

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092398 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.02.16

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
C07K 16/40 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.14

(54) ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ МОДУЛЯТОРАМИ ЛЕЙКОТРИЕН-А4-ГИДРОЛАЗЫ

(31) 62/671,882; 62/694,921

(32) 2018.05.15; 2018.07.06

(33) US

(86) PCT/US2019/032288

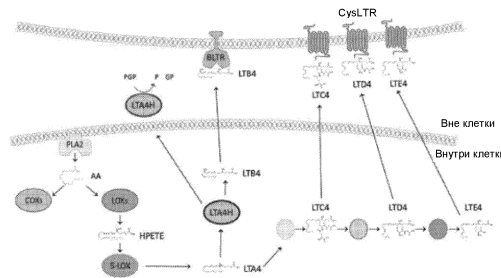
(87) WO 2019/222265 2019.11.21

(71) Заявитель:  
АЛКАХЕСТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Кемпбелл Меган Керриск, Сзирр Эва,  
Сзоук Балазс (US)

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

(57) Описаны способы и композиции для лечения и/или предотвращения возрастных состояний. Композиции, применяемые в способах, включают ингибиторы или антагонисты лейкотриен-А4-гидролазы ("LTA4H") и эффективны для лечения и/или предотвращения возрастных состояний, таких как нейрокогнитивные расстройства.



202092398 A1

202092398 A1

# ЛЕЧЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ МОДУЛЯТОРАМИ ЛЕЙКОТРИЕН-А<sub>4</sub>-ГИДРОЛАЗЫ

## I. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 В соответствии с § 119 (е) Раздела 35 Свода законов США настоящая заявка испрашивает приоритет по датам подачи на основании: предварительной заявки на патент США №62/671882, поданной 15 мая 2018 года, и предварительной заявки на патент США №62/694921, поданной 6 июля 2018 года; содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

## II. ВВЕДЕНИЕ

### 10 Область техники

Настоящее изобретение относится к предотвращению и лечению возрастного заболевания. Изобретение относится к применению модуляторов лейкотриен-А<sub>4</sub>-гидролазы («ЛТА<sub>4</sub>Н») для лечения и/или предотвращения состояний, связанных со старением, таких как когнитивные расстройства, двигательные расстройства и нейровоспаление.

### 15 Уровень техники

Последующие данные приведены исключительно в качестве общей информации и не рассматриваются как предшествующий уровень техники для настоящего изобретения.

20 Старение является важным фактором риска при многих заболеваниях человека, включая когнитивное расстройство, рак, артрит, потерю зрения, остеопороз, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт. Помимо того, что потеря синапсов является естественной и обычно происходит при старении, она также представляет собой раннее патологическое явление, распространенное при многих нейродегенеративных состояниях и превосходно коррелирует с нарушениями функций нейронов и когнитивной функции, связанными с указанными состояниями. Таким образом, старение остается одним из наиболее преобладающих факторов риска при нейродегенеративных заболеваниях, связанных со  
25 слабоумием, таких как болезнь Альцгеймера (БА) (Bishop N.A. *et al.*, *Neural mechanisms of ageing and cognitive decline*. Nature 464(7288), 529-535 (2010); Heeden T. *et al.*, *Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience*. Nat. Rev. Neurosci. 5(2), 87-96 (2004); Mattson, M.P., *et al.*, *Ageing and neuronal vulnerability*. Nat. Rev. Neurosci. 7(4), 278-294 (2006)).

Аналогично, ухудшение двигательных навыков коррелирует со старением. (Hoogendam YY, *et al.*, *Older Age Relates to Worsening of Fine Motor Skills: A Population-Based Study of Middle-Aged and Elderly Persons*, *Front. Aging Neurosci.* 6 (2014)). Кроме того, со старением связывают нейровоспаление как в здоровом мозге, так и в мозге больных субъектов, как в случае БА.

5 (Lynch MA, *Age-related neuroinflammatory changes negatively impact on neuronal function*. *Front. Aging Neurosci.* 1(6), 1-8 (2010)). Старение влияет на все ткани и функции организма, включая центральную нервную систему, и нейродегенерация и ухудшение функций, таких как познавательная способность или двигательные навыки, может оказывать тяжелое отрицательное воздействие на качество жизни. Лечение ухудшения когнитивной способности,

10 двигательных расстройств, нейровоспаления и нейродегенеративных нарушений имело лишь ограниченную эффективность в отношении предотвращения и обращения вспять нарушения. Таким образом, важно выявить новые способы лечения для поддержания в сохранности когнитивной и двигательной функции, обеспечивающие защиту, противодействующие или обращающие вспять эффекты старения.

15 Лейкотриен-А<sub>4</sub>-гидролаза («LTA<sub>4</sub>H» или «LTA<sub>4</sub>H») представляет собой растворимый мономерный фермент, который превращает липидный метаболит лейкотриен А<sub>4</sub> («LTA<sub>4</sub>» или «LTA<sub>4</sub>») в лейкотриен В<sub>4</sub> («LTB<sub>4</sub>» или «LTB<sub>4</sub>»). Фермент LTA<sub>4</sub>H, благодаря способности вырабатывать липидный метаболит LTB<sub>4</sub>, охарактеризован как провоспалительный. Кроме того, липидный метаболит LTB<sub>4</sub> связан с рекрутингом нейтрофилов. Таким образом, фермент

20 LTA<sub>4</sub>H задействован при таких заболеваниях, как атеросклероз, атеросклеротическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, кистозный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис, респираторный дистресс-синдром взрослых, воспалительная болезнь кишечника и астма. (Snelgrove RJ, *Leukotriene A4 Hydrolase: An Anti-Inflammatory Role for A Proinflammatory Enzyme*, *Thorax* 66:550-51 (2011); Shim YM, *et al.*, *Leukotriene A4 Hydrolase – An Evolving Therapeutic Target*, *Inflammatory Diseases – Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases* (Dr. Mahin Khatami (ред.)), 253-278, (2012)).

25

Недавно фермент LTA<sub>4</sub>H был охарактеризован как имеющий дополнительную каталитическую активность. LTA<sub>4</sub>H проявляет не только активность эпоксидгидролазы, превращая LTA<sub>4</sub> в LTB<sub>4</sub>, но и дополнительную активность аминопептидазы (или активность

30 «пептидазы»), расщепляя пептиды Pro-Gly-Pro (P-G-P) на Pro + Gly-Pro. Как полагают, указанная активность аминопептидазы отчасти определяет противовоспалительную роль LTA<sub>4</sub>H благодаря снижению накопления P-G-P. (Snelgrove, *et al.* *A critical role for LTA<sub>4</sub>H in*

*limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation*, Science 330(6000):90-4 (2010)). Это открытие может объяснять клиническую неэффективность ингибиторов LTA4H при воспалительных заболеваниях. Были описаны модуляторы фермента LTA4H, включая низкомолекулярные ингибиторы. Они включают небольшие молекулы, которые: связывают как карман эпоксидгидролазы, так и активный участок аминопептидазы, такие как SC-57461A; и селективно связывают связывающий карман эпоксидгидролазы LTA4H, такие как пиностильбена гидрат (Low CM et al., *The development of novel LTA4H modulators to selectively target LTB4 generation*. Sci. Rep. 7, 44449 (2017)).

Вторым классом лейкотриенов («LT») являются цистеинил-лейкотриены (Cys-LT), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub>, которые представляют собой лиганды рецепторов цистеинил-лейкотриенов 1 и 2 типа (CysLT<sub>1</sub>R, CysLT<sub>2</sub>R), GPR17 и прочих. (Ghosh, A., et al., *Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Emerging Therapeutic Targets in Central Nervous System Disorders*. CNS Neurosci Ther, 22(12): стр. 943-51 (2016)). LT, в целом, связывают с воспалением, были проведены исследования их роли при таких заболеваниях, как астма. (Y. Michael Shim, M.P., *Leukotriene A4 Hydrolase - An Evolving Therapeutic Target in Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*, M. Khatami, ред. InTech. стр. 253-78 (2012)). Позже было показано, что Cys-LT влияют на заболевания центральной нервной системы, включая травматическое повреждение мозга, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, эпилепсия, болезнь Гентингтона и депрессия. (Ghosh A, см. выше). Например, уровни LTD<sub>4</sub> и CysLT<sub>1</sub>R повышены в моделях БА у трансгенных мышей, и введение антагонистов CysLT<sub>1</sub>R, пранлукаста и монтелукаста, облегчало некоторые патологические симптомы у указанных мышей. (Tang, S.S., et al., *Protective effect of pranlukast on Abeta(1)(-)(4)(2)-induced cognitive deficits associated with downregulation of cysteinyl leukotriene receptor 1*. Int J Neuropsychopharmacol, 17(4): стр. 581-92 (2014); Tang, S.S., et al., *Leukotriene D4 induces cognitive impairment through enhancement of CysLT(1) R-mediated amyloid-beta generation in mice*. Neuropharmacology, 65: стр. 182-92 (2013); Wang, X.Y., et al., *Leukotriene D4 induces amyloid-beta generation via CysLT(1)R-mediated NF-kappaB pathways in primary neurons*. Neurochem Int, 62(3): стр. 340-47 (2013); и Herbst-Robinson, K.J., et al., *Inflammatory Eicosanoids Increase Amyloid Precursor Protein Expression via Activation of Multiple Neuronal Receptors*. Sci Rep, 5: стр. 18286 (2015)). Кроме того, введение монтелукаста старым мышам снижает воспаление мозга, повышает нейрогенез и улучшает познавательную способность. (Marschallinger, J., et al., *Structural and functional rejuvenation of the aged brain by*



*an approved anti-asthmatic drug*. Nat Commun, 6: стр. 8466 (2015)). Несмотря на то, что, как было показано, Cys-LT влияют на ЦНС, выработка ЛТВ4 под действием ЛТА4Н не задействована при осуществлении познавательной способности или заболеваниях ЦНС.

### III. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В настоящем изобретении принимается как факт то, что при старении у людей растет число определенных белков в плазме. В настоящем изобретении принимается как факт то, что указанные белки могут быть названы «профакторами старения», и что модуляция их активности или концентрации в кровотоке может обеспечивать защиту или даже обращать  
10 вспять определенные возрастные симптомы и/или заболевания. Настоящее изобретение также основано на работе, в которой было продемонстрировано, что фермент ЛТА4Н и его продукт ЛТВ4 присутствуют у субъектов старшего возраста в более высоких концентрациях по сравнению с более молодыми субъектами. В настоящем изобретении показано, что введение экзогенного фермента ЛТА4Н *in vivo* приводит к снижению когнитивной способности, выживания нервных клеток и пролиферации нервных стволовых клеток/клеток-  
15 предшественников у молодых животных. В настоящем изобретении продемонстрировано, помимо прочего, что модуляция фермента ЛТА4Н посредством фармакологического вмешательства *in vivo* приводит к улучшению познавательной способности и снижению маркеров воспаления у старых животных. В настоящем изобретении также принимается как факт то, что модуляция фермента ЛТА4Н посредством фармакологического вмешательства  
20 может вызывать снижение прогрессирования или обращение вспять определенных возрастных симптомов или заболеваний.

Настоящее изобретение основано на направленном воздействии на фермент ЛТА4Н для лечения и/или предотвращения возрастных нарушений, таких как состояния с нарушением когнитивной функции, старческое слабоумие, нарушение двигательной функции,  
25 нейровоспаление и нейродегенеративное заболевание. В настоящем изобретении, помимо прочего, принимается как факт потребность в новых способах терапии и новых механизмах действия для лечения и/или предотвращения когнитивного расстройства, старческого слабоумия, двигательного расстройства, нейровоспаления и нейродегенеративного заболевания. Предложенные композиции согласно изобретению решают проблему  
30 неэффективности и недостатков существующих способов терапии благодаря применению ингибиторов фермента ЛТА4Н для лечения и/или предотвращения когнитивного расстройства,

старческого слабоумия, двигательного расстройства, нейровоспаления и нейродегенеративного заболевания.

Один из вариантов реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано когнитивное расстройство, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает введение эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, и последующее отслеживание улучшения когнитивной функции у субъекта. Другой вариант реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано когнитивное расстройство, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, где один или более агентов, модулирующих LTA4H, вводят способом, обеспечивающим улучшение когнитивной функции, улучшение нейрогенеза или снижение нейровоспаления.

Один из вариантов реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано нейродегенеративное двигательное расстройство, такое как, в качестве примера, но не ограничения, болезнь Паркинсона, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает введение эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, и последующее отслеживание улучшения двигательной функции у субъекта. Другой вариант реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано нейродегенеративное двигательное расстройство, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, где один или более агентов, модулирующих LTA4H, вводят способом, обеспечивающим улучшение двигательной функции, нейрогенеза или снижение нейровоспаления.

Один из вариантов реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано нейровоспаление или нарушение, связанное с нейровоспалением, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает введение эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, и последующее отслеживание снижения нейровоспаления у субъекта. Другой вариант реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано нейровоспаление или нарушение, связанное с нейровоспалением, путем введения субъекту эффективного количества одного или более

агентов, модулирующих LTA4H, где один или более агентов, модулирующих LTA4H, вводят способом, обеспечивающим снижение нейровоспаления.

Другой вариант реализации изобретения включает применение ингибитора фермента LTA4H в качестве одного или более агентов, модулирующих LTA4H. В дополнительных вариантах реализации рассматривается применение одного или более агентов, модулирующих LTA4H, которые селективно ингибируют активность эпоксидгидролазы LTA4H, но не активность аминопептидазы LTA4H. В дополнительном варианте реализации рассматривается применение одного или более агентов, модулирующих LTA4H, которые ингибируют одновременно и активность эпоксидгидролазы LTA4H, и активность аминопептидазы LTA4H. В дополнительном варианте реализации изобретения рассматривается(-ются) агент(-ы), модулирующий(-ие) LTA4H, обладающий(-ие) способностью селективно связывать один или более участков фермента LTA4H, такие как, в качестве примера, но не ограничения, активный участок эпоксидгидролазы и/или активный участок аминопептидазы.

Один из вариантов реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано когнитивное расстройство, нарушение двигательной функции или нейровоспаление, или снижение нейрогенеза, путем введения субъекту эффективного количества одного или более агентов, модулирующих LTA4H, где субъект соблюдает режим физической нагрузки после введения. Другой вариант реализации изобретения включает соблюдение режима физической нагрузки, назначенного субъекту. Другой вариант реализации изобретения включает субъекта, выполняющего физические упражнения с более высокой интенсивностью и/или повышенной частотой, по сравнению с субъектом, выполняющим физические упражнения, перед введением. Другой вариант реализации изобретения включает субъекта, выполняющего физические упражнения со схожей интенсивностью и/или частотой, что и субъект, выполняющий физические упражнения, перед введением.

#### 25 IV. ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Содержание всех публикаций и заявок на патент, указанных в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылок в той же степени, как и в случае, если бы было конкретно и отдельно указано, что содержание каждой отдельной публикации или заявки на патент включено посредством ссылки.

## V. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **фигуре 1А** изображена концентрация LTA4H в плазме молодого (18 лет) и пожилого (65 лет) человека.

На **фигуре 1В** изображена концентрация LTB4 в плазме молодого (18 лет) и пожилого  
5 (65 лет) человека.

На **фигуре 2А** изображена концентрация LTB4 в плазме молодой (3 месяца, 3М) и старой (22,5 месяца, 22,5М) мыши.

На **фигуре 2В** изображена концентрация LTB4 в плазме молодой (3 месяца, 3М) и старой (22,5 месяца, 22,5М) мыши либо без стимуляции, либо после стимуляции  
10 кальцимицином для повышения выработки LTB4.

На **фигуре 3** изображена парадигма 1 лечения путем введения рекомбинантного белка LTA4H или фосфатного буферного раствора (ФБР) мышам (C57BL/6) дикого типа возрастом 8 недель (молодым мышам).

На **фигуре 4А** приведено общее расстояние, пройденное в тесте открытого поля,  
15 молодыми мышами, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 4В** приведена средняя скорость в тесте открытого поля у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 4С** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре в тесте открытого поля у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 5А** изображено время замирания в процентах в рамках 30-секундного воздействия в задании с контекстуальным условно-рефлекторным замиранием у молодых  
25 мышей, которым вводили рекомбинантный белок человека LTA4H или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 5В** изображено время замирания в процентах на протяжении всего задания с контекстуальным условно-рефлекторным замиранием у молодых мышей, которым вводили

рекомбинантный белок человека LTA4H или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 5С** изображено время замирания до и после воздействия звуковым стимулом в задании с условно-рефлекторным замиранием в ответ на стимул у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок человека LTA4H или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 6** приведено число меченных EdU клеток в слое гранулярных клеток гиппокампа у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 7** изображены клеточные ядра, меченные DAPI (синие) и делящиеся клетки, меченные Ki67 (зеленые), в зубчатой извилине у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 8** приведено число меченных Ki67 делящихся клеток на «острие» зубчатой извилины у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 9** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК везикулярного глутаматного рецептора (vglut1), синапсина 1 (syn1), синаптофизина (syn), белка раннего ростового ответа 1 (egr1), даблкортина (dcx), тубулина бета III (tuj1), глиального кислого фибриллярного белка (gfap), SRY-Box 2 (sox2) и фактора транскрипции олигодендроцитов 2 у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 10** изображена парадигма 2 лечения путем введения рекомбинантного белка LTA4H в течение 1 недели в начале исследования (импульсное введение) или непрерывно в течение 6 недель или фосфатного буферного раствора (ФБР) мышам (C57BL/6) дикого типа возрастом 8 недель (молодым мышам).

На **фигуре 11А** приведено общее расстояние, пройденное в тесте открытого поля, молодыми мышами, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 11В** приведена средняя скорость в тесте открытого поля у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

5 На **фигуре 11С** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре в тесте открытого поля у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 12А** приведено число заходов в знакомое ответвление во время тренировки в испытании в Y-образном лабиринте для молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР).

10 На **фигуре 12В** приведено относительное число заходов в новое и знакомое ответвления во время испытания в Y-образном лабиринте для молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР).

15 На **фигуре 13** приведено число меченных одновременно BrdU и DCX клеток в слое гранулярных клеток гиппокампа у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

На **фигуре 14** приведено среднее число меченной Iba1 микроглии в гиппокампе у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

20 На **фигуре 15** изображена парадигма 3 лечения путем введения рекомбинантного белка LTA4H или фосфатного буферного раствора (ФБР) мышам (C57BL/6) дикого типа возрастом 8 недель (молодым мышам).

На **фигуре 16** приведено среднее число маркеров CD68 в гиппокампе у молодых мышей, которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля.

25 На **фигуре 17А** схематически изображен биохимический сигнальный путь LTA4H.

На **фигуре 17В** изображена легенда для схемы, приведенной на фигуре 17А.

На **фигуре 18А** приведено общее расстояние, пройденное в тесте открытого поля, старыми мышами, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы

и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 18B** приведена средняя скорость в тесте открытого поля для старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 18C** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре в тесте открытого поля для старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 19A** приведено латентное время поиска платформы в радиальном водном лабиринте у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 19B** приведено число ошибок во время поиска платформы в радиальном водном лабиринте у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 19C** приведено латентное время поиска платформы в радиальном водном лабиринте во время двух заключительных тренировочных попыток у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пинонстильбена гидрат.

На **фигуре 19D** приведено латентное время поиска платформы в радиальном водном лабиринте во время двух заключительных зачетных исследуемых попыток у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H

SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 19E** приведено число ошибок во время поиска платформы в радиальном водном лабиринте во время двух заключительных тренировочных попыток у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 19F** приведено число ошибок во время поиска платформы в радиальном водном лабиринте во время двух заключительных зачетных исследуемых попыток у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 20A** приведено относительное число заходов в новое и знакомое ответвления Y-образного лабиринта во время исследования у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 20B** приведено общее расстояние, пройденное в Y-образном лабиринте во время исследования старыми мышами, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 21A** приведена средняя интегральная оптическая плотность аквапорина-4 (AQP4) в гиппокампе старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 21B** приведена средняя интенсивность флуоресценции аквапорина-4 (AQP4) в периваскулярном пространстве в гиппокампе старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор



рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 21С** приведена средняя интенсивность флуоресценции аквапорина-4 (AQP4), непосредственно окружающего кровеносные сосуды (сосудистого), в гиппокампе старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 22** приведены общие концентрации LTB4 в плазме, измеренные путем ELISA, у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигурах 23А-Е** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК связывающей ионизированный кальций адаптерной молекулы 1 (Iba-1), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 1-бета (IL-1 $\beta$ ), эотаксина, ядерного фактора удлинителя легкой каппа-цепи активированных В-клеток (NF- $\kappa$ B) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 24А** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК нейронных генов *tuj1*, *syn1*, *dlg4* и *bndf* у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

На **фигуре 24В** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК генов микроглии, молекулы кластера дифференцировки 11b (CD11b), интерлейкина 18 (IL-18), кластера дифференцировки (CD68), интерлейкина 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), интерлейкина 4 (IL-4), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF $\beta$ ) у старых мышей, которым вводили в течение

одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

5 На **фигуре 24C** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК астроцитарных генов, аквапорина 4 (aqp4), глиального кислого фибриллярного белка (gfap), шестого трансмембранного эпителиального антигена предстательной железы 4 (steap4), сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (s1pr3), тканевого ингибитора металлопротеиназ (timp1), антигена гистосовместимости H2 класса I (h2d1), гуанилат-связывающего белка 2 (gpb2), N-ацетиллактозаминид альфа-1-3-  
10 галактозилтрансферазы (ggta1), белка H2T23 (h2t23) и кардиотрофин-подобного цитокинового фактора 1 (clcf1) у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

15 На **фигуре 24D** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК немедленно-ранних генов, cfos, egr1 и creb1 у старых мышей, которым вводили в течение одного месяца носитель, ингибитор гидролазы и пептидазы LTA4H SC 57461A, ингибитор рецептора LTB4 CP 105,696, ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст и ингибитор гидролазы LTA4H пиностильбена гидрат.

## 20 VI. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### A. Введение

Настоящее изобретение относится к выявлению и обнаружению способов и композиций для лечения и/или предотвращения когнитивного и двигательного расстройства, включая старческое слабоумие, снижения двигательных навыков, нейровоспаления и  
25 нейродегенеративного заболевания. В настоящем документе описаны способы и композиции для лечения субъектов, страдающих от указанных нарушений, которые представляют собой аспекты настоящего изобретения. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, подходят для: предотвращения или лечения когнитивного или двигательного расстройства, старческого слабоумия или двигательного расстройства, нейровоспаления и  
30 нейродегенеративного заболевания; ослабления симптомов когнитивного или двигательного

расстройства, старческого слабоумия или двигательного расстройства, нейровоспаления и нейродегенеративного заболевания; замедления прогрессирования возрастного когнитивного или двигательного расстройства, старческого слабоумия или двигательного расстройства, нейровоспаления и нейродегенеративного заболевания; и/или обращения вспять прогрессирования возрастного когнитивного или двигательного расстройства, старческого слабоумия или двигательного расстройства, нейровоспаления и нейродегенеративного заболевания. Реализация изобретения включает применение агента(-ов), модулирующего(-их) LTA4H, в рамках способа лечения. Один из вариантов реализации изобретения включает агент(-ы), модулирующий(-ие) LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает применение агента, модулирующего LTA4H, который селективно ингибирует активность эпоксидгидролазы фермента LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает применение агента, модулирующего LTA4H, который ингибирует одновременно активность эпоксидгидролазы и активность аминопептидазы фермента LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает один или более агентов, модулирующих LTA4H, которые связывают активный(-ые) участок(-ки) эпоксидгидролазы и/или аминопептидазы.

Прежде чем перейти к подробному описанию настоящего изобретения, следует понять, что настоящее изобретение не ограничено конкретным описанным способом или композицией, в которые, безусловно могут быть внесены изменения. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не является ограничивающей, так как объем настоящего изобретения ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

Публикации, обсуждаемые в настоящем документе, приведены исключительно в таком виде, в каком они были описаны на момент подачи настоящей заявки. Никакую информацию, приведенную в настоящем документе, не следует рассматривать как признание того, что настоящее изобретение не может быть датировано ранее указанной публикации посредством ссылки на предшествующее изобретение. Кроме того, приведенные даты публикации могут отличаться от фактической даты публикации, для чего может потребоваться независимое подтверждение.

Следует понимать, что если приведен диапазон значений, то также конкретным образом описывается и каждое промежуточное значение с точностью до одной десятой от значения нижнего предела, если по контексту явным образом не требуется иное, между верхним и

нижним пределами указанного диапазона. Каждый более мелкий диапазон между любым указанным значением или промежуточным значением в указанном диапазоне и любым другим указанным или промежуточным значением в указанном диапазоне включен в изобретение. Верхний и нижний пределы указанных более мелких диапазонов могут быть включены в диапазон или исключены из него, и каждый диапазон, где любой один, ни одного или оба предела включены в более мелкие диапазоны, также включен в изобретение за исключением каких-либо пределов, конкретным образом исключенных из указанного диапазона. Если указанный диапазон включает один или оба предела, то диапазоны, в которых исключены любой один или оба из указанных включенных пределов, также включены в изобретение.

10 Следует отметить, что формула изобретения может быть составлена с возможностью исключения какого-либо необязательного элемента. Таким образом, предполагается, что указанное утверждение предваряет и лежит в основе использования таких исключаящих терминов как «исключительно», «только» и т.д. при перечислении заявленных элементов или использования «отрицательного» ограничения.

15 Специалистам в данной области техники после изучения настоящего описания должно быть понятно, что каждый из отдельных вариантов реализации, описанных и проиллюстрированных в настоящем документе, имеет дискретные компоненты и отличительные признаки, которые могут легко отделены от отличительных признаков каких-либо других нескольких вариантов реализации или объединены с ними, не выходя за рамки объема и сущности настоящего изобретения. Любой описываемый способ можно проводить, выполняя действия в описываемом порядке, или в любом другом порядке, который допускается с точки зрения логики.

Несмотря на то, что устройство и способ описаны или будут описаны для грамматической плавности при помощи функциональных объяснений, следует четко понимать, что пункты формулы изобретения, если только они не составлены явным образом в соответствии с §112 Раздела 35 Свода законов США, не следует рассматривать как в обязательном порядке ограниченные каким-либо образом ограничениями, сформулированными в виде «средств» или «стадий», но должны соответствовать полному объему значений и эквивалентов определения, приведенного в формуле изобретения, в соответствии с судебной доктриной эквивалентов, и в том случае, если пункты формулы изобретения составлены явным образом в соответствии с §112 Раздела 35 Свода законов США,

то они должны соответствовать эквивалентам, в полной мере закрепленным законодательно в соответствии с §112 Раздела 35 Свода законов США.

## В. Определения

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится изобретение. Несмотря на то, что при реализации или испытании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, схожие или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, далее будут описаны некоторые возможные и предпочтительные способы и материалы. Содержание всех публикаций, упомянутых в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылок для раскрытия и описания способов и/или материалов, в отношении которых и цитируются указанные публикации. Следует понимать, что настоящее описание имеет предпочтение перед описанием какой-либо включенной публикации в случае наличия противоречий.

Следует отметить, что в настоящем документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа (соответствующие англ. «a», «an» и «the») включают ссылки на множество объектов, если по контексту явным образом не следует иное. Таким образом, например, описание «клетки» включает совокупность указанных клеток, а описание «пептида» включает описание одного или более пептидов и их эквивалентов, например, полипептидов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

При описании способов согласно настоящему изобретению термины «хозяин», «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к любому млекопитающему, нуждающемуся в лечении согласно описанным способам. Указанные млекопитающие включают, например, человека, овечьих, крупный рогатый скот, лошадиных, свинообразных, псовых, кошачьих, приматов, отличных от человека, мышей и крыс. В определенных вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее, отличное от человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой сельскохозяйственное животное. В других вариантах реализации субъект представляет собой комнатное животное. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В определенных случаях субъект представляет собой человека. Другие субъекты могут включать домашних животных (например, собак и кошек), скот (например, коров, свиней, коз, лошадей и т.д.), грызунов (например, мышей, морских свинок и крыс,

например, в случае моделирования заболевания у животных), а также приматов, отличных от человека (например, шимпанзе и мартышек). Таким образом, субъекты согласно изобретению включают, но не ограничиваются указанными, млекопитающих, например, человека и других приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; и т.д., где в определенных вариантах реализации субъект представляет собой человека. Подразумевается, что термин «субъект» также включает персону или организм любого возраста, массы тела или с любой другой физической характеристикой, где субъекты могут представлять собой взрослого, ребенка, младенца или новорожденного.

Под «молодым» или «молодым индивидуумом» понимают индивидуума, хронологический возраст которого составляет 40 лет или меньше, например, 35 лет или меньше, включая 30 лет или меньше, например, 25 лет или меньше или 22 года или меньше. Таким образом, «молодой» и «молодой индивидуум» могут относиться к субъекту, возраст которого составляет от 0 до 40 лет, например, 0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 лет. В других случаях «молодой» и «молодой индивидуум» могут относиться к биологическому (в противоположность хронологическому) возрасту, например, к индивидууму, у которого уровень воспалительных цитокинов в плазме не достигает значений, полученных у сравнительно более старых индивидуумов. И наоборот, «молодой» и «молодой индивидуум» могут относиться к биологическому (в противоположность хронологическому) возрасту, например, к индивидууму, у которого уровень противовоспалительных цитокинов в плазме превышает уровень у сравнительно более старых индивидуумов. В качестве примера, но не ограничения, воспалительный цитокин представляет собой зотаксин, и его уровень у молодого субъекта или молодого индивидуума отличается по меньшей мере в 1,5 раза от уровня у более старых индивидуумов. Аналогично, кратность разницы уровня других воспалительных цитокинов у старых и молодых индивидуумов можно использовать для описания биологического возраста. (См. заявку на патент США №13/575,437, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). Как правило, индивидуум является здоровым, например, у индивидуума отсутствуют гематологические злокачественные образования или аутоиммунные заболевания на момент отбора пробы.

Под «индивидуумом, страдающим от возрастного нарушения или имеющим риск его появления» понимают индивидуума, возраст которого составляет более чем примерно 50% от ожидаемой продолжительности жизни, например, более 60%, например, более 70%, более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или даже 99% от ожидаемой продолжительности жизни. Возраст

индивидуума зависит от рассматриваемого вида. Таким образом, указанные процентные значения основаны для предполагаемой продолжительности жизни для рассматриваемого вида. Например, в случае человека указанный индивидуум представляет собой индивидуума возрастом 50 лет или старше, например, 60 лет или старше, 70 лет или старше, 80 лет или старше, 90 лет или старше и, как правило, не старше 100 лет, например, 90 лет, т.е. возрастом от примерно 50 до 100, например, 50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100 лет или старше, или любого возраста в диапазоне 50 – 100, страдающего от возрастного состояния, такого как дополнительно описано ниже, например, от когнитивного или двигательного расстройства, связанного с естественным процессом старения; индивидуума возрастом примерно 50 лет или старше, например, 60 лет или старше, 70 лет или старше, 80 лет или старше, 90 лет или старше и, как правило, не старше 100 лет, т.е. возрастом от примерно 50 до 100, например, 50 . . . 55 . . . 60 . . . 65 . . . 70 . . . 75 . . . 80 . . . 85 . . . 90 . . . 95 . . . 100 лет, у которого еще не начали проявляться симптомы возрастного состояния, например, когнитивного или двигательного расстройства; индивидуума любого возраста, страдающего от когнитивного или двигательного расстройства, вызванного возрастным заболеванием, таким как дополнительно описано ниже, и индивидуума любого возраста, у которого диагностировано возрастное заболевание, которое, как правило, сопровождается когнитивным или двигательным расстройством, где у индивидуума еще не начали проявляться симптомы когнитивного или двигательного расстройства. Соответствующие возрасты для субъектов отличных от человека известны, и в настоящем документе подразумевается возможность их использования.

В настоящем документе «лечение» относится к любому из (i) предотвращения заболевания или нарушения, или (ii) снижения или устранения симптомов заболевания или нарушения. Лечение может быть реализовано в профилактических (до появления заболевания) или терапевтических целях (после появления заболевания). Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания и/или нежелательного эффекта, который может быть связан с заболеванием. Таким образом, термин «лечение» в настоящем документе охватывает любое лечение возрастного заболевания или нарушения у млекопитающего и включает: (a) предотвращение появления заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще не диагностировано; (b) подавление заболевания, т.е.

блокирование его развития; или (с) облегчение заболевания, т.е. обращение заболевания вспять. Лечение может приводить к разнообразным физическим проявлениям, например, к модуляции экспрессии генов, омолаживанию тканей или органов и т.д. Терапевтический агент можно вводить до, во время или после появления заболевания. Лечение протекающего

5 заболевания, которое стабилизирует или снижает нежелательные клинические симптомы у пациента, представляет особый интерес. Указанное лечение можно проводить до полной утраты функции пораженных тканей. Терапию можно проводить субъекту во время стадии заболевания с проявлением симптомов, а в некоторых случаях после стадии заболевания с проявлением симптомов. В другом варианте реализации изобретения «лечение» относится к

10 снижению уровня нейтрофилов в локальной ткани или крови до уровня, приближенного к гомеостатическому, т.е. к уровню, наблюдаемому у здорового индивидуума того же или схожего возраста.

В некоторых вариантах реализации возрастное состояние, подвергающееся лечению, представляет собой возрастное нарушение познавательной способности у индивидуума. Под

15 познавательной способностью или «познанием» понимают умственные процессы, которые включают внимание и концентрацию, научение сложным заданиям и концепциям, память (получение, сохранение и извлечение новой информации в рамках кратко- и/или долговременной памяти), обработку информации (работу с информацией, получаемой при помощи пяти чувств), функцию пространственного зрения (зрительное восприятие, глубинное

20 восприятие, использование психических образов, копирование рисунков, создание объектов или форм), речеобразование и понимание языка, беглость речи (подбор слов), решение проблем, принятие решений и исполнительные функции (планирование и расстановка приоритетов). Под «снижением когнитивной функции» понимают постепенное снижение одной или более из указанных способностей, например, ухудшение памяти, речи, мышления,

25 суждений и т.д. Под «нарушением познавательной способности» и «когнитивным расстройством» понимают снижение познавательной способности по сравнению со здоровым индивидуумом, например, со здоровым индивидуумом такого же возраста, или по сравнению со способностью того же индивидуума в более ранний момент времени, например, раньше на 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет или 10 лет или более. Под

30 «возрастным когнитивным расстройством» понимают нарушение познавательной способности, которое, как правило, связано со старением, включая, например, когнитивное расстройство, связанное с естественным процессом старения, например, легкое когнитивное



расстройство (M.C.I.); и когнитивное расстройство, связанное с возрастным нарушением, то есть с нарушением, которое чаще встречается при старении, например, с нейродегенеративным состоянием, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, глаукома, 5 миотоническая дистрофия, сосудистая деменция и т.д.

В некоторых вариантах реализации возрастное состояние, подвергающееся лечению, представляет собой возрастное нарушение двигательной способности у индивидуума. Под двигательной способностью понимают двигательные процессы, которые включают способность осуществлять сложные действия, в которых задействованы мышцы и нервы, 10 которые обеспечивают передвижение, такие как мелкая моторика, которая позволяет осуществлять небольшие или точные перемещения (например, при письме, завязывании шнурков), и крупная моторика для крупных движений (например, при ходьбе, беге, ударах). Под «снижением двигательной функции» понимают постепенное снижение одной или более из указанных способностей, например, ухудшение мелкой моторики или крупной моторики и 15 т.д. Под «нарушением двигательной способности» и «двигательным расстройством» понимают снижение двигательной способности/моторики по сравнению со здоровым индивидуумом, например, со здоровым индивидуумом такого же возраста, или по сравнению со способностью того же индивидуума в более ранний момент времени, например, раньше на 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет или 10 лет или более. Под 20 «возрастным двигательным расстройством» понимают нарушение или снижение двигательной способности, которое, как правило, связано со старением, включая, например, двигательное расстройство, связанное с естественным процессом старения, и расстройство или снижение двигательной функции, связанное с возрастным нарушением, то есть с нарушением, которое чаще встречается при старении, например, с нейродегенеративным состоянием, таким как 25 болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и т.д.

В некоторых вариантах реализации возрастное состояние, подвергающееся лечению, представляет собой возрастное повышение нейровоспаления у индивидуума. Под «нейровоспалением» понимают биохимические и клеточные ответы нервной системы на повреждение, инфекцию или нейродегенеративные заболевания. Указанные ответы 30 направлены на снижение провоцирующих факторов посредством использования иммунитета центральной нервной системы для защиты от потенциального вредного воздействия. Нейродегенерация происходит в центральной нервной системе и проявляется в виде

характерной утраты структуры и функции нейронов. Нейровоспалительные заболевания или состояния или заболевания, связанные с нейровоспалением, включают в качестве примера, но не ограничения, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и т.д.

## 5 С. Лечение

Аспекты, касающиеся способов согласно изобретению, описанных в настоящем документе, включают лечение субъекта агентом, модулирующим LTA4H, например, таким как описано выше. Один из вариантов реализации включает лечение субъекта-человека агентом, модулирующим LTA4H. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что 10 способы лечения субъектов агентами, модулирующими LTA4H, известны в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, один из вариантов реализации способов согласно изобретению, описанных в настоящем документе, включает введение агента, модулирующего LTA4H, субъекту для лечения и/или предотвращения когнитивного расстройства и/или старческого слабоумия. Агент, модулирующий LTA4H, можно вводить 15 одним или более способами, такими как и.п., в.в., п.о. и т.д. Кроме того, агент, модулирующий LTA4H, можно вводить один раз в день или чаще, например, раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день и т.д., и указанные дозы можно вводить долгосрочно (например, более чем один месяц, более чем два месяца, более чем 3 и до пяти месяцев, более чем шесть месяцев, более чем один год и т.д.) или в рамках неотложной помощи в течение более 20 короткого периода времени (например, менее чем один месяц).

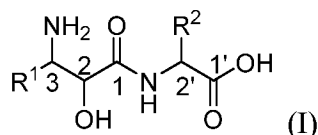
Аспекты, касающиеся способов, описанных в настоящем документе, включают применение агентов, модулирующих LTA4H. Любой эффективный агент, модулирующий LTA4H, можно применять в описанных способах. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой небольшую молекулу. Природные или синтетические 25 низкомолекулярные соединения, представляющие интерес, включают разнообразные классы химических соединений, такие как органические молекулы, например, низкомолекулярные органические соединения, имеющие молекулярную массу более чем 50 и менее чем примерно 2500 дальтон. Соединения могут включать функциональные группы для структурного взаимодействия с белками, в частности, посредством образования водородных связей, и, как 30 правило, включают по меньшей мере амино-, карбонильную, гидроксильную или карбоксильную группу, предпочтительно по меньшей мере две функциональных химических

группы. Потенциальные агенты могут включать циклические углеродсодержащие или гетероциклические структуры и/или ароматические или полиароматические структуры, замещенный одной или более из указанных выше функциональных групп. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, может представлять собой небольшую органическую молекулу, которая селективно связывает фермент LTA4H и снижает (т.е. воздействует в качестве антагониста на) одну или более из его активностей, например, его активность эпоксидгидролазы и/или его активность аминопептидазы. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, может представлять собой небольшую органическую молекулу, которая селективно связывает фермент LTA4H и усиливает (т.е. воздействует в качестве агониста на) одну или более из его активностей, например, его активность эпоксидгидролазы и/или его активность аминопептидазы. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой селективный или конкурентный ингибитор LTA4H. Агент, модулирующий LTA4H, также может представлять собой фармацевтически приемлемую соль ингибитора LTA4H.

В определенных вариантах реализации низкомолекулярный агент, модулирующий LTA4H, представляет собой пептид или соединение-пептидомиметик. В определенных вариантах реализации пептид или соединение-пептидомиметик содержит одно или более из лейцина, пролина, валина, норвалина, изолейцина, норлейцина, метионина и аргинина. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой производное-пептидомиметик, содержащее группу гидроксамовой кислоты. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой гетероциклическое соединение. Неограничивающие примеры гетероциклических соединений включают производное пиперидина, производное пиперазина, производное оксазола, производное тиазола, производное имидазола, производное пиридина, производное пиримидина, производное бензоксазола, производное бензотиазола, производное бензимидазола, производное тиазолопиридина, производное тиазолопиразина, производное диазабицикло[2.2.1]гептана, производное бензодиоксана и производное арилпиразола. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой арильное соединение. В некоторых случаях арильное соединение представляет собой производное стильбеноида (например, производное ресвератрола). В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой гетероциклическое производное, замещенное

арилом или биарилом. Следует понимать, что любой эффективный низкомолекулярный агент, модулирующий LTA4H, можно применять в предложенных способах.

В определенных вариантах реализации соединения, модулирующее LTA4H, представляет собой производное пептида. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (I):



где:

R<sup>1</sup> выбран из алкила, замещенного алкила, циклоалкилалкила, фенила, замещенного фенила, бензила, замещенного бензила; и

R<sup>2</sup> выбран из водорода, алкила, замещенного алкила, гидроксилалкила, меркаптоалкила, карбоксиамидоалкила, алкоксиалкила, алкилмеркаптоалкила, карбоксилалкила, арила, замещенного арила, аралкила, замещенного аралкила, амидиналкила, замещенного амидиналкила,

или представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного соединения.

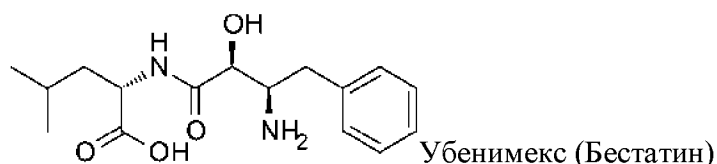
В некоторых вариантах реализации R<sup>1</sup> представляет собой бензильную группу или замещенную бензильную группу, и R<sup>2</sup> представляет собой изобутильную группу. В определенных вариантах реализации R<sup>1</sup> представляет собой бензильную группу или замещенную бензильную группу, и R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>. В определенных случаях соединение формулы (I) представляет собой рацемат. В определенных случаях соединение формулы (I) представляет собой один из энантиомеров. В определенных случаях соединение имеет конфигурацию (2S,3R,2'R), (2S,3S,2'S) или (2S,3S,2'R).

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбрано из (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(R)-лейцина, (2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(R)-лейцина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-п-нитрофенилбутаноил-(S)-лейцина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(R)-валина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(S)-норвалина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(S)-метионина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(S)-изолейцина, (2S,3R)-3-амино-2-

гидрокси-4-фенилбутаноил-(R)-норлейцина, (2RS,3RS)-3-амино-2-гидрокси-4-п-хлорфенилбутаноил-(S)-лейцина, (2RS,3RS)-3-амино-2-гидрокси-4-о-хлорфенилбутаноил-(S)-лейцина, (2RS,3RS)-3-амино-2-гидрокси-4-п-метилфенилбутаноил-(S)-лейцина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-п-аминофенилбутаноил-(S)-лейцина, (2RS,3RS)-3-амино-2-гидрокси-4-гидроксифенилбутаноил-(S)-лейцина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-п-гидроксифенилбутаноил-(S)-лейцина.

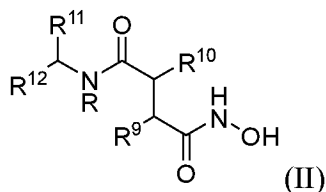
В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) выбрано из (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутаноил-(S)-аргинина, (2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-п-гидроксифенилбутаноил-(S)-аргинина, (2RS,3RS)-3-амино-2-гидрокси-4-п-метилфенилбутаноил-(S)-аргинина.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) представляет собой соединение, называемое убенимекс (бестатин), которое имеет следующую структуру:



Аналоги и производные убенимекса, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в патентах США №4185156; 4189604; 4370318; и 4474764, и патентах Великобритании №1510477, 1510323, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В определенных вариантах реализации соединения, модулирующее LTA4H, представляет собой производное-пептидомиметик. В определенных случаях производное-пептидомиметик содержит группу гидроксамовой кислоты. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (II):



где:

R<sup>9</sup> выбран из водорода, гидрокси, амино, метила и трифторметила;

$R^{10}$  представляет собой  $R_{10a}(X)_n(ALK)-$ , где  $R_{10a}$  выбран из водорода,  $C_1-C_6$  алкильной,  $C_2-C_6$  алкенильной,  $C_2-C_6$  алкинильной, циклоалкильной, арильной или гетероциклической группы, любая из которых может быть незамещенной или замещена  $(C_1-C_6)$ алкилом,  $(C_1-C_6)$ алкокси, гидроксид, меркапто,  $(C_1-C_6)$ алкилтио, амино, трифторметилом, циано, нитро, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -COOR<sup>A</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -CONHR<sup>A</sup>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> или -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, где R<sup>A</sup> и R<sup>B</sup> независимо представляют собой  $(C_1-C_6)$ алкильную группу;

ALK представляет собой линейный или разветвленный двухвалентный  $C_1-C_6$  алкиленовый,  $C_2-C_6$  алкениленовый,  $C_2-C_6$  алкиниленовый радикал и может прерываться одной или более не расположенными по соседству линкерными группами -NH-, -O- или -S-;

10 X представляет собой -NH-, -O- или -S-, и

n равен 0 или 1;

R выбран из водорода или  $C_1-C_6$  алкила;

$R^{11}$  представляет собой отличительную группу натуральной или ненатуральной аминокислоты, в которой любая из функциональных групп может быть защищена; и

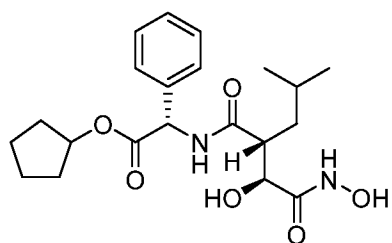
15  $R_4$  представляет собой сложноэфирную или сложную тиоэфирную группу, или представляет собой фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват указанного соединения.

В определенных вариантах реализации соединение формулы (II) выбрано из циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, бензилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-{2R-[1S-гидроксикарбамоил-2-(тиофен-2-илсульфанил)этил]-4-метилпентаноиламино}-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-4-метилпентановой кислоты, изопропилового эфира 2S-{2R-[1S-гидроксикарбамоил-2-(тиофен-2-илсульфанил)этил]-4-метилпентаноиламино}-3-фенилпропановой кислоты, метилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, этилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, 3R-(2-фенил-1S-метилкарбокситилкарбамоил)-2S,5-диметилгексаногидроксамовой кислоты, трет-

бутилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-(2R-гидроксикарбамоилметил-4-метилпентаноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-[2R-(S-гидрокси-гидроксикарбамоилметил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, 5 изопропилового эфира 2S-[2R-(1S-гидроксикарбамоилэтил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-(2R-гидроксикарбамоилметилоктаноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-[2R-(S-гидрокси-гидроксикарбамоилметил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-10 изобутилгекс-5-еноиламино)-3S-метилпентановой кислоты, 2-метоксиэтилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, 2-метоксиэтилового эфира 2S-[2R-(1S-гидроксикарбамоилэтил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, 2-метоксиэтилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-15 изобутилгексаноиламино)-3,3-диметилмасляной кислоты, изопропилового эфира 2S-[2R-(S-гидроксикарбамоилметоксиметил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, 2-метоксиэтилового эфира 2S-[2-R-(1S-гидроксикарбамоилэтил)-4-метилпентаноиламино]-3,3-диметилмасляной кислоты, 2-метоксиэтилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-20 изобутилгекс-5-еноиламино)-3,3-диметилмасляной кислоты, изопропилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгексаноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3,3-диметилмасляной кислоты, изопропилового эфира 2R-(3S-гидроксикарбамоил-2R-25 изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-[2R-(S-гидроксикарбамоилметоксиметил)-4-метилпентаноиламино]-3,3-диметилмасляной кислоты, изопропилового эфира 2S-{(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноил)метиламино}-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 3-циклогексил-2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)пропановой кислоты, 1-метилпиперидин-4-илового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, 1-этилпропилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-30 изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, 1S-метилбутилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, циклогексилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, изопропилового эфира 2S-{2R-[1S-гидроксикарбамоил-2-(тиофен-2-илсульфанил)этил]-4-метилпентаноиламино}-3,3-диметилмасляной кислоты, 1R-

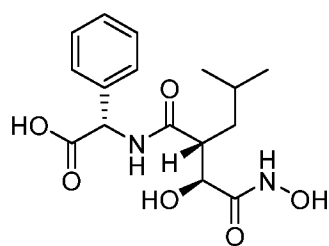
метилбутилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, тетрагидрофуран-3(R,S)-илового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3,3-диметилмасляной кислоты, циклопентилового эфира 2S-[2R-(1S-циклопентилгидроксикарбамоилметил)-4-метилпентаноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-[2R-(1S-гидроксигидроксикарбамоилметил)пент-4-иноиламино]-3-фенилпропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-3-пиридин-3-илпропановой кислоты, циклопентилового эфира 3-трет-бутоксид-2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)пропановой кислоты, циклопентилового эфира 2S-3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутилгекс-5-еноиламино)-2-фенилуксусной кислоты, циклопентилового эфира 2S-[5-(2-хлорфенил)-2R-(1S-гидроксигидроксикарбамоилметил)-пент-4-иноиламино]-3-фенилпропановой кислоты и циклопентилового эфира 2S-(3S-гидроксикарбамоил-2R-изобутил-6-фенилгекс-5-еноиламино)-3-фенилпропановой кислоты и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сложных эфиров.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (II) представляет собой соединение, называемое тозедостат (CHR-2797), которое имеет следующую структуру:



Тозедостат (CHR-2797)

В определенных случаях тозедостат превращается внутри клетки в активную форму, называемую CHR79888, которая имеет следующую структуру:

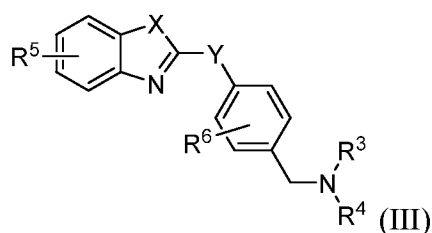


CHR-79888 (активная форма тозедостата)



Аналоги и производные тозедостата, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения, описанные в патентах США №6462023, 5861436; и 6545051; и в международных патентных заявках WO1999046241A1; и WO2000044373A1.

В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой гетероциклическое соединение. В некоторых случаях гетероциклическое соединение представляет собой производное бензоксазола, производное бензотиазола или производное бензимидазола. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (III):



10 где:

X выбран из группы, состоящей из NR<sup>5a</sup>, O и S, причем R<sup>5a</sup> представляет собой одно из H и CH<sub>3</sub>;

Y выбран из группы, состоящей из CH<sub>2</sub> и O;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> и CH<sub>3</sub>;

15 R<sup>6</sup> представляет собой H или F; и

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, состоящей из:

20 А) H, C1-7 алкила, C3-7 алкенила, где атом углерода в указанном алкениле, присоединенный к атому азота, содержит только простые связи, C3-7 алкинила, где атом углерода в указанном алкиниле, присоединенный к атому азота, содержит только простые связи, C3-7 циклоалкила, необязательно конденсированного с бензогруппой, C5-7 циклоалкенила, -C3-7 циклоалкил-C1-7 алкила, -C1-7 алкил-C3-7 циклоалкила и фенила, где каждый из заместителей в А) независимо замещен 0, 1 или 2 R<sup>Q</sup>, и каждый из указанных R<sup>Q</sup> представляет собой заместитель при атоме углерода, отделенном от атома азота по меньшей одним атомом углерода;

25 В) заместителя HetR<sup>a</sup>;

C) -C1-7 алкил-C(O)R<sup>x</sup>, необязательно замещенного CH<sub>2</sub>R<sup>Ar</sup> или CH<sub>2</sub>R<sup>Ar'</sup>;

D) -C2-5 алкил-C(O)R<sup>x</sup>, где две валентности, доступные для атомов углерода C2-5 алкила в указанном -C2-5 алкил-C(O)R<sup>x</sup>, составляют часть насыщенного C3-6 карбоцикла;

E) -C2-5 алкил-ОН, где две валентности, доступные для атомов углерода C2-5 алкила в  
5 указанном -C2-5 алкил-ОН, составляют часть насыщенного C3-6 карбоцикла;

F) -C0-4 алкилфенила, где фенил в указанном -C0-4 алкилфениле конденсирован по двум соседним атомам углерода в указанном фениле с R<sup>f</sup> или конденсирован с бензогруппой;

G) -C0-4 алкил-Ar<sup>6</sup>, где Ar<sup>6</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, присоединенный  
10 через атом углерода, содержащий один или два гетероатома -N= и конденсированный с бензогруппой;

H) -C0-4 алкил-Ar<sup>5</sup>, где Ar<sup>5</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, S и >NR<sup>Y</sup>, и 0 или 1 дополнительный гетероатом -N=, необязательно содержащий две карбонильных группы и необязательно конденсированный с бензогруппой;

I) -C1-4 алкил-Ar<sup>5'</sup>, где Ar<sup>5'</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3  
15 или 4 атома азота, необязательно замещенный RY и имеющий участок с доступной валентностью в качестве места присоединения;

J) -C0-4 алкил-Ar<sup>6-6</sup>, где Ar<sup>6-6</sup> представляет собой фенил с присоединенным C0-4  
20 алкилом, конденсированный по участкам с доступной валентностью с 6-членным гетероарилом, причем указанный 6-членный гетероарил содержит один или два гетероатома -N=;

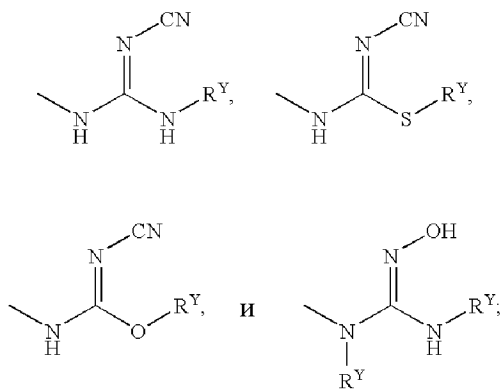
K) -C0-4 алкил-Ar<sup>6-5</sup>, где Ar<sup>6-5</sup> представляет собой фенил с присоединенным C0-4  
25 алкилом, конденсированный по участкам с доступной валентностью с 5-членным гетероарилом, причем указанный 5-членный гетероарил содержит один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и >NR<sup>Y</sup>, и указанный 5-членный гетероарил содержит 0 или 1 дополнительный гетероатом, представляющий собой -N=;

L) одного из 2-(4-этилфеноксид)бензотиазола, 2-(4-этилфеноксид)бензоксазола и 2-(4-этилфеноксид)-1H-бензимидазола; и

M) SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> алкила;

в качестве альтернативы,  $R^2$  и  $R^3$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, который представляет собой указанный атом азота, к которому они присоединены, и гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из:

- 5 i) 4-7-членного гетероциклического кольца  $HetR^b$ , где указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо  $HetR^b$  содержит один гетероатом, который представляет собой указанный атом азота, к которому присоединены указанные группы, и замещено 0, 1 или 2 заместителями по одному или разным доступным для замещения атомам, и заместители  
 10 выбраны из группы, состоящей из  $-R^Y$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $CO_2R^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $C(O)CO_2R^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $OR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $C(O)NR^YR^Z$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YC(O)R^Z$ ,  $-C(O)NR^ZOR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YC(O)CH_2OR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YC(O)CH_2C(O)R^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YCO_2R^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YC(O)NR^YR^Z$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^YC(S)NR^YR^Z$ ,  $-NR^YC(O)CO_2R^Y$ ,  $-NR^YR^Z$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $NR^WSO_2R^Y$ , 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ила, 1,3-дигидробензимидазол-2-он-1-ила, тетразол-5-ила,  $1-R^Y$ -1H-тетразол-5-ила,  $R^Y$ -триазолила,  $2-R^Y$ -2H-тетразол-5-ила, пирролидин-2-тион-1-ила, пиперидин-2-тион-1-ила,  $-C_{0-4}$  алкил- $C(O)N(R^Y)(SO_2R^Y)$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $N(R^Y)(SO_2)NR^YR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $N(R^Y)(SO_2)NR^YCO_2R^Y$ , галогена,



- ii) 5-7-членного гетероциклического кольца  $HetR^c$ , где указанное 5-7-членное гетероциклическое кольцо  $HetR^c$  содержит один дополнительный гетероатом, отделенный от  
 20 указанного атома азота, к которому присоединены указанные группы, по меньшей мере одним атомом углерода, причем указанные дополнительные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O,  $S(=O)_{0-2}$  и  $>NR^M$ , и указанное 5-7-членное гетероциклическое кольцо  $HetR^c$  содержит 0 или 1 карбонил и замещено 0, 1 или 2 заместителями по одному или разным атомам углерода, которые могут содержать заместители, и указанные заместители выбраны из группы,  
 25 состоящей из  $-C(O)R^Y$ ,  $-CO_2R^Y$ ,  $-C_{3-4}$  алкил- $CO_2R^Y$  и  $R^Z$ ;

iii) одного из имидазолидин-1-ила, 2-имидазолин-1-ила, пиразол-1-ила, имидазол-1-ила, 2Н-тетразол-2-ила, 1Н-тетразол-1-ила, пиррол-1-ила, 2-пирролин-1-ила и 3-пирролин-1-ила, где каждый из указанного 2Н-тетразол-2-ила и 1Н-тетразол-1-ила замещен по атому углерода 0 или 1 из  $-C_{0-4}$  алкил- $R^Z$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $SR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $CO_2R^Y$  и заместителя  $HetR^a$ ; и

5 iv) одного из 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, индол-1-ила, изоиндол-2-ила, индолин-1-ила, бензимидазол-1-ила, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-он-8-ила, 4- $\{[(2\text{-трет-бутоксикарбониламиноциклобутанкарбонил)амино]метил\}$  пиперидин-1-ила, 4- $\{[(2\text{-аминоциклобутанкарбонил)амино]метил\}$  пиперидин-1-ила, трет-бутилового эфира 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоновой кислоты, 4-оксо-1-фенил-1,3,8-  
10 триазаспиро[4.5]дец-8-ила и 4-оксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]дец-8-ила;

где

заместитель  $HetR^a$  представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атом углерода в качестве места присоединения и  $>NR^M$  в качестве гетероатома, и указанный гетероатом отделен от указанного атома углерода, являющегося местом  
15 присоединения, по меньшей мере 1 дополнительным атомом углерода;

$R^K$  выбран из группы, состоящей из H,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{0-4}$  алкил- $R^{Ar}$ , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями  $R^N$ ;

$R^L$  выбран из группы, состоящей из  $-CO_2R^S$  и  $-C(O)NR^SR^S$ ;

$R^M$  выбран из группы, состоящей из  $R^Z$ , индол-7-ила,  $-SO_2R^Y$ ,  $-C_{3-4}$  алкил- $CO_2R^Y$ ,  
20  $-CO_2R^Y$ ,  $-C(O)NR^ZOR^Y$ ,  $-C(O)R^Y$ ,  $-C(O)C_{1-4}$  алкил- $OR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $C(O)NR^SR^S$ ,  $C_{0-4}$  алкил- $C(O)CO_2R^Y$ , 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ила, 1,3-дигидробензимидазол-2-он-1-ила, тетразол-5-ила, 1- $R^Y$ -1Н-тетразол-5-ила,  $R^Y$ -триазиолила, 2- $R^Y$ -2Н-тетразол-5-ила и  $-C_{0-4}$  алкил- $C(O)N(R^Y)(SO_2R^Y)$ , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями  $R^N$ ;

$R^N$  выбран из группы, состоящей из  $OCH_3$ , Cl, F, Br, I, OH,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $OC(O)CH_3$   
25 и  $NO_2$ ;

$R^P$  выбран из группы, состоящей из  $R^Y$ ,  $-C_{2-4}$  алкил- $OR^Y$ ,  $R^{Ar}$ ,  $-C_{1-2}$  алкил- $CO_2R^Y$ ,  $-C_{1-2}$  алкил- $CONR^SR^S$ , индол-7-ила и  $-SO_2C_{1-4}$  алкила;

$R^Q$  выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, трифторметила, трихлорметила,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$  алкила,  $-C_{0-4}$  алкил- $R^{Ar}$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $R^{Ar'}$ ,  $-C_{0-4}$  алкил- $OR^Y$ ,  $-C_{0-4}$  алкил-

$\text{CO}_2\text{R}^Y$ ,  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{NR}^Y\text{R}^Z$ ,  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{NR}^Y\text{COR}^Y$ ,  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{NR}^Y\text{CONR}^Y\text{R}^Z$ ,  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{NR}^Y\text{SO}_2\text{R}^Y$  и  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{SR}^Y$ ;

$\text{R}^S$  и  $\text{R}^{S'}$  независимо выбраны из группы, состоящей из H,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила и  $-\text{C}_{0-4}$  алкилфенила; в качестве альтернативы,  $\text{R}^S$  и  $\text{R}^{S'}$  совместно с атомом азота, к которому  
5 присоединены указанные  $\text{R}^S$  и  $\text{R}^{S'}$ , образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и  $>\text{NR}^Y$ , при условии, что указанный дополнительный гетероатом отделен по меньшей мере двумя атомами углерода от указанного атома азота, к которому присоединены указанные  $\text{R}^S$  и  $\text{R}^{S'}$ , и при условии, что если  $\text{R}^Y$  представляет собой  $\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{R}^{\text{Ar}}$ , то  $\text{R}^{\text{Ar}}$  не замещен  $\text{R}^L$ ;

10  $\text{R}^W$  выбран из группы, состоящей из  $\text{R}^Y$  и  $-\text{C}_{3-7}$  циклоалкила;

$\text{R}^X$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{OR}^Y$ ,  $-\text{NR}^Y\text{R}^Z$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила и  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{R}^{\text{Ar}}$ ;

$\text{R}^Y$  выбран из группы, состоящей из H,  $-\text{C}_{1-4}$  алкила,  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{R}^{\text{Ar}}$  и  $-\text{C}_{0-4}$  алкил- $\text{R}^{\text{Ar}'}$ , каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями  $\text{R}^N$ ;

15  $\text{R}^Z$  выбран из группы, состоящей из  $\text{R}^Y$ ,  $-\text{C}_{2-4}$  алкил- $\text{OR}^Y$ ,  $-\text{C}_{1-2}$  алкил- $\text{CO}_2\text{R}^Y$ ,  $-\text{C}_{1-2}$  алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^S\text{R}^{S'}$  и  $-\text{C}_{2-4}$  алкил- $\text{NR}^S\text{R}^{S'}$ ;

если  $\text{R}^Y$  и  $\text{R}^Z$  присоединены к атому азота, то  $\text{R}^Y$  и  $\text{R}^Z$  выбраны так же, как определено выше, или  $\text{R}^Y$  и  $\text{R}^Z$  объединены с атомом азота, присоединенным к  $\text{R}^Y$ - и  $\text{R}^Z$ -, с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца  $\text{HetR}^d$ , содержащего 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и  $>\text{NR}^M$ , причем указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо  $\text{HetR}^d$  содержит 0 или 1 карбонил, и указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо  $\text{HetR}^d$  имеет 0 или 1 атом углерода с доступной валентностью, замещенный по меньшей мере одним из  $\text{R}^M$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  и  $-\text{C}_{0-1}$  алкил- $\text{OR}^Y$ ;

20

$\text{R}^{\text{Ar}}$  представляет собой фрагмент, присоединенный через атом углерода, где указанный фрагмент выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидила и пиразинила, причем каждый атом углерода с доступной валентностью в каждом из указанных фрагментов  
25 независимо замещен по меньшей мере одним из 0, 1, 2 или 3  $\text{R}^N$  и 0 или 1  $\text{R}^L$ ;

$\text{R}^{\text{Ar}'}$  представляет собой 3-8-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N и  $>\text{NR}^Y$ , содержащее 0, 1 или 2 ненасыщенных связи, 0 или 1 карбонил, где каждый атом с доступной валентностью в каждом из указанных  
30 колец независимо замещен 0, 1 или 2  $\text{R}^K$ ; и

R<sup>f</sup> представляет собой линейный 3-5-членный углеводородный фрагмент, содержащий 0 или 1 ненасыщенную углерод-углеродную связь и 0 или 1 карбонил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) выбрано из 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)феноксид]бензоксазола, (1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]-этил}пиперидин-4-ил)метанола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-4-ола, 2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}дибутиламина, (1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-2-ил)метанола, 1-{3-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]-пропил}-4-фенилпиперидин-4-ола, 1-{3-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]пропил}-4-бензилпиперидин-4-ола, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)феноксид]бензоксазола, 3-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]пропил}циклогексилэтиламина, 1-{3-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]пропил}пиперидин-4-ола, 1-{3-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]-2-гидроксипропил}-4-фенилпиперидин-4-ола, этилового эфира 1-[2-(4-бензоксазол-2-илметилфеноксид)этил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)феноксид]бензоксазола, {3-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]пропил}-диметиламина, 2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}диметиламина, 2-[4-(2-азепан-1-илэтокси)феноксид]бензоксазола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-4-фенилпиперидин-4-ола, {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-циклогексилэтиламина, 2-{4-[2-(2-этилпиперидин-1-ил)этокси]феноксид}бензоксазола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-4-фенилпиперидин-4-карбонитрила, 1-(1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-4-фенилпиперидин-4-ил)этанона, 2-{4-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)этокси]феноксид}бензоксазола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)-феноксид]этил}-4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]-этил}-4-(4-бромфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]-этил}-4-бензилпиперидин-4-ола, 2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-циклогексилметиламина, {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-циклопропилметилпропиламина, {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}-бутилэтиламина, 2-({2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}бензиламино)этанолола, 2-{4-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этокси]феноксид}бензоксазола, (1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-3-ил)метанола, 2-({2-[4-(бензоксазол-2-илокси)-феноксид]этил}пропиламино)этанолола, 2-[4-(2-азетидин-1-илэтокси)феноксид]бензоксазола, N-(1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-4-ил)-2-фенилацетамида, этилового эфира 1-{2-[4-

(бензоксазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-3-карбоновой кислоты, 2-{4-[3-(4-фенилпиперидин-1-ил)пропокси]фенокси} бензоксазола, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]этил}-4-фенилпиперидин-4-ола, {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]этил} циклогексилэтиламина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтил)фенокси]-бензоксазола, 2-[4-(2-азепан-1-илэтил)фенокси]бензоксазола, 2-[4-(бензоксазол-2-илокси)-фенил]этил} циклопропилметилпропиламина, {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]этил}-дибутиламина, 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ола, метилового эфира 1-{2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{3-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]пропил}-4-фенилпиперидин-4-ола, 2-[4-(3-пиперидин-1-илпропил)фенокси]бензоксазола, {3-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]пропил}-дибутиламина, {3-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенил]пропил}-циклопропилметилпропиламина, 1-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенокси]-3-пирролидин-1-илпропан-2-ола, 1-[2-(4-бензоксазол-2-илметилфенокси)этил]-4-фенилпиперидин-4-ола, амида 1-[2-(4-бензоксазол-2-илметилфенокси)этил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-(4-пиперидин-1-илметилфенокси)бензоксазола, 2-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенокси]-бензоксазола и {2-[4-(бензоксазол-2-илокси)фенокси]этил} диэтиламина и фармацевтически приемлемых солей, пролекарств и сольватов любого из приведенных выше соединений.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) выбрано из {2-[4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} диэтиламина, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, этилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-1-илметанона, этилового эфира 3-[(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбонил)амино]пропановой кислоты, амида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-[1,4']бипиперидинил-2-она, 8-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, 2-[4-(3-пирролидин-1-илпропокси)фенокси]бензотиазола, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил} циклогексилэтиламина, амида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-3-карбоновой кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-ил)-3-метил-1,3-дигидробензимидазол-2-она, метилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-

илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-(4-метилпиперазин-1-ил)метанола, метилового эфира 1-[2-(4-бензотиазол-2-илметилфенокси)этил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} циклопропиламино)пропановой кислоты, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} диметиламина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенокси]бензотиазола, {3-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]пропил}-диметиламина, 2-[4-(2-азепан-1-илэтокси)фенокси]бензотиазола, 2-[4-(2-азепан-1-илэтокси)фенокси]-6-метоксибензотиазола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-фенилпиперидин-4-ола, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-циклогексилэтиламина, 1-1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-(4-хлорфенил)-пиперидин-4-ола, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} дибутиламина, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-(4-бромфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-бензилпиперидин-4-ола, 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-[1,4']бипиперидина, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)метанола, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)-2-фенилацетамида, 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-[1,4']бипиперидинил-2-она, 2-(4-{2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]этокси} фенокси)бензотиазола, 2-(4-{2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]этил}-фенокси)бензотиазола, 1-{3-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]пропил}-4-фенилпиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-4-фенилпиперидин-4-ола, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтил)фенокси]бензотиазола, 2-[4-(2-азепан-1-илэтил)-фенокси]бензотиазола, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметилпропиламина, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} дибутиламина, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)фенокси]бензотиазола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил} пиперидин-4-ола, метилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты, амида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты, этилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил} пиперидин-3-карбоновой кислоты, этилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты, этилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)уксусной кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-1,3-дигидроиндол-2-она, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-пирролидин-2-она, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-



илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-2-фенилацетамида, 8-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-она, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-3-ола, этилового эфира 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил}-[1,4']бипиперидина, 2-{4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]феноксид} бензотиазола, 2-(4-{2-[4-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]этоксид} феноксид)бензотиазола, трет-бутилового эфира 4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбонил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты, 2-(4-{2-[4-(2-морфолин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}этил)-феноксид)бензотиазола, амида 1-[2-(4-бензотиазол-2-илметилфеноксид)этил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{1-[2-(4-бензотиазол-2-илметилфеноксид)этил]пиперидин-4-ил}-пирролидин-2-она, 1-[4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]этанона, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-тиона, 2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперазин-1-ил)этанол, 2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперазин-1-ил)-1-пирролидин-1-илэтанона, 2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперазин-1-ил)-1-морфолин-4-илэтанона, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-3-карбоновой кислоты, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-2-карбоновой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-3-ил)уксусной кислоты, этилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)уксусной кислоты, трет-бутилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)уксусной кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-3-ил)метанола, метилового эфира ({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклогексиламино)уксусной кислоты, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил}-пиперазин-1-ил)уксусной кислоты, этилового эфира 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислоты, 4-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперазин-1-ил)фенола, сульфонида N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил} пиперидин-4-ил)-4-хлор-N-циклопропилбензола, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]этил}-циклопропилметиламино)пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]-этил} изопропиламино)пропановой кислоты, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)феноксид]-этил} пиперидин-4-иламина, 3-{{2-[4-(бензотиазол-2-

илокси)фенокси]этил}-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенокси]этил}бензиламино)пропановой кислоты, 3-((1-ацетилпиперидин-4-ил)-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}амино)пропановой кислоты, трет-бутилового эфира 4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-1Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламино)-пропановой кислоты, 3-((1-ацетилпиперидин-4-ил)-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил}амино)пропановой кислоты, 3-{{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил}циклопропилметиламино)пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}изопропиламино)пропановой кислоты, 2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}пиперазин-1-ил)-1-пирролидин-1-илэтанона, (R)-1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-3-карбоновой кислоты, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}пиперидин-4-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-она, 2-(4-{2-[4-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]этил}фенокси)бензотиазола, 2-{4-[2-(4-этансульфонилпиперазин-1-ил)этил]фенокси}бензотиазола, 2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил)-1-морфолин-4-илэтанона, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}метиламино)пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}циклопентиламино)пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}циклобутиламино)пропановой кислоты, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил}бензиламино)пропановой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]-этил}пиперидин-4-ил)-(4-гидроксиметилпиперидин-1-ил)метанона, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламина, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-пиперидин-4-ил)-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метанона, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-ил)-[4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]метанона, 2-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламино)этанол, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламино)пропан-1-ола, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламино)масляной кислоты, 3-[(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-карбонил)амино]пропановой кислоты, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}циклопропиламино)бутиронитрила, 3-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-ил)пропановой кислоты, [(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-карбонил)метиламино]уксусной кислоты, 3-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперазин-1-ил)фенола, 2-(4-{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]этокси}фенокси)бензотиазола, 2-{4-[2-(5-пиперидин-4-

илтетразол-1-ил)этоксифеноксифенокси} бензотиазола, (S)-1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-  
 фенокси]этил} пиперидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-2-она, 2-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)фенил]этил} циклопропилметиламина, этилового эфира 2-[(2-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)фенил]этил} циклопропиламино)метил]циклопропанкарбоновой кислоты, этилового  
 5 эфира 4-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперазин-1-карбонил)-бензойной  
 кислоты, 2-[(2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)-  
 метил]циклопропанкарбоновой кислоты, 1-(2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-  
 циклопропиламино)пропан-2-ола, 3-(2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-  
 циклопропиламино)-1,1,1-трифторпропан-2-ола, 3-(2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-  
 10 этил} циклопропиламино)пропанамид, 3-(2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-  
 циклопропиламино)пропан-1,2-диола, 2-{4-[2-(5-фенилтетразол-2-ил)этоксифенокси]-  
 бензотиазола, 2-{4-[2-(5-фенилтетразол-1-ил)этоксифенокси} бензотиазола, N-{2-[4-  
 (бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-N-циклопропил-2-(2H-тетразол-5-ил)ацетамида, (S)-3-  
 ({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)-2-метилпропан-1-ола, (R)-3-  
 15 ({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)-2-метилпропан-1-ола, 2-{4-[2-  
 (5-метилсульфанилтетразол-2-ил)этоксифенокси} бензотиазола, 2-{4-[2-(5-  
 метилсульфанилтетразол-1-ил)этоксифенокси} бензотиазола, 2-[4-(2-тетразол-2-  
 илэтоксифенокси)бензотиазола, 2-[4-(2-тетразол-1-илэтоксифенокси)бензотиазола, (1R,2R)-  
 2-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино} циклогексанкарбоновой кислоты, (1S,2R)-2-  
 20 {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино}-циклогексанкарбоновой кислоты, (1R,2R)-2-  
 {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этиламино} циклогексанола, (1S,2R)-2-{2-[4-  
 (бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино}-циклогексанола, 4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)масляной кислоты, 1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{1-[4-(бензотиазол-2-  
 25 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} пирролидин-2-она, 2-(2-фтор-4-пиперидин-1-  
 илметилфенокси)бензотиазола, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил}-2-  
 гидроксиацетамида, 1-(2-{4-(бензотиазол-2-илокси)бензил}-циклопропиламино)этил)-4-  
 гидроксипирролидин-2-она, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ил}-N-  
 метилметансульфонамида, 2-{4-[4-(1H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-  
 30 илметил]фенокси} бензотиазола, 1-{4-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперазин-1-ил}-2-  
 гидроксиэтанона, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-  
 илметил} метансульфонамида, 3-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-  
 ил} оксазолидин-2-она, 4-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} морфолин-3-

она, (R)-1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-2-она, 2-(4-{2-[4-(1Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]этил}фенокси)-бензотиазола, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-2-ил)метанола, этилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-1Н-тетразол-5-ил)уксусной кислоты, этилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-1Н-тетразол-5-ил)уксусной кислоты, гидрохлорида 2-{4-[2-(5-пиперидин-4-илтетразол-2-ил)этоксифенокси]бензотиазола, 7-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-спиро[3-фталид]пиперидина, этилового эфира 1-{3-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-пропил}пиперидин-4-карбоновой кислоты, гидрохлорида 2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламина, 2-(4-{2-[4-(1Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]этоксифенокси)-бензотиазола, 2-(4-пиперидин-1-илметилфенокси)бензоксазола, [4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]циклогексилэтиламина, [4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-циклопропилметилпропиламина, амида 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1'-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-[1,4']бипиперидинил-2-она, {4-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-илметанона, трет-бутилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}карбаминовой кислоты, метилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}-карбаминовой кислоты, трет-бутилового эфира N-{C-[[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил]метиламиносульфонил}карбаминовой кислоты, гидрохлорида N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}сульфамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}ацетамида, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил}уксусной кислоты, ({1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}карбамоил)метилового эфира уксусной кислоты, трет-бутилового эфира [2-({1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}карбамоил)циклобутил]-карбаминовой кислоты, дигидрохлорида {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}амида 2-аминоциклобутанкарбоновой кислоты, 2-(4-пирролидин-1-илметилфенокси)бензотиазола, 2-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]этиламино}этанол, 2-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-2-ил}этанол, 1-{4-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперазин-1-ил}этанона, 8-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, спироизобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-3-она, 1'-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил](R)-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пирролидин-3-ола, 2-[4-(2-метилпиперидин-1-илметил)фенокси]бензотиазола, [4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]диэтиламина, [4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]бутилметиламина, 2-{1-[4-(бензотиазол-2-

илокси)бензил]пиперидин-4-ил} этанола, 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ола, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-2-ил} метанола, (R)-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пирролидин-2-ил} метанола, 2-(4-азетидин-1-илметилфенокси)бензотиазола, 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-[1,4]дiazепан-5-она, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-3-ил} метанола, амида 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-3-карбоновой кислоты, трет-бутилового эфира 9-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоновой кислоты, 2-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-3-ил} этанола, трифторметансульфонатной соли цис-4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино} циклогексанкарбоновой кислоты, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбонил)амида пропан-2-сульфокислоты, метилового эфира (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперазин-1-ил)оксоуксусной кислоты, трифторметансульфонатной соли N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбонил)бензолсульфонамида, 15 трифторметансульфонатной соли N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-карбонил)метансульфонамида, трифторметансульфонатной соли (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)оксоуксусной кислоты, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)морфолин-4-илметанола, 1-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)-2-тиофен-2-илэтанона, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)пиридин-3-илметанола, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)циклопропилметанола, 1-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)-2-метоксиэтанона, 1-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)-2,2,2-трифторэтанона, 4-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-карбонил)бензойной кислоты, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)пиридин-4-илметанола, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)-(5-метилпиразин-2-ил)метанола, (R)-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола, (S)-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанола, (4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанола, 1-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил} пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанона, 2-[2-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил} пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]циклопентанона, трифторметансульфонатной соли 3-(4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперазин-1-ил)пропановой кислоты, 3-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-

илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-она, 4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)морфолин-3-она, 4-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)морфолин-3-она, 3-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-она, бензилоксамида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)уксусной кислоты, (R)-1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-2-она, гидроксамида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты, (S)-1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пиперидин-4-ил)-4-гидроксипирролидин-2-она, трет-бутилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты, 2-{4-[2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил]фенокси} бензотиазола, 2-{4-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]фенокси} бензотиазола, (R)-1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-пирролидин-3-ола, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)формамида, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)мочевины, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-3-циано-2-фенилизомочевины, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-3-циано-2-метилизотиомочевины, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)метансульфонамида, 1-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-3-циано-2-метилгуанидина, 8-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-4-она, 8-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола, трет-бутилового эфира (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)метилкарбаминовой кислоты, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-N-метилацетамида, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-N-метилметансульфонамида, [(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)метилкарбамоил]метилового эфира уксусной кислоты, N-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)-N-ацетамида, (1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)карбамоил)метилового эфира уксусной кислоты, 2-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} метиламино)-3-(1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты, 2-(4-{2-[4-(3-нитропиридин-2-ил)-[1,4] diazepan-1-ил]этил} фенокси)бензотиазола, 2-(4-пиперидин-1-ил)метилфенокси)бензотиазола, 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-4-фенилпиперидин-4-ола, 1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ола, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} метанола, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-

4-ил} метансульфонамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}-2-гидроксиацетамида, метилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил} мочевины, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-илметил}-2,2,2-трифторацетамида, {4-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперазин-1-ил} уксусной кислоты, 2-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)фенокси]бензотиазола, 1-{4-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперазин-1-ил}-2,2,2-трифторэтанона, 2-(4-морфолин-4-илметилфенокси)бензотиазола, фенилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} бензолсульфонамида, этилового эфира 3-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензиламино]пропановой кислоты, 3-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензиламино]пропановой кислоты, этилового эфира [(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбонил)метиламино]уксусной кислоты, этилового эфира 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-[1,4']бипиперидинил-4-карбоновой кислоты, 1'-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил}-[1,4']бипиперидинил-4-карбоновой кислоты, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилэтиламина, трифторметансульфонатной соли 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропиламино)-2-метилпропановой кислоты, 2-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)этанол, 2-[2-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметиламино)этокс]этанол, 3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметиламино)пропан-1-ола, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметил-(3-тетразол-2-илпропил)амина, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропил-(3-пиррол-1-илпропил)амина, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)бутиронитрила, (2-цианоэтил)амида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметил-[3-(2Н-тетразол-5-ил)пропил]амина, 3-[5-(1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)тетразол-1-ил]пропаннитрила, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропил-[3-(2Н-тетразол-5-ил)пропил]амина, (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амида 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметил-[3-(1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пропил]амина, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметил-[3-(5-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пропил]амина, {2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметил-[3-(5-фенил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)пропил]-амина, 2-(4-{2-[4-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-

ил]этил} фенокси)бензотиазола, 2-(4-{2-[4-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]этил} фенокси)бензотиазола, 1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-карбонитрила, 2-(4-{2-[4-(1Н-[1,2,3]триазол-4-ил)пиперидин-1-ил]этил} фенокси)бензотиазола, этилового эфира 4-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино} масляной кислоты, этилового эфира 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)масляной кислоты, 2-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)пропил]изоиндол-1,3-диона, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)масляной кислоты, 1-(3-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этиламино} пропил)пирролидин-2-она, N-1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-N1-циклопропилметилпропан-1,3-диамина, метилового эфира 5-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)-пентановой кислоты, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметиламино)пропил]ацетамида, [3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]-этил} циклопропилметиламино)пропил]амида морфолин-4-карбоновой кислоты, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропилметиламино)пропил]-метансульфонамида, 5-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)-пентановой кислоты, 1-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} изопропиламино)-пропил]пирролидин-2-она, 1-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропилметиламино)пропил]пирролидин-2-она, 1-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил} циклопропиламино)пропил]пирролидин-2-она, 1-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} пропиламино)пропил]пирролидин-2-она, этилового эфира 4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} амино)масляной кислоты, этилового эфира 4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)-фенил]этил} амино)масляной кислоты, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-метансульфониламино)масляной кислоты, ({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-циклопропиламино)уксусной кислоты, этилового эфира 6-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)гексановой кислоты, этилового эфира 7-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)гептановой кислоты, 6-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)гексановой кислоты, 7-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)гептановой кислоты, N-1-{2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил}-N1-циклопропилпропан-1,3-диамина, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]ацетамида, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]изобутирамида, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]бензамида, N-[3-({2-[4-



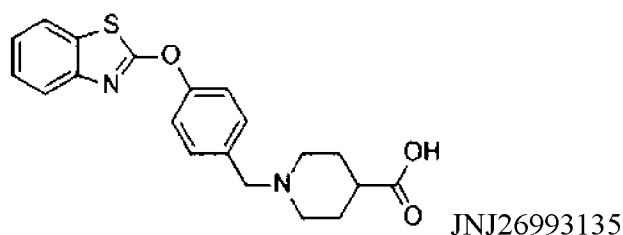
(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]-4-хлорбензамида, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]-метансульфонамида, трифторметансульфонатной соли [3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]амида пропан-2-сульфокислоты, этилового эфира 8-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)октановой кислоты, 1-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]-3-фенилмочевины, 8-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)октановой кислоты, [3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]амида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, N-[3-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенил]этил} циклопропиламино)пропил]-2-гидроксиацетамида, 4-({2-[4-(бензотиазол-2-илокси)фенокси]этил} циклопропиламино)масляной кислоты, 1-3-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензиламино]пропил} пирролидин-2-она, 1-(3-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]метиламино} пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]изопропиламино} пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]этиламино} пропил)пирролидин-2-она, [4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-циклопропиламина, N-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-N1-циклопропилпропан-1,3-диамина, N-(3-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]циклопропиламино} пропил)-изобутирамида, 1-(3-{[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]циклопропиламино} пропил)-3-изопропилмочевины, 1-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-3-изопропилмочевины, метилового эфира N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} оксаламиновой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} изобутирамида, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} амида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, 1-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил}-4-гидроксипирролидин-2-она, 1-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил}-4-гидроксипирролидин-2-она, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил} мочевины, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} оксаламиновой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-2-гидроксиацетамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифторацетамида, 2-[4-(1,1-диоксо-1|6-тиоморфолин-4-илметил)фенокси]бензотиазола, трет-бутилового эфира N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-аминосульфонил} карбаминовой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-пиперидин-4-ил} ацетамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-N,N-диметилсульфамида, 1-1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-3-этилмочевины, 1-1-[4-(бензотиазол-2-

илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-3-этилтиомочевины, {1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} амида пропан-1-сульфокислоты, {1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} амида пропан-2-сульфокислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} сульфамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-  
 5 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} формамида, этилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} пропанамида, N-{1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} бутирамида, 1-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-  
 пиперидин-4-ил}-3-пропилмочевины, пропилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-  
 10 бензил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты, 1-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]-  
 пиперидин-4-ил}-3-метилмочевины, 1-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-  
 1,3-диметилмочевины, 1-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-1-  
 метилмочевины, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-N-метилацетамида,  
 метилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} метилкарбаминовой  
 15 кислоты, метилового эфира N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ил}-N-  
 метилоксаламовой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ил}-N-  
 метилоксаламовой кислоты, N-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-ил}-N'-  
 гидроксигуанидина, изопропилового эфира {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-  
 ил} карбаминовой кислоты, 3-{1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}-1,1-  
 20 диметилмочевины, {1-[4-(бензотиазол-2-илокси)бензил]пиперидин-4-  
 илкарбамоил} метилового эфира уксусной кислоты, {1-[4-(бензотиазол-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-ил} тиомочевины, 2-[4-(2-морфолин-4-  
 илэтокси)фенокси]бензотиазола; и 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси]-бензотиазола и  
 фармацевтически приемлемых солей, пролекарств и сольватов любого из приведенных выше  
 25 соединений.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (III) выбрано из 1-{2-[4-(1Н-  
 бензимидазол-2-илокси)фенокси]этил}-4-фенилпиперидин-4-ола, {2-[4-(1Н-бензимидазол-2-  
 илокси)фенил]этил} циклопропилметилпропиламина, циклогексилэтил-{2-[4-(1-метил-1Н-  
 бензимидазол-2-илокси)фенил]этил} амина, 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-  
 30 илокси)фенокси]этил}-4-(4-бромфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-  
 илокси)фенокси]этил}-4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-(1Н-бензидазол-2-  
 илокси)фенокси]этил}-4-бензилпиперидин-4-ола, {2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-

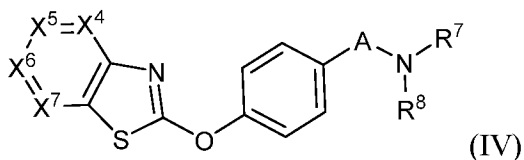
фенил]этил} циклогексилэтиламина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 2-[4-(2-азепан-1-илэтил)фенокси]-1Н-бензимидазола, {2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенил]этил} дибутиламина, 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-фенил]этил} пиперидин-4-ола, метилового эфира 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-фенил]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, {2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-фенокси]этил} циклогексилэтиламина, 2-{4-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)этоксифенокси]}-1Н-бензимидазола, 2-{4-[2-(2-этилпиперидин-1-ил)этоксифенокси]}-1Н-бензимидазола, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтоксифенокси)-1Н-бензимидазола, (1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)метанола, 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-фенокси]этил} пиперидин-4-ола, амида 2-[4-(2-азепан-1-илэтоксифенокси)-1Н-бензимидазола, 3-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенокси]пропил} диметиламина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенокси)-1Н-бензимидазола, {2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)-фенокси]этил} диэтиламина, 2-[4-(2-морфолин-4-илэтоксифенокси)-1Н-бензимидазола, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 1-(1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, (1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)метанола; и этилового эфира 1-{2-[4-(1Н-бензимидазол-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоновой кислоты и фармацевтически приемлемых солей, пролекарств и сольватов любого из приведенных выше соединений.

В определенных вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение, называемое JNJ26993135, которое имеет следующую структуру:



Аналоги и производные JNJ26993135, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в опубликованных заявках на патент США №20080194630A1; 20050043379A1 и 20050043378A1, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В определенных случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой гетероциклическое соединение, содержащее тиазолопиридиновую группу. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (IV):



5 где:

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  и  $X^7$  имеют определение, приведенное в одном из следующих пунктов а) и б):

а) один из  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  и  $X^7$  представляет собой N, а другие представляют собой  $CR^a$ ; где каждый  $R^a$  независимо представляет собой H, метил, хлор, фтор или трифторметил; и

б) каждый из  $X^4$  и  $X^7$  представляет собой N, и каждый из  $X^5$  и  $X^6$  представляет собой CH;

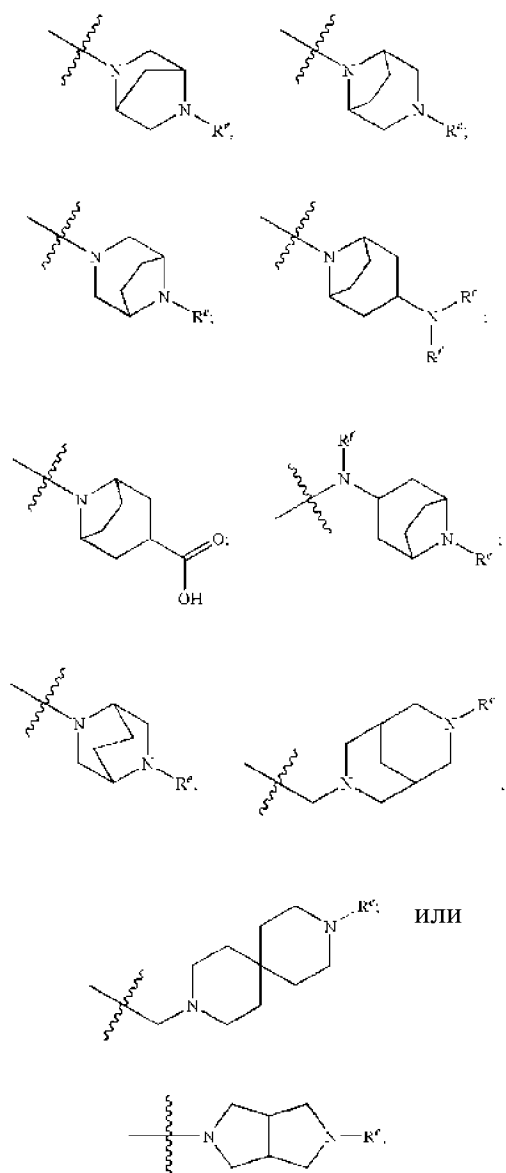
10 каждый из  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляет собой H,  $-(CH_2)_{2-3}OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ , бензил, 3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил, 1-ацетилазетидин-3-илметил, моноциклический циклоалкил, 1-метил-4-пиперидинил или  $-C_{1-4}$  алкил, незамещенный или замещенный фенилом, моноциклическим циклоалкилом, OH или  $NR^bR^c$ ; где каждый  $R^b$  и  $R^c$  независимо представляет собой H,  $-C(O)CH_3$  или  $C_{1-4}$  алкил, или  
 15  $R^b$  и  $R^c$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо; или

$R^7$  и  $R^8$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют:

и) насыщенное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, необязательно конденсированное с фенильным кольцом, и незамещенное или замещенное одним или двумя  
 20 заместителями  $R^d$ ; где каждый заместитель  $R^d$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, незамещенный или замещенный -OH; -OH; =O;  $-(CH_2)_{0-2}N(CH_3)_2$ ;  $-CF_3$ ; галоген;  $-CO_2C_{1-4}$  алкил;  $-(CH_2)_{0-2}CO_2H$ ;  $-C(O)NH_2$ ; фенил; бензил; морфолин-4-ил; пиридил; пиримидинил; 1-пиперидил; фенокси; 2-оксопирролидин-1-ил; 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил; -  
 25  $C(O)NR^fC_{1-4}$  алкил;  $-C(O)NHC(CH_3)_2CH_2OH$ ; -O-пиридинил, -O-пиримидинил; -S-фенил; (4-метилфенил)сульфанил; -S-пиридинил;  $-C(O)-C_{1-4}$  алкил;  $-C(O)-$ насыщенный моноциклический циклоалкил;  $-C(O)-(CH_2)_{0-1}-2$ -тиофенил;  $-C(O)-2$ -фуранил;  $-C(O)-4$ -морфолинил;  $-C(O)-$ пиридил;  $-C(O)-1$ -пирролидинил;  $-C(O)-$ фенил, необязательно

замещенный хлором;  $-\text{C}(\text{O})$ -1-пиперазинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-4}$  алкилом;  $-(\text{CH}_2)_0$ - $1\text{NHC}(\text{O})$ - $\text{C}_{1-4}$  алкил;  $-\text{NHC}(\text{O})$ -насыщенный моноциклический циклоалкил;  $-\text{NHS}(\text{O})(\text{O})\text{CH}_3$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})$ -пиридинил; или  $-\text{NHC}(\text{O})$ -2-тиофенил, где каждый фенил в  $\text{R}^d$  является незамещенным или замещен  $-\text{CF}_3$ , галогеном или метокси; или

5 ii) один из следующих фрагментов:



где  $\text{R}^e$  представляет собой  $-\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$  алкил,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$  или  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;  $\text{R}^f$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ; и A представляет собой  $-\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - или  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -.

10 В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IV) выбрано из 2-(4-{2-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-{4-[2-

(1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этокси}фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[4-(фенилсульфанил)пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 4-пиридин-2-ил-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, 2-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2-{4-[2-(4-феноксипиперидин-1-ил)этокси]фенокси}-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, мезо-N-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, мезо-N-[(3-экзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, 2-{4-[2-(5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 4-фенил-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, 2-{4-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-{4-[2-(4-пиридин-4-илпиперидин-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 4-(4-хлорфенил)-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоксамид, 1-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола, 2-{4-[2-(4-пиридин-2-илпиперидин-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, N-бензил-N-метил-2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этанамин, (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, 1-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 4-(4-хлорфенил)-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ола, 2-{4-

[2-(4-пиридин-2-илпиперидин-1-ил)этил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-N-[(3-экзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, мезо-1-[(3-экзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]мочевины, мезо-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид, мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этил} фенокси)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(этил{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]-этил}амино)этанол, N-(циклопропилметил)-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пропан-1-амин, (1R)-N-метил-1-фенил-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}этанамин, 2-[4-(2-морфолин-4-илэтил)фенокси]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 4-фенил-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-ола, 2-{4-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола, 2-{4-[2-(4-пиридин-4-илпиперидин-1-ил)этил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-карбоксамид, 2-{4-[2-(5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-N-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, мезо-1-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]-этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]мочевины, 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-карбоновой кислоты, {4-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]морфолин-2-ил}метанол, 1-{1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}пирролидин-2-он, 2-[4-(пирролидин-1-илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(пиперидин-1-илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(морфолин-4-илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(3S)-3-метилморфолин-4-

ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-{1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} пропан-2-ола, 2-(4-{[(2S)-2-метилпиперидин-1-ил]метил}-фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-пиперидин-1-ил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]этанамина, 2-(4-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}-фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]фенокси}-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, (3R)-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-пирролидин-3-ола, {1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} метанола, 2-{4-[(4-фторпиперидин-1-ил)метил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-{4-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(пиримидин-3-илокси)пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-карбоксамид, 4-пиридин-2-ил-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ола, 2-{4-[(4-бензилпиперидин-1-ил)метил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола, 4-(4-хлорфенил)-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ола, 4-фенил-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ола, (1S,4S)-5-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, мезо-2-(4-{[3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метил} фенокси)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, {(2S)-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-пирролидин-2-ил} метанола, мезо-N-{(3-экзо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)-бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} ацетамида, мезо-1-{(3-экзо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} мочевины, N-этил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]этанамина, мезо-N-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} ацетамида, мезо-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)-6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)-6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)-7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)-5-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-{(1S,4S)-5-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)-бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил} этенона, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)-6-



фтор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-фтор-2-[4-(пиперидин-1-  
 илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, этил-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-карбоксилата, 1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)бензил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-(4-{2-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-  
 5 ил]этоксифенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-[4-(2-{4-[(4-  
 хлорфенил)сульфанил]пиперидин-1-ил}этоксифенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1-[4-  
 ([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ола, 7-метил-2-[4-(пиперидин-1-  
 илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)фенокси]этил}циклопропанамина, 2-метил-N-[1-(2-{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-  
 10 b]пиридин-2-ил)окси]фенокси}этил)пиперидин-4-ил]пропенамида, мезо-2-{4-[2-(3-ацетил-  
 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этоксифенокси]}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-1-[(3-  
 экзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-  
 ил]мочевины, 7-метил-2-(4-{2-[4-(пиридин-4-илкарбонил)пиперазин-1-  
 ил]этоксифенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-метил-2-(4-{2-[4-(морфолин-4-  
 15 илкарбонил)пиперидин-1-ил]этоксифенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{2-[5-  
 (циклобутилкарбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]этоксифенокси)-7-  
 метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-хлор-2-(4-{2-[4-(фуран-2-илкарбонил)пиперазин-1-  
 ил]этоксифенокси}-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-3-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)фенокси]-этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, N-[1-(2-{4-[(6-  
 20 метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенокси}этил)пиперидин-4-ил]ацетамида, 1-{3-  
 [(2-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенокси}этил)(метил)амино]пропил}-  
 пирролидин-2-она, 1-(2-{4-[(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенокси}этил)-4-  
 пиридин-2-илпиперидин-4-ола, мезо-(3-эндо)-8-ацетил-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-  
 2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина, N-метил-2-(метилокси)-N-[2-({4-  
 25 [(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}окси)этил]-этанамин, мезо-2-{4-({2-  
 [8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]этил}окси)фенил]-окси}[1,3]тиазоло[4,5-  
 b]пиридина, N-[1-(2-{4-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)-фенил]окси}этил)пиперидин-  
 4-ил]метансульфонамида, N-метил-1-[2-({4-[(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 ил)окси]фенил}окси)этил]пиперидин-4-карбоксамид, мезо-N-{(3-эндо)-8-[2-({4-[(7-  
 30 метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}окси)-этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-  
 ил}глицинамида, мезо-3-{4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил}метил}-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, N,N-диметил-1-({4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-  
 b]пиридин-2-ил)окси]фенил}метил)пиперидин-4-карбоксамид, N-этил-N-(2-{4-[(6-

метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}-этил)бутан-1-амин, мезо-(3-экзо)-8-  
 ацетил-N-({4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил} метил)-8-  
 азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, мезо-N-[(3-эндо)-8-{{4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)фенил]метил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метансульфонамида, 2-({4-[(4-  
 5 циклобутилпиперазин-1-ил)метил]фенил}окси)-6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-2-  
 [(4-{{8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]метил} фенил)окси][1,3]тиазоло[4,5-  
 b]пиридина, 6-хлор-2-[(4-{{4-(2-тиенилкарбонил)-пиперазин-1-  
 ил]метил} фенил)окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-хлор-2-[(4-{{5-  
 (метилсульфонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]метил} фенил)окси]-  
 10 [1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-хлор-2-{{4-(тиоморфолин-4-илметил)фенил}окси}-  
 [1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, (1R,4R)-5-({4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]-  
 фенил} метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, (1S,4S)-5-{{4-[(6-  
 хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил} метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-  
 карбоксамид, 6-хлор-2-[(4-{{2-[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]этил} фенил)-  
 15 окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 6-метил-2-[(4-{{2-[4-(пирролидин-1-илкарбонил)-  
 пиперидин-1-ил]этил} фенил)окси][1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-3-{{4-[(7-  
 метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-  
 карбоксамид, мезо-7-метил-2-(4-{{3-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-  
 ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, N-(1-{{4-[(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-  
 20 b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-ил)пиридин-4-карбоксамид, мезо-2-(4-{{2-[8-  
 ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]этил} фенокси)-7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина,  
 мезо-3-{{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, мезо-8-{{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)фенокси]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид, мезо-2-(4-{{2-[8-ацетил-  
 25 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]этил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-2-(4-{{2-[3-  
 (метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этокси} фенокси)-[1,3]тиазоло[4,5-  
 b]пиридина, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-{{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-  
 илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-{{2-[4-  
 ([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, 2-  
 30 метокси-N-(1-{{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-  
 ил)ацетамида, 2-{{4-[(4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил]фенокси}-6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-  
 b]пиридина, N-(1-{{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-  
 ил)тиофен-2-карбоксамид, 1'-(2-{{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}-

5 этил)-1,4'-бипиперидина, 3-(4-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-пиперазин-1-ил)пропановой кислоты, 6-метил-2-(4-{[4-(пиперазин-1-илкарбонил)-пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, мезо-3-(2-{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}этил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, N2-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]-фенокси}этил)-N2-метилглицинамида, мезо-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)-бензил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, 6-хлор-2-(4-{2-[5-(1-метилэтил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]этокси} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, N-метил-N-(2-{4-[(6-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенокси}этил)-бета-аланина, N-(2-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]фенил}этил)-N,1-диметилпиперидин-4-амин, 6-метил-2-{4-[2-(4-пиридин-2-илпиперидин-1-ил)этил]-фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-
 10 b]пиридина, 1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-N-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил}-N-метилметанамина, мезо-(3-экзо)-3-{[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]амино}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, 2-[4-(2-{4-[(4-метилфенил)сульфанил]пиперидин-1-ил}этокси)фенокси]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 1'-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-1,4'-бипиперидина, 2-{4-[(4-морфолин-4-илпиперидин-1-ил)метил]фенокси}[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, N,N-диметил-2-{1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-пиперидин-2-ил}этанамин, N,N-диметил-1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)-бензил]пиперидин-4-амин, 2-{4-[(4-фенокси)пиперидин-1-ил]метил}фенокси}-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]метил}-фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[4-(фенилсульфанил)-пиперидин-1-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, 2-(4-{[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-
 25 b]пиридина, (1R,4R)-5-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этокси}-фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина, (1R,4R)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, (4R)-4-гидрокси-1-{1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-
 30

илокси)бензил]пиперидин-4-ил} пирролидин-2-она, (4R)-4-гидрокси-1-{1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, N-метил-2-пиперидин-1-ил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]этанамин, N-(3-метоксипропил)-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} циклопропанамин, этил-N-бензил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]глицина, N-бензил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]глицина, N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-бета-аланин, 2-{4-[(5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил]фенокси}-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин, 5-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, мезо-1-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} мочевины, 6-хлор-2-(4-пиперидин-1-илметилфенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин, 1-{4-[(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-карбоксамид, 1-{4-[(6-фтор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-карбоксамид, 1-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил} пиперидин-4-карбоксамид, мезо-эндо-N-[8-{4-[(6-хлор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамид, мезо-эндо-N-[8-{4-[(6-фтор[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамид, мезо-эндо-N-[8-{4-[(7-метил[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)окси]бензил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамид, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин, мезо-N-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илметил)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} ацетамид, 2-(4-{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} бензил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин, мезо-N-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илметил)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамид, 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этокси} бензил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин, 2-[4-(пиперидин-1-илметил)фенокси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин, мезо-N-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} ацетамид, N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1-(2-{4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)фенил}-окси)этил)пиперидин-4-карбоксамид, 2-{4-[(2-[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]этил]-окси)фенил]окси}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин, N-(циклопропилметил)-N-{4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)фенил}метил} пропан-1-амин, 2-({4-[(4-пиридин-4-илпиперидин-1-ил)метил]фенил}окси)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин, N-{1-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)фенил]этил} пиперидин-4-ил)циклопропанкарбоксамид, (4-

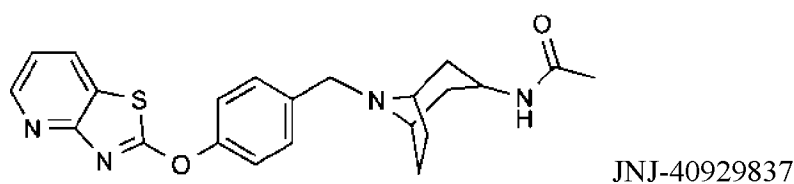
хлорфенил)(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-ил)метанона, N-пропил-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пропан-1-амин, мезо-3-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)бензил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид, 2-[4-(2-пирролидин-1-илэтил)феноксид][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, 1-метил-4-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)бензил]пиперазин-2-он, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин, мезо-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамид, N-(циклопропилметил)-N-{2-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}-β-аланин, мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этоксид}феноксид)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина, N-этил-N-[4-([1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-илокси)бензил]-циклогексанамин, 2-[4-(пиперидин-1-илметил)феноксид][1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, мезо-N-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамид, 1-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-4-ил)пирролидин-2-он, 2-(4-{2-[(1R,4R)-5-(метилсульфонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этоксид}феноксид)[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, 3-[(циклопропилметил){2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}амино]-пропан-1-ол, N-метил-N-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)бензил]-циклогексанамин, 2-{4-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]феноксид}[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, мезо-1-{(3-экзо)-8-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}мочевина, N-(циклопропилметил)-N-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)бензил]пропан-1,3-диамин, 3-(циклопропил{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}амино)пропан-1-ол, 2-(4-{[4-(пиридин-2-илкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}феноксид)[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, 2-{4-[(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]феноксид}[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, 2-[4-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиперидин-1-ил}метил)феноксид][1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, 2-[4-(2-азетидин-1-илэтоксид)феноксид][1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, 5-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)фенил]этил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид, 2-(4-{[4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил]метил}феноксид)[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, мезо-N-{(3-экзо)-8-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метансульфонамид, N-[(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}пиперидин-4-ил)метил]ацетамид, 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этоксид}феноксид)[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина, (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-илокси)феноксид]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-

карбоксамиды, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-карбоксамиды, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола, 2-{4-[2-(4-пиридин-2-илпиперидин-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 4-(4-хлорфенил)-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-ола, 4-фенил-1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-ола, 2-(4-{2-[4-(2-метоксифенил)-пиперидин-1-ил]этокси}фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 2-{4-[2-(4-пиридин-4-илпиперидин-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 1-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-(4-{2-[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]этил}фенокси)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, мезо-N-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, мезо-2-(4-{2-[3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этил}фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-карбоксамиды, 1-(1-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 2-{4-[2-(5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]этил]фенокси}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 5-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамиды, мезо-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамиды, мезо-1-[(3-эндо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]мочевины, (1S,4S)-5-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамиды, 1-{1-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил}пирролидин-2-она, 1-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-карбоксамиды, 2-(4-[[1S,4S]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-5-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, мезо-N-{(3-эндо)-8-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамида, 2-(4-[[1S,4S]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)-6-фтор[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 2-(4-[[1S,4S]-5-ацетил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил}фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, 1-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-{4-[2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этокси]фенокси}[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридина, мезо-N-[(3-экзо)-8-{2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]ацетамида, 2-[(циклопропилметил){2-[4-([1,3]тиазоло[5,4-

б]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} амино]этанола, 7-метил-2-({4-[(4-пиридин-4-илпиперазин-1-ил)метил]фенил}окси)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиридина, мезо-(3-эндо)-8-ацетил-N-{{4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиридин-2-илокси)фенил]метил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина, мезо-(3-экзо)-8-ацетил-N-{{4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиридин-2-илокси)фенил]метил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина, N-этил-N-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)фенил]этил} циклопропанамина, мезо-N-[(3-экзо)-8-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)фенил]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}метансульфонамида, мезо-(3-экзо)-3-{{4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)бензил}-амино}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 4-метил-1-[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)бензил]-1,4-дiazепан-5-она, N-{{1-[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-ил} пропенамида, 2-(4-{{2-[4-(циклопропилкарбонил)-1,4-diazепан-1-ил]этил} фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридина, мезо-N-метил-N-{{(3-экзо)-8-[[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} ацетамида, 2-(циклопропил{{2-[4-[(1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-илокси)фенокси]этил} амино)этанола, 2-{{4-[(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)метил]фенокси}}[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридина, 2-(4-{{2-[(1R,4R)-5-ацетил-2,5-diazабцикло[2.2.1]гепт-2-ил]этил} фенокси)[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридина, 7-метил-2-[4-(пиперидин-1-илметил)фенокси][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридина, 2-(4-{{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-diazабцикло[2.2.1]гепт-2-ил]этил} фенокси)-7-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридина, 1-{{4-[(7-метил[1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)окси]-бензил} пиперидин-4-карбоксамида, 4-фенил-1-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, 2-{{4-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)этокси]-фенокси}}[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 1-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)-фенокси]этил}-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола, 4-(4-хлорфенил)-1-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-ола, 1-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)фенокси]этил} пиперидин-4-карбоксамида, 2-(4-{{[(1S,4S)-5-ацетил-2,5-diazабцикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил} фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, мезо-N-[(3-эндо)-8-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)фенокси]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамида, 2-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенокси]-[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 2-{{4-[(4-пиримидин-2-илпиперазин-1-ил)метил]фенил}-окси)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 2-[[4-{{4-(2-тиенилацетил)пиперазин-1-ил]метил}-фенил]окси][1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 1-{{2-[4-[(1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-2-илокси)-фенил]этил}-1,4-diazепан-5-она, 2-{{4-(2-азепан-1-илэтил)фенил]окси}}[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 2-{{4-{{2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил]фенил}окси}}[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразина, 2-[[4-{{4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-

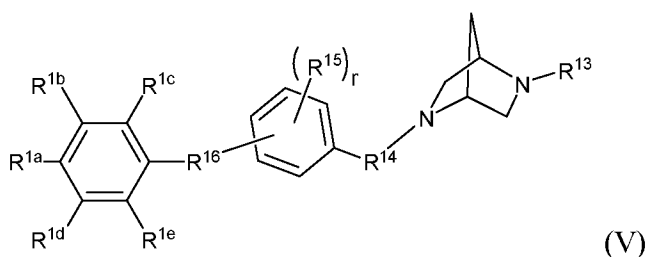
1-ил]метил}фенил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразина, мезо-1-{(3-экзо)-8-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-илокси)-бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}мочевины, 2-(4-{2-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]этил}фенокси)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразина, 3-ацетил-9-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-илокси)бензил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана и 1-[4-([1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-илокси)бензил]пиперидин-4-карбоксамиды и фармацевтически приемлемых солей, пролекарств и сольватов любого из приведенных выше соединений.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (IV) представляет собой соединение, называемое JNJ-40929837, которое имеет следующую структуру:



10 Аналоги и производные JNJ40929837, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в патентах США №7939527; и 8357684, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой производное диазабицикло[2.2.1]гептана. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (V):



где:

г равен от 0 до 4;

каждый  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  независимо выбран из водорода,  $-R^{13a}-OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)R^{10a}$ , алкила, галогена, галогеналкила, циано, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного



гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероциклила и необязательно замещенного гетероциклилалкила;

$R^{16}$  представляет собой простую связь,  $-O-$ ,  $-R^{12a}-O-$ ,  $-O-R^{12a}-$ ,  $-O-R^{12a}-O-$ , необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную  
5 линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиниленовую цепь;

$R^{14}$  представляет собой простую связь,  $-O-R^{12b}-$ , необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или  
10 разветвленную алкиниленовую цепь;

$R^{13}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный гетероциклил,  
15 необязательно замещенный гетероциклилалкил,  $-R^{13a}-OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-O-R^{14a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)R^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)-R^{14a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)-R^{13a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)-R^{14a}-S(=O)_tN(R^{10a})R^{11a}$  (где  $t$  равен 1 или 2) или  $-R^{14a}-S(=O)_pR^{10a}$  (где  $p$  равен 0, 1 или 2);

или  $R^{13}$  представляет собой аралкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, необязательно  
20 замещенного гетероарила, гидроксииминоалкила,  $-R^{13a}-OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)R^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)-R^{13a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-C(=O)N(R^{10a})-R^{14a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-S(=O)_tN(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)R^{10a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)-R^{13a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})-R^{13a}-C(=O)OR^{10a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)-R^{14a}-S(=O)_tN(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)R^{10a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})C(=O)-R^{13a}-N(R^{10a})-R^{14a}-N(R^{10a})R^{11a}$ ,  $-R^{13a}-N(R^{10a})S(=O)_tN(R^{10a})R^{11a}$  и  $-R^{13a}-O-R^{14a}-C(=O)OR^{10a}$ , где  $t$  равен 1 или 2;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $-O-R^{10a}$ , алкила, гидроксиалкила, галогена, галогеналкила, арила или аралкила;

каждый  $R^{10a}$  и  $R^{11a}$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил,

необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероциклилалкил;

или R<sup>10a</sup> и R<sup>11a</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный N-гетероциклил или необязательно замещенный N-гетероарил;

5            каждый R<sup>12a</sup> представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиниленовую цепь;

10            R<sup>12b</sup> представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиниленовую цепь;

15            каждый R<sup>13a</sup> представляет собой простую связь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиниленовую цепь;

и каждый R<sup>14a</sup> представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, необязательно замещенную линейную или разветвленную алкениленовую цепь или необязательно замещенную линейную или разветвленную алкиниленовую цепь.

20            В определенных вариантах реализации формулы (V) соединение выбрано из 4-[[[(1S,4S)-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-фторфеноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(4-(2-фенилэтокси)фенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[3-(4-феноксифенил)пропил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-хлорфеноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[2-(4-феноксифенил)этил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-феноксизтокси)фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-бромфеноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-

[[(1S,4S)-5-[[4-[(2'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-фуранил)-феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(трифторметил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

5 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-]4-ацетилфеноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-тиенил)-феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3,5-диметил-4-изоксазол)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

10 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(3-фтор-4-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-(2-фенилэтокси)фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]-бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-оксазолил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

15 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(4-фтор-2-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(3-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(2-фтор-4-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

20 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[2,4-дифеноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(1,1'-бифенил)-4-илметил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

25 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензолуксусной кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-фенилэтокси)фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензолуксусной

30 кислоты, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-феноксифенил)метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензоата, 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-оксазолил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензойной

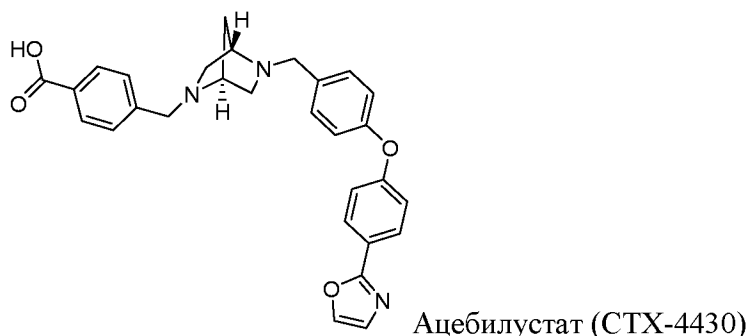
кислоты и метил-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-тиазолил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензоата.

В некоторых вариантах реализации формулы (V) соединение выбрано из 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-оксазолил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]-

30 бензойной кислоты и метил-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-оксазолил)феноксифенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензоата.

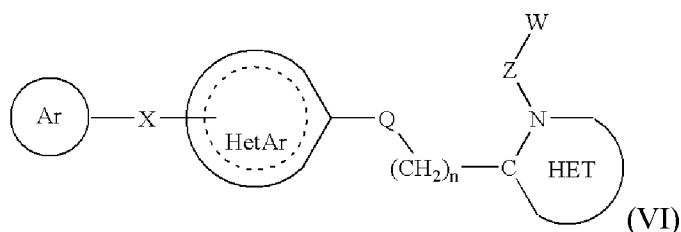
В некоторых вариантах реализации формулы (V) соединение выбрано из 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-тиазолил)фенокси]фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]-2,5-бензойной кислоты и метил-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-тиазолил)фенокси]фенил]метил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метил]бензоата.

5 В определенных вариантах реализации соединения формулы (V) представляет собой соединение, называемое ацебилустат (CTX-4430), которое имеет следующую структуру:



Аналоги и производные ацебилустата, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения, описанные в патенте США №7737145; и опубликованной  
10 заявке на патент США №20100210630A1, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылок. Соединения-ингибиторы LTA4H также включают соединения, описанные в патентах США №9822106; 9856249; и 9777006, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

15 В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой гетероциклическое соединение, описанное формулой (VI):



где:

20 Ar выбран из арила, гетероарила, арила, замещенного одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего ацила, низшего алкокси, низшего фторалкила, низшего фторалкокси, гидроксид, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкила, формил, формил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкила, циано, циано(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкила, бензила, бензилокси,

фенила, замещенного фенила, гетероарила, гетероциклоалкила, замещенного гетероарила и нитро, и гетероарила, замещенного одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, низшего ацила, низшего алкокси, низшего фторалкила, низшего фторалкокси, формила, циано, бензила, бензилокси, фенила, гетероарила, гетероциклилалкила и нитро;

X выбран из простой связи, O, SO, S(O<sub>2</sub>), NR<sup>lf</sup>, CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sup>lf</sup>, NR<sup>lf</sup>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C=O, CH<sub>2</sub>C=O, CR<sup>1aa</sup>R<sup>1bb</sup>, OCR<sup>1aa</sup>R<sup>1bb</sup>CR<sup>1aa</sup>R<sup>1bb</sup>O; SO<sub>2</sub>NR<sup>lf</sup>, NR<sup>lf</sup>SO<sub>2</sub>, C(=O)NR<sup>lf</sup> и NR<sup>lf</sup>C(=O);

R<sup>lf</sup> отдельно в каждом случае выбран из H и низшего алкила;

10 R<sup>1aa</sup> выбран из H, OH и низшего алкила;

R<sup>1bb</sup> выбран из H и низшего алкила, или R<sup>1aa</sup> и R<sup>1bb</sup>, взятые вместе, могут образовывать 3-6-членное кольцо, которое может необязательно содержать гетероатом, выбранный из O, S и N;

15 HetAr представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, присоединенное через атом углерода в кольце к Q, дополнительно характеризующееся тем, что Q и X не могут быть расположены при соседних положениях в указанном арильном или гетероарильном кольце;

Q выбран из -O-, -NR<sup>lf</sup>- и S(O)<sub>p</sub>;

Q и X не могут быть расположены при соседних положениях в указанном бензольном или пиридиновом кольце;

20 p равен нулю, 1 или 2;

n представляет собой целое число, выбранное из диапазона от 1 до 5;

25 HET выбран из 4-7-членного насыщенного азотсодержащего гетероцикла и 4-7-членного насыщенного азотсодержащего гетероцикла, замещенного одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амина, карбокси, низшего алкила, низшего ацила, низшего алкокси, N-оксида, низшего фторалкила, низшего фторалкокси, формила, циано, бензила, бензилокси, фенила, гетероарила и нитро; и

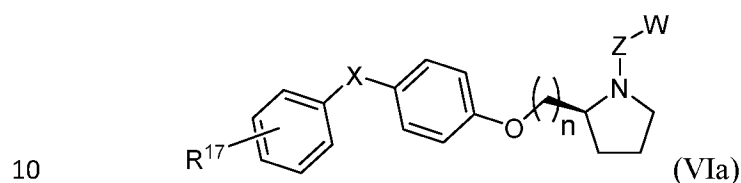
ZW, взятые вместе, могут представлять собой H, или Z представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>, где один или два (CH<sub>2</sub>) могут быть необязательно заменены на -O-, -NR<sup>lf</sup>-, -SO-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(=O)-

или  $-C(=O)(NH)-$  при условии, что указанные  $-O-$ ,  $-NR^{1f}-$ ,  $-SO-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-C(=O)(NH)-$  не являются местом присоединения к НЕТ и отделены от него по меньшей мере одним  $-(CH_2)-$  ;

5 W выбран из ацила, гидроксила, карбоксила, амина,  $-C(O)NHR^{4a}$ , аминоацила,  $-COO-$  алкила,  $-CHO$ , гетероциклила, замещенного арила, замещенного гетероциклила, сульфонамида,  $-C(O)$ -фторалкила,  $-C(O)CH_2C(O)O$ -алкила,  $-C(O)CH_2C(O)O$ -фторалкила,  $-SH$ ,  $-C(O)NH(OH)$ ,  $-C(O)N(OH)R^{4a}$ ,  $-N(OH)C(O)OH$ ,  $-N(OH)C(O)R^{4a}$ ; и

$R^{4a}$  выбран из H,  $(C_1-C_4)$  алкила и фенил $(C_1-C_4)$  алкила.

В некоторых вариантах реализации формулы (VI) соединение описано формулой (VIa):



где:

X выбран из группы, состоящей из простой связи, O, SO,  $S(O)_2$ ,  $NR^1$ ,  $CH_2$ ,  $CF_2$ ,  $CH_2O$ ,  $C=O$  и  $CH_2C=O$ ;

$R^{17}$  выбран из галогена,  $CF_3$ , метила, метокси,  $CF_3O$ ;

15 n равен 1 или 2;

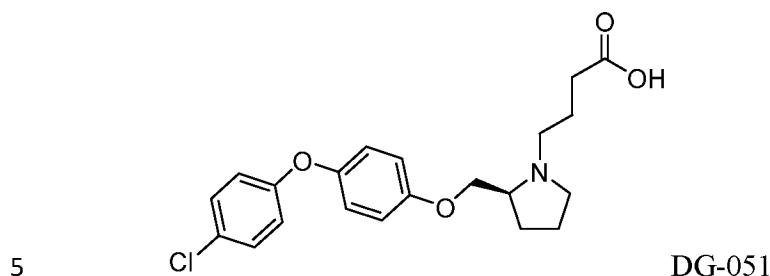
Z представляет собой  $(CH_2)_{1-10}$ , где один или два  $(CH_2)$  могут быть необязательно заменены на  $-O-$ ,  $-NR^{1f}-$ ,  $-SO-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-C(=O)(NH)-$  при условии, что указанные  $-O-$ ,  $-NR^{1f}-$ ,  $-SO-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(=O)-$  или  $-C(=O)(NH)-$  не являются местом присоединения к НЕТ и отделены от него по меньшей мере одним  $-(CH_2)-$ ;

20 W выбран из ацила, гидроксила, карбоксила, амина,  $-C(O)NHR^{4a}$ , аминоацила,  $-COO-$  алкила,  $-CHO$ , гетероциклила, замещенного арила, замещенного гетероциклила, сульфонамида,  $-C(O)$ -фторалкила,  $-C(O)CH_2C(O)O$ -алкила,  $-C(O)CH_2C(O)O$ -фторалкила,  $-SH$ ,  $-C(O)NH(OH)$ ,  $-C(O)N(OH)R^{4a}$ ,  $-N(OH)C(O)OH$ ,  $-N(OH)C(O)R^{4a}$ ; и

$R^{4a}$  выбран из H,  $(C_1-C_4)$  алкила и фенил $(C_1-C_4)$  алкила.

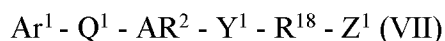
В определенных вариантах реализации формулы (VIa) X представляет собой O или CH<sub>2</sub>, n равен 1 или 2, Z представляет собой C<sub>1-4</sub> алкилен, и W представляет собой COOH.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (VI) или (VIa) представляет собой соединение, называемое DG-051, которое имеет следующую структуру:



Аналоги и производные DG051, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в патенте США №7402684; и Sandanayaka et al. *J Med. Chem.* 2010 Jan. 28; 53(2):573-85; *Bio-org Med Chem. Lett.* 2009 Nov. 15; 19(22):6275-9, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

10 В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, описан формулой (VII):



где:

15 Ar<sup>1</sup> представляет собой арильный фрагмент, выбранный из фенила, моно-, ди- или тризамещенного фенила, заместители в котором выбраны из Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, низшего алкила, низшего алкокси, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> и OH;

Ar<sup>2</sup> представляет собой



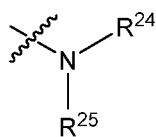
20 , где R<sup>19</sup> выбран из H, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, нитро или гидрокси, каждый R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо выбран из H, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро или гидрокси;

Q<sup>1</sup> представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CF<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- и углерод-углеродную простую связь;

$Y^1$  выбран из -O-, -S-, -NH-, -S(O)- и -S(O<sub>2</sub>)-;

$R^{18}$  выбран из линейного или разветвленного C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкиленила или C(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, где каждый R<sup>22</sup> и R<sup>23</sup> независимо выбран из H и низшего алкила, и m равен 1, 2 или 2; и

Z представляет собой

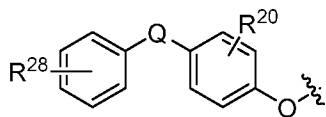


, где по меньшей мере один из R<sup>24</sup> и R<sup>25</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>COR<sup>26</sup>, а другой выбран из H, низшего алкила, аллила, бензила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>COR<sup>26</sup> и -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-OH;

R<sup>26</sup> представляет собой -OR<sup>27</sup>, где R<sup>27</sup> представляет собой H, низший алкил или бензил; и

а представляет собой целое число от 0 до 5 при условии, что если R<sup>24</sup> и R<sup>25</sup> оба представляют собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>COR<sup>26</sup>, то a не равен 0.

В определенных вариантах реализации формулы (VII) Ar<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>-AR<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup> представляет собой:



где:

15 Q представляет собой -O- или -CH<sub>2</sub>-;

каждый R<sup>20</sup> и R<sup>28</sup> независимо выбран из H, низшего алкила, низшего алкокси, галогена, amino и нитро.

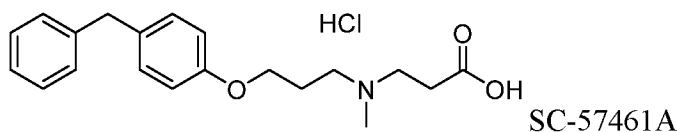
В определенных вариантах реализации формулы (VII) соединение выбрано из 3-[[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропановой кислоты, 3-[метил[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропановой кислоты, 3-[[4-[4-(фенилметил)фенокси]бутил]амино]пропановой кислоты, 3-[[3-(4-феноксифенокси)пропил]амино]пропановой кислоты, 3-[метил[3-(4-феноксифенокси)пропил]амино]пропановой кислоты, 3-[[4-(4-феноксифенокси)бутил]амино]пропановой кислоты; и моногидрохлорида 3-[[3-[4-[(4-фторфенил)метил]фенокси]пропил]метиламино]пропановой кислоты.



В определенных вариантах реализации формулы (VII) соединение выбрано из этил-3-[[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропаноата, фенилметил-3-[метил-[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропаноата, этил-3-[[3-(4-феноксифенокси)пропил]-амино]пропаноата, этил-3-[[метил-[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропаноата, гидрата метил-3-[метил-[3-[4-(фенилметил)фенокси]пропил]амино]пропаноата, этил-3-[4-[4-(фенилметил)фенокси]бутил]амино]пропаноата, фенилметил-3-[4-[4-(фенилметил)фенокси]бутил]амино]пропаноата, фенилметил-3-[[3-(4-феноксифенокси)пропил]амино]-пропаноата, фенилметил-3-[метил-[3-(4-феноксифенокси)пропил]амино]пропаноата, фенилметил-3-[[4-(4-феноксифенокси)бутил]амино]пропаноата, метил-3-[3-[4-[(4-фторфенил)метил]фенокси]пропил]метиламино]пропаноата, этил-3-[[4-[4-феноксифенокси]бутил]амино]пропаноата и метил-3-[[3-[4-(4-фторфенокси)фенокси]-пропил]метиламино]пропаноата.

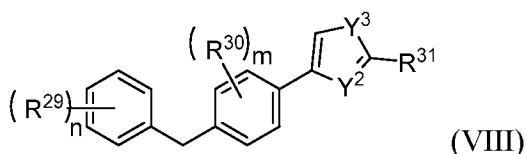
В определенных вариантах реализации соединения формулы (VII) представляет собой соединение, называемое SC-57461A, которое имеет следующую структуру:

15



Аналоги и производные SC-57461A, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в патентах США №5723492; 6162823; 5585492; и 5719306, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, имеет формулу (VIII):



где:

25  $Y^2$  выбран из N или  $CR^{32}$ , где  $R^{32}$  выбран из водорода, алкила или замещенного алкила;

$Y^3$  выбран из S, O,  $NR^{33}$ , где  $R^{33}$  выбран из H, алкила или замещенного алкила;

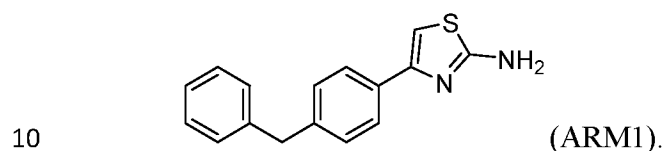
каждый  $R^{29}$  и  $R^{30}$  независимо выбран из галогена, низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро и гидрокси;

$R^{31}$  независимо выбран из H, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро  
5 и гидрокси;

n представляет собой целое число от 0 до 5; и

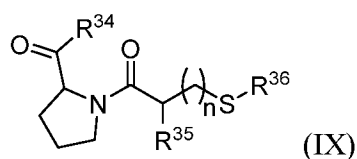
m представляет собой целое число от 0 до 4.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (VIII) представляет собой 4-(4-бензилфенил)тиазол-2-амин (ARM1) или его аналог. ARM1 имеет следующую структуру:



В определенных вариантах реализации ARM1 имеет форму соли (например, гидробромидной соли или гидрохлоридной соли).

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой производное пролина. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H,  
15 описан формулой (IX):



где:

$R^{34}$  представляет собой гидрокси или низший алкокси;

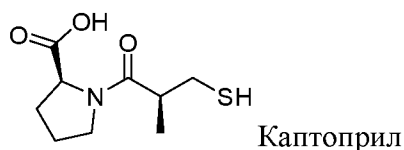
$R^{35}$  представляет собой водород или низший алкил;

$R^{36}$  представляет собой водород или низший алканоил; и  
20

n равен 0, 1 или 2, или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где указанные низшие алкокси-, низшие алкильные и низшие алканоильные группы содержать вплоть до 7 атомов углерода.

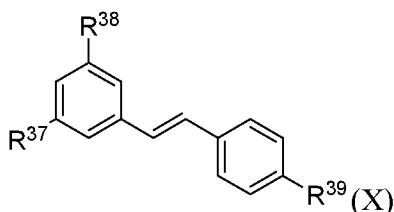
В определенных вариантах реализации соединения формулы (IX) R<sup>34</sup> представляет собой гидроксильную группу. В определенных случаях R<sup>34</sup> представляет собой гидроксильную группу, R<sup>35</sup> представляет собой метильную группу, и R<sup>36</sup> представляет собой атом водорода. В определенных случаях соединение формулы (IX) представляет собой производное пролина в L-форме.

5 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IX) представляет собой каптоприл или его аналог. Структура каптоприла приведена далее:



Аналоги и производные каптоприла, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения, описанные в патентах США №4046889 и 4105776, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA<sub>4</sub>H, представляет собой производное ресвератрола. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA<sub>4</sub>H, описан формулой (X):



15 где:

каждый R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup> и R<sup>39</sup> независимо представляет собой -OR<sup>40</sup>, где каждый R<sup>40</sup> независимо выбран из водорода, алкила, замещенного алкила, алкокси, замещенного алкокси.

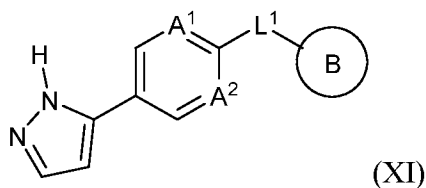
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (X) представляет собой пиностильбена гидрат или его аналог. Структура пиностильбена гидрата приведена далее:



20

Аналоги пиностильбена гидрата, подходящие для способов согласно изобретению, включают соединения-ингибиторы LTA4H, описанные в Low et al. *Scientific Reports*, (2017) 7:44449, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой арилпиразол или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, имеет формулу (XI):

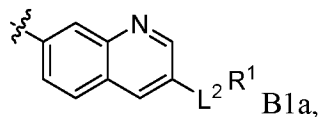


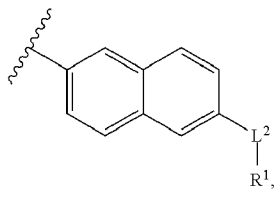
или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где:

каждый A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из CH и N;

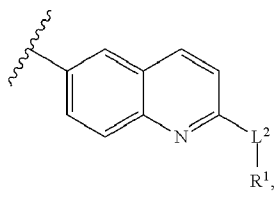
L<sup>1</sup> представляет собой линкер, выбранный из группы, состоящей из -O- и -CH<sub>2</sub>-;

В представляет собой 9- или 10-членное кольцо, выбранное из:

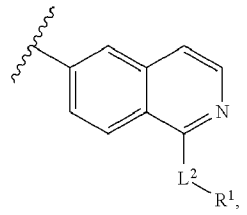




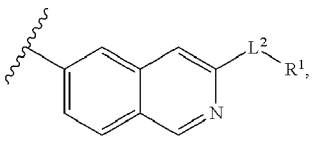
B-1



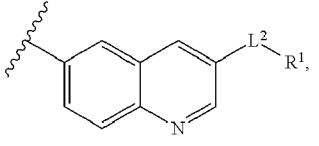
B-2



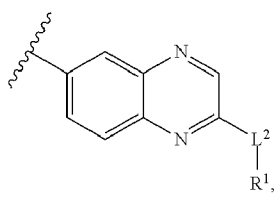
B-3



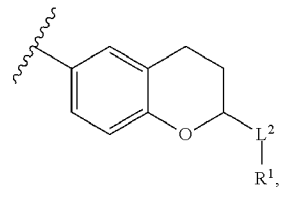
B-4



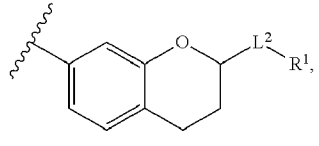
B-5



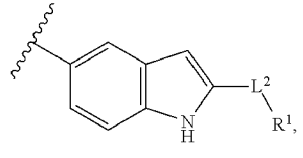
B-6



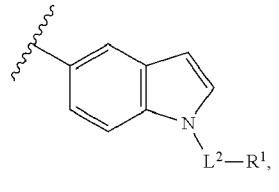
B-7



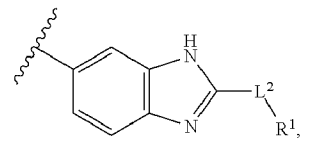
B-8



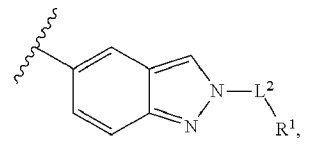
B-9



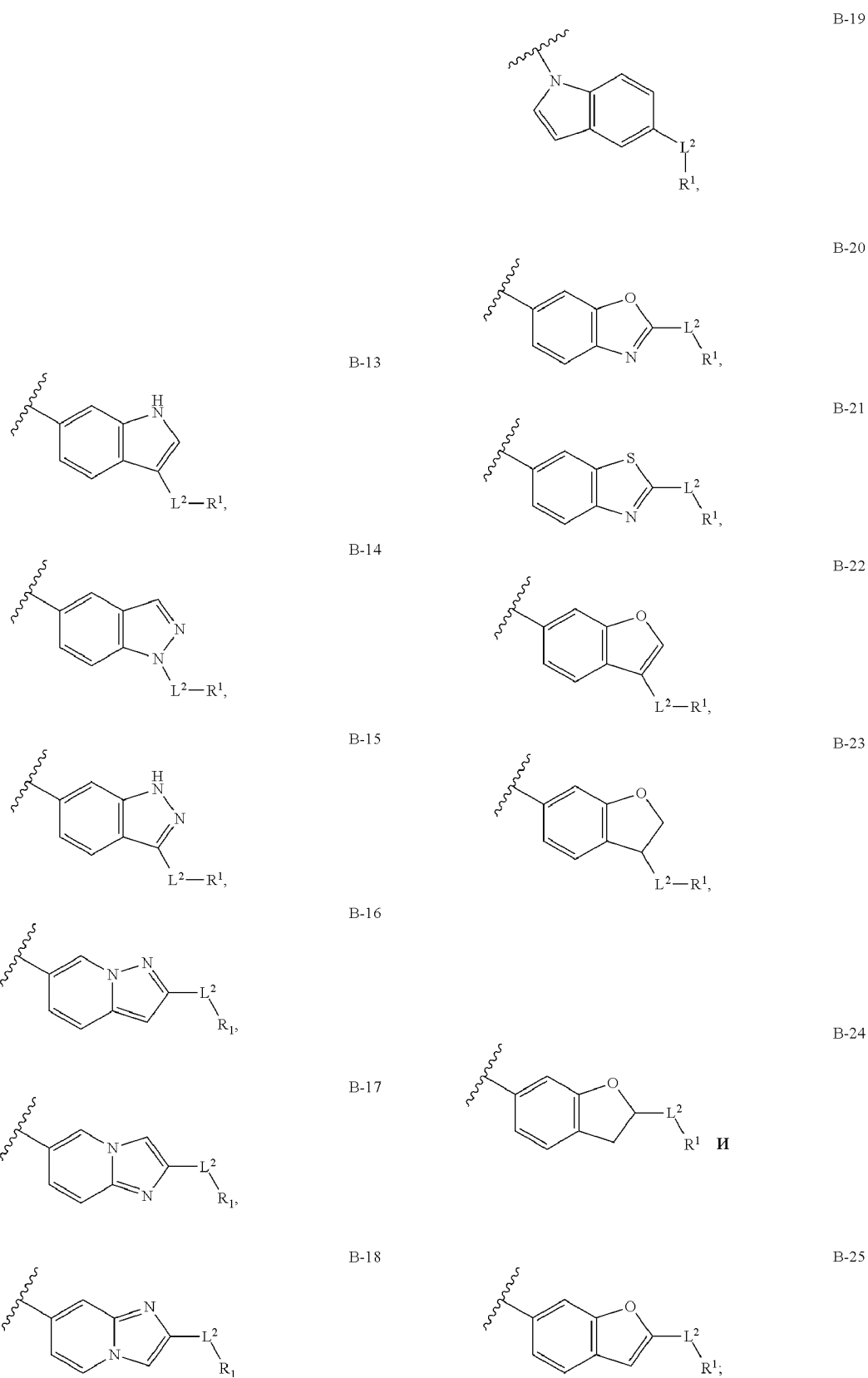
B-10



B-11



B-12



где каждое кольцо В может быть необязательно дополнительно замещено -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

$L^2$  отсутствует или представляет собой линкер  $-(CH_2)_n-$ , где  $n$  представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3, и один фрагмент  $-(CH_2)-$  в указанном линкере  $L^2$  может быть необязательно заменен, если это возможно, но  $-O-$  и каждый  $-(CH_2)-$  в указанном линкере  $L^2$  может быть замещен одной-двумя группами, выбранными из группы, состоящей из  $-OH$ , -галогена,  $=O$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $-(4-7-членного)$ гетероциклила и фенила; при этом две  $-(C_1-C_6)$ алкильные группы, если они присоединены к одному атому углерода в указанном линкерном фрагменте  $L^2$ , могут быть объединены с образованием  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила;

$R^1$  выбран из:

10 (a) группы формулы  $-N(R^2)(R^3)$ , где каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила и  $-(4-7-членного)$ гетероциклила, причем каждый из указанного  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила и  $-(4-7-членного)$ гетероциклила в указанных  $R^2$  и  $R^3$  может быть необязательно независимо замещен 1-3 группами  $R^4$ ;

15  $R^4$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-O(C_1-C_6)$ алкила,  $-N(R^5)_2$ ,  $-C(O)-R^5$ ,  $-N(R^5)-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-N(R^5)_2$ ,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила, необязательно замещенного  $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкилом,  $-(4-7-членного)$ гетероциклила, необязательно замещенного  $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкилом, и фенила; и

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-H$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкила и  $-(4-7-членного)$ гетероциклила;

20 (b) 4-9-членного N-гетероциклического кольца, где указанное 4-9-членное N-гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (i) 1 группы  $G^1$  или (ii) 1-3 групп  $G^2$ ; где  $G^1$  выбран из группы, состоящей из  $-L^4-(C_1-C_6)$ алкила,  $-L^4-(C_3-C_6)$ циклоалкила,  $-L^4-(C_3-C_6)$ гетероциклила и  $-L^4$ -фенила; причем каждый из указанного  $-(C_1-C_6)$ алкильного,  $-(C_3-C_6)$ циклоалкильного,  $-(4-7-членного)$ гетероциклильного и фенильного заместителей может быть необязательно независимо замещен 1-4 группами  $R^6$ ;

$L^4$  отсутствует или выбран из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-C(O)-N(R^7)-$ ,  $-N(R^7)-C(O)-$  и  $-N(R^7)-S(O)_j-$ ;

30  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкила,  $-O(C_1-C_6)$ алкила,  $-N(R^7)_2$ ,  $-C(O)-R^7$ ,  $-C(O)-O-R^7$ ,  $-N(R^7)-C(O)-R^7$ ,  $-C(O)-N(R^7)_2$ ,  $-S(O)_j-R^7$ ,  $-(C_3-$

C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-7-членного)гетероциклила и фенила, необязательно замещенного -C(O)-O-R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила и -(4-7-членного)гетероциклила; и

5 G<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -галогена, -ОН, =O, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, необязательно замещенного -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом; или

(с) группы, выбранной из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиранила, -C(O)-ОН и ОН, где j представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой

10 соединение, выбранное из 2-метокси-1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}пиперазин-1-ил)этанона, 1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}пиперазин-1-ил)этанона, 5-(2Н-пиразол-3-ил)-2-(6-пирролидин-1-илметилнафталин-2-илокси)пиридина, 1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}пиперидин-4-ола, амида 1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}пиперидин-4-карбоновой кислоты, N-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}пиперидин-4-ил)ацетамида, (S)-3-гидрокси-1-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]нафталин-2-илметил}-пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, диметил-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хроман-2-илметил}амина, амида 1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хроман-2-илметил}-пиперидин-4-

20 карбоновой кислоты, 2-гидрокси-1-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-хинолин-2-илметил}пиперазин-1-ил)этанона, 3-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-она, 1-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил}пиперазин-1-ил)пропан-1-она, (S)-2-гидрокси-1-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил}пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]пиразоло[1,5-а]пиридина, (1-гидроксициклопропил)-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил}-пиперазин-1-ил)метанона, (S)-7-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}гексагидрооксазоло[3,4-а]пиазин-3-она, 2-(2,2-диоксо-2λ-6-тиа-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-илметил)-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолина, 2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-

30 илметил}гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6-она, 6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2-пирролидин-1-илметилхинолина, 2-(2-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-илметил)-6-[5-(2Н-



пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 2-азетидин-1-илметил-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 2-азепан-1-илметил-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 2-пиперидин-1-илметил-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 1-(8-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-3,8-
   
 5 диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)этанона, метил-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амина, 2-метил-1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 2-гидрокси-1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 2-метокси-1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 1-
   
 10 (4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 8-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-1,8-диазаспиро[4.5]декан-2-она, 3-оксо-3-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)пропаннитрила, 1-(5-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил)этанона, 2-гидрокси-N-
   
 15 метил-N-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, (R)-2-({6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амино)пропанамида, амида (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты, 1-{3-[(метил-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амино)метил]азетидин-1-
   
 20 ил}этанона, N-метил-N-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 2-гидрокси-1-((R)-3-метил-4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 2-метансульфонил-1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, (2-гидрокси-2-метилпропил)амида (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-
   
 25 илокси]хинолин-2-илметил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты, N-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илметил)ацетамида, 1-((S)-3-гидроксиметил-4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, амида 4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-карбоновой кислоты, 2-гидрокси-1-(3-
   
 30 {6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этанона, 2-({6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амино)-1-пирролидин-1-илэтанона, 2-гидрокси-N-(4-метил-1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 2-(метил-{6-[5-(2Н-пиразол-3-

ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-амино)ацетамида, 2-(2-окса-6-азаспиро[3.5]нон-6-илметил)-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, (S)-3-({6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-хинолин-2-илметил}амино)пирролидин-2-она, 2-гидрокси-1-(8-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-1,8-дiazаспиро[4.5]дец-1-ил)этанона, (S)-2-фенил-2-({6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}амино)-ацетамида, 5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2-пирролидин-1-илметил-1Н-бензимидазола, 2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)бензил]-2-пирролидин-1-илметил-1Н-бензимидазола, 2-((3S,5S)-3,5-диметилморфолин-4-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 2-((2S,6S)-2,6-диметилморфолин-4-илметил)-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)бензил]-1Н-бензимидазола, 2,2,2-трифтор-1-(4-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}пиперазин-1-ил)этанона, (1S,5S)-3-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана, 2-(1-морфолин-4-илциклопропил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)бензил]-1Н-бензимидазола, 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-илметил]-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 2-((S)-3-метилморфолин-4-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-илметил]-1Н-бензимидазола, 2-(4-изопропилпиперазин-1-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 2-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-илметил]-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, (S)-1-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}пирролидин-3-ола, 5-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}пиперидин-2-она, (S)-5-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-хинолин-2-илокси}пиперидин-2-она, 5-[4-(1Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-карбоновой кислоты, 2,2-диметил-1-(4-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 2,2,2-трифтор-1-(1-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}пиперидин-4-ил)этанола, 2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, 5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2-пиридин-3-илметил-1Н-бензимидазола, ((S)-втор-бутил)-метил-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}амина, 5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1Н-индазола, метил-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}-[(S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил]амина, метил-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}-(S)-тетрагидрофуран-3-иламина, метил-

{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-(R)-тетрагидрофуран-3-иламина, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1-(3-пирролидин-1-илпропил)-1H-индазола, ((R)-втор-бутил)-метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-[(R)-1-

5 (тетрагидрофуран-2-ил)метил]амина, ((S)-2-метокси-1-метилэтил)-метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, 5-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1H-индазола, 2-(3-морфолин-4-илпропил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2H-индазола, метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидрофуран-2-илметил)амина, этил-((S)-2-метокси-1-

10 метилэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, [1,4]диоксан-2-илметилметил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, N-[1-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил}этил)пиперидин-4-ил]ацетамида, 2-((S)-1-метилпирролидин-2-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 1-[4-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-индазол-1-ил}этил)пиперазин-1-

15 ил]этанона, (2-метоксиэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидропиран-3-илметил)амина, 1-[4-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-2-ил}этил)пиперазин-1-ил]этанона, 1-[4-(2-{5-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]индазол-1-ил}этил)пиперазин-1-ил]этанона, 1-[4-(3-{5-[4-(2H-пиразол-

20 3-ил)фенокси]индазол-2-ил}пропил)пиперазин-1-ил]этанона, (1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетонитрила, {5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидрофуран-2-илметил)-амина, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-тиоморфолин-4-илметил-1H-бензимидазола, 1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-карбонитрила, {5-[4-(2H-пиразол-3-

25 ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-[(S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил]амина, {5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-[(R)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил]амина, 1-(2-морфолин-4-илэтил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-индазола, N-((S)-втор-бутил)-N-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} ацетамида, метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидрофуран-3-

30 илметил)амина, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-(3-пирролидин-1-илпропил)-2H-индазола, {5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидропиран-4-илметил)амина, (R)-1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пирролидин-3-карбонитрила, 1-[4-(2-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-

илокси]хинолин-2-ил} этил)пиперазин-1-ил]этанона, N-[1-(3-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил} пропил)пиперидин-4-ил]ацетамида, 1-[4-(метил-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амино)пиперидин-1-ил]этанона, 1-(2-морфолин-4-илэтил)-5-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-1Н-индазола, 2-гидрокси-2-метил-N-[1-  
5 (2-{5-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]индазол-2-ил} этил)пиперидин-4-ил]пропанамида, 3-морфолин-4-илметил-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-1Н-индазола, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]бензоксазола, 1-(4-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-ил} пиперазин-1-ил)этанона, N-[1-(3-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-индазол-2-ил} пропил)пиперидин-4-ил]ацетамида, (S)-5-{5-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]индазол-1-илметил} пирролидин-2-она, 3-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-индазол-1-ил} пропан-1-ола, (S)-5-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]изохинолин-1-илоксиметил} пирролидин-2-она, 2-(2-морфолин-4-илэтокси)-6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, N-[2-(6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-хинолин-2-илметил} амино)этил]ацетамида, (2-метоксиэтил)метил-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} амина, диметил-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил} амина, 4-(1-{1-[4-(2Н-пиразол-3-ил)ензил]-1Н-индол-5-илметил} пиперидин-4-ил)бензойной кислоты, N-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 5-(2Н-пиразол-3-ил)-2-(2-пирролидин-1-илметил-2,3-дигидробензофуран-6-илокси)пиридина, 5-(2Н-пиразол-3-ил)-2-(2-пирролидин-1-илметилбензофуран-6-илокси)пиридина, N-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 1-(1-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 3-[1-(2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]бензофуран-3-ил} этил)пиперидин-4-ил]оксазолидин-2-она, N-((эндо)-8-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамида, 2-гидрокси-1-(8-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)этанона, N-[1-(2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]бензофуран-3-ил} этил)пиперидин-4-ил]ацетамида, 1-[4-(2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]бензофуран-3-ил} этил)-[1,4]дiazепан-1-ил]этанона, 1-[4-(2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2,3-дигидробензофуран-3-ил} этил)-[1,4]дiazепан-1-ил]этанона, 1-[4-(2-{6-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-бензофуран-3-ил} этил)пиперазин-1-ил]этанона, метиламида 1-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, метиламида 1-(2-{6-[5-

(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]бензофуран-3-ил}этил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-гидрокси-1-((1S,4S)-5-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этанона, 2-гидрокси-1-(4-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-[1,4]дiazепан-1-ил)этанона, N-[1-(2-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-бензофуран-3-ил}этил)пиперидин-4-ил]метансульфонамида, N-((экзо)-8-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамида, 1-[4-(2-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2,3-дигидробензофуран-3-ил}этил)пиперазин-1-ил]этанона, амида 1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-гидрокси-1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этанона, 2-гидрокси-1-(5-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)этанона, 1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этанона, 1-(5-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)этанона, 1-(4-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-бензофуран-3-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, метилового эфира 4-((1S,4S)-5-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-илметил)бензойной кислоты, метилового эфира 4-(1-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} пиперидин-4-ил)бензойной кислоты, диэтил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, 2-(4-метилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, этилметил-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-2-ил}этил)амина, этил-(2-метоксиэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, 2-(3-метоксиметилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-(3-метоксипирролидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, диметил-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-2-ил}этил)амина, метил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидропиран-4-илметил)амина, N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил}этил)пирролидин-3-ил]ацетамида, ((S)-втор-бутил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, диметил-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил}этил)амина, 2-азепан-1-илметил-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, циклопентилметил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амина, 2-((R)-2-метилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-(3-метоксиметилпирролидин-1-илметил)-5-

[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-((R)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-(2-метоксиметилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, N,N-диметил-2-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 2-метокси-N-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 2-((S)-2-метилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-(3-метоксипиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-((S)-2-метоксиметилпирролидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 3-метил-1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}азетидин-3-ола, 2-[1,4]оксазепан-4-илметил-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-[2-(1,1-диоксо-1λ-6-тиоморфолин-4-ил)этил]-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2H-индазола, 1-[1-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил}этил)-пиперидин-4-ил]пирролидин-2-она, 2-[(1S,4S)-1-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)метил]-6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, циклопропилметил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, ((R)-втор-бутил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, {5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}(тетрагидропиран-3-ил)амина, 2-(3,3-диметилморфолин-4-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, изопропил-(2-метоксиэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, (2-метоксиэтил)пропил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, {6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил}(тетрагидропиран-4-илметил)амина, бис-(2-метоксиэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, морфолин-4-ил-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)метанола, циклопентил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, ((S)-2-метокси-1-метилэтил)-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, 3-(1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)-[1,3]оксазинан-2-она, этил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амина, 2-(этил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}амино)этанолола, 2-(4-этоксиметилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, {5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-(S)-тетрагидрофуран-3-иламина, (1-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} пиперидин-2-ил)метанола, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-(3-трифторметилпирролидин-1-илметил)-1H-

бензимидазола, диметиламида 1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 2-(пропил-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил} амино)этанол, N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-2-ил}этил)пирролидин-3-ил]ацетамида, 2-метокси-N-[1-(2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-ил}этил)пиперидин-4-ил]ацетамида, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-(тетрагидропиран-4-илметил)-1H-бензимидазола, 3-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-она, 1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ола, 2-((R)-3-метоксипирролидин-1-илметил)-6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, (2-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-2-ил}этил)(тетрагидропиран-4-илметил)амина, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-(S)-1-пирролидин-2-илметил-1H-бензимидазола, 2-((S)-3-метоксипирролидин-1-илметил)-6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 1'-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-[1,4']бипиперидинил-2-она, (S)-1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пирролидин-3-ола, 4-(1-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)морфолин-3-она, 2-(4-метоксипиперидин-1-илметил)-6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, (1R,5S)-3-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-она, {6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-[2-(тетрагидропиран-4-ил)этил]-амина, 6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-2-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-илметил]хинолина, 1-{1-[4-(2H-пиразол-3-ил)бензил]-1H-индол-5-илметил}азетидин-3-ола, 5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2-(2-пирролидин-1-илэтил)-2H-индазола, 5-[4-(2-пирролидин-1-илметил-2,3-дигидробензофуран-6-илокси)фенил]-1H-пиразола, N-(1-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-2,3-дигидробензофуран-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиримидин-2-илокси]-2-пирролидин-1-илметилхинолина, 1-(4-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-1H-индол-2-илметил}-пиперазин-1-ил)этанона, 1-(4-{5-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-1H-индол-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 1-(4-{6-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-изохинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 1-[4-(2-{5-[5-(2H-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]индол-1-ил}этил)пиперазин-1-ил]этанона, 2-(4-морфолин-4-илметилпиперидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 2-((S)-3-метоксипирролидин-1-илметил)-5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазола, 3-{5-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенокси]-1H-бензимидазол-2-илметил}-8-окса-3-

азабицикло[3.2.1]октана, 2-(4-метоксипиперидин-1-илметил)-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазола, (1S,2S)-2-(метил-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил}амино)циклогексанола, метил-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил} (тетрагидропиран-4-ил)амин, 1-(4-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 2-(2-морфолин-4-илэтоксид)-6-[4-(1Н-пиразол-3-ил)фенокси]бензотиазола, метил-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил} амида циклопропанкарбоновой кислоты, 3,3-диметил-1-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил} пирролидин-2-она, этил-5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-1Н-бензимидазол-2-илметил} амида

10 циклопропанкарбоновой кислоты, 2-метокси-N-(1-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, N-(1-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, N-((эндо)-8-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамида, N-((экзо)-8-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-8-

15 азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамида, 1-((S)-5-{6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-2-илметил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)этанона, 1-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хиноксалин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 2-(1,1-диоксо-1λ-6-тиоморфолин-4-илметил)-6-[5-(1Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолина, 6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2-пирролидин-1-илметилхинолина, 2-азетидин-1-илметил-6-[4-(2Н-

20 пиразол-3-ил)фенокси]хинолина, 1-(8-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)этанона, 6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-2-пирролидин-1-илметилимидазо[1,2-а]пиридина, 1-(4-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-хинолин-2-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, N-((экзо)-8-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолин-2-илметил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)ацетамида, 3-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]хинолина, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]имидазо[1,2-а]пиридина, (S)-5-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-индазол-2-илметил} пирролидин-2-она, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)бензил]имидазо[1,2-а]пиридина, (S)-5-{5-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]индазол-1-илметил} пирролидин-2-она, 2-морфолин-4-илметил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-хинолина, 3-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]имидазо[1,2-

30 а]пиридин-2-илметил}-оксазолидин-2-она, 2-метил-6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]-3-пирролидин-1-илметилхинолина, 2-морфолин-4-илметил-7-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]имидазо[1,2-а]пиридина, морфолин-4-ил-{7-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил} метанона, 1-{6-[4-(2Н-пиразол-3-

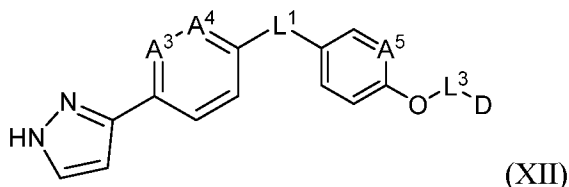


ил)фенокси]имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты и (R)-5-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенокси]имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметокси} пиперидин-2-она и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой  
5 соединение, выбранное из 2-гидрокси-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, 1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил}азетидин-3-ола, 2-метокси-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)этанона, (S)-3-гидрокси-1-(1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперидин-4-ил)пирролидин-2-она, 3-(1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперидин-4-ил)оксазолидин-2-она, 1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперидин-4-ола, 3-метил-1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил}азетидин-3-ола, 2-гидрокси-1-[(R)-3-(метил-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} амино)пирролидин-1-ил)этанона, 2-гидрокси-1-[(S)-3-(метил-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил}-амино)пирролидин-1-ил)этанона, 2-гидрокси-N-метил-N-((S)-1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пирролидин-3-ил)ацетамида, 2-гидрокси-N-метил-N-((R)-1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил}-пирролидин-3-ил)ацетамида, (S)-1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пирролидин-3-ола, 1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 2-гидрокси-N-метил-N-(1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперидин-4-ил)ацетамида, 1-{3-[(метил-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} амино)метил]азетидин-1-ил}этанона, (R)-1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил}-пирролидин-3-ола, (S)-2-гидрокси-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]-хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, диметиламида 1-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-гидрокси-2-метил-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 2,2-диметил-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она, 30 циклопропил-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-

ил)метанона и 2-метил-1-(4-{7-[5-(2Н-пиразол-3-ил)пиридин-2-илокси]хинолин-3-илметил} пиперазин-1-ил)пропан-1-она и их фармацевтически приемлемых солей.

В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, имеет формулу (XII):



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения,

где:

каждый A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> и A<sup>5</sup> независимо представляет собой CH или N;

L<sup>1</sup> представляет собой линкер, выбранный из -O- и -CH<sub>2</sub>-;

10 L<sup>3</sup> отсутствует или представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиленовый линкер; где указанный -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиленовый линкер необязательно замещен одной-тремя группами, выбранными из -OH, галогена, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

D представляет собой кольцо, выбранное из

(a) -(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила;

15 (b) -(4-11-членного)гетероциклоалкила, содержащего атом O или S в кольце и необязательно от 1 до 3 дополнительных гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S;

(c) 4-8-членного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего атом N в кольце и от 1 до 3 дополнительных гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S;

20 (d) 6-11-членного конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спироциклического гетероциклического радикала, содержащего атом N в кольце и необязательно от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

(e) группы, выбранной из 2-оксопирролидин-1-ила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-оксопирролидин-5-ила, 1-метил-2-оксопирролидин-4-ила и 2-оксопиперидин-5-ила,

где каждое из указанных колец D необязательно замещено одной-тремя группами R<sup>1</sup>; и каждое из указанных колец D дополнительно необязательно замещено, если это возможно, одной или двумя группами, независимо выбранными из (=O) и (=S);

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из галогена, -OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -C(O)R<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>2</sup>, -C(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(5-11-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; где каждый из указанного -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(5-11-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила в указанной группе R<sup>1</sup> необязательно замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена, -OH, -CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub> и -CN;

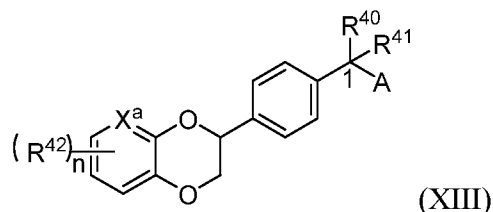
каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(5-11-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; где каждый из указанного -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(5-11-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила в указанной группе R<sup>2</sup> необязательно независимо замещен одной-тремя группами, выбранными из галогена, -OH, -CF<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub> и -CN.

В некоторых вариантах реализации формулы (XII) L3-D, объединенные друг с другом, описаны как группа, выбранная из (1-метилпирролидин-2-он-4-ил)метила, (пирролидин-2-он-3-ил)окси, (пирролидин-2-он-5-ил)метилокси, 2-(пирролидин-2-он-1-ил)этилокси, 3-(пирролидин-2-он-1-ил)пропилокси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-2-ил)метилокси, (тетрагидрофуран-3-ил)метилокси; (пиперидин-2-он-5-ил)окси, (1,3-оксазолидин-2-он-4-ил)метилокси, (1,3-оксазолидин-2-он-5-ил)метилокси, (морфолин-3-ил)метилокси, (морфолин-4-ил)этилокси, 1H-пиразол-5-ила, (1H-пиразол-5-ил)метилокси, (1H-пиразол-3-ил)метилокси, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метилокси, (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метилокси, (1-метил-2-(2-фурил)пиразол-5-ил)метилокси, 3-(1H-пиразол-1-ил)этилокси, 2-(1H-пиразол-4-ил)этилокси, 3-(1H-пиразол-1-ил)-3-метилпропилокси, (фуран-2-ил)метилокси, (фуран-3-ил)метилокси, (дигидрофуран-2(3H)-он-3-ил)окси, (дигидрофуран-2(3H)-он-5-ил)метилокси, (пиридин-3-ил)метилокси, (пиридин-4-ил)метилокси, (2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-5-ил)метилокси, 1-(пиридин-2-ил)этилокси, 2-(пиридин-2-ил)этилокси, 2-

(пиридин-3-ил)этилокси, 2-(пиридин-4-ил)этилокси, (пиримидин-2-ил)метилокси, (тиен-3-ил)метилокси, 2-(тиен-2-ил)этилокси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси, (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метилокси, (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метилокси, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метилокси, 2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)этилокси, 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этилокси, (2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этилокси, (пиразин-2-ил)метилокси, бензилокси, (4-(метилсульфонил)бензил)окси, (1,3-тиазол-2-ил)метилокси, (1,3-тиазол-5-ил)метилокси, 2-(1,3-тиазол-5-ил)этилокси, (4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)метилокси, (изоксазол-5-ил)метилокси, 2-(изоксазол-4-ил)этилокси, (1-метил-1,2,4-триазол-5-ил)метилокси, (1,3-оксазол-4-ил)метилокси, (1,3-оксазол-5-ил)метилокси, (2-метил-1,3-оксазол-4-ил)метилокси, (4-метил-1,3-оксазол-5-ил)метилокси, (1Н-бензимидазол-2-ил)метилокси, (1Н-бензимидазол-5-ил)метилокси, (1Н-бензимидазол-1-ил)этилокси, (1Н-бензимидазол-2-ил)этилокси, 2-((1Н-бензимидазол-2-ил)амино)этилокси, (имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-2-ил)метилокси, (1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метилокси, (6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-7-ил)окси, 2-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)этилокси, (имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилокси, (1,3-бензотиазол-2-ил)метилокси; и (имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)метилокси.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, включает низкомолекулярный арилпиразол, описанный в любом из патентов США №9573957; 9403830; 9303018; и 9139567, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой бензодиоксан или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, имеет формулу (XIII):



где:

$X^a$  представляет собой N или CH;

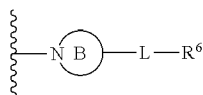
n представляет собой целое число от 0 до 3;

$R^{42}$  выбран из галогена, -ОН, -СN, -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -О(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила и -(С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>)циклоалкила;

каждый  $R^{40}$  и  $R^{41}$  независимо выбран из -Н и -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила; где  $R^{40}$  и  $R^{41}$  могут быть объединены с образованием 3-6-членного кольца, необязательно содержащего от одного до  
5 трех гетероатомов и дополнительно необязательно замещенного одной-тремя группами, выбранными из галогена, -ОН, (=О), -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -О(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -С(О)О-Н, -С(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила и -С(О)NH<sub>2</sub>;

А представляет собой группу формулы -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, где каждый  $R^{43}$  и  $R^{44}$  независимо выбран из -Н, -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -(С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(С<sub>6</sub>-  
10 С<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; причем каждый из вышеуказанного -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -(С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила в указанных группах  $R^4$  и  $R^5$  необязательно независимо замещен одной-тремя группами  $R^6$ ; при этом две группы  $R^6$ , если они присоединены к одному атому углерода в указанном -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкиле, могут быть объединены с образованием 3-6-членного кольца,  
15 необязательно содержащего от одного до трех гетероатомов и дополнительно необязательно замещенного одной-тремя группами, выбранными из галогена, -ОН, (=О), -(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -О(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила, -С(О)О-Н, -С(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила и -С(О)NH<sub>2</sub>;

А представляет собой (4-14-членное)-N-гетероциклическое кольцо формулы В:



20 где указанное кольцо В представляет собой:

(a) неароматический 4-8-членный моноциклический радикал; или

(b) мостиковый бициклический радикал, спироциклический радикал или 6-11-членный конденсированный бициклический радикал, где каждый из указанного мостикового бициклического радикала, спироциклического радикала и 6-11-членного конденсированного  
25 бициклического радикала содержит по меньшей мере неароматическое N-гетероциклическое кольцо, присоединенное к атому углерода в положении 1 в соединении формулы (I); каждый из указанного мостикового бициклического радикала, спироциклического радикала и 6-11-членного конденсированного бициклического радикала может необязательно содержать ароматическое кольцо;

где указанное кольцо В может дополнительно содержать от одного до трех дополнительных гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

при этом указанное кольцо В может быть дополнительно необязательно замещено одной-тремя группами, выбранными из галогена, -OH, (=O), -C(O)O-H, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; и

где L отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилена-;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из галогена, -OR<sup>7</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sup>7</sup>, -NHC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NH-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; где каждый из указанного -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила в указанной группе R<sup>6</sup> необязательно замещен, если это возможно, одной-тремя группами, выбранными из галогена, -OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, (=O), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -C(O)O-H, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; и

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил-OH, -(4-14-членного)гетероциклоалкила, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и -(5-11-членного)гетероарила; где каждая из указанных групп R<sup>7</sup> необязательно замещена, если это возможно, группой, выбранной из -OH, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и -(4-14-членного)гетероциклоалкила; причем указанная -(4-14-членная)гетероциклоалкильная группа необязательно замещена, если это возможно, группой (=O).

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой соединение, выбранное из 3-[(4-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперазин-1-ил)метил]бензойной кислоты, этилового эфира 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3-карбоновой кислоты, амида 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3-карбоновой кислоты, метиламида 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3-карбоновой кислоты, амида 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-

[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоновой кислоты, метиламида 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоновой кислоты, амида 6-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-1,2,3a,6-тетраазаазулен-3-карбоновой кислоты, метиламида 6-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро-4H-1,2,3a,6-тетраазаазулен-3-карбоновой кислоