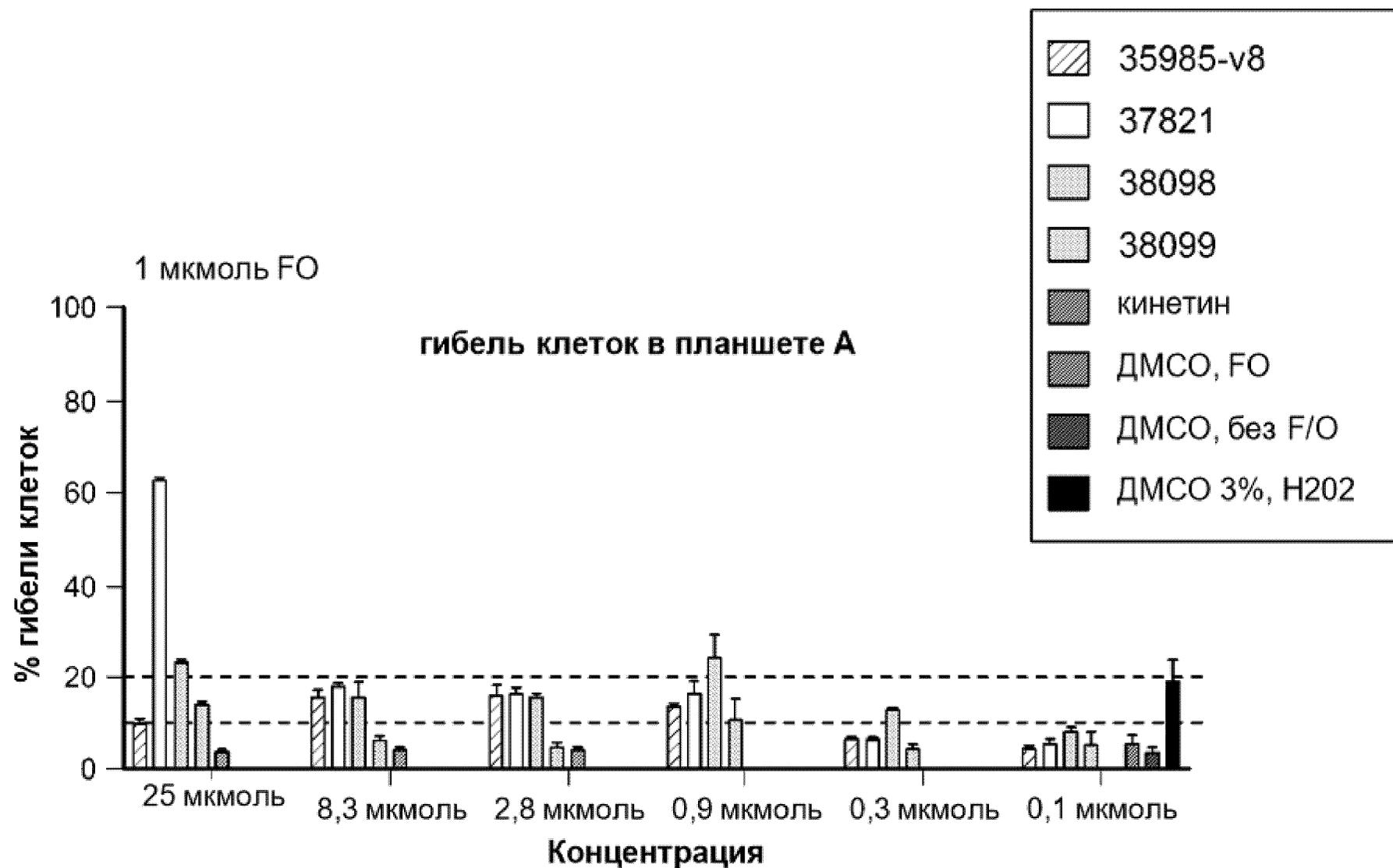
ФИГ. 1С



ФИГ. 1D

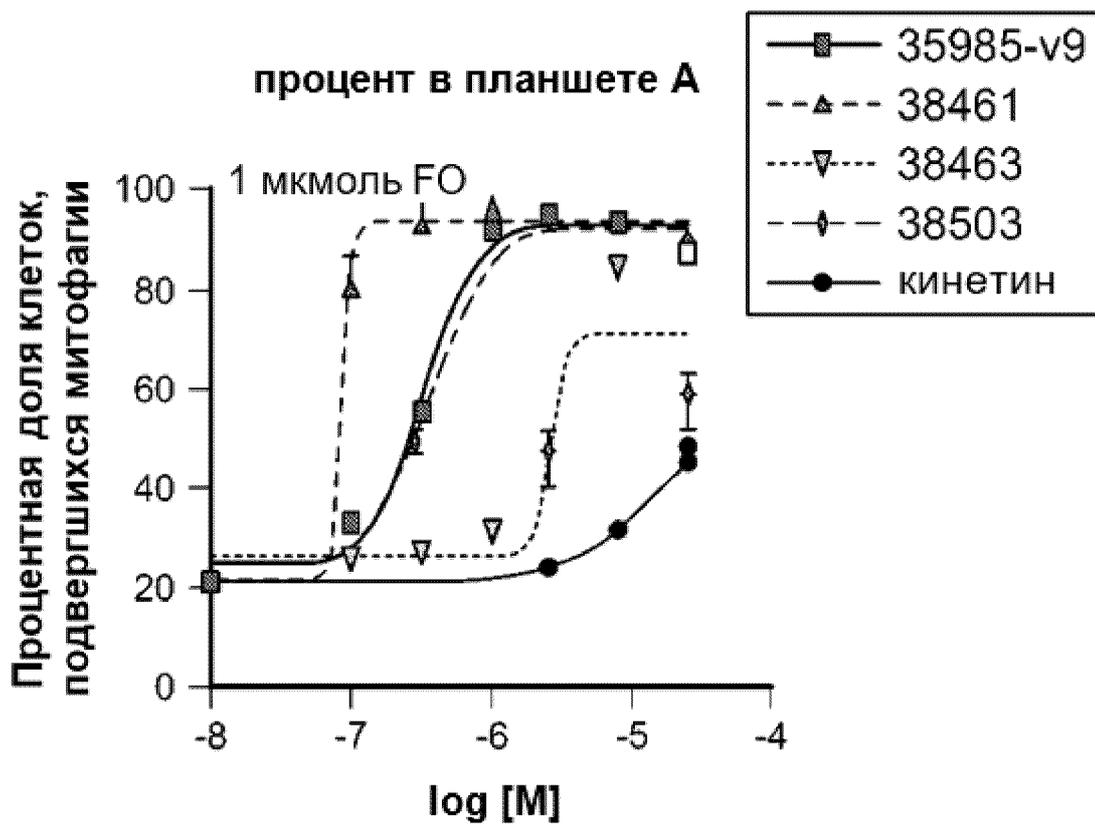


ФИГ. 1Е

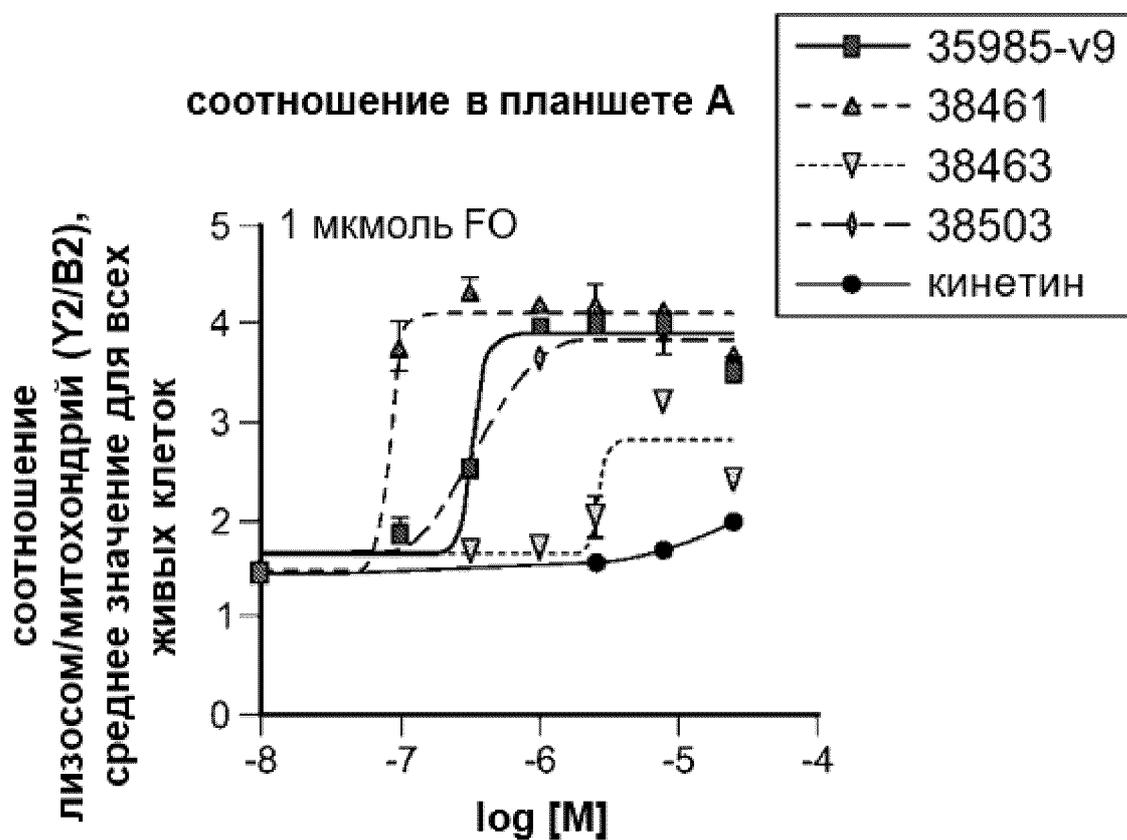


08/9

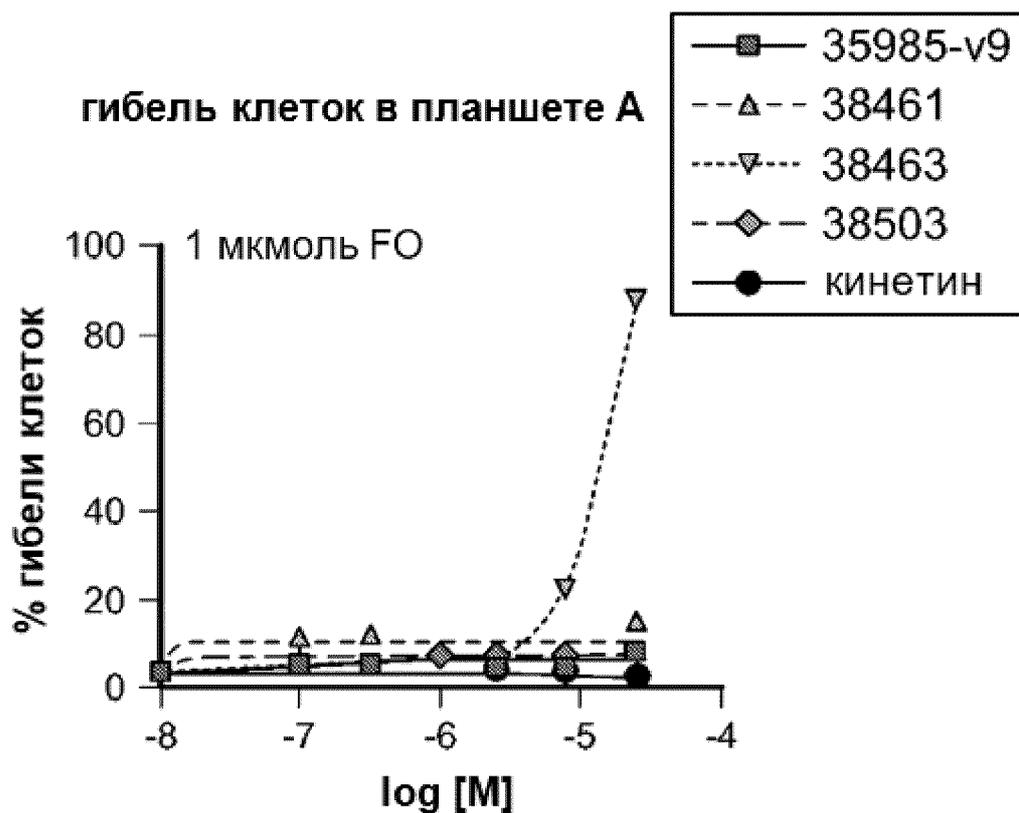
ФИГ. 1F



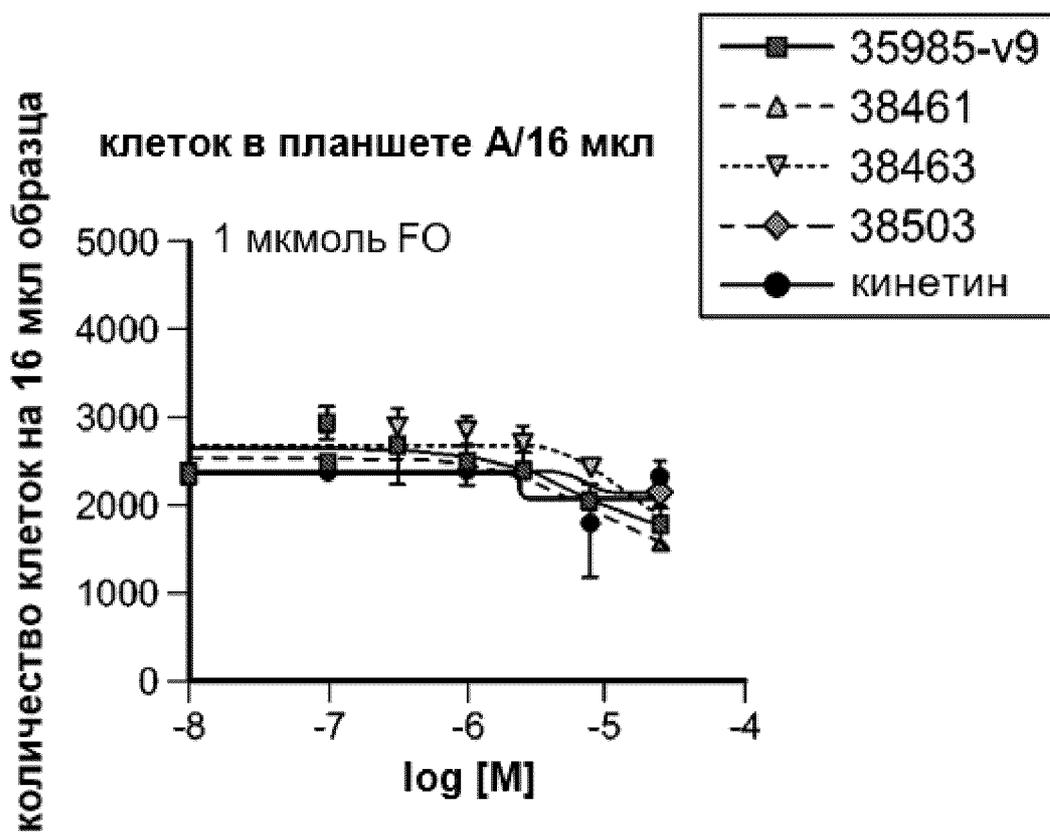
ФИГ. 2А



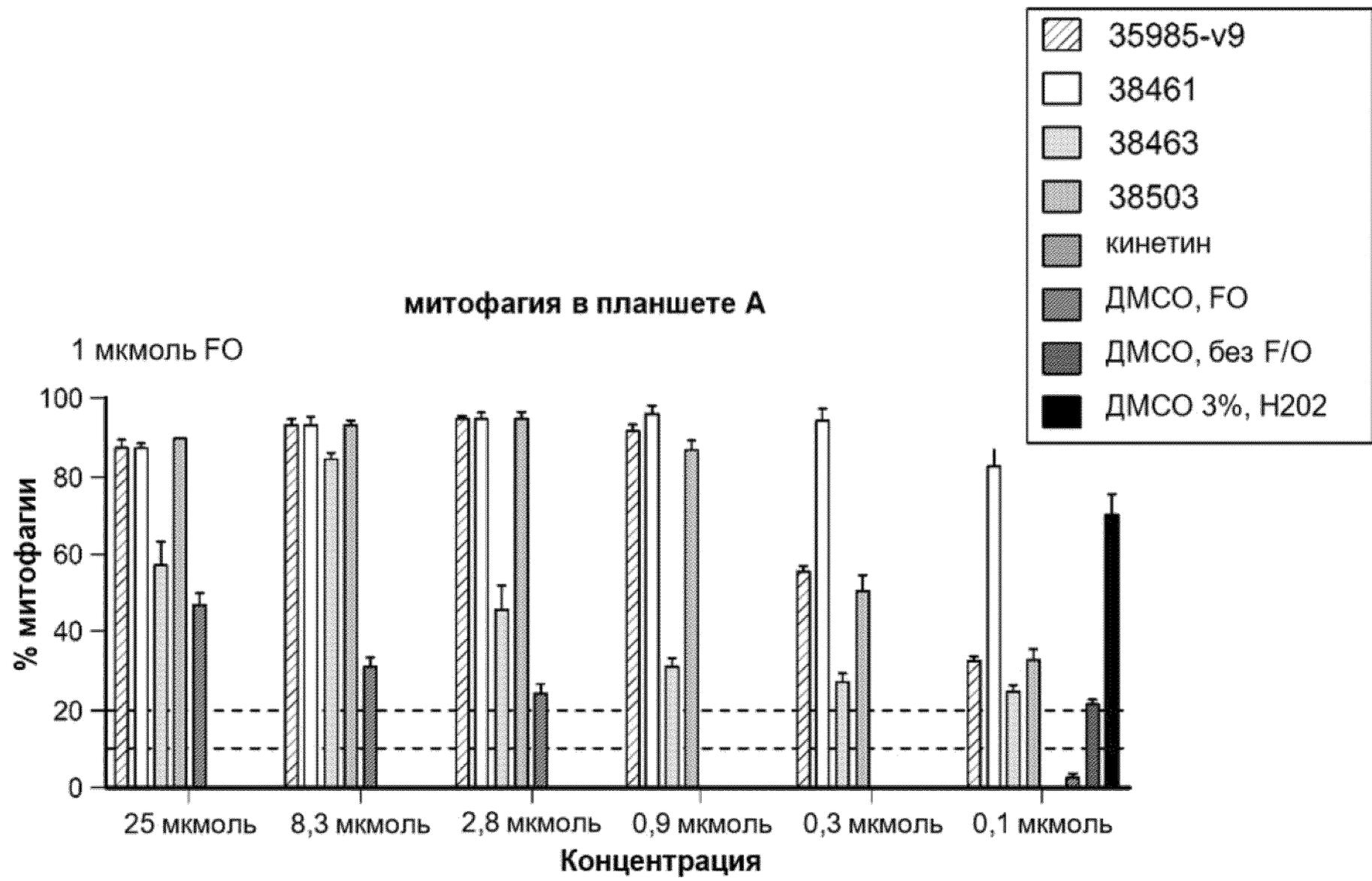
ФИГ. 2В



ФИГ. 2С

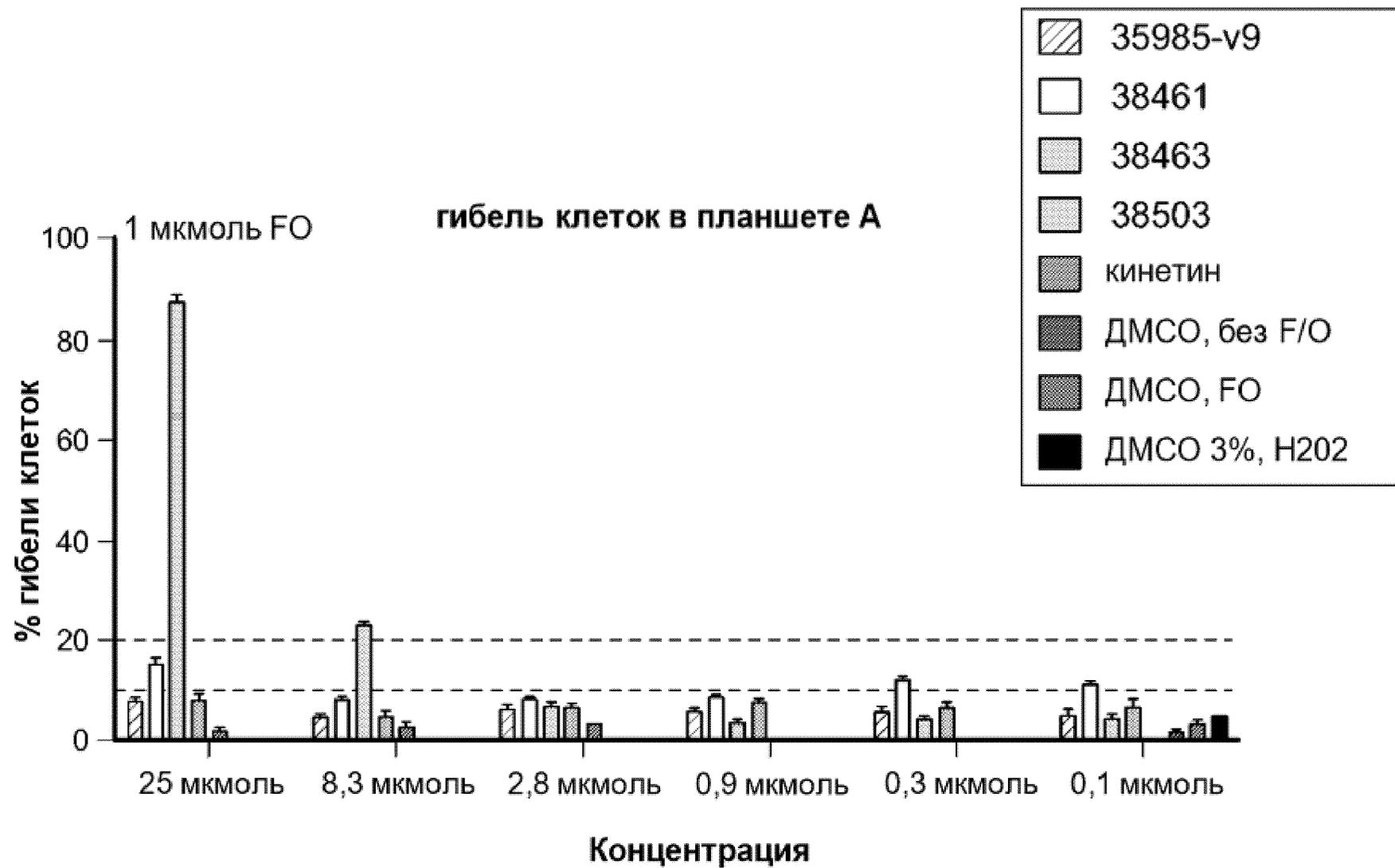


ФИГ. 2D



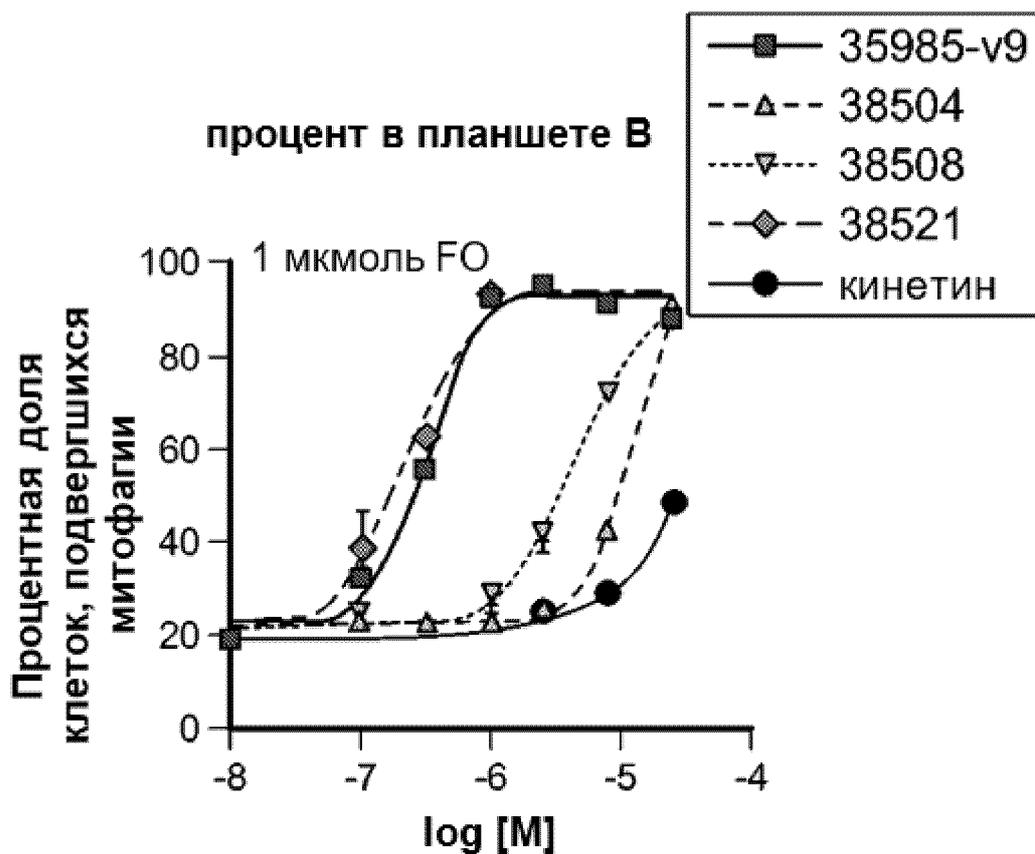
ФИГ. 2Е

08/6

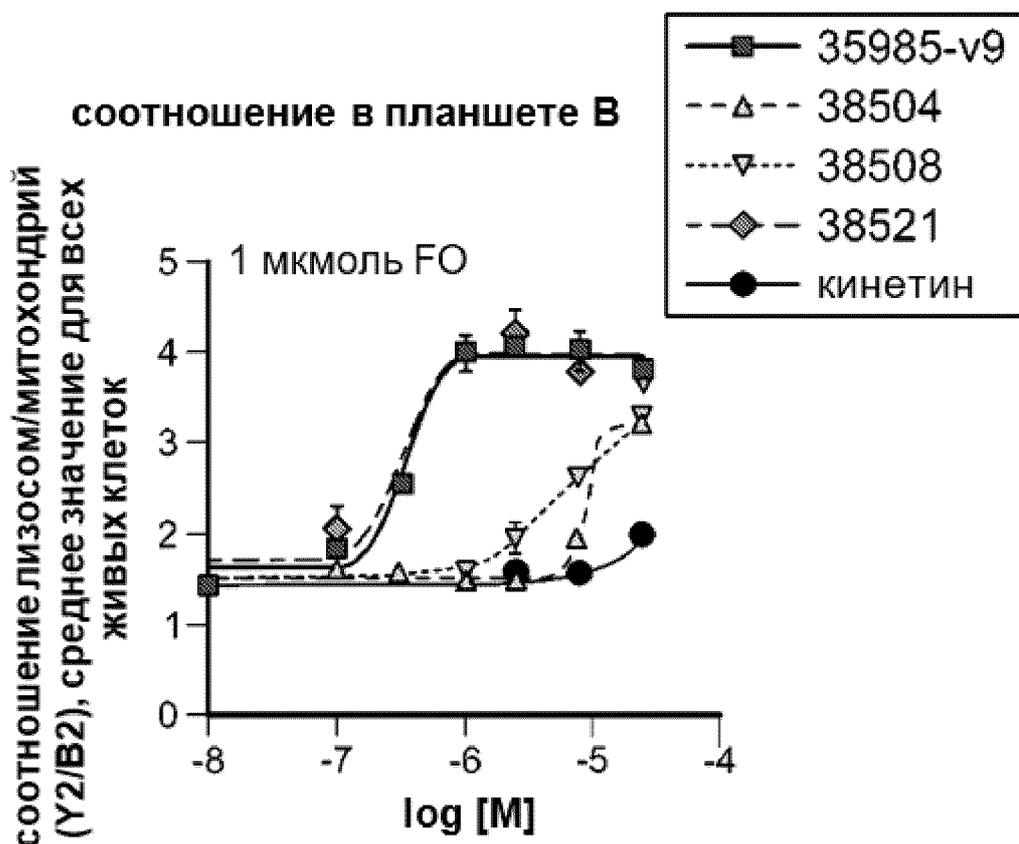


10/80

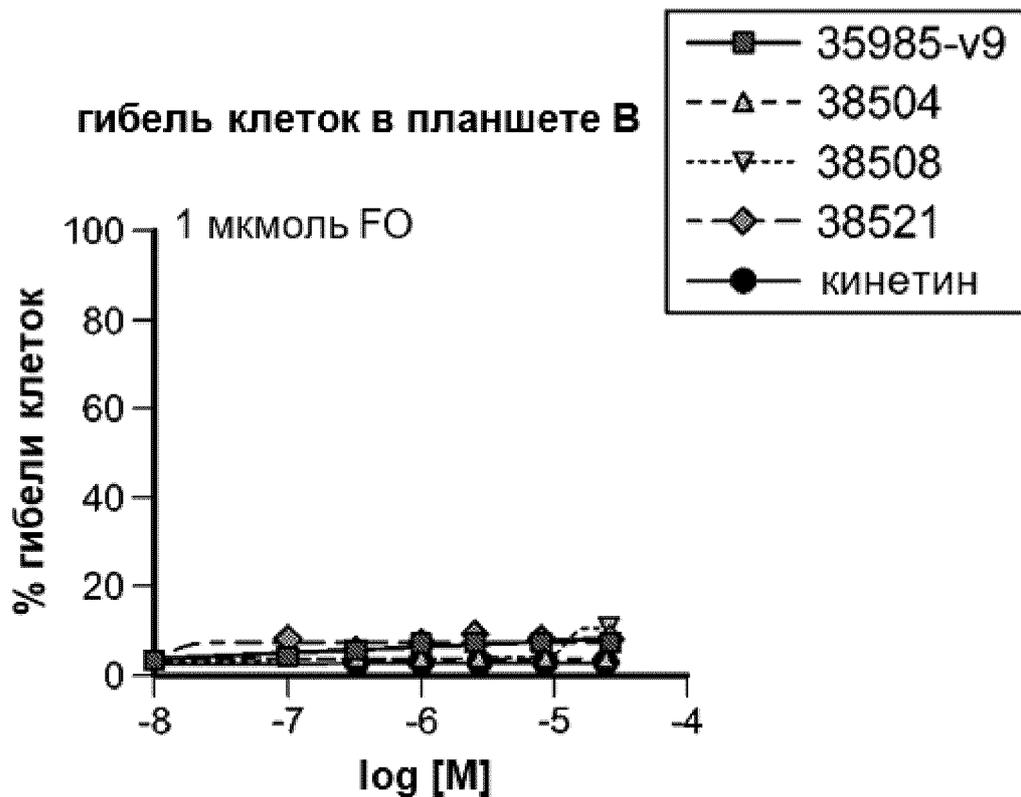
ФИГ. 2F



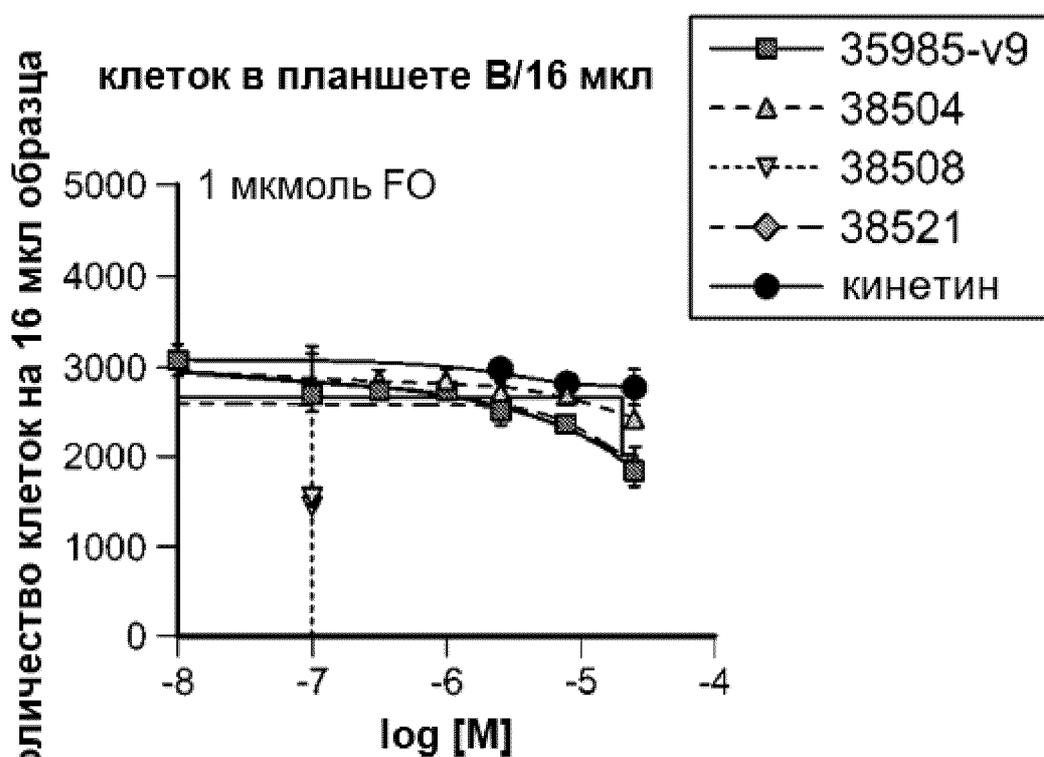
ФИГ. 3А



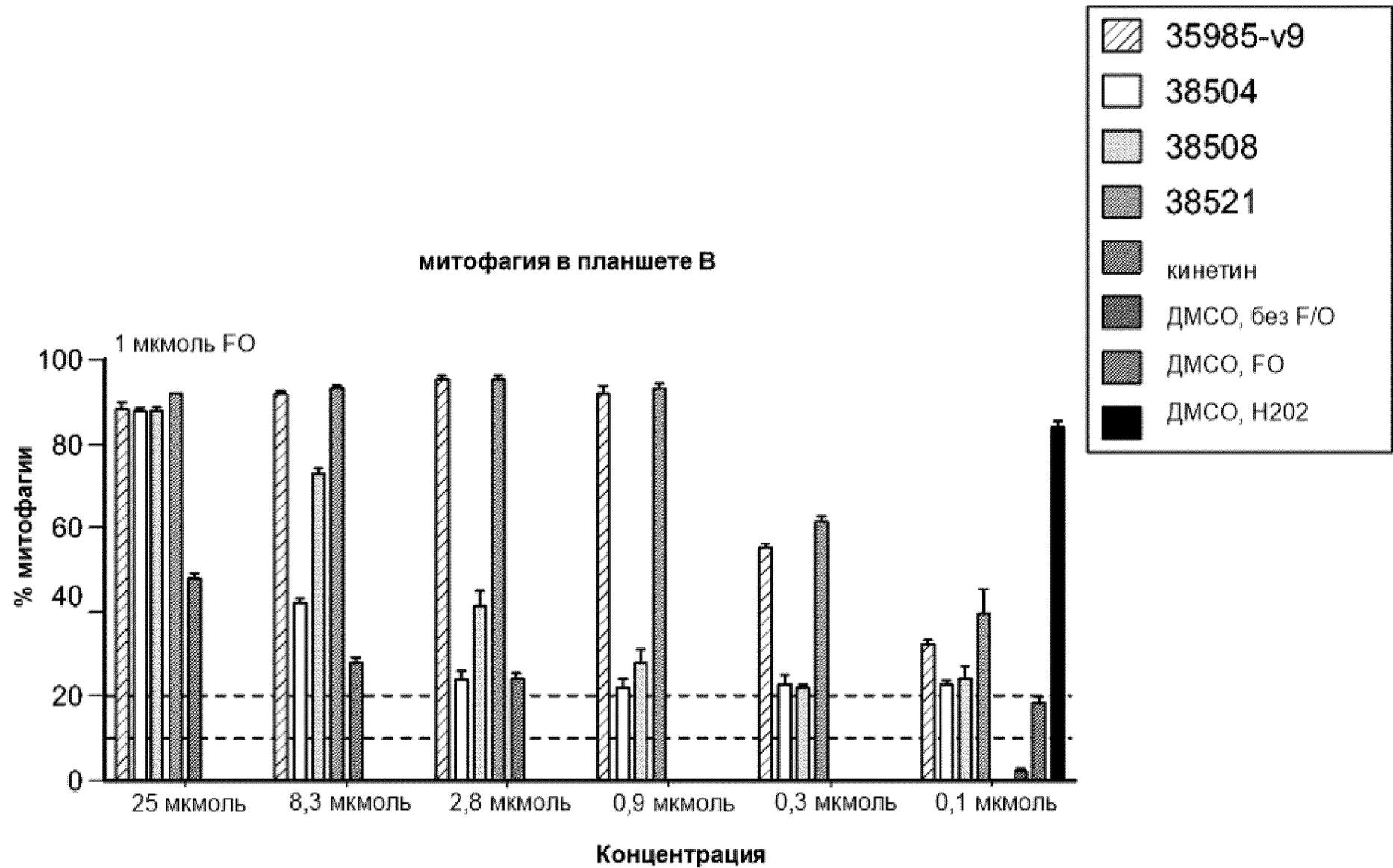
ФИГ. 3В



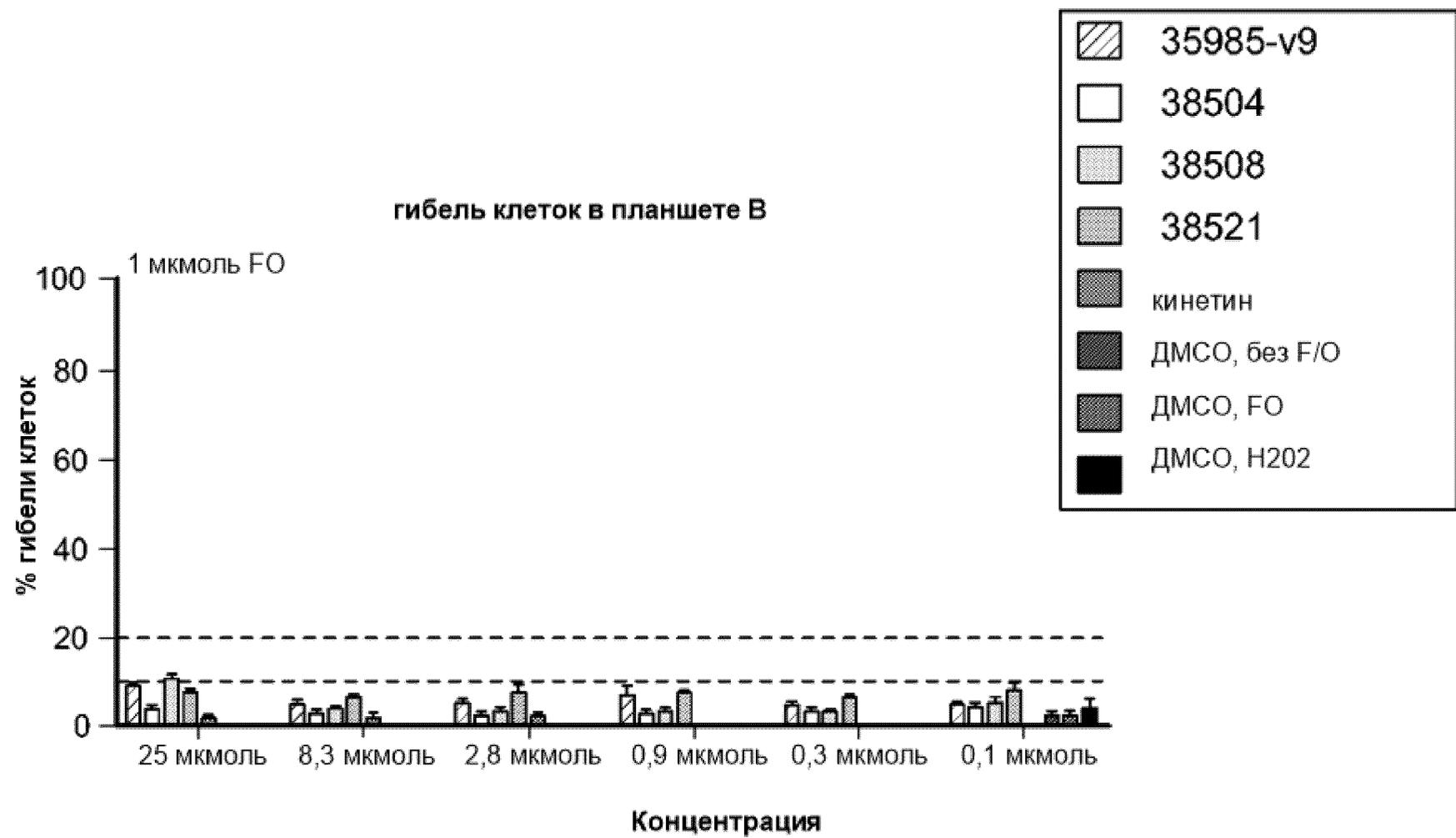
ФИГ. 3С



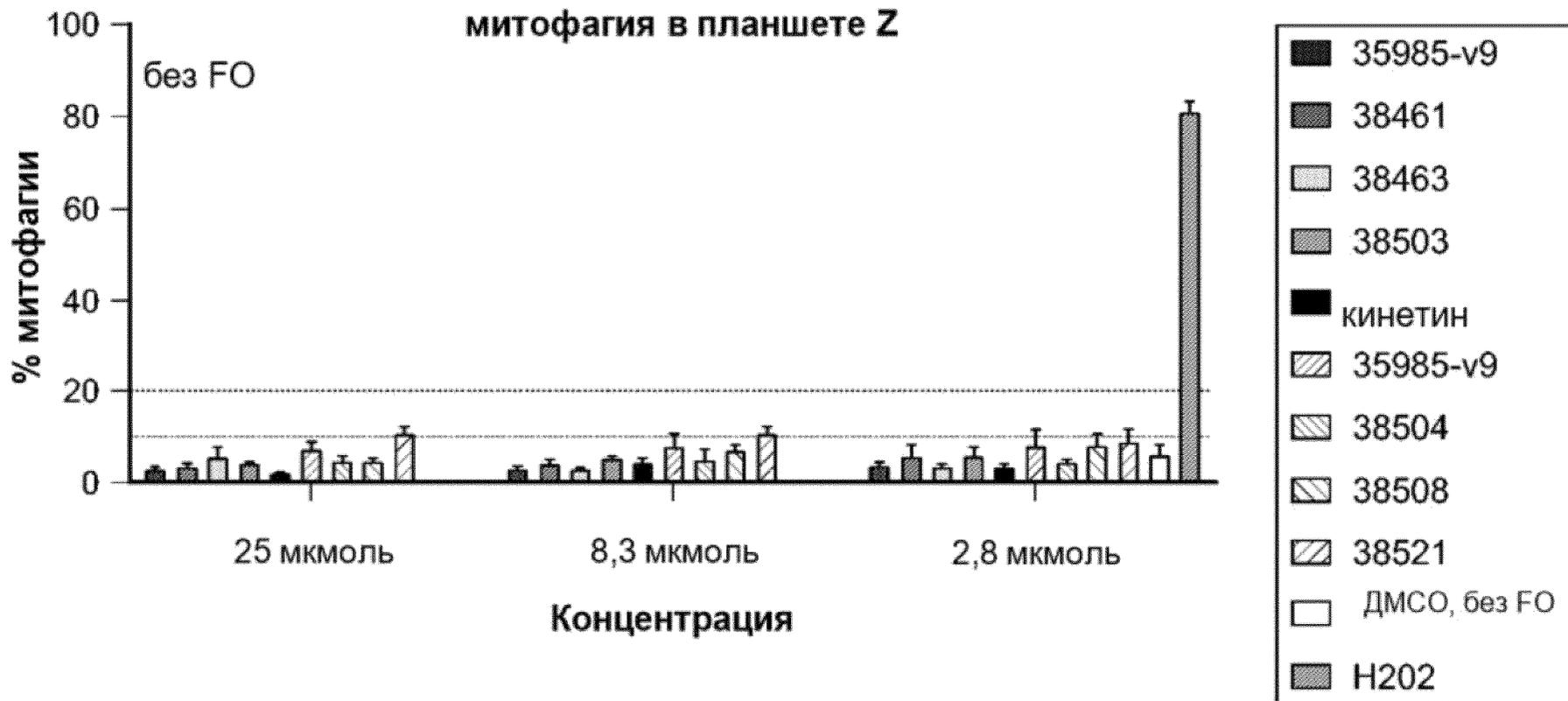
ФИГ. 3D



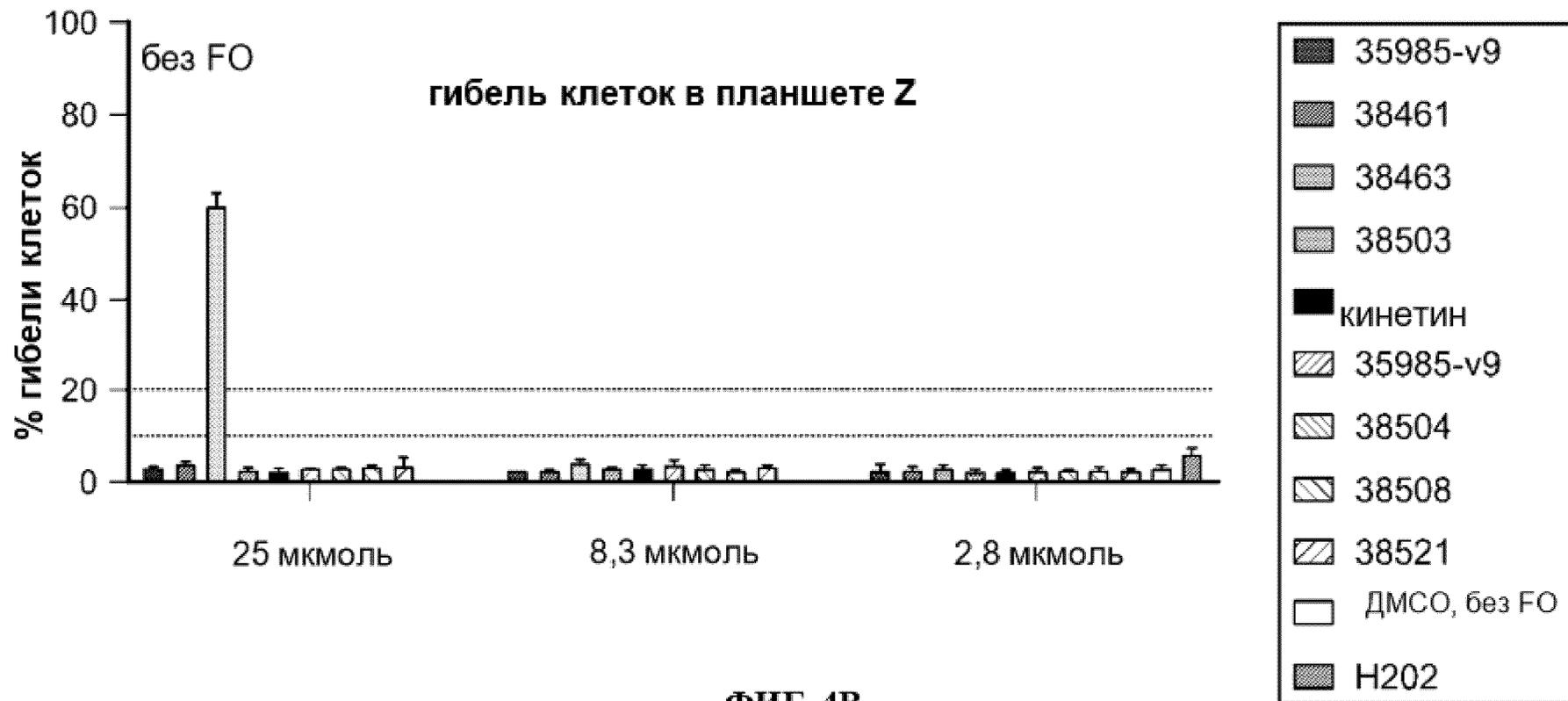
ФИГ. 3Е



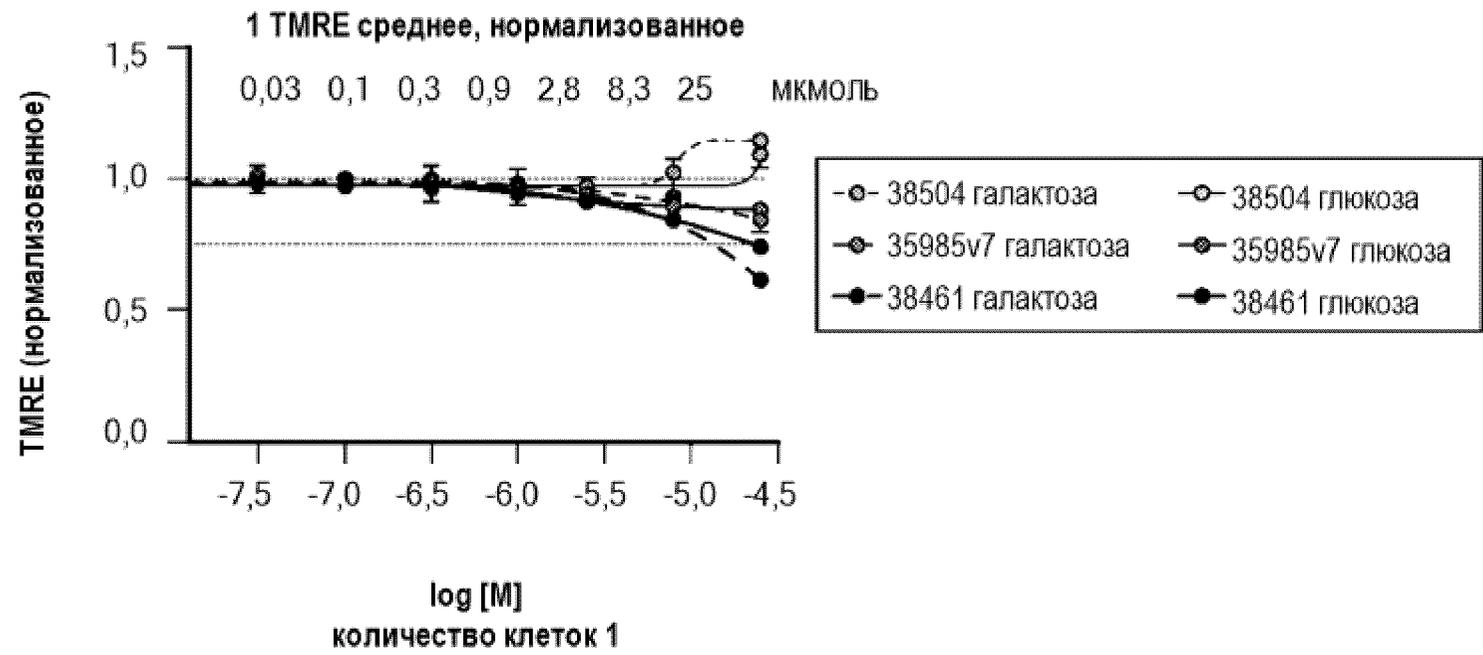
ФИГ. 3F



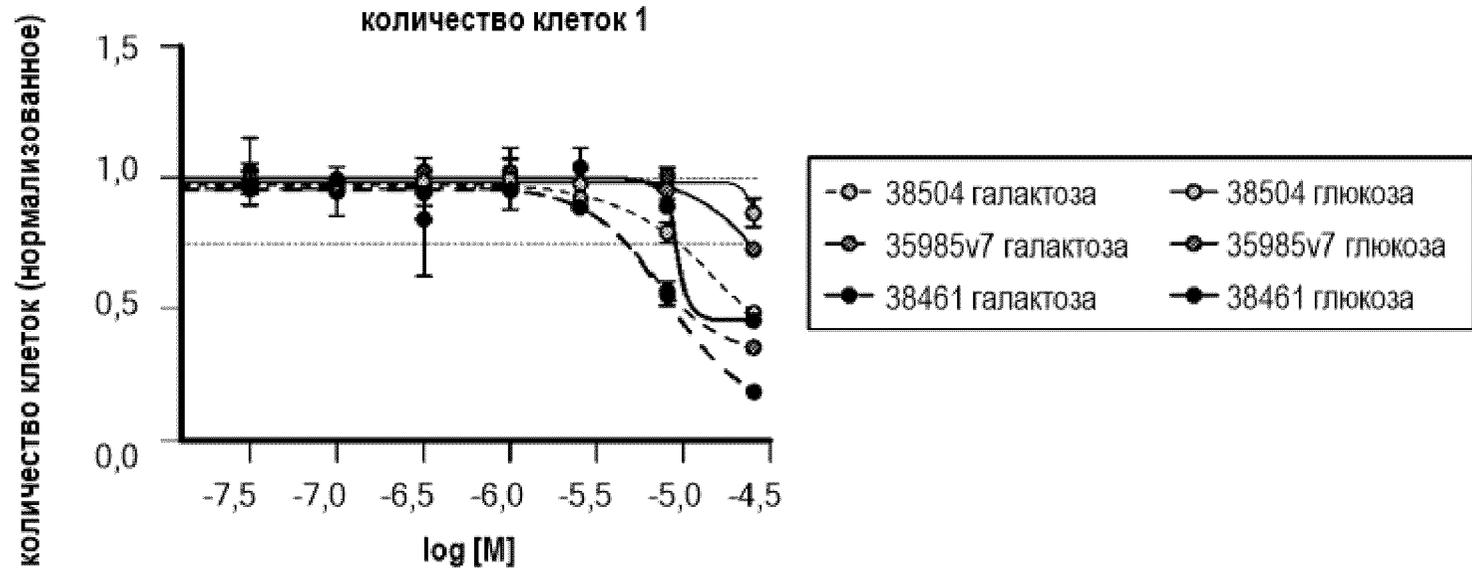
ФИГ. 4А



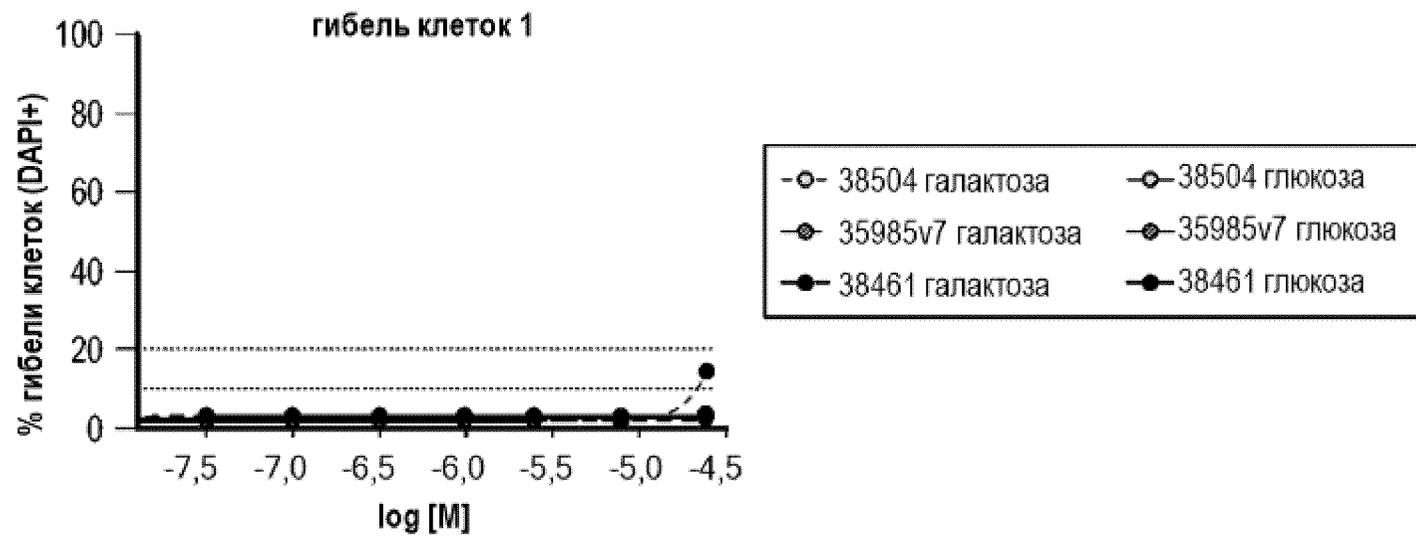
ФИГ. 4В



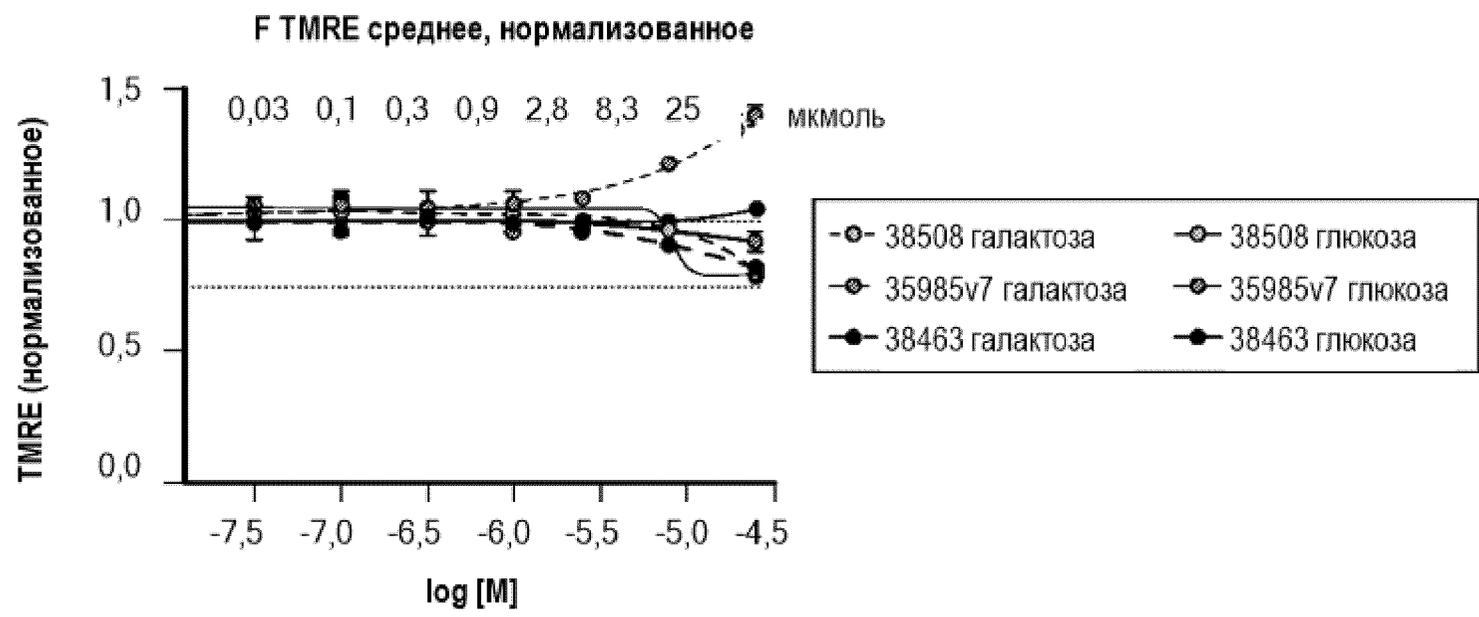
ФИГ. 5А



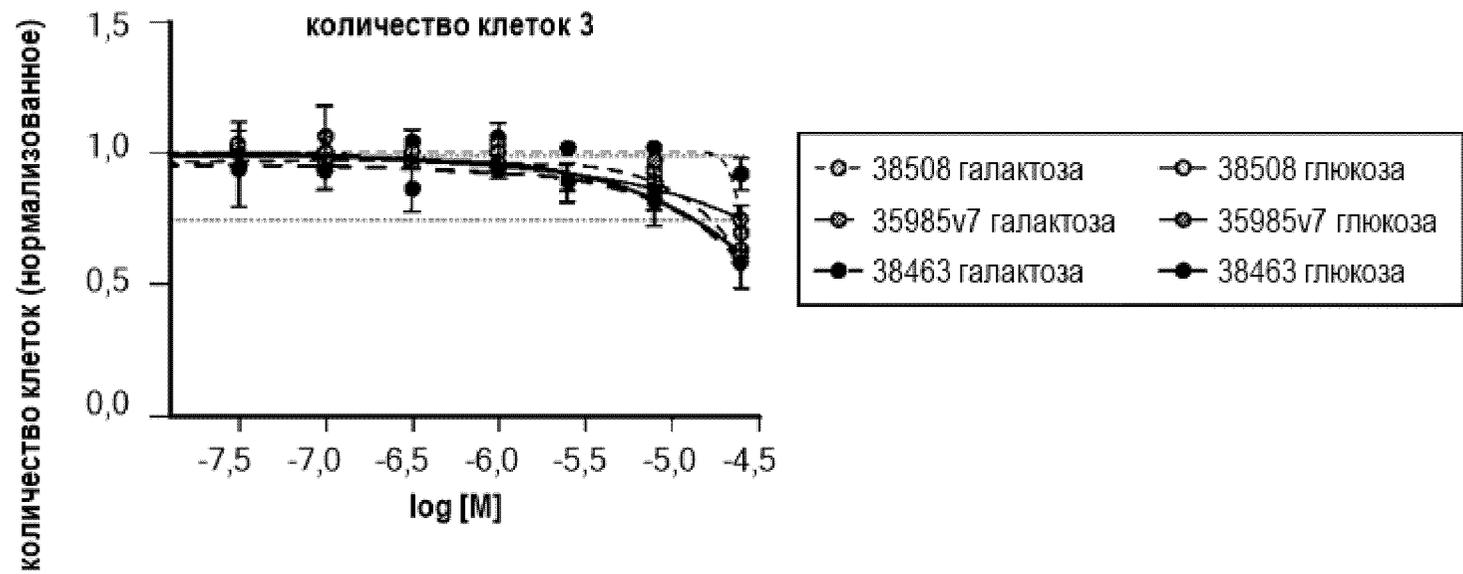
ФИГ. 5В



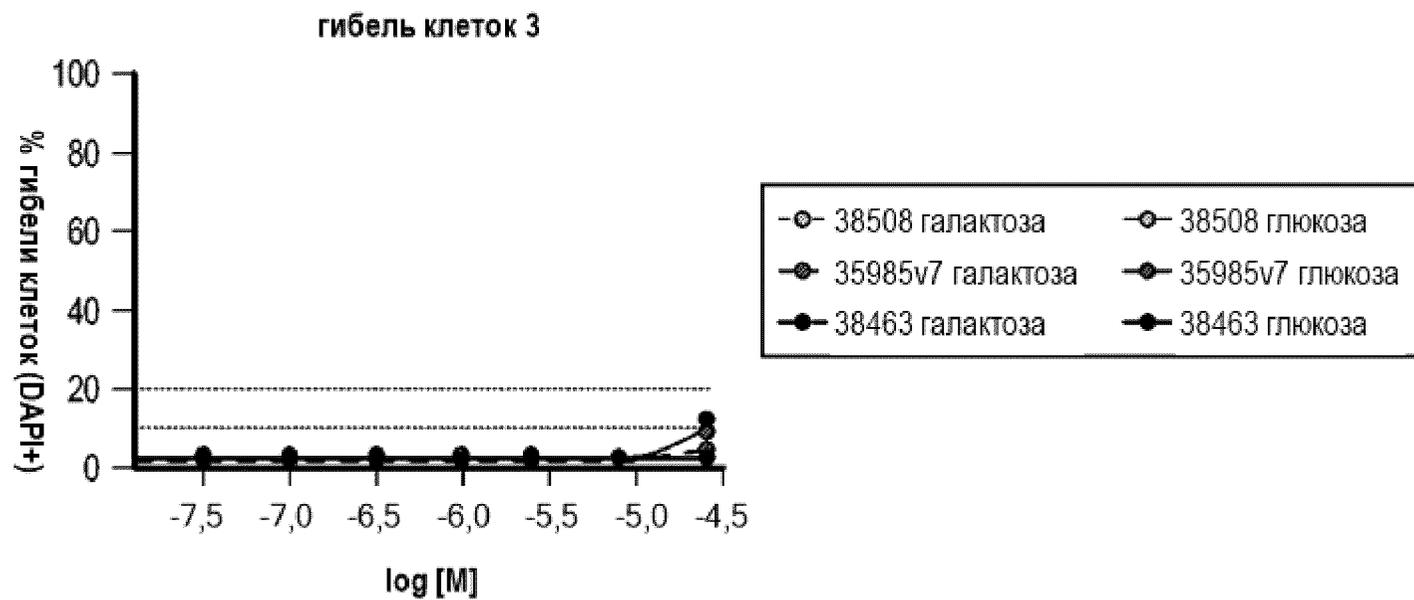
ФИГ. 5С



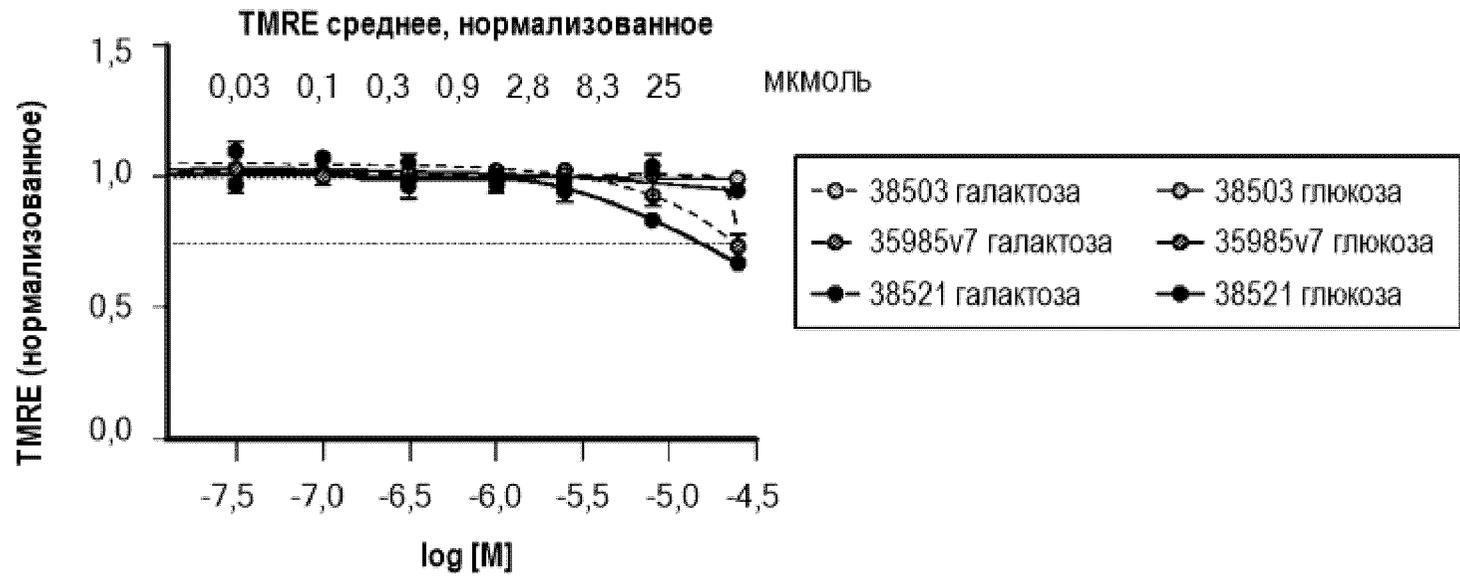
ФИГ. 6А



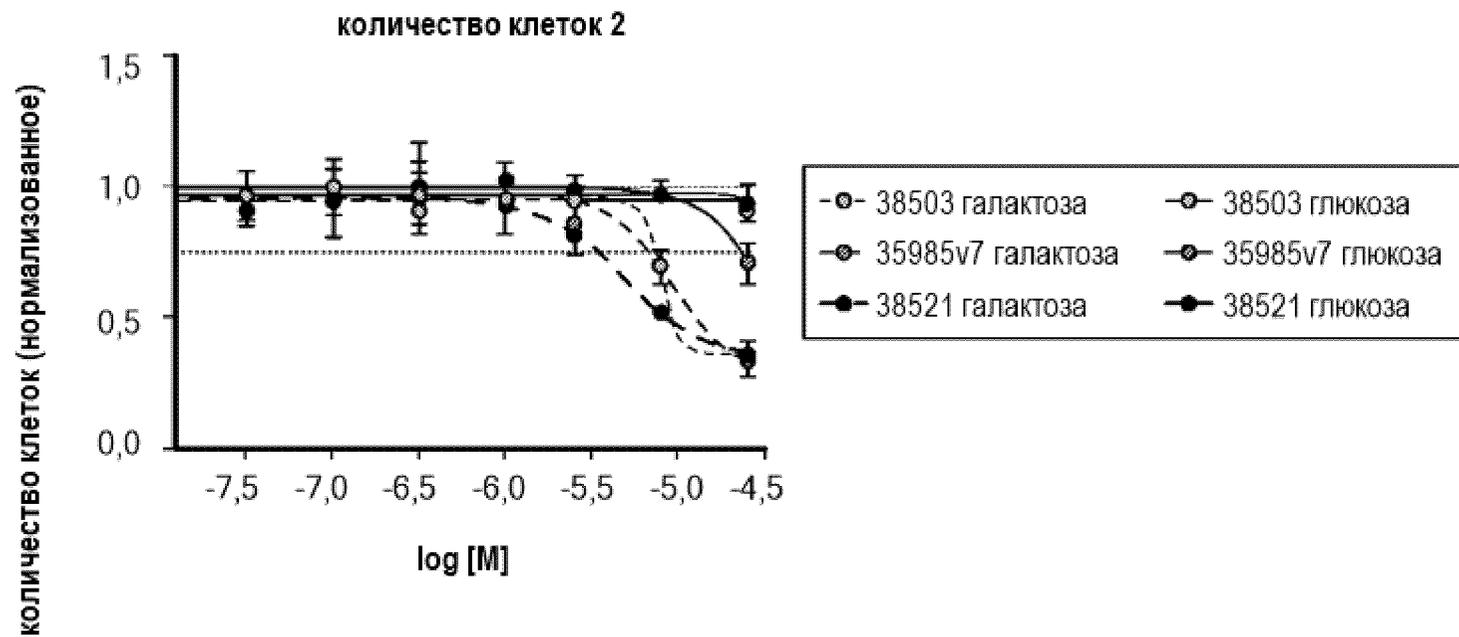
ФИГ. 6В

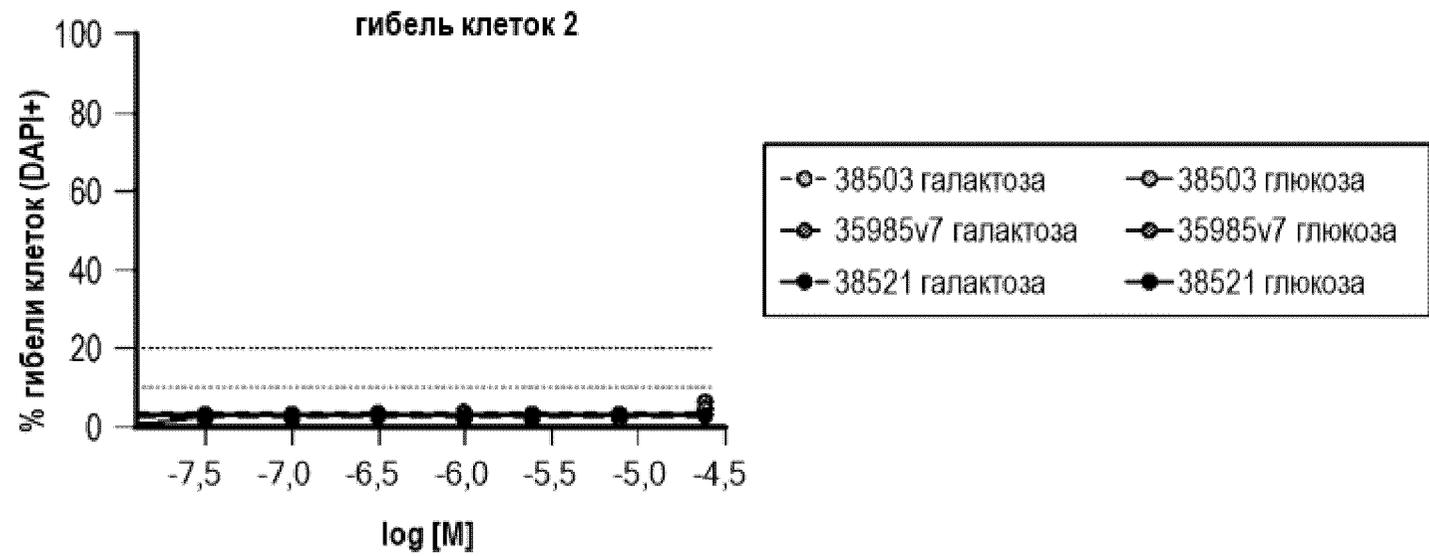


ФИГ. 6С

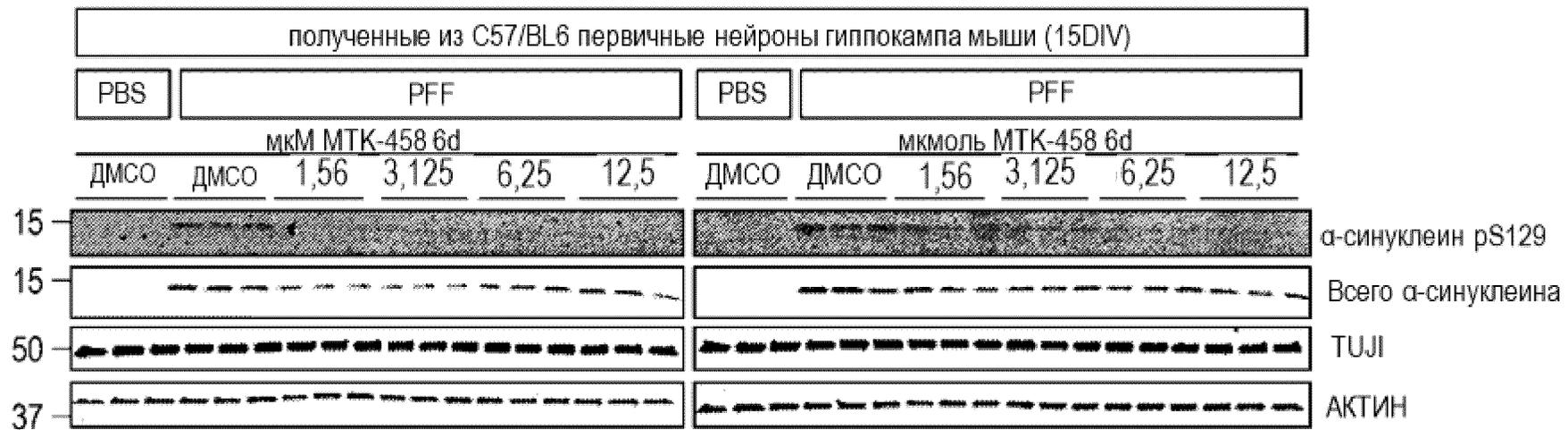


ФИГ. 7А

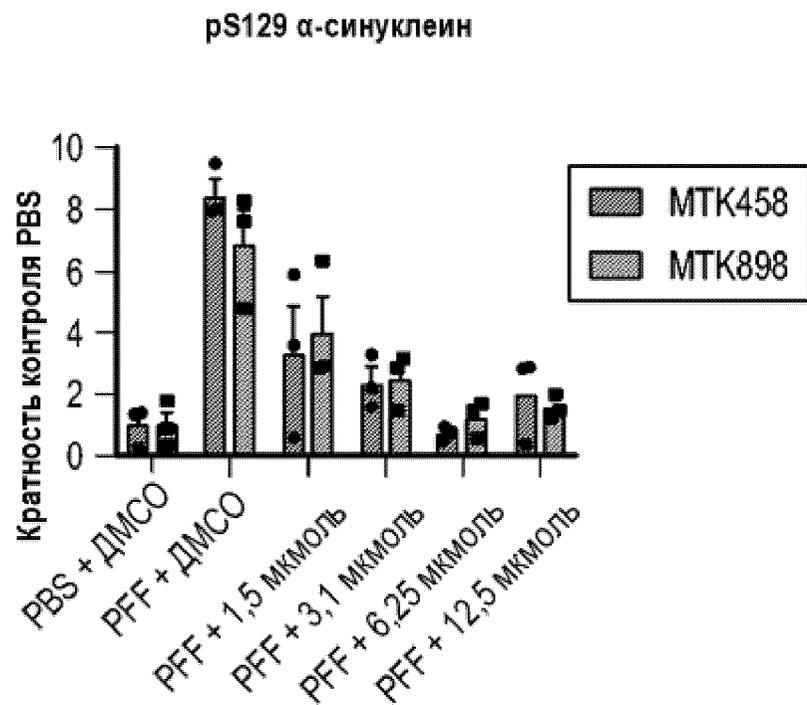




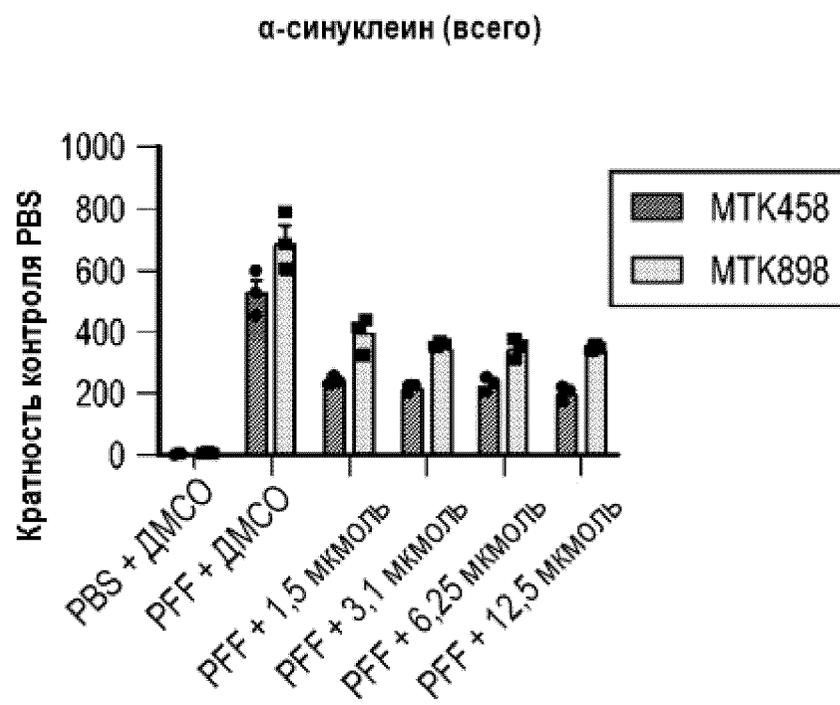
ФИГ. 7С



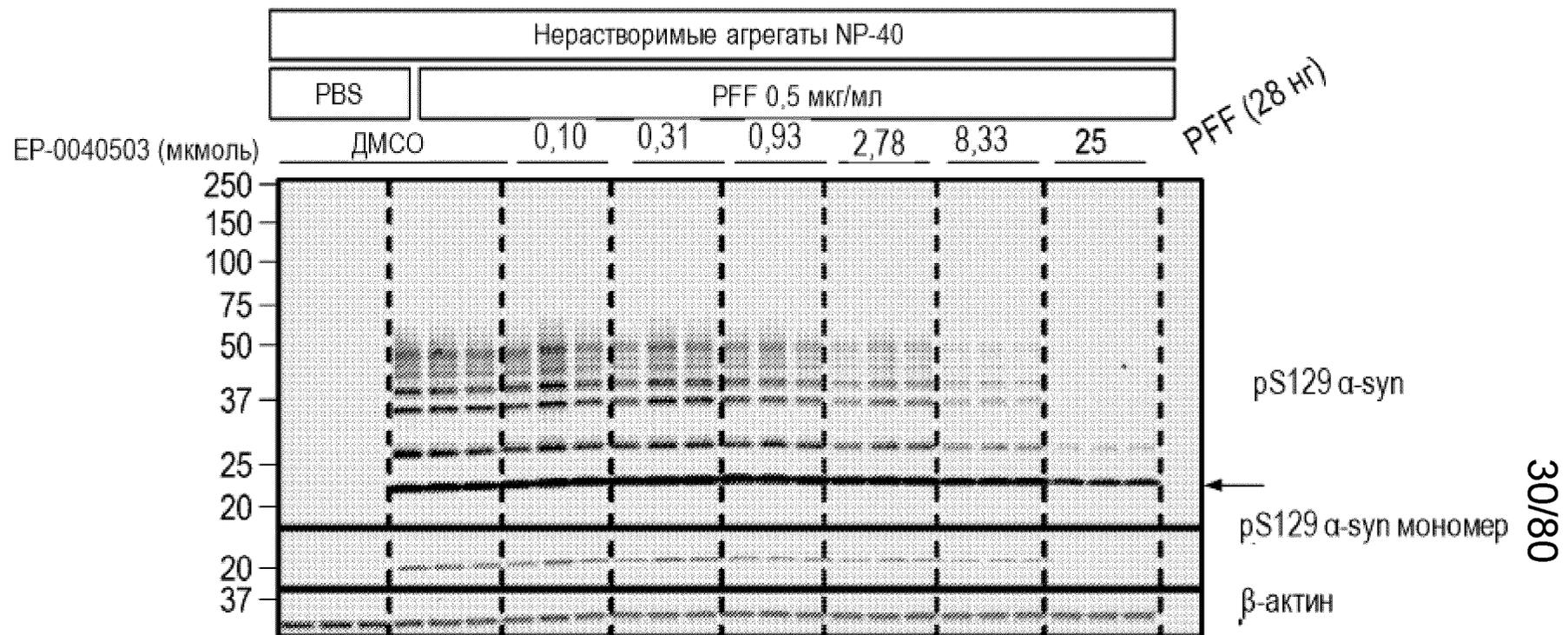
ФИГ. 8А



ФИГ. 8В

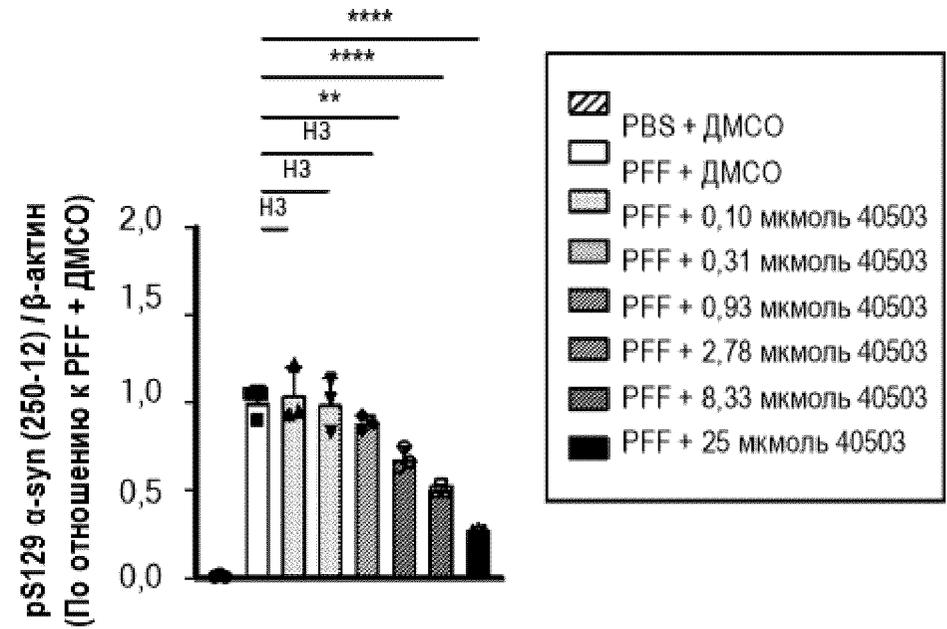


ФИГ. 8С



ФИГ. 10А

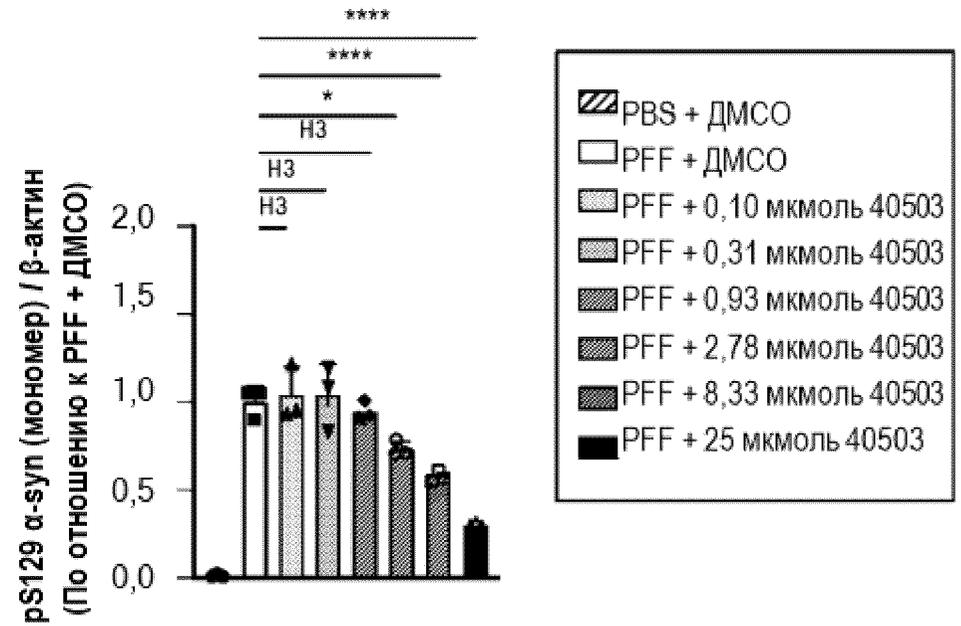
PFF (0,5 МКг/мл)
pS129 α-syn (250-12) / β-актин



31/80

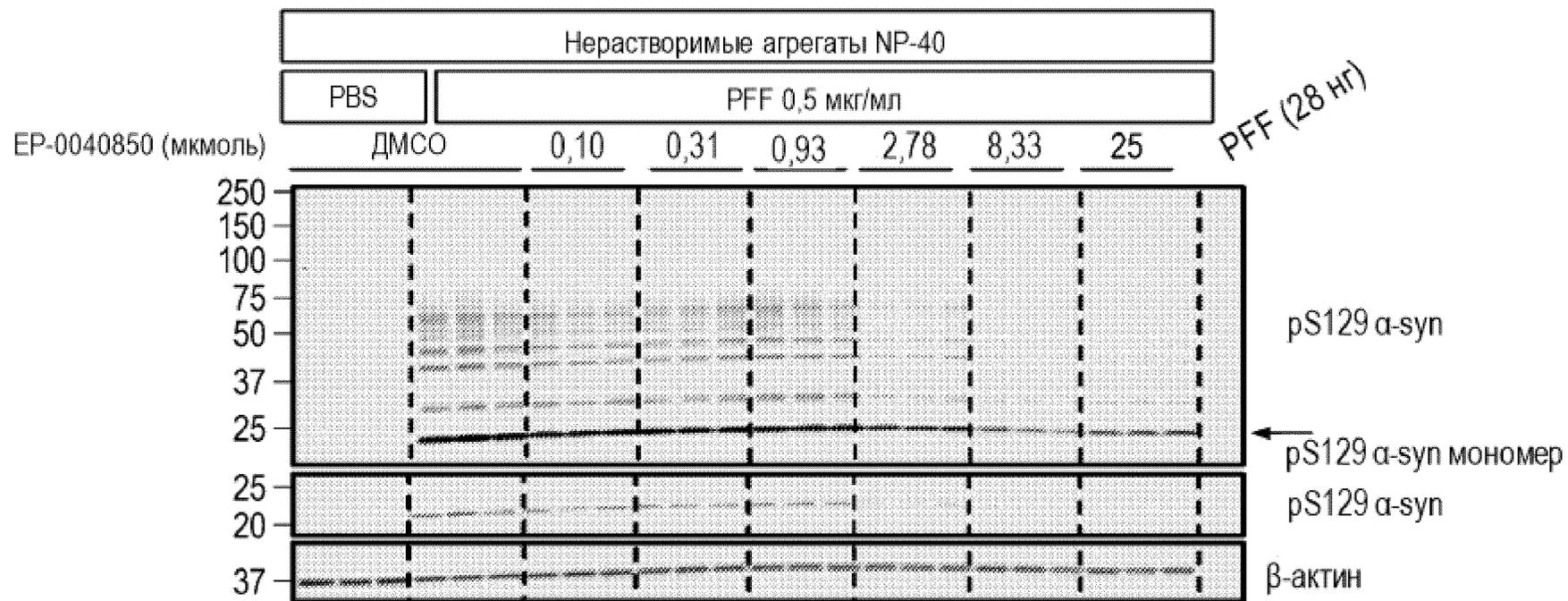
ФИГ. 10В

PFF (0,5 МКг/мл)
pS129 α -syn (мономер) / β -актин



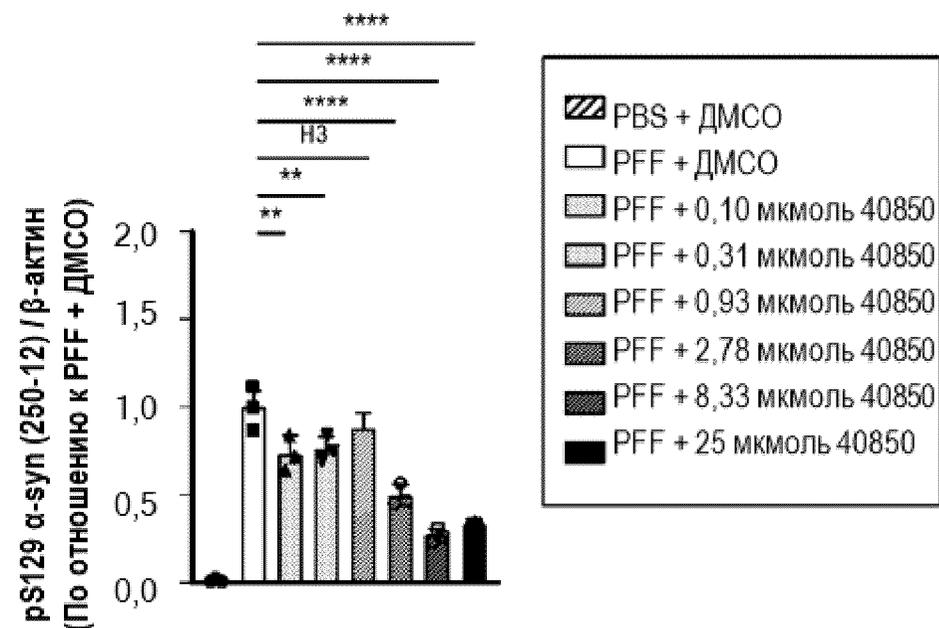
32/80

ФИГ. 10С



ФИГ. 11А

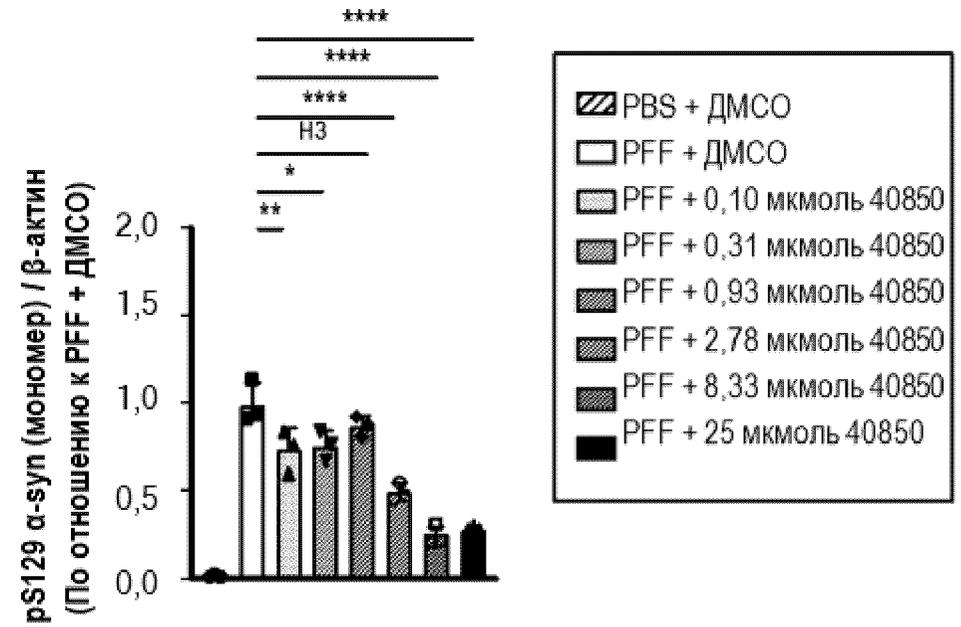
PFF (0,5 МКг/мл)
pS129 α -syn (250-12) / β -актин



34/80

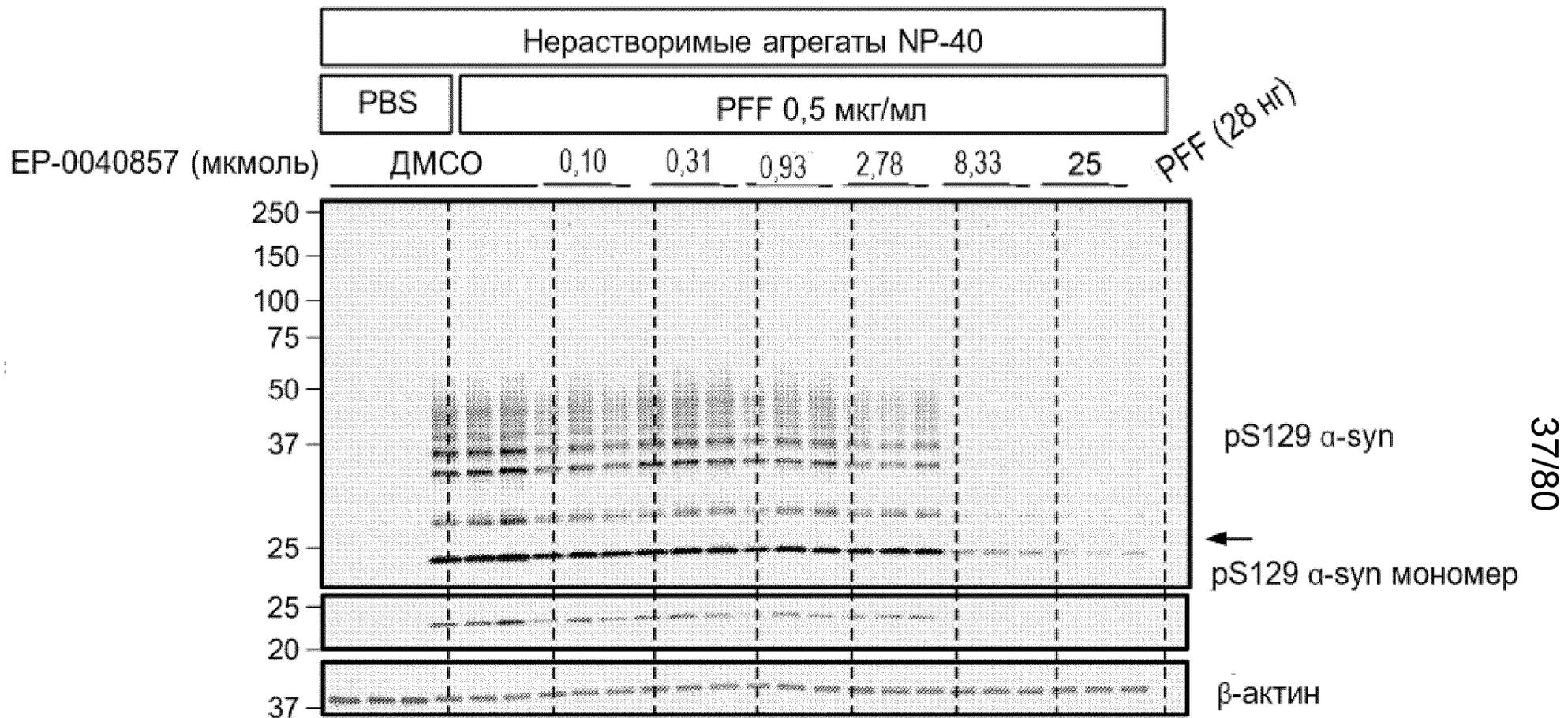
ФИГ. 11В

PFF (0,5 мкг/мл)
pS129 α-syn (мономер) / β-актин



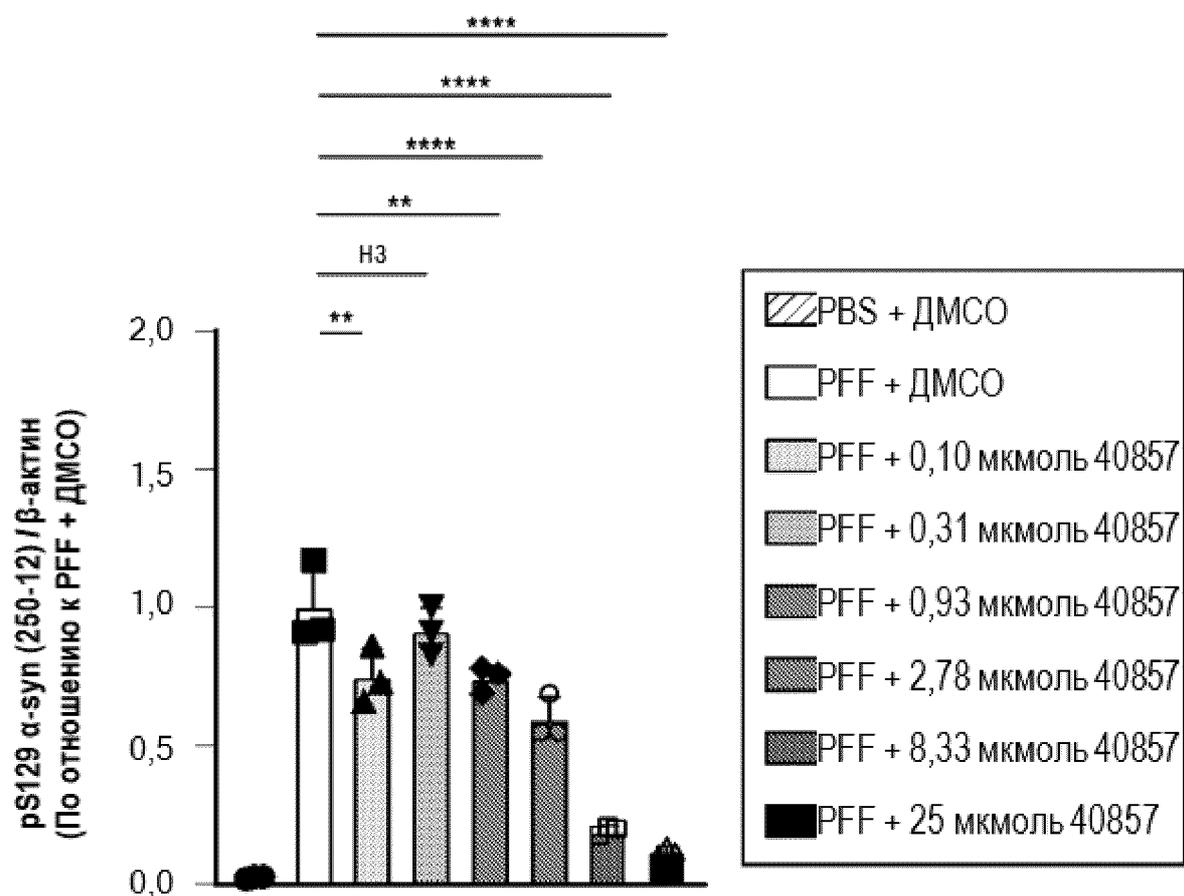
35/80

ФИГ. 11С



ФИГ. 13А

PFF (0,5 мкг/мл)

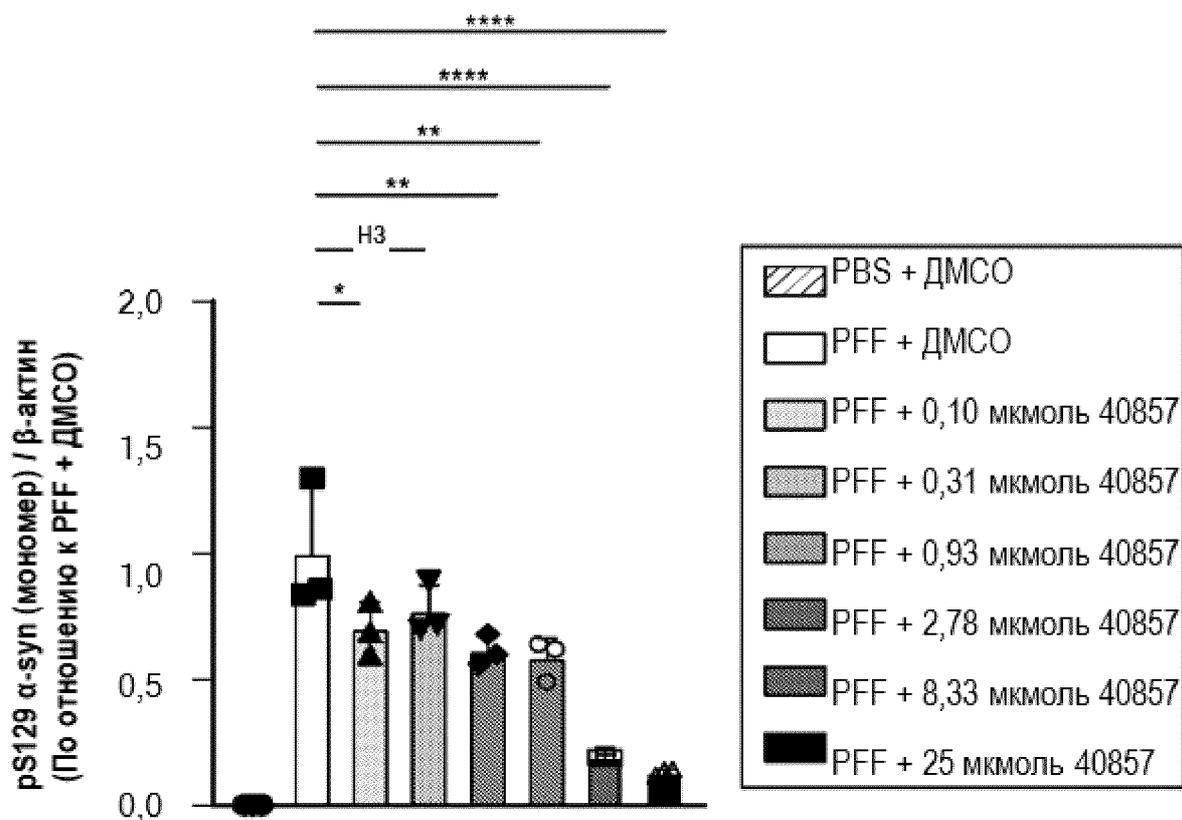
pS129 α -syn (250-12) / β -актин

ФИГ. 13В

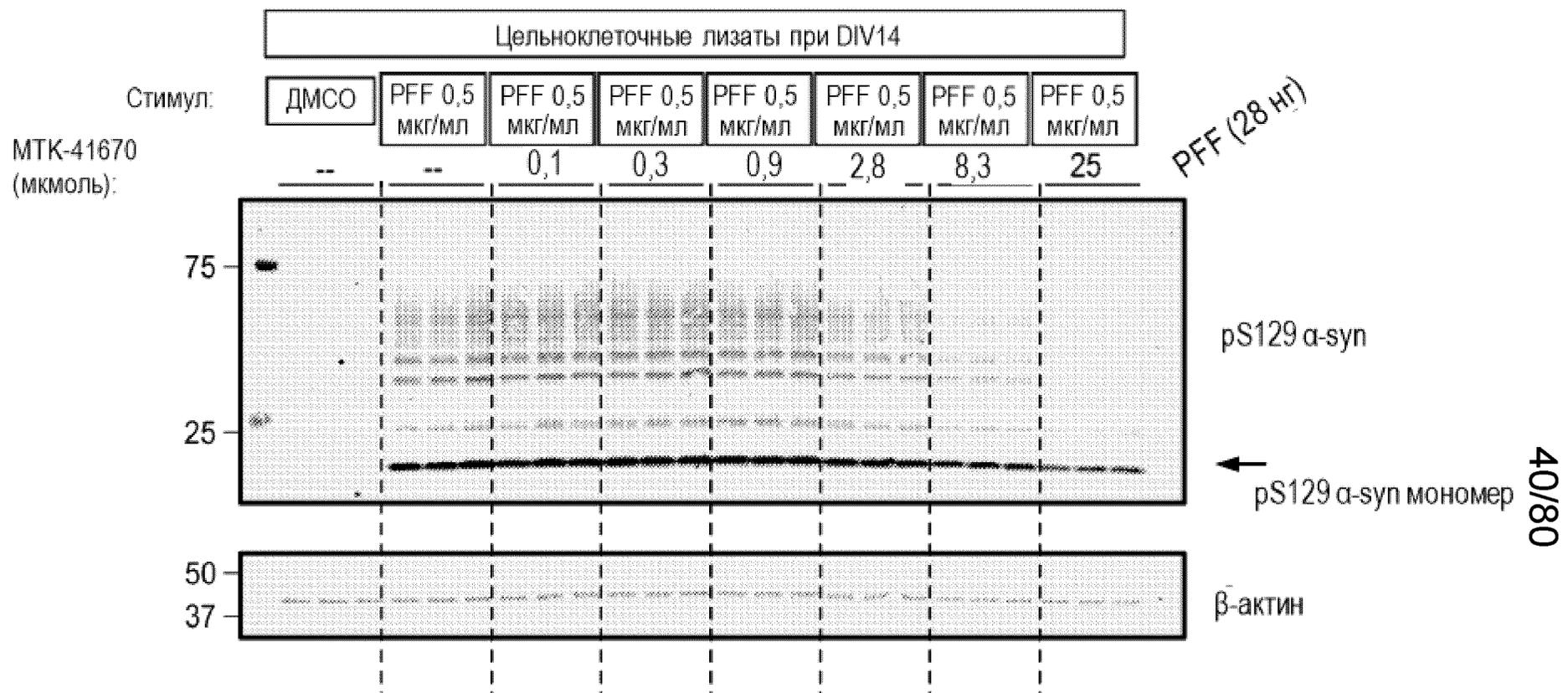
39/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α -syn (мономер) / β -актин



ФИГ. 13С

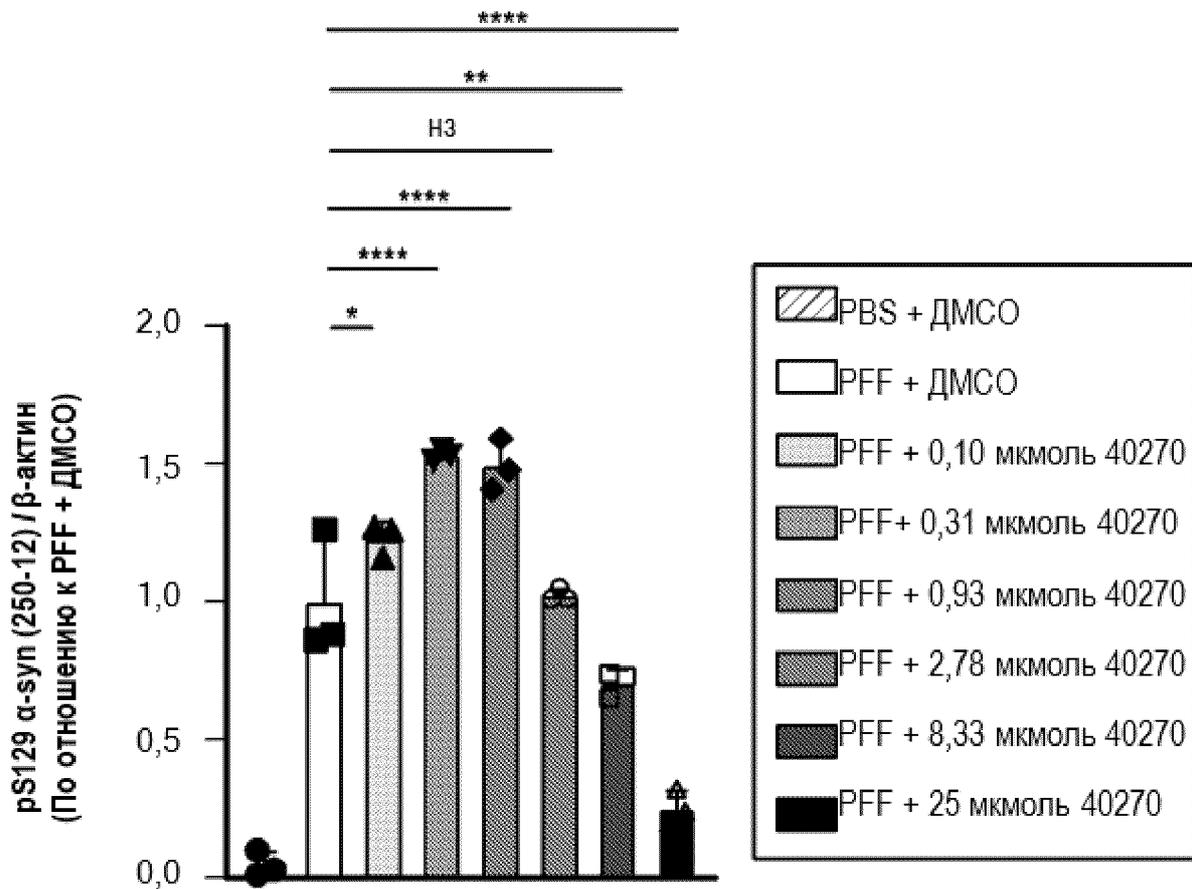


ФИГ. 14А

41/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α -syn (250-12) / β -актин

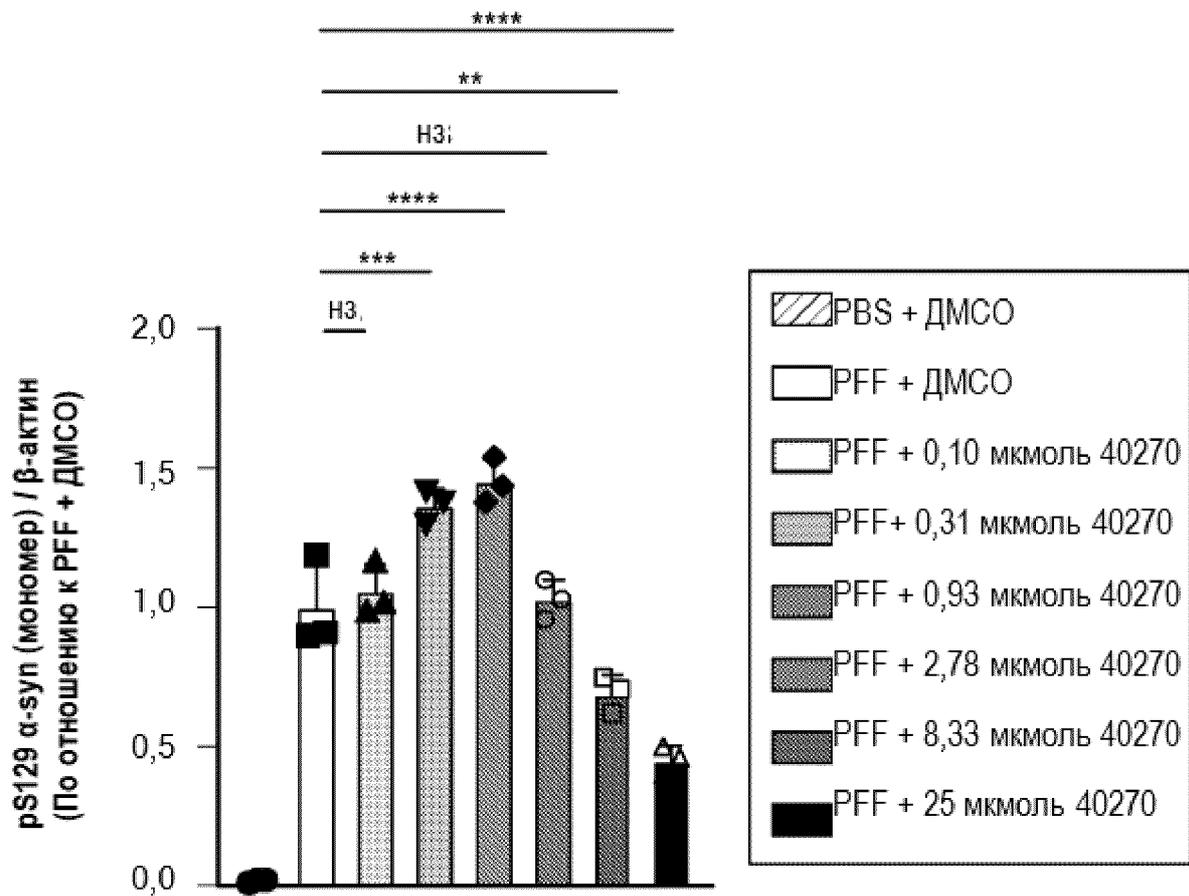


ФИГ. 14В

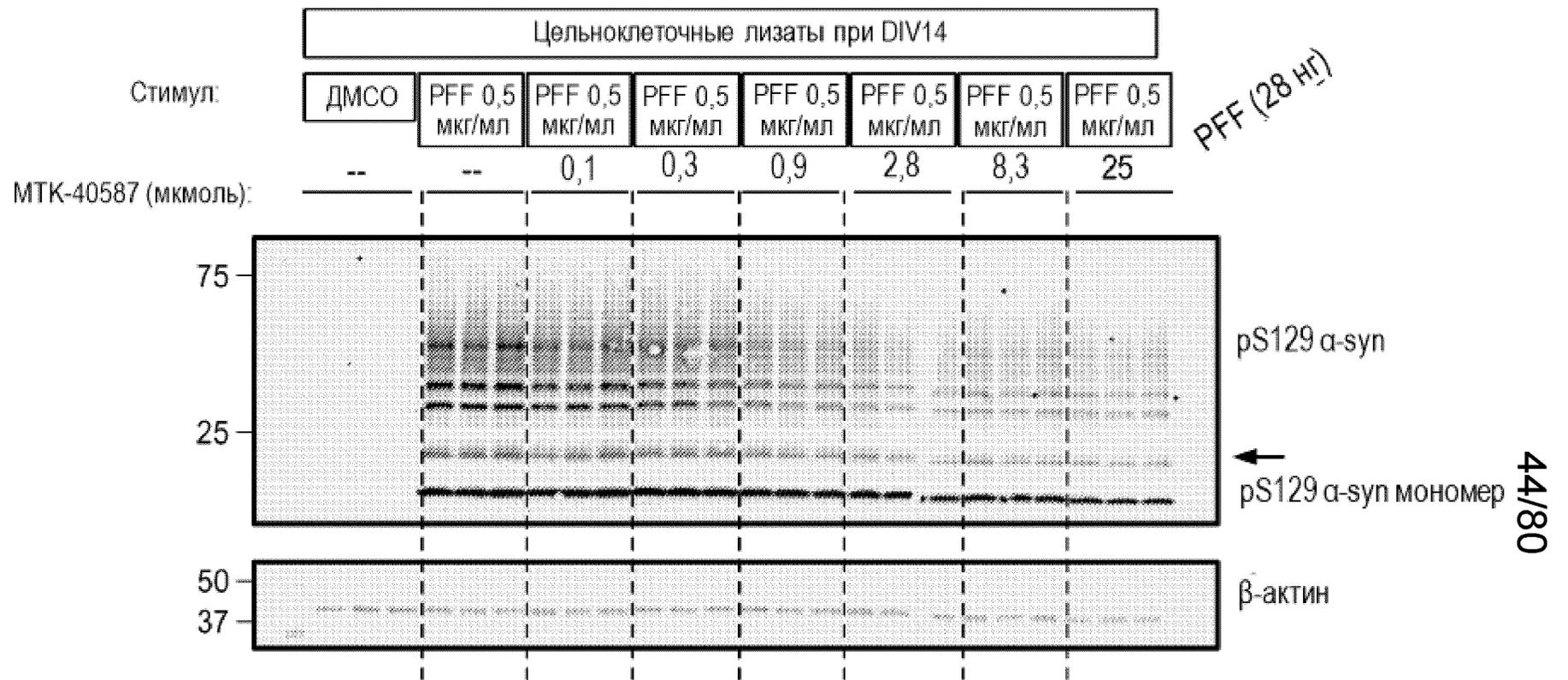
42/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α -syn (мономер) / β -актин



ФИГ. 14С

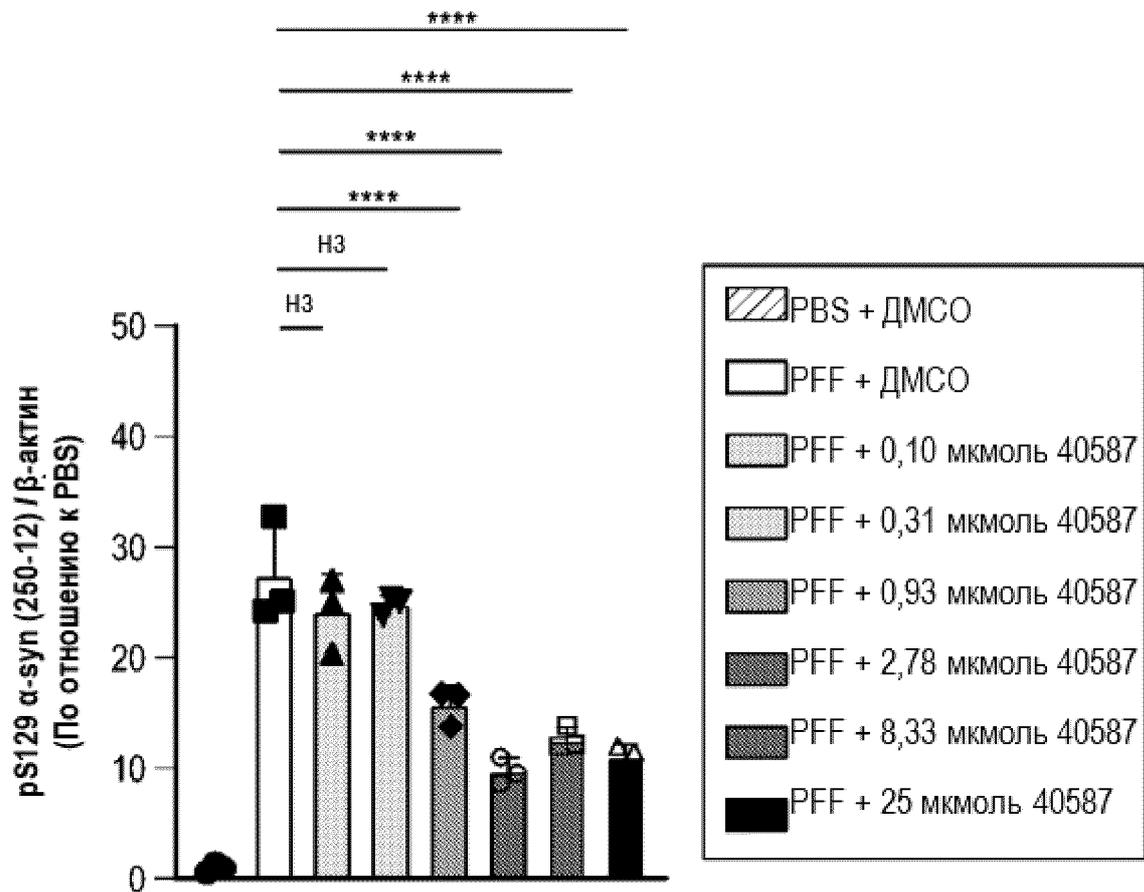


ФИГ. 16А

45/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α -syn (250-12) / β -актин

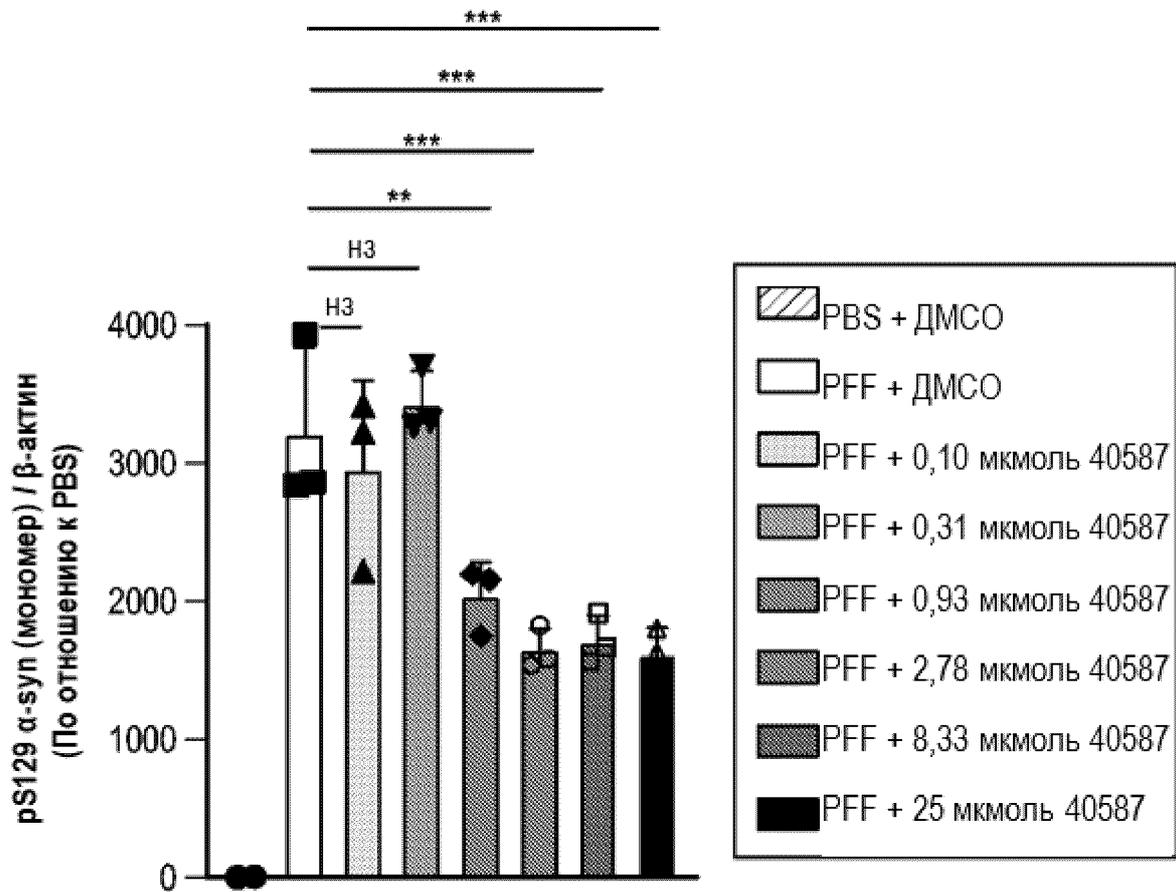


ФИГ. 16В

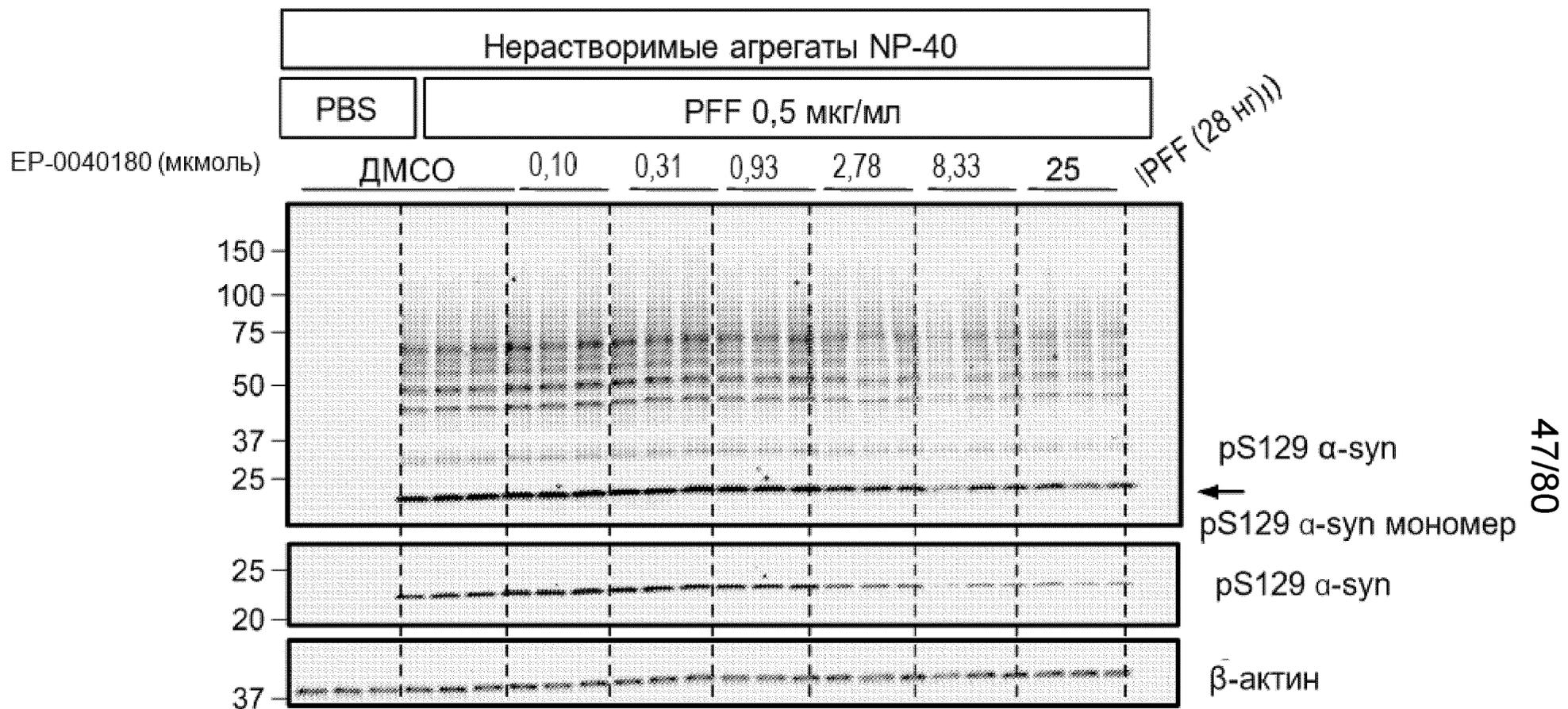
46/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α -syn (мономер) / β -актин



ФИГ. 16С

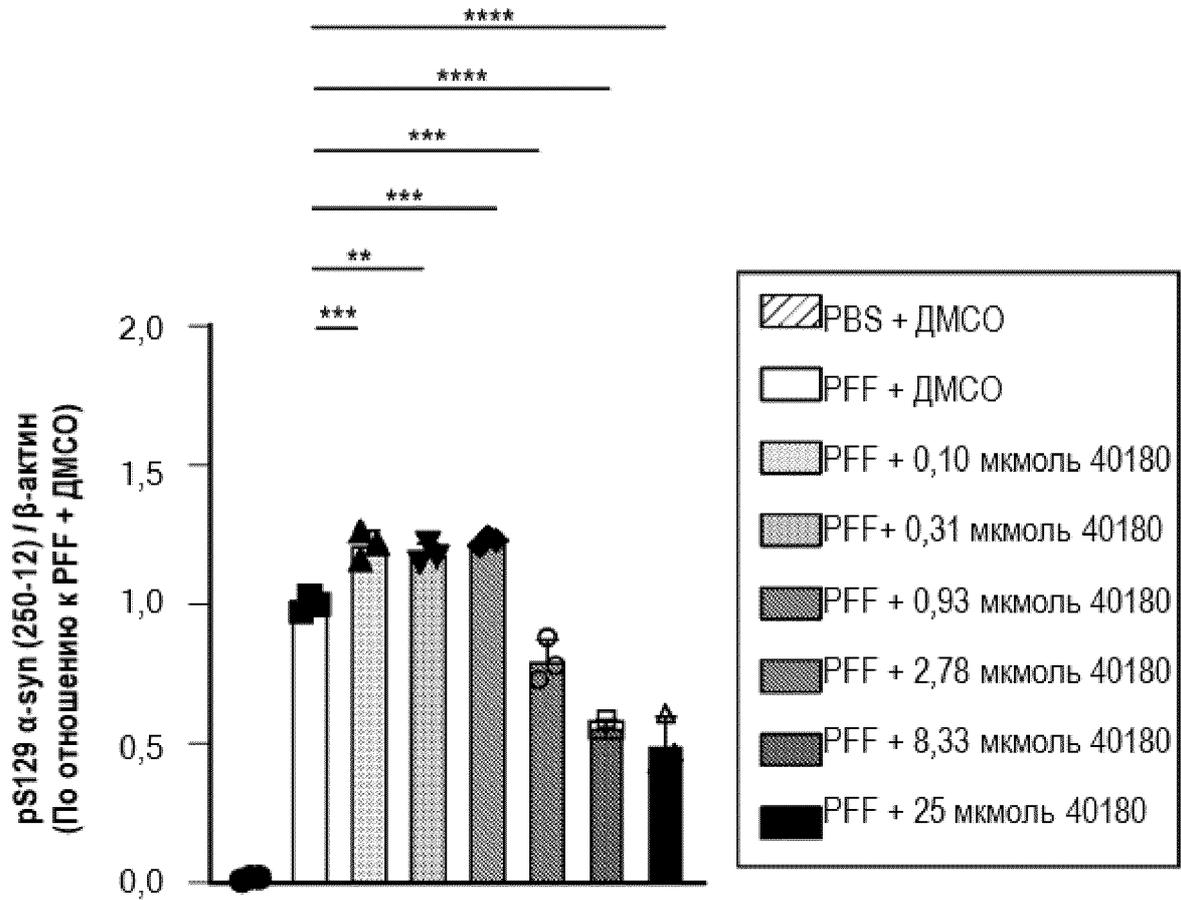


ФИГ. 17А

48/80

PFF (0,5 мкг/мл)

pS129 α-syn (250-12) / β-актин

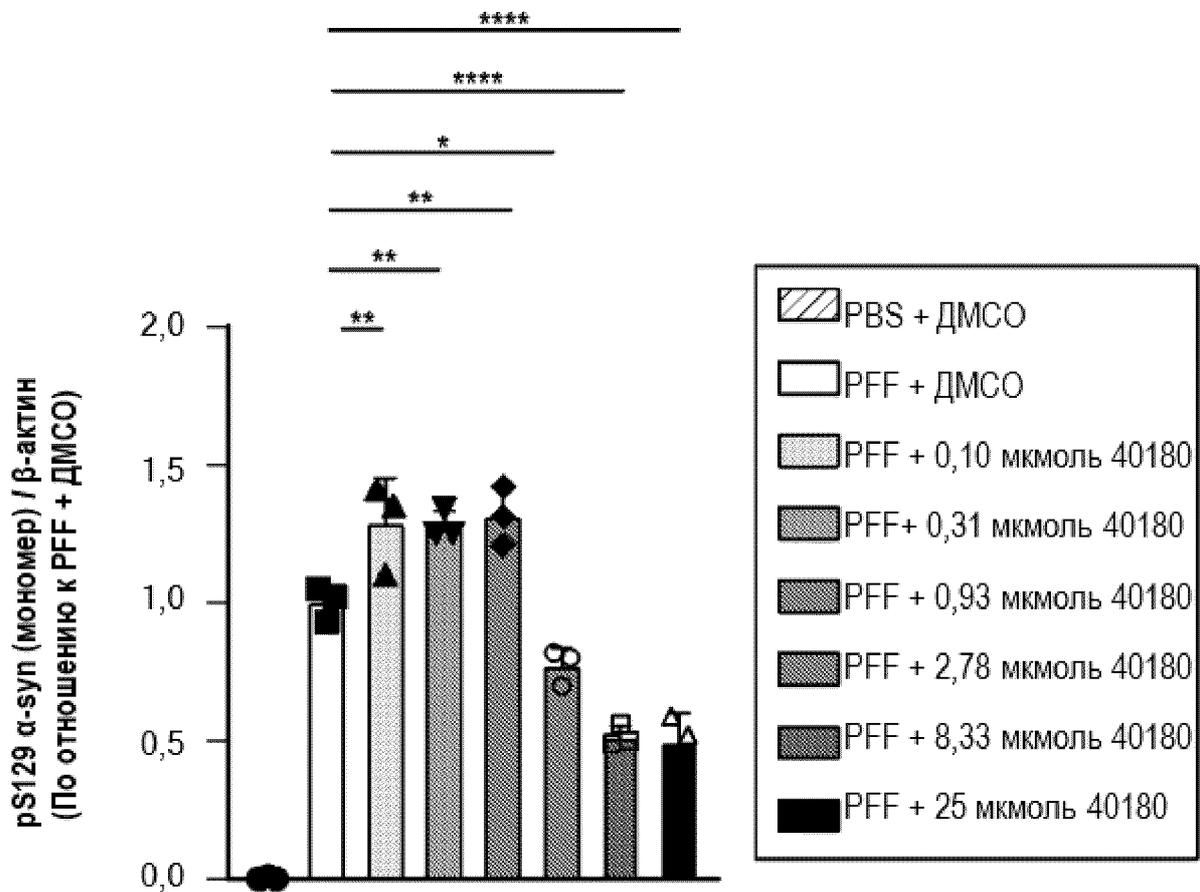


ФИГ. 17В

49/80

PFF (0,5 мкг/мл)

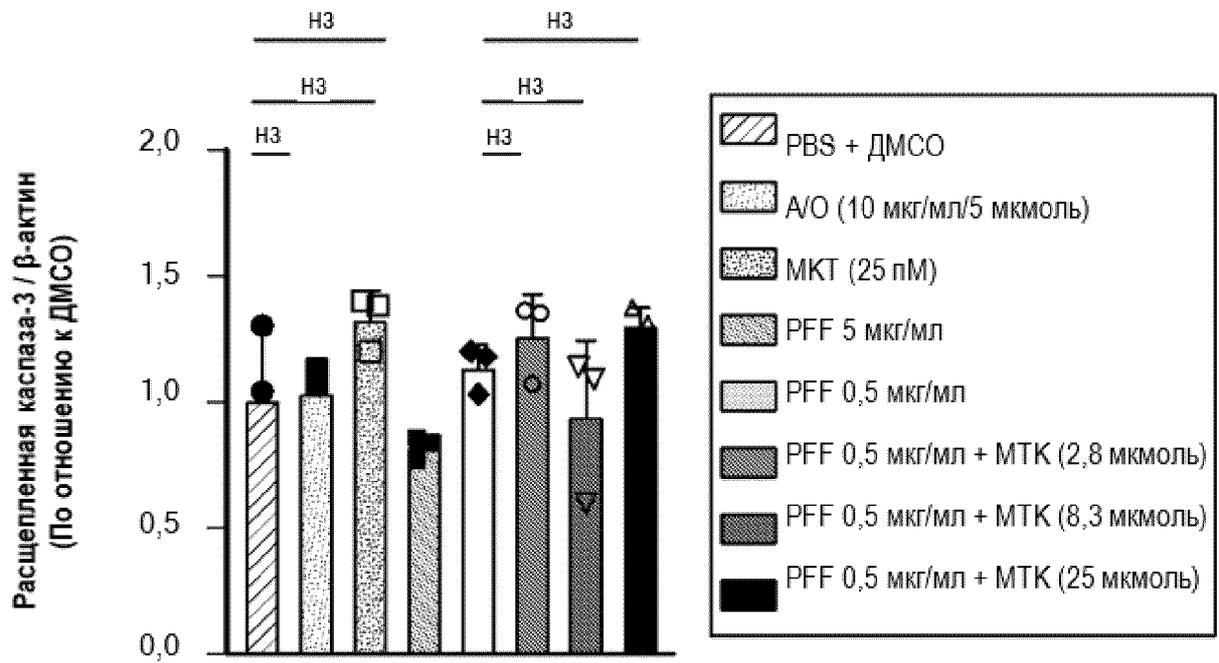
pS129 α -syn (мономер) / β -актин



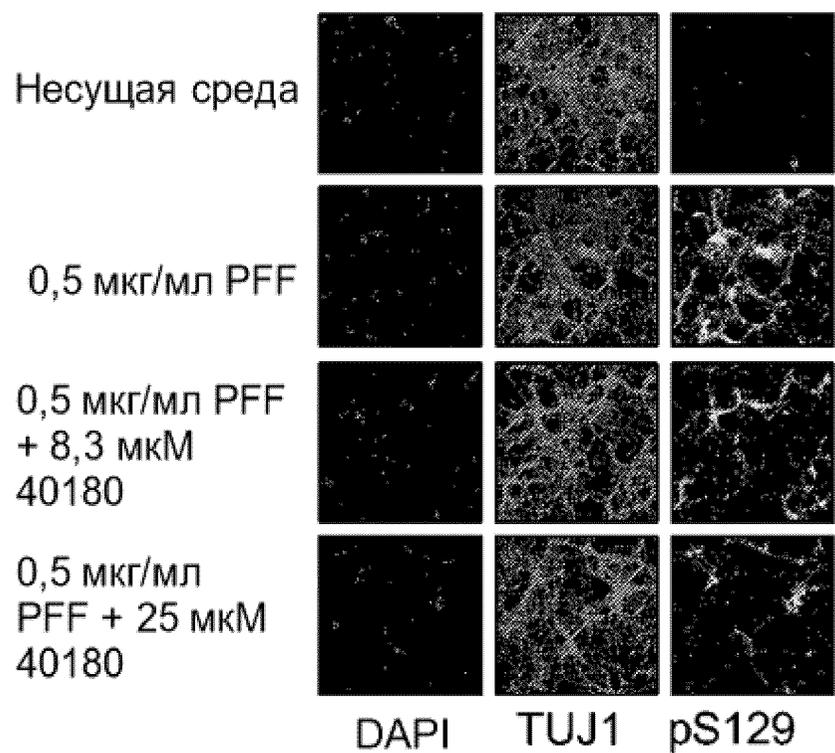
ФИГ. 17С

50/80

Расщепленная каспаза-3 / β -актин

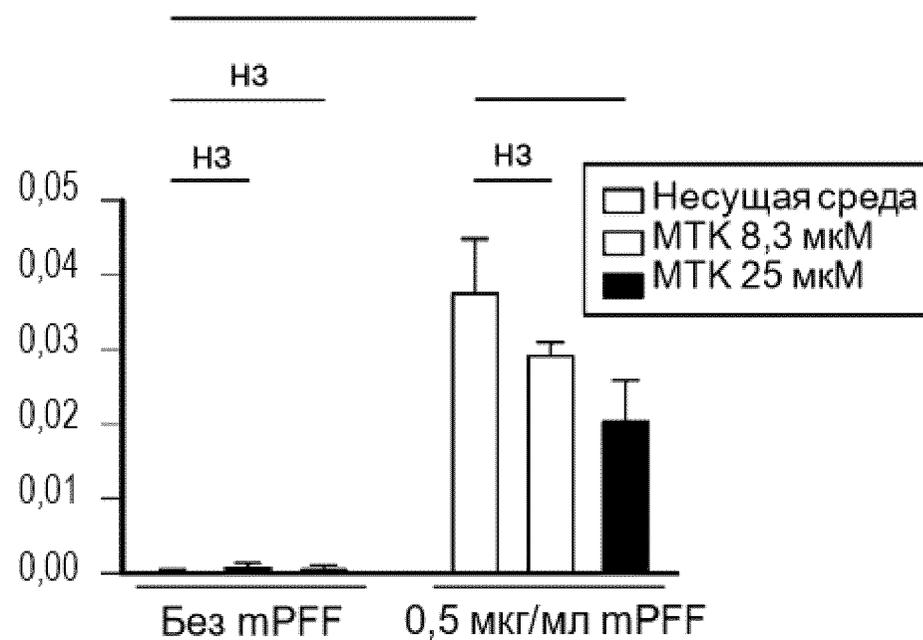


ФИГ. 18

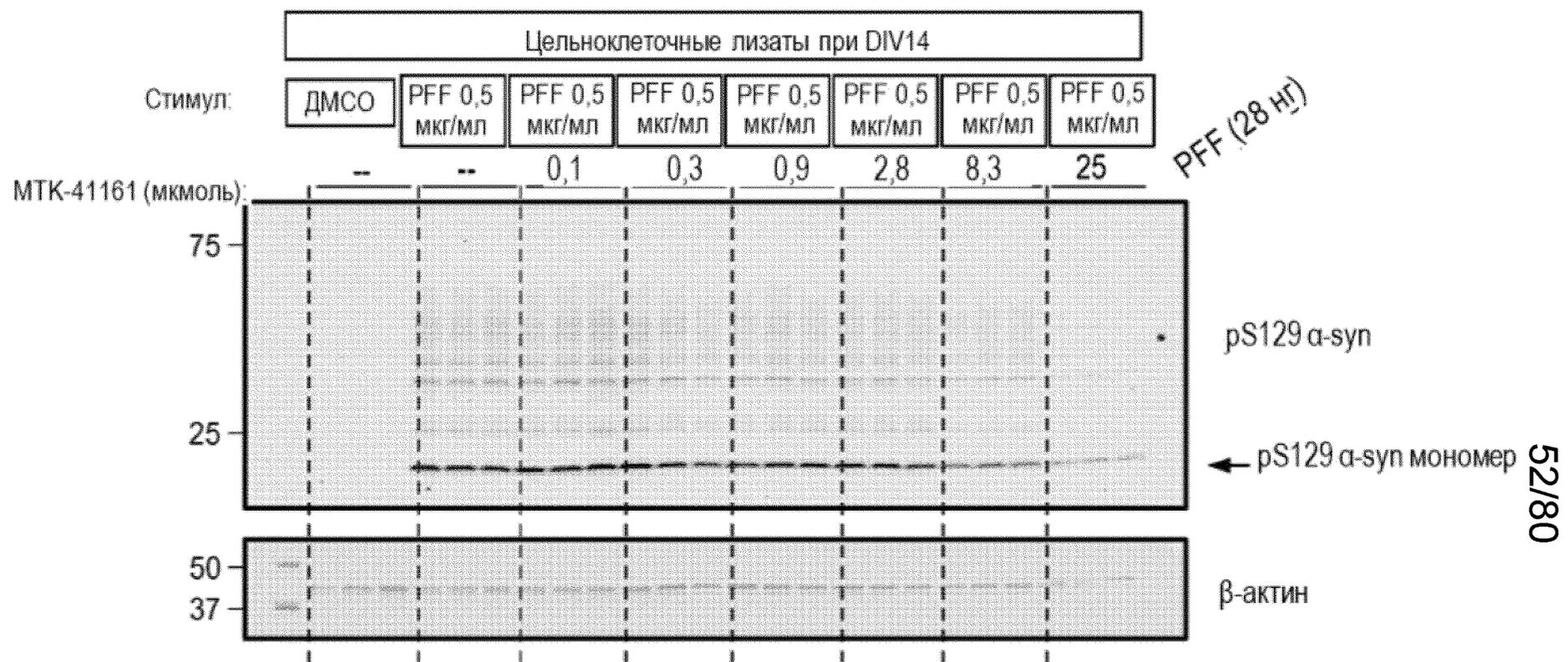


ФИГ. 19А

Соотношение области TUJ1, содержащей pS129

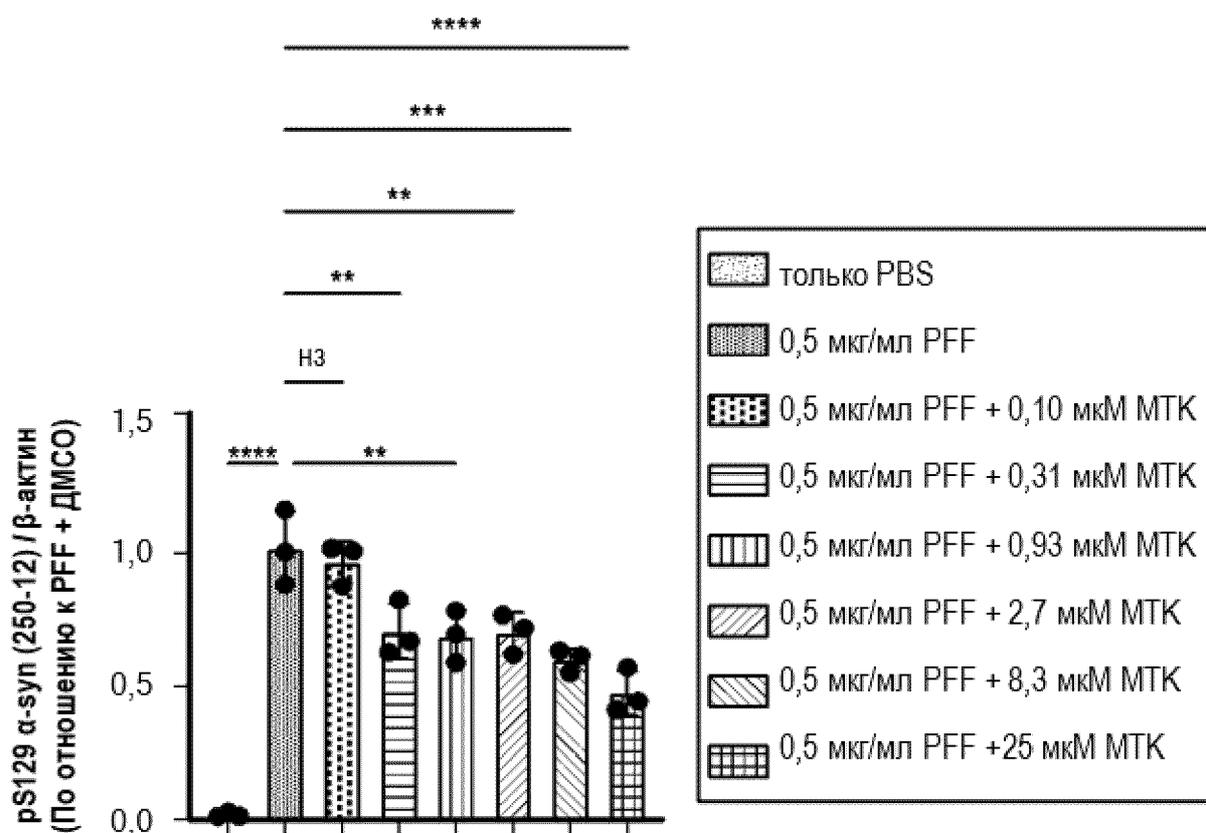


ФИГ. 19В



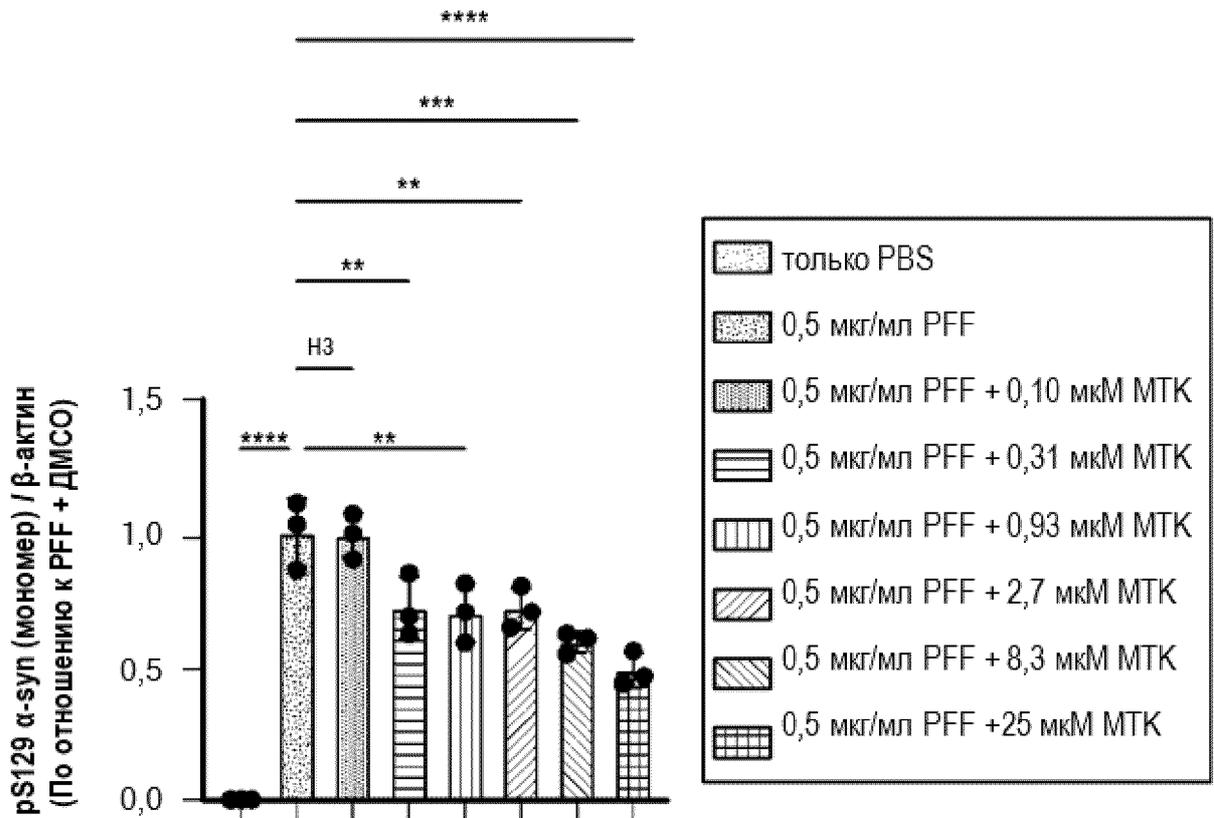
ФИГ. 20А

41161 pS129 (250-12)/ACTN

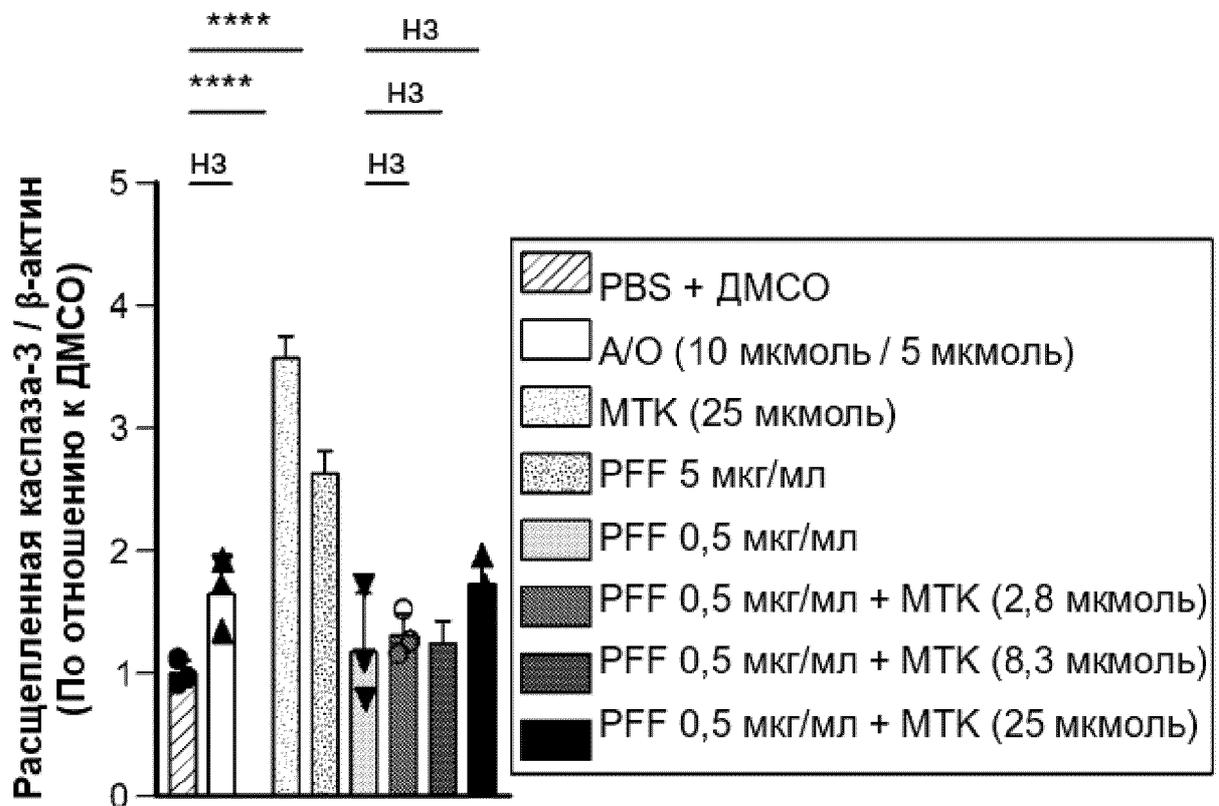


ФИГ. 20В

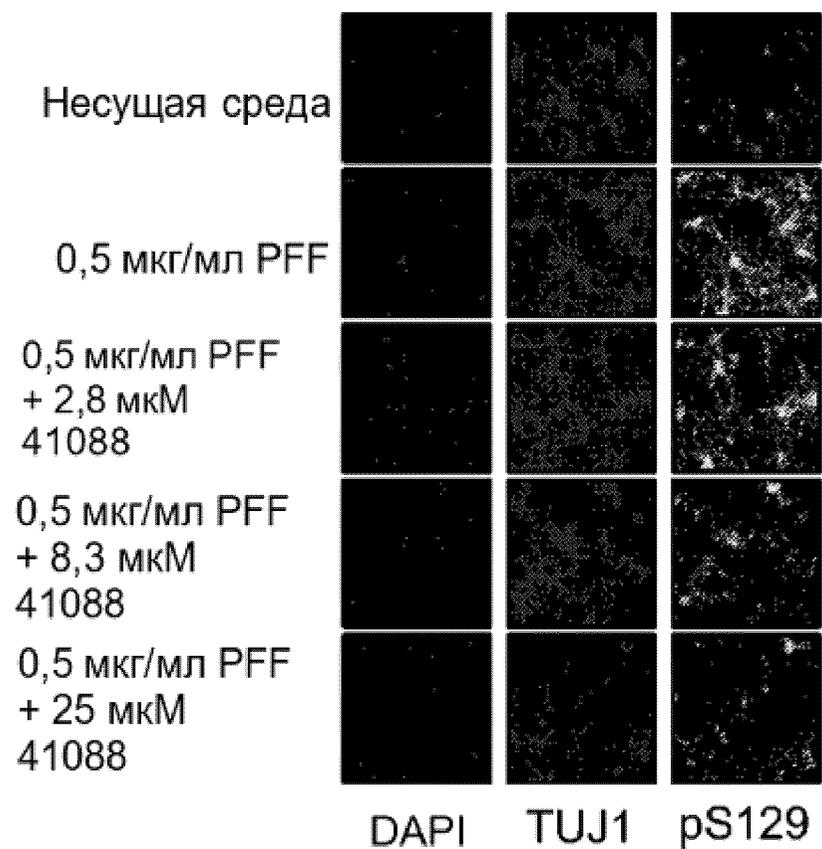
41161 pS129 (мономер)/ACTN



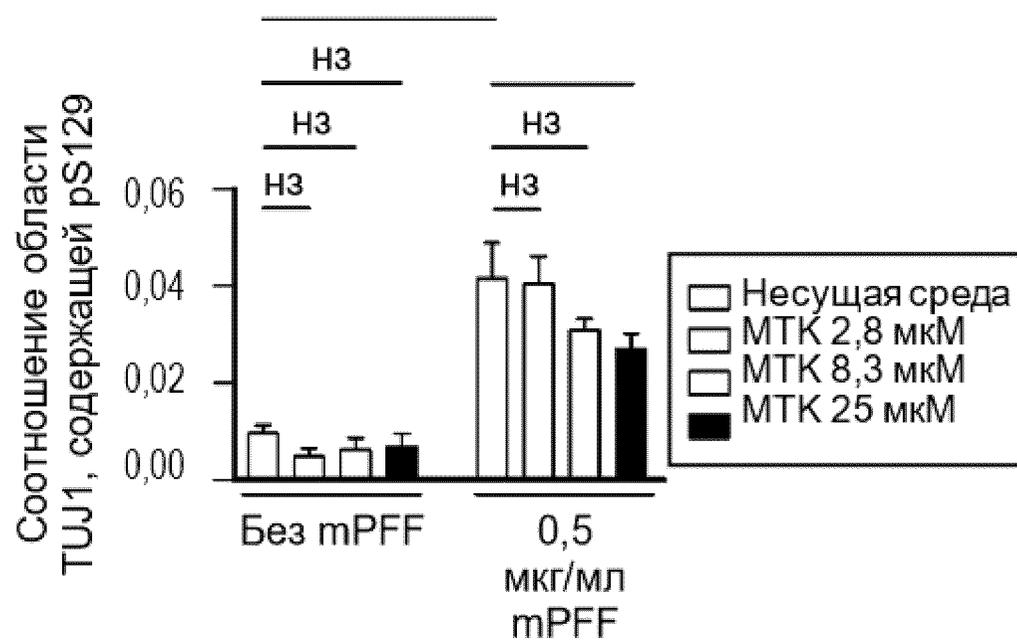
ФИГ. 20С

Расщепленная каспаза-3 / β -актин

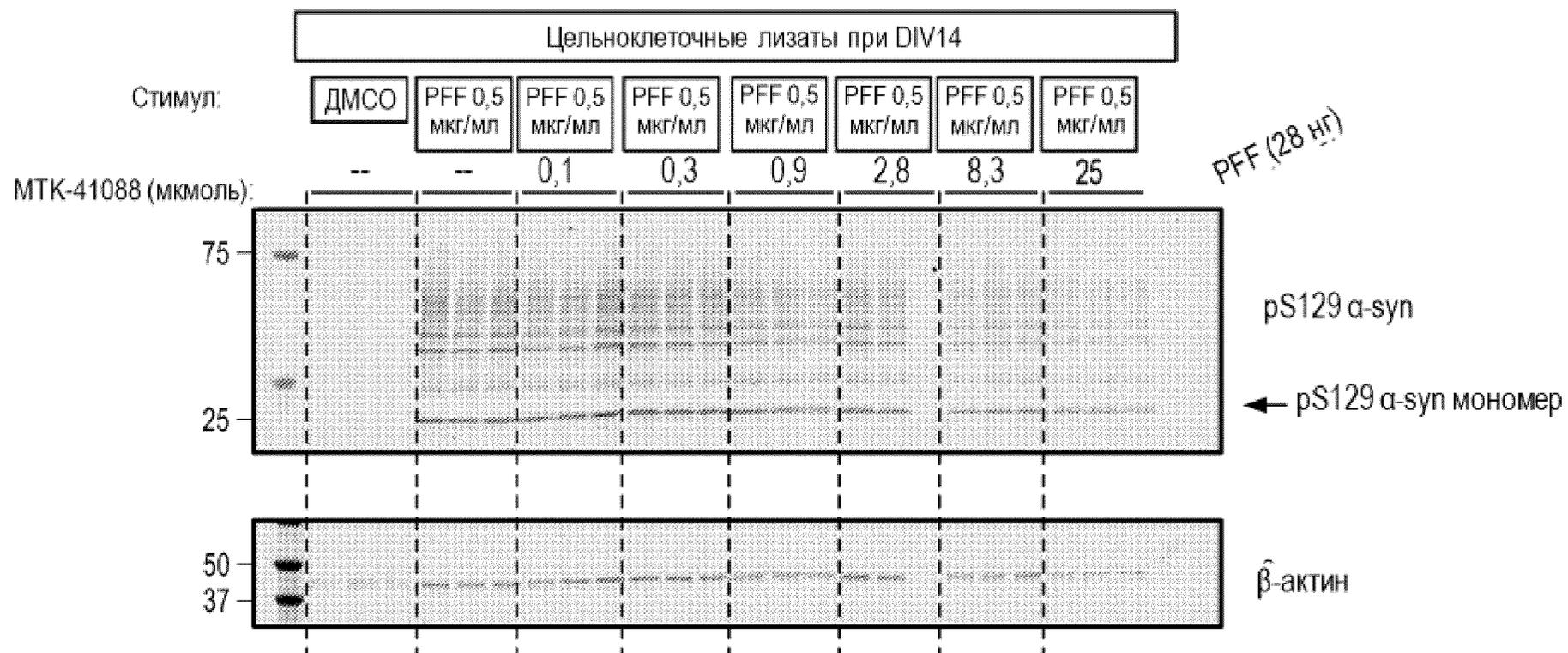
ФИГ. 21



ФИГ. 22А



ФИГ. 22В



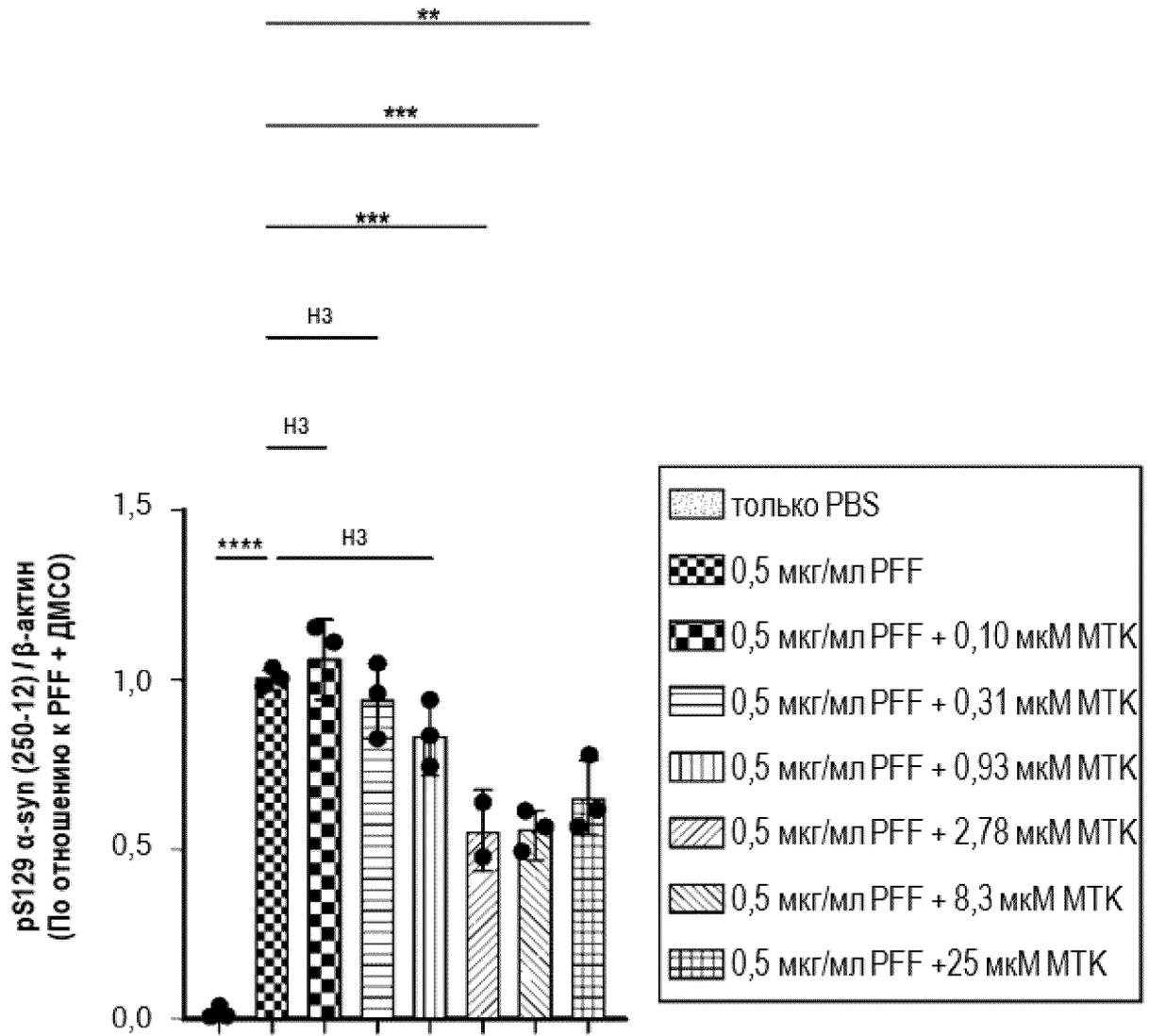
57/80

* Утраченная полоса 19 (лунка 18), без образца

ФИГ. 23А

58/80

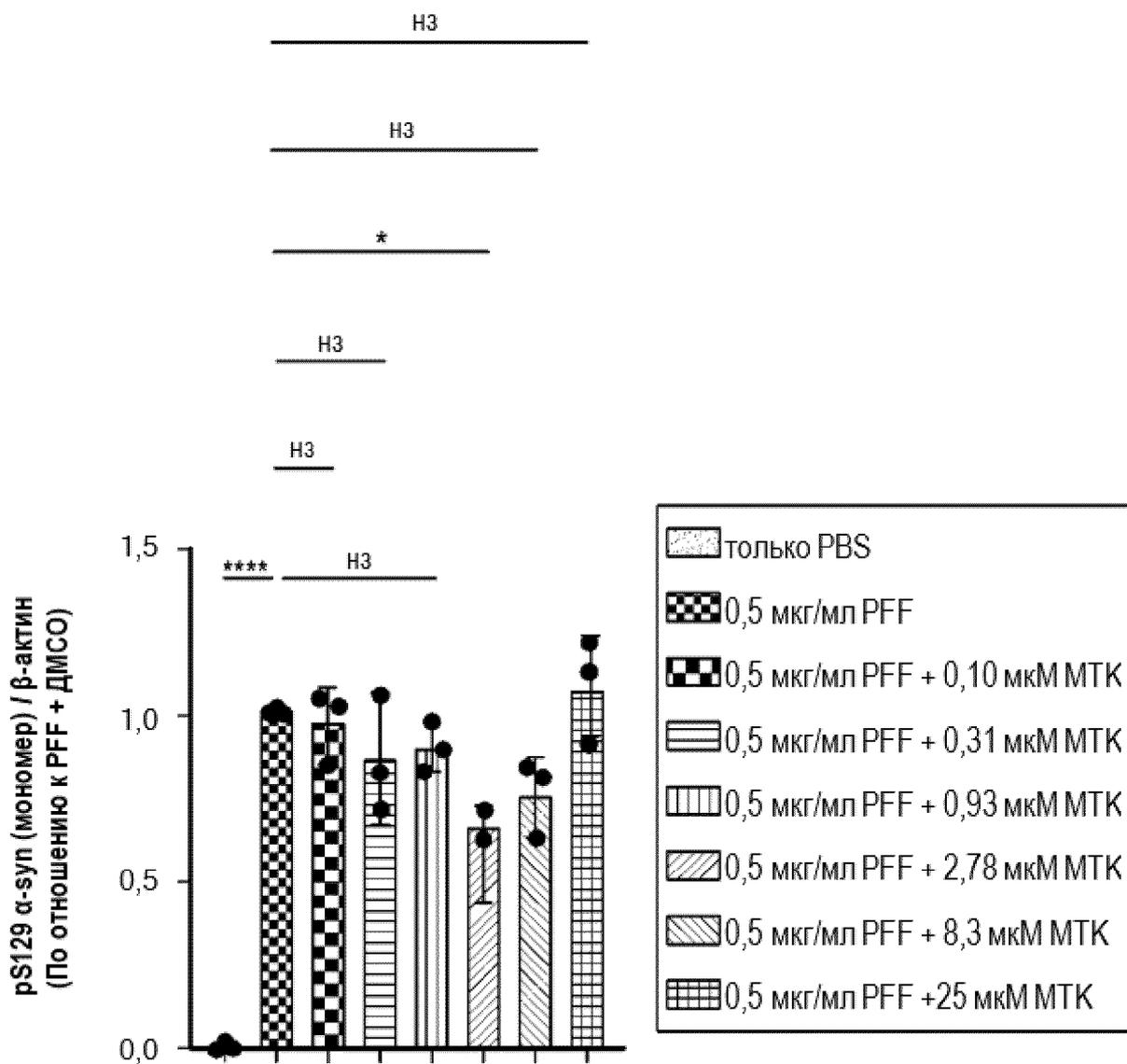
41088 pS129 (250-12)/ACTN



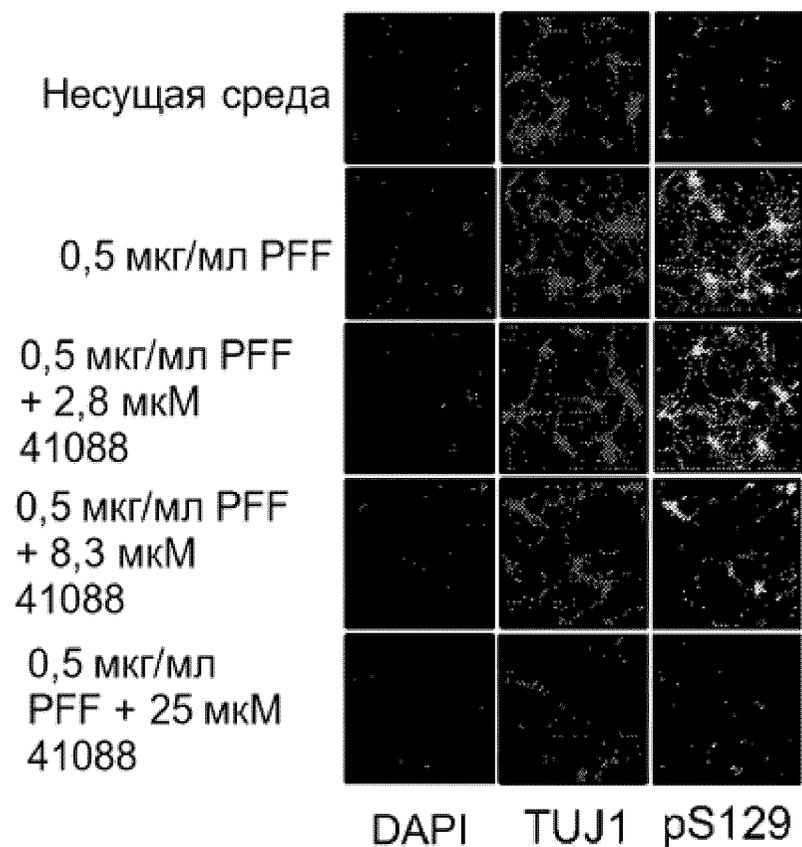
ФИГ. 23В

59/80

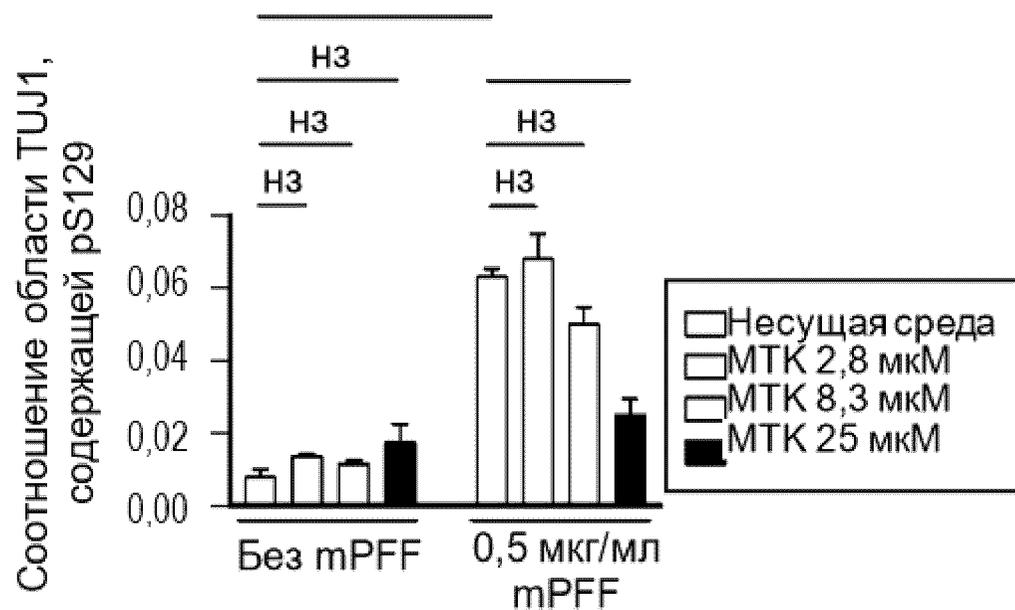
41088 pS129 (мономер)/ACTN



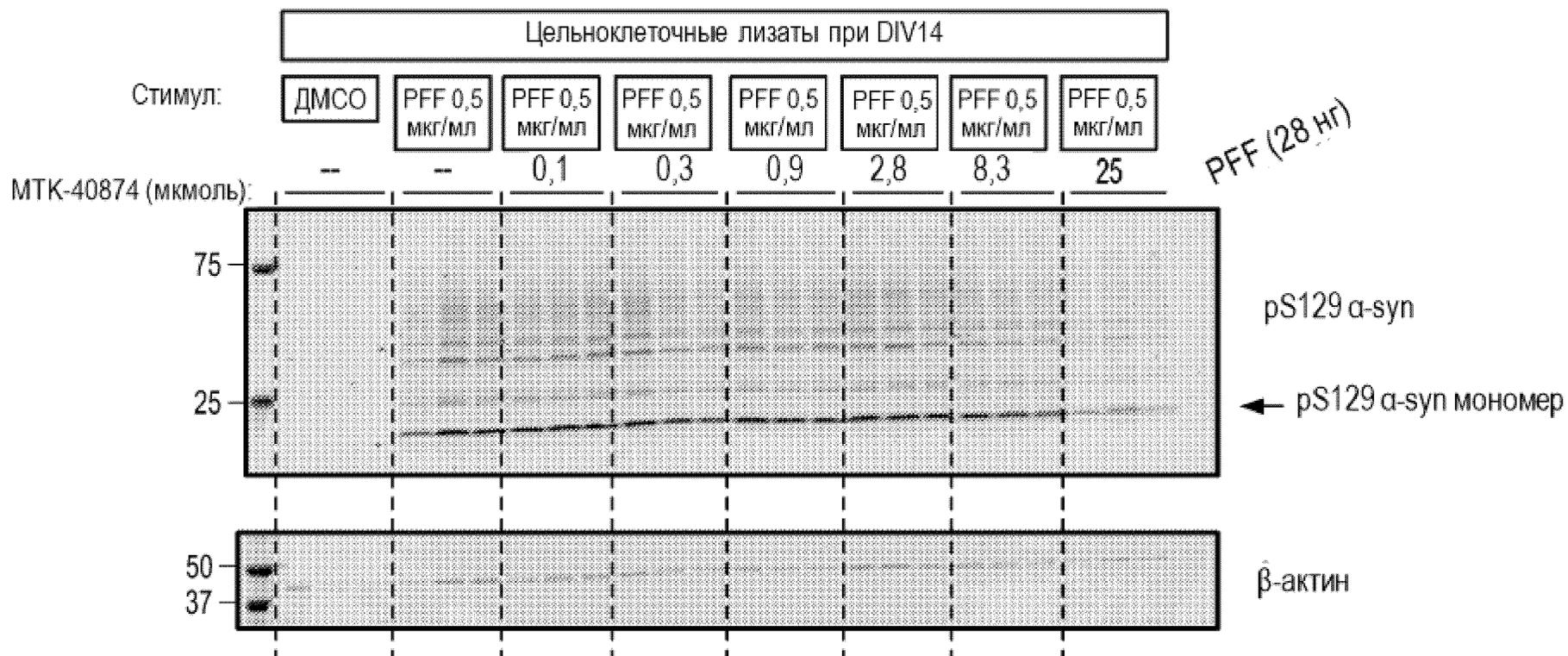
ФИГ. 23С



ФИГ. 24А

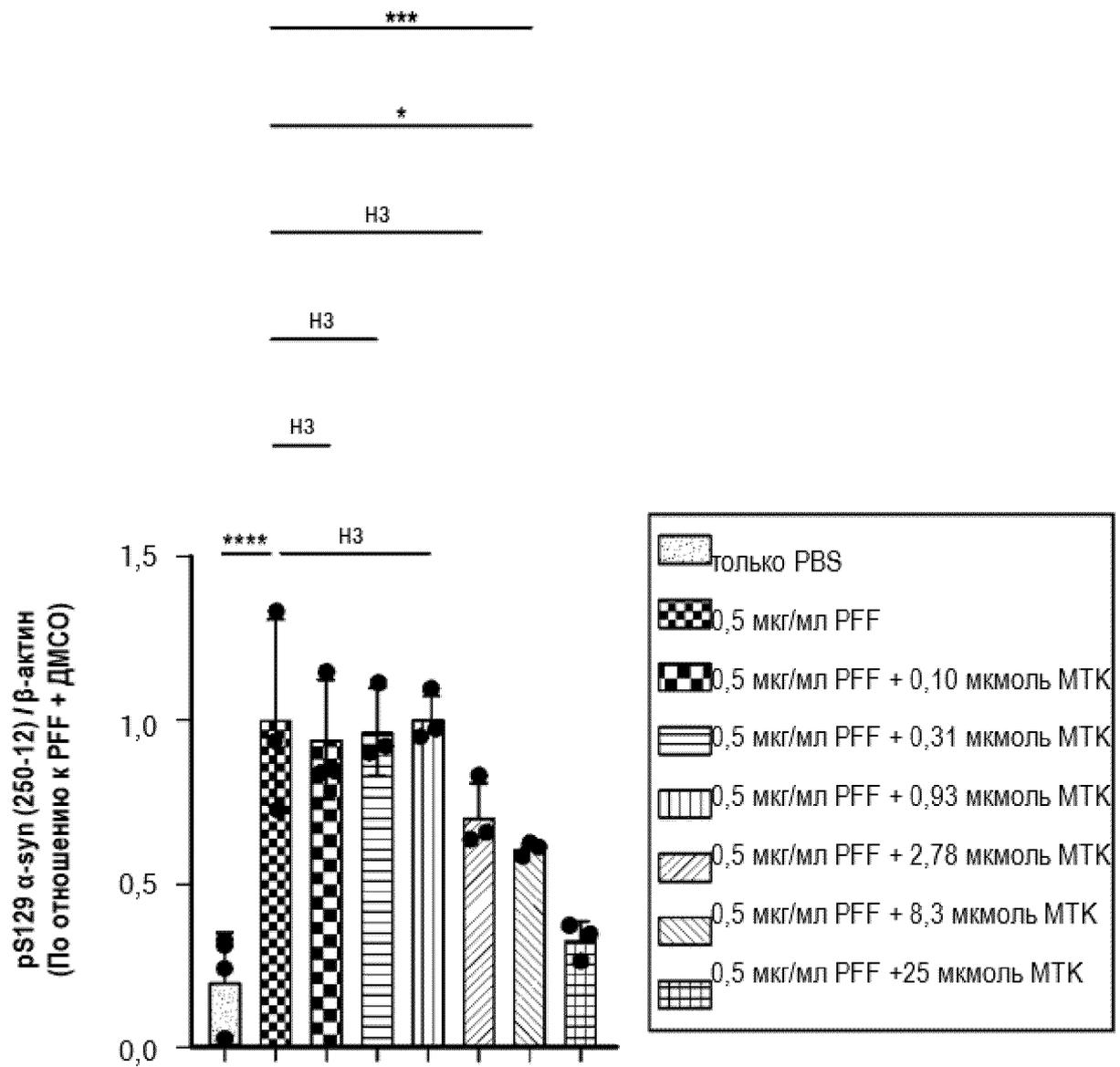


ФИГ. 24В

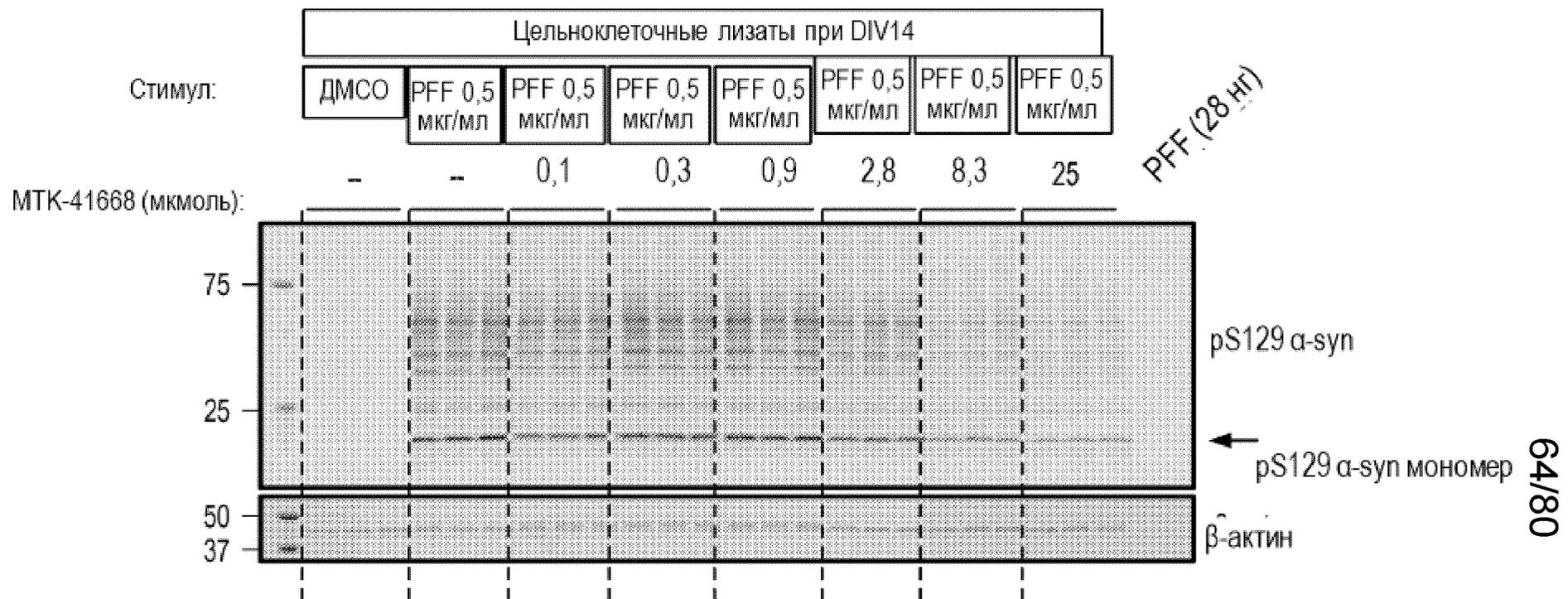


ФИГ. 25А

40874 pS129 (250-12)/ACTN



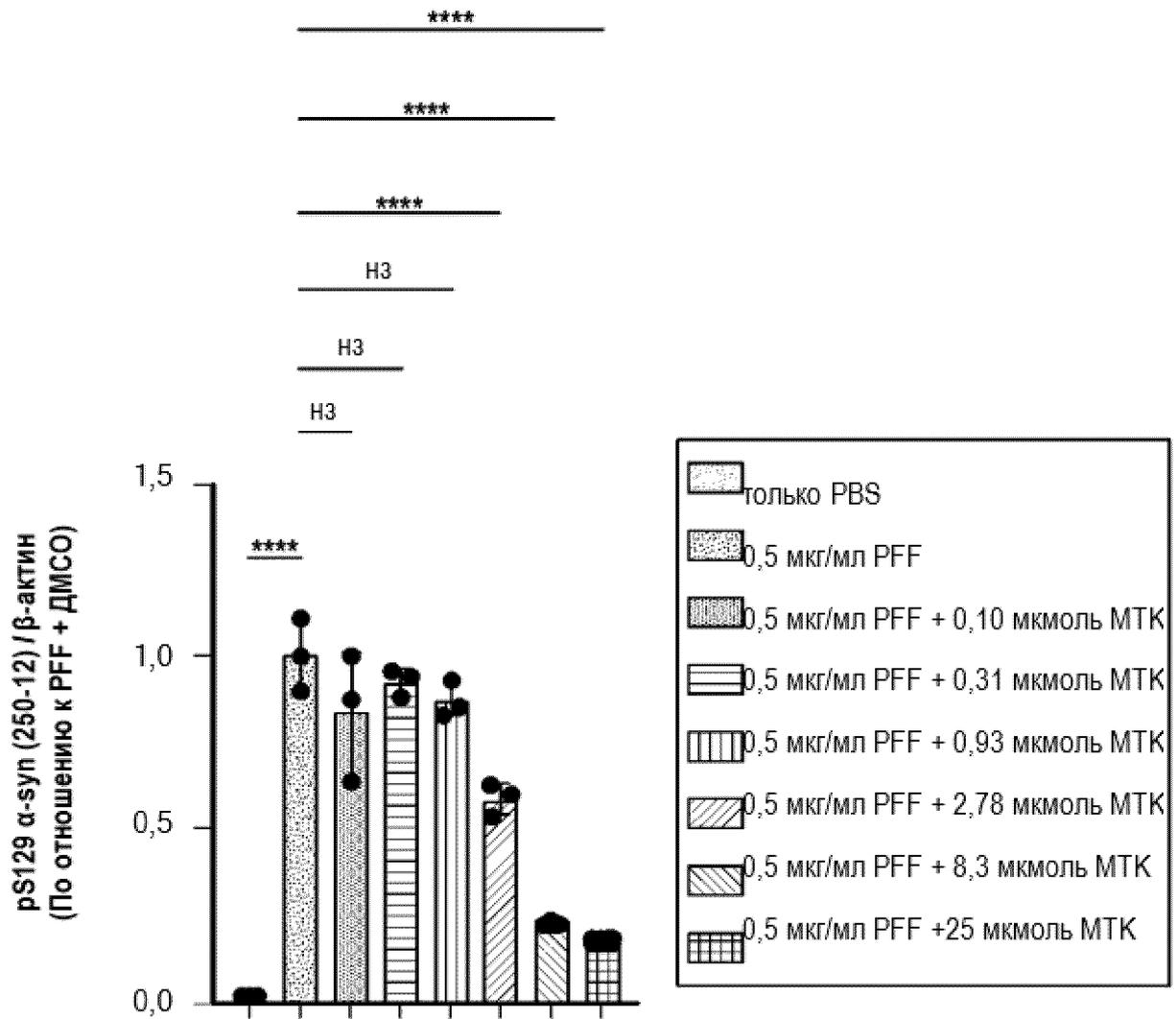
ФИГ. 25В



ФИГ. 26А

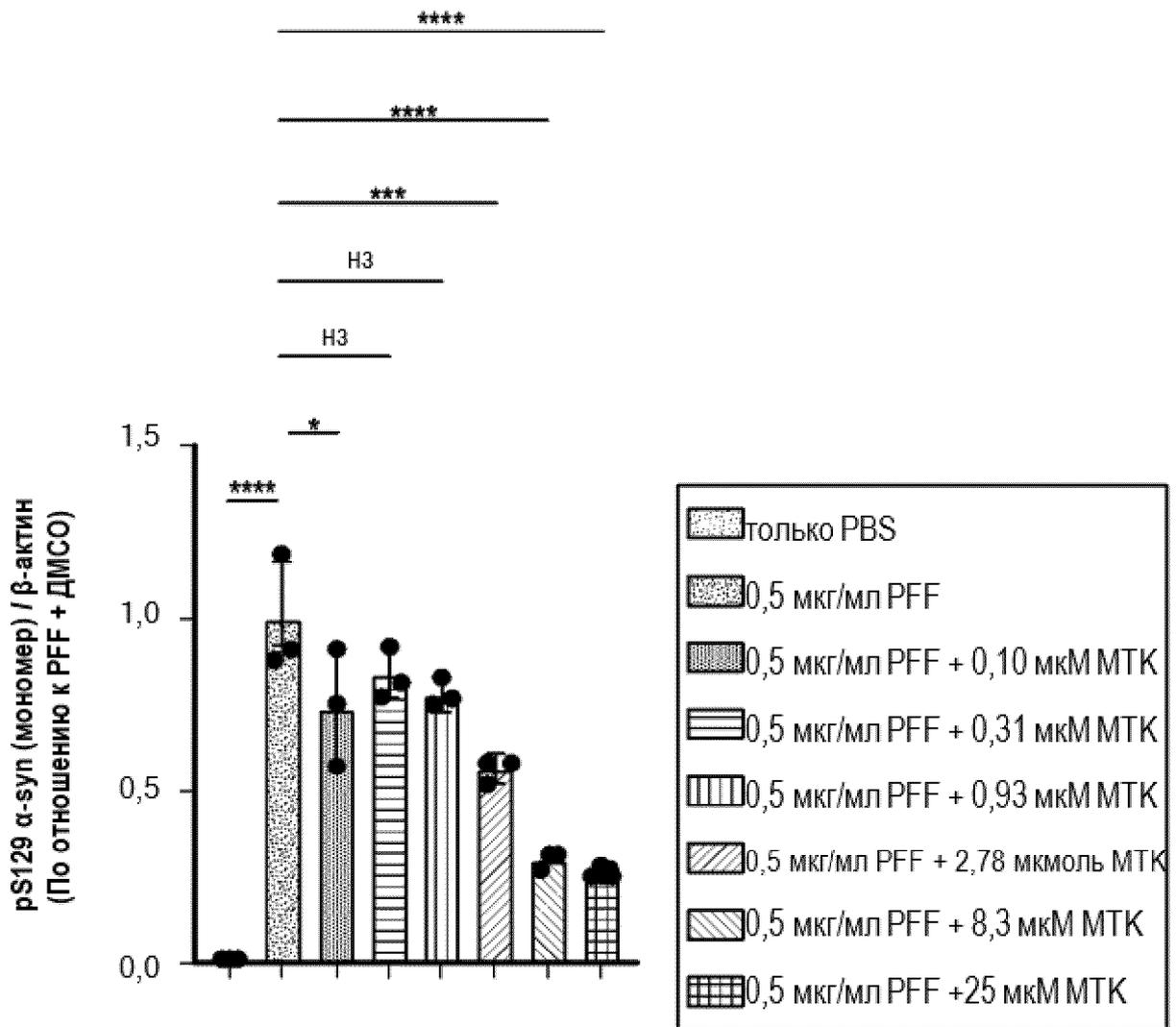
65/80

41668 pS129 (250-12)/ACTN

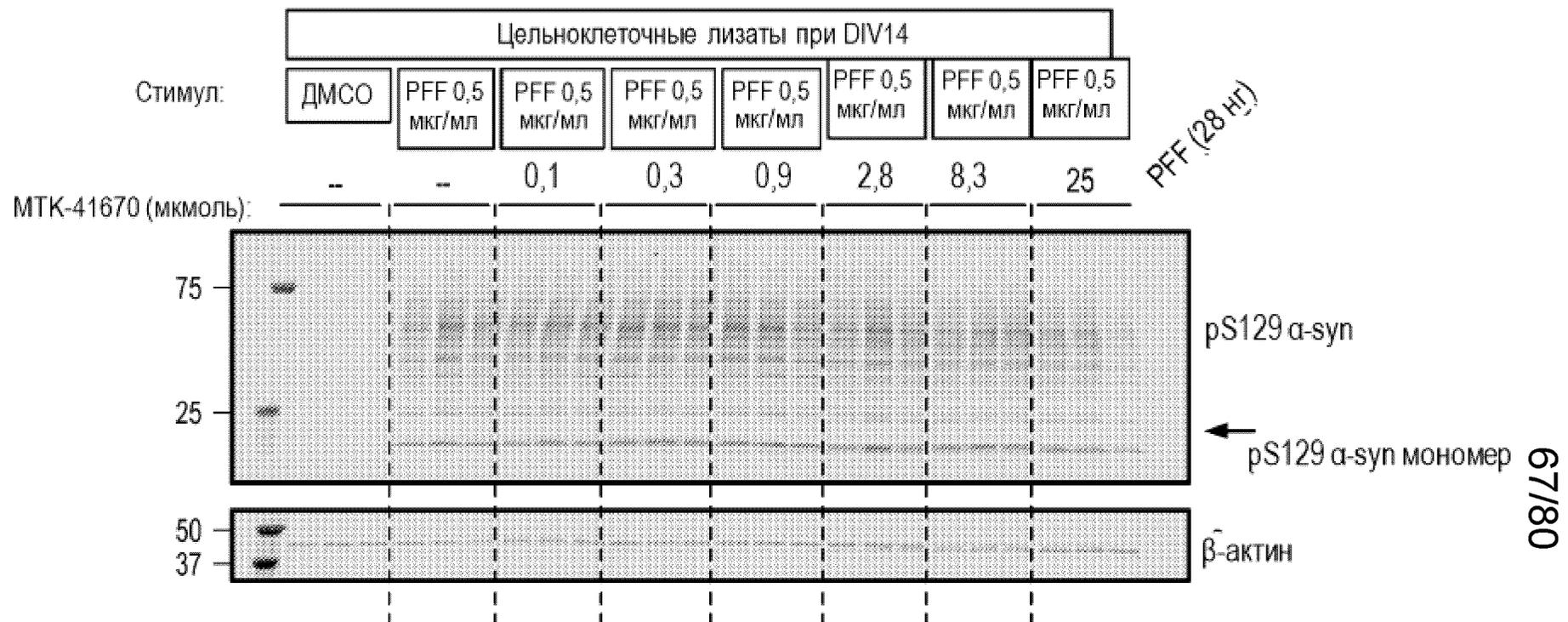


ФИГ. 26В

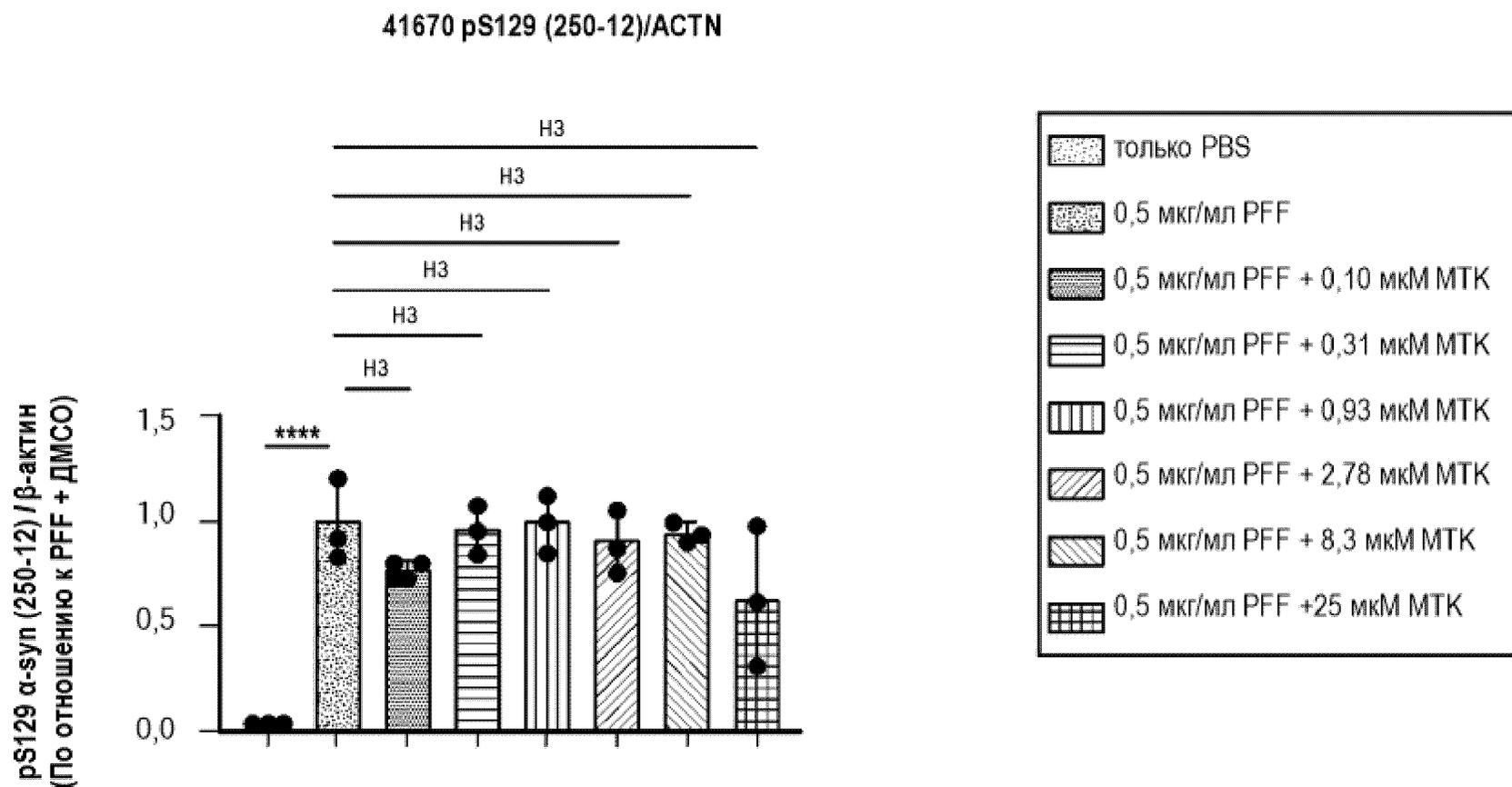
41668 pS129 (мономер)/ACTN



ФИГ. 26С



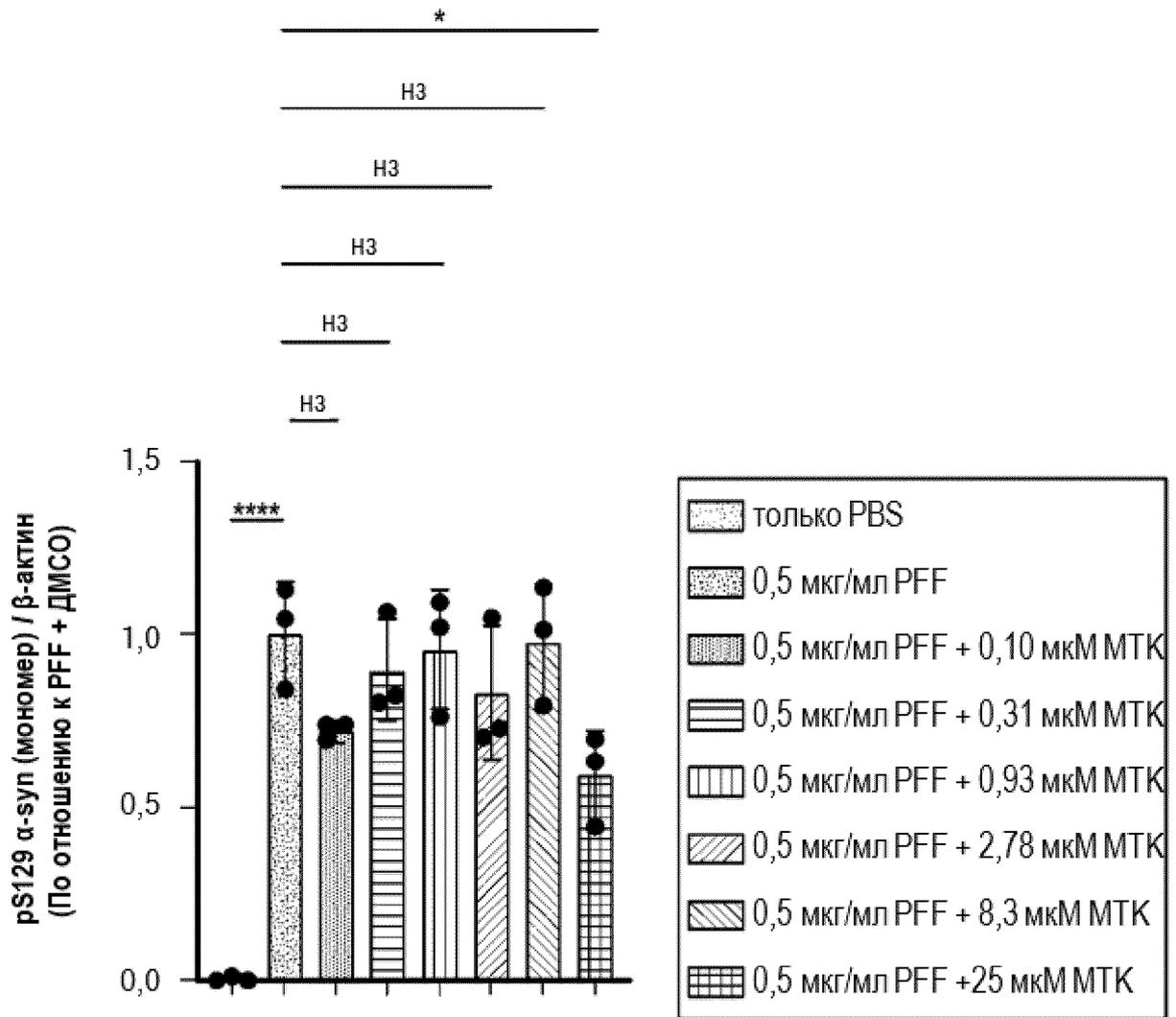
ФИГ. 27А



08/89

ФИГ. 27В

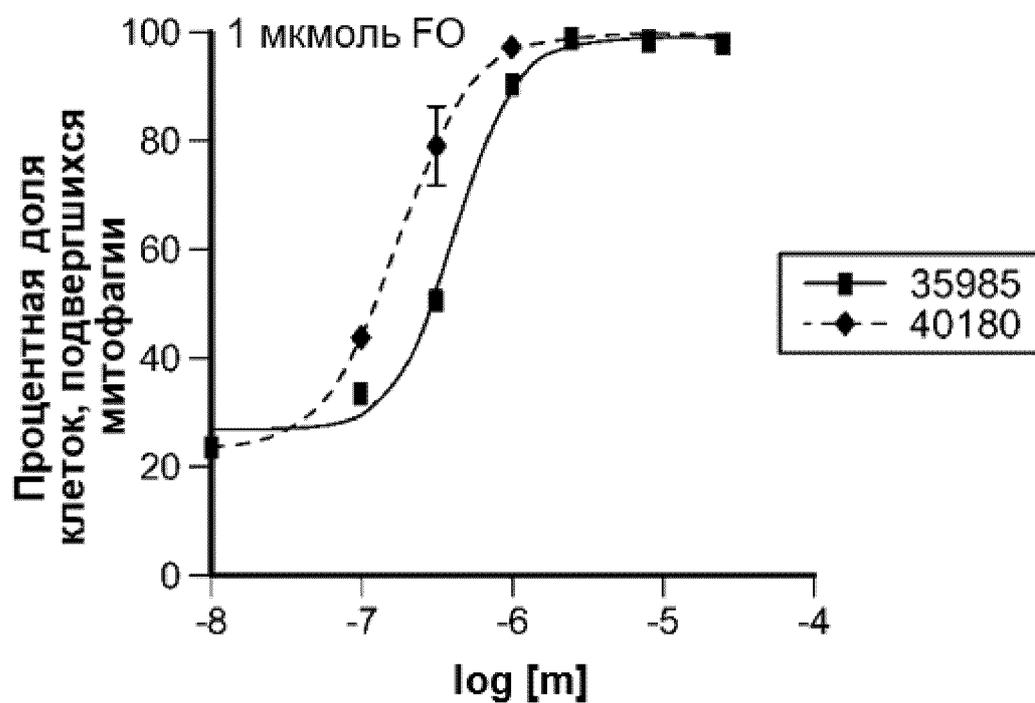
41670 pS129 (мономер)/ACTN



ФИГ. 27С

70/80

Индукция митофагии (% индукции)

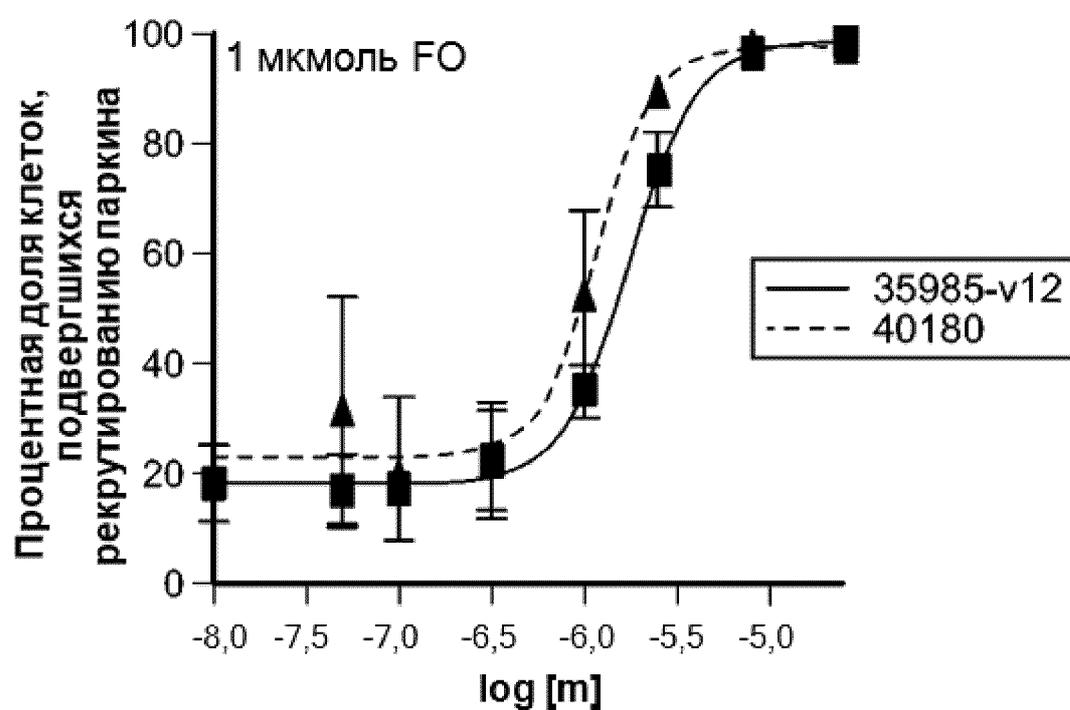


	35985	40180
EC50	от 3,718e-007 до 4,782e-007	от 1,536e-007 до 2,049e-007

ФИГ. 28

71/80

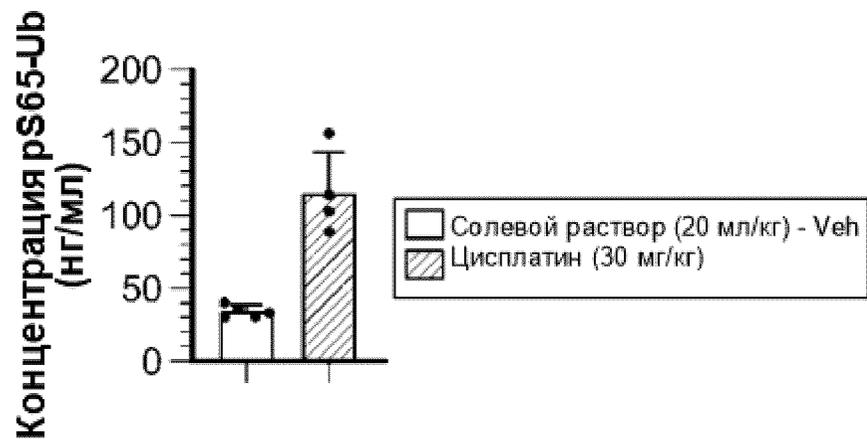
% рекрутирования паркина за 60 мин



	35985-v12	40180
EC50	1,744e-006	1,15e-006

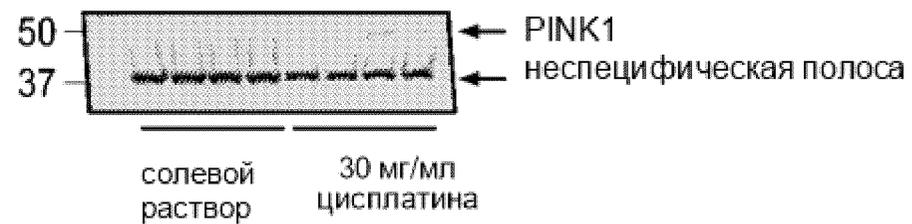
ФИГ. 29

Цисплатин вызывает повреждение митохондрий *in vivo*:
Увеличение pS65-Ub



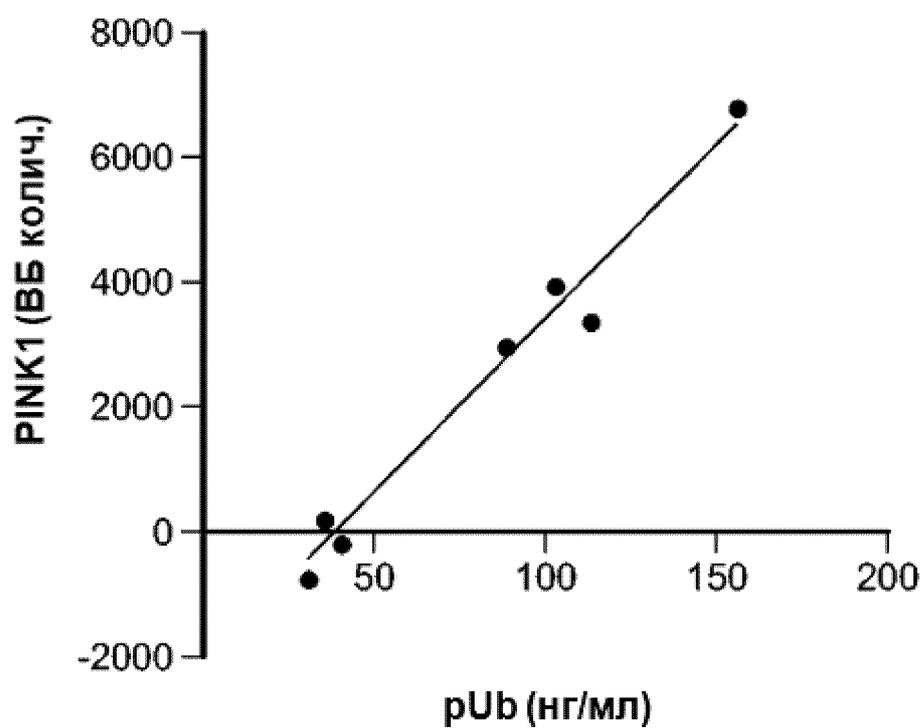
ФИГ. 30А

Цисплатин вызывает повреждение митохондрий *in vivo*:
Индукция PINK1



ФИГ. 30В

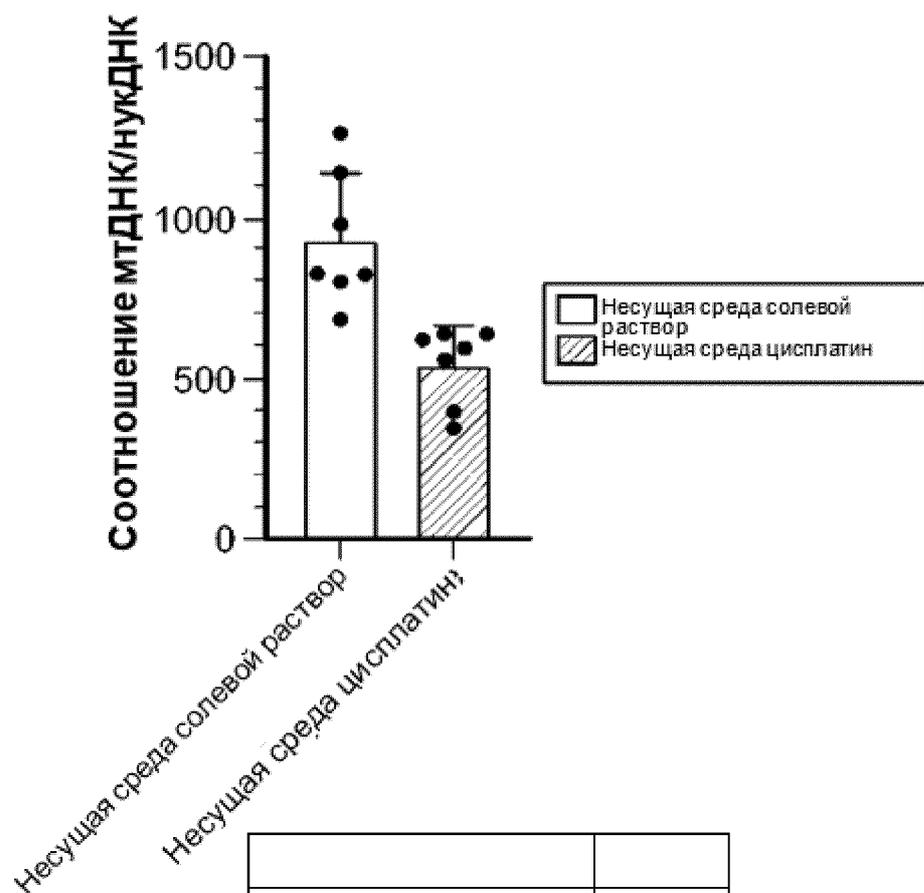
73/80
корреляция pUb и PINK1



	PINK1 (ВБ колич.)
R-квадрат	0,9739

ФИГ. 30С

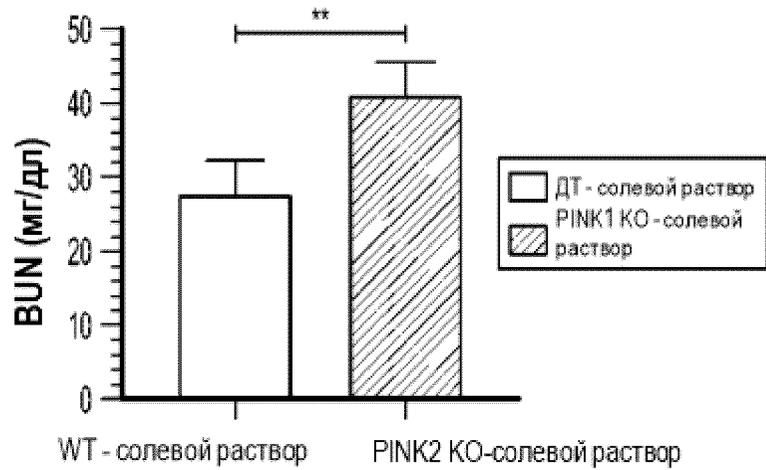
Соотношение мТДНК/нукДНК в почках



Р-значение	0,0005
Краткое описание значения Р	***

ФИГ. 31

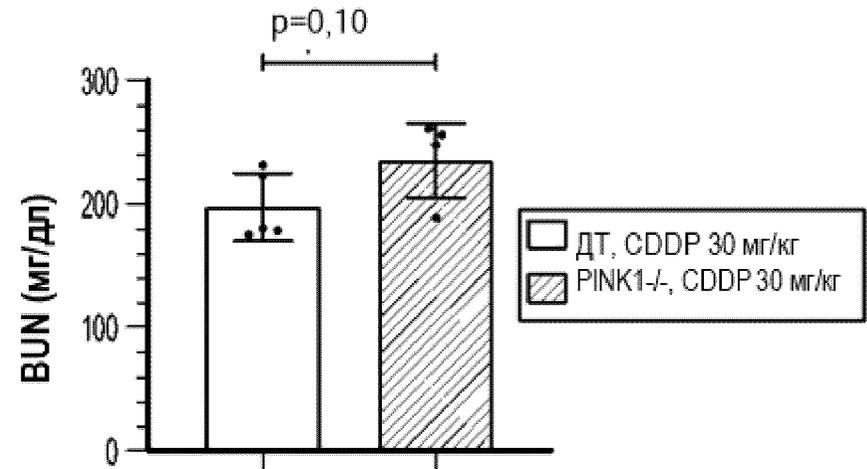
BUN: дикий тип по сравнению с PINK1 KO



Краткое описание значения P	
Непарный t-тест	0,0017
P-значение	**

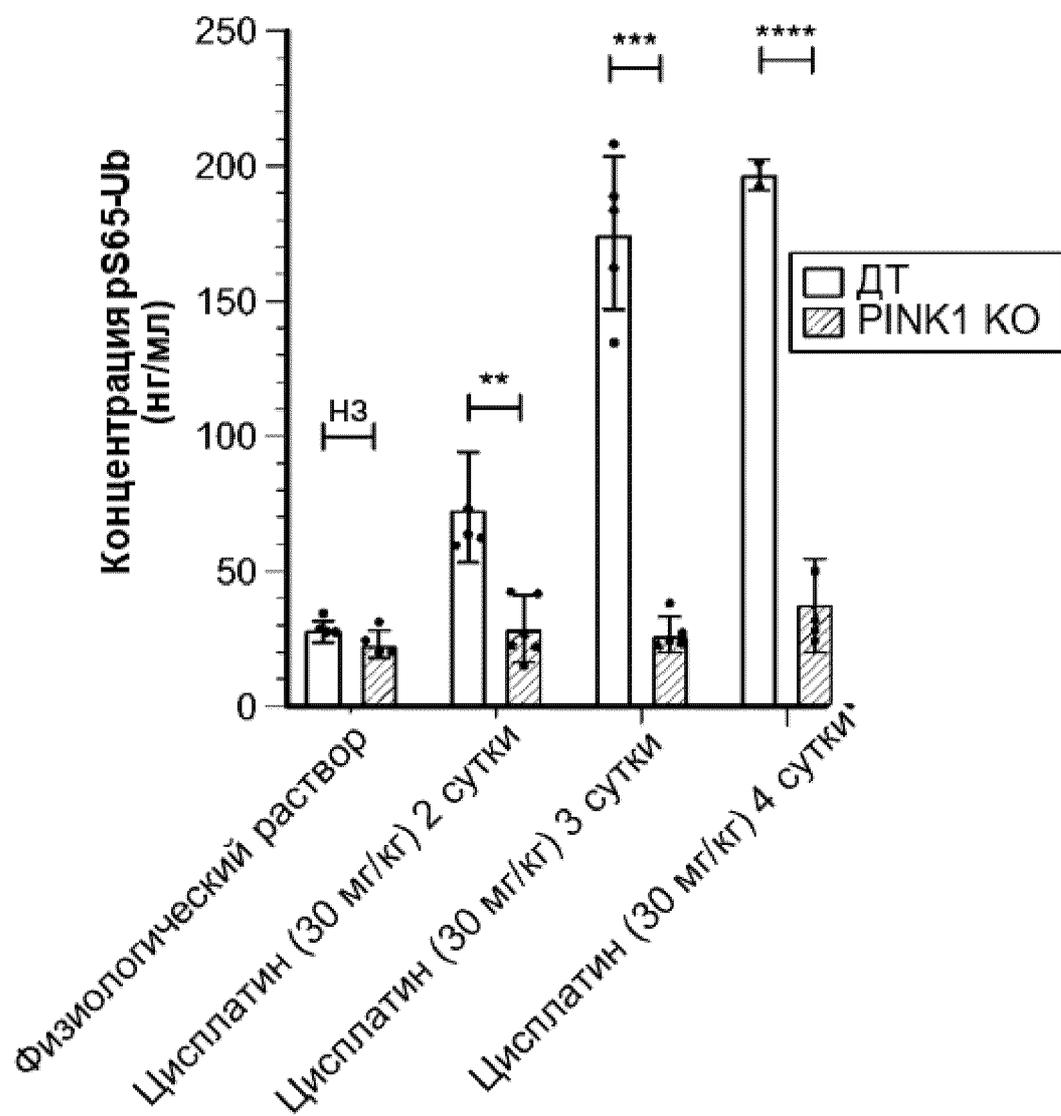
ФИГ. 32А

BUN: дикий тип по сравнению с PINK1 KO



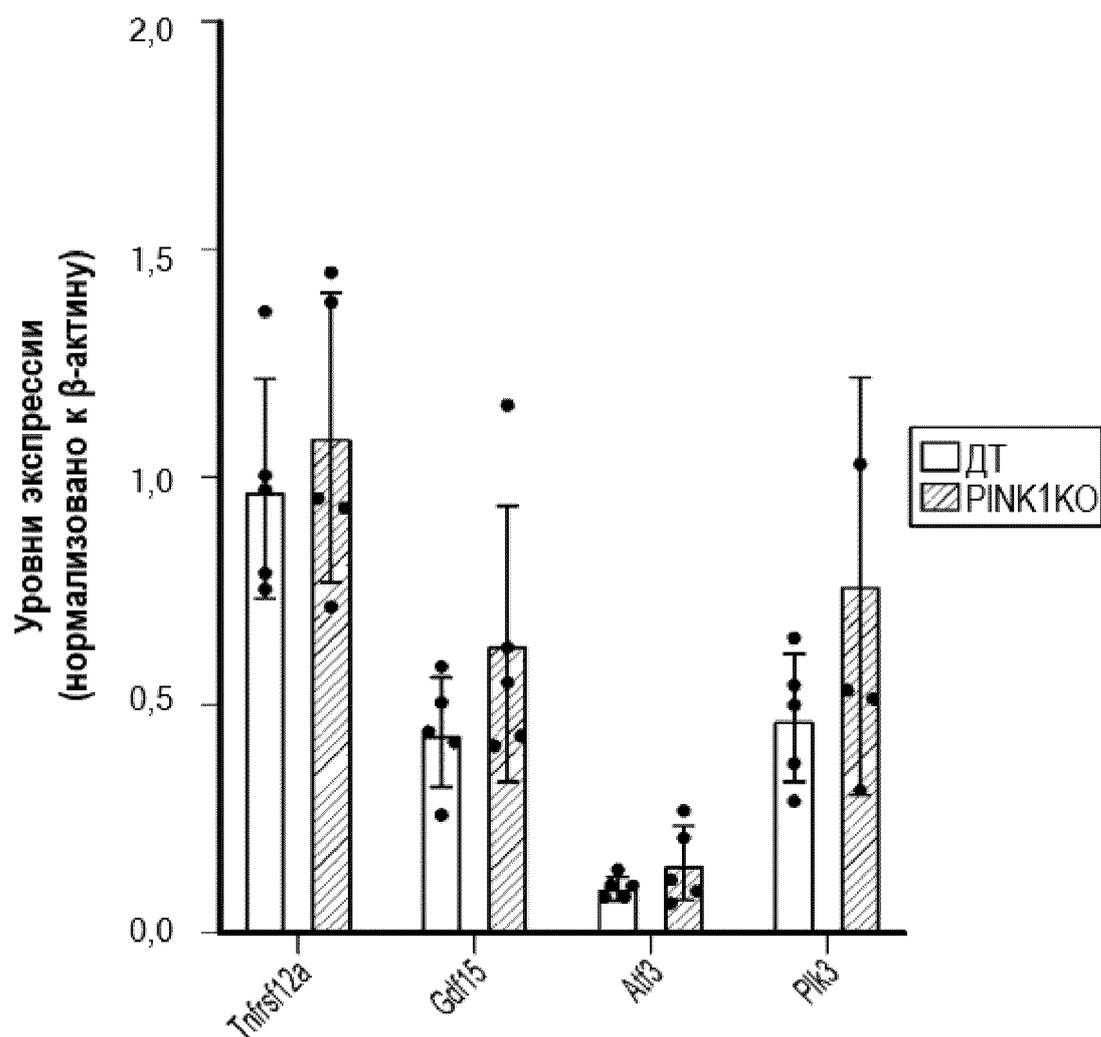
ФИГ. 32В

Вовлечение пути PINK1, устраненное у мыши PINK1 KO



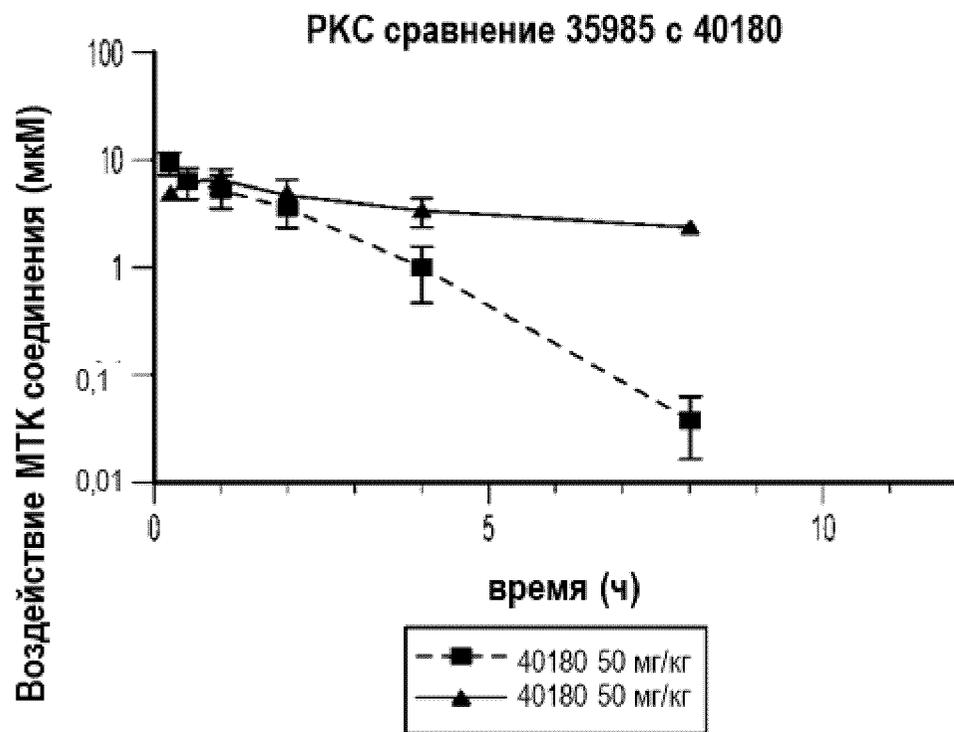
ФИГ. 33

PINK1 KO усугубляет экспрессию генов митоповреждений



Источник вариации	% общей вариации	Значения P	Краткое описание значения P	Значительно?
Взаимодействие	1,246	0,7336	нз	Нет
Гены	63,76	<0,0001	****	Да
Генотип	4,024	0,0498	*	Да

ФИГ. 34



дозовая группа (РО, мг/кг)	С _{max} (мкМ, среднее)	
	однократная доза 40180	однократная доза МТК458
10	0,35	0,49
25	1,15	
50	9,21	6,98
100	19,43	

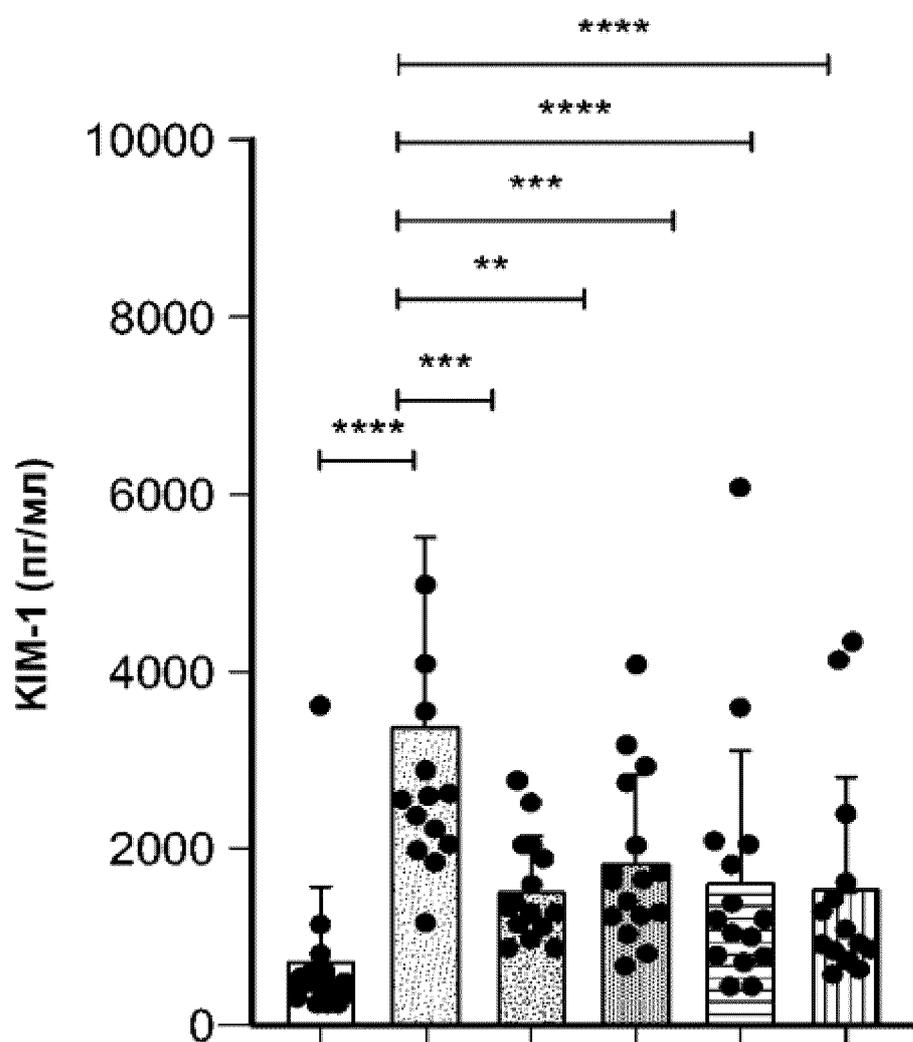
дозовая группа (РО, мг/кг)	AUC _{last} (ч*мкМ, среднее)	
	однократная доза 40180	однократная доза МТК458
10	0,51	1,79
25	1,91	
50	17,27	30,50
100	85,57	

08/80

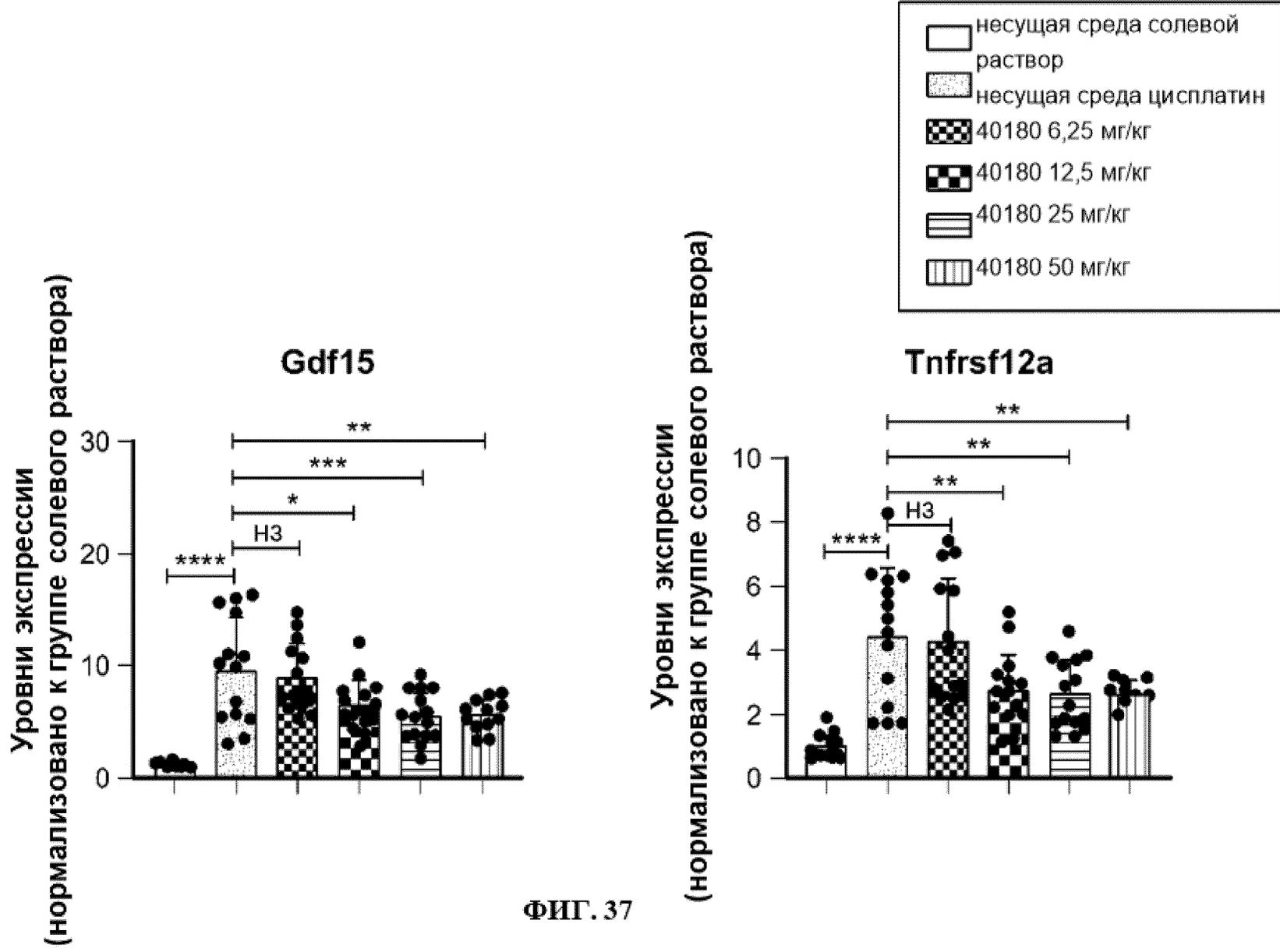
ФИГ. 35



КIM-1 через 72 ч после введения



ФИГ. 36



ФИГ. 37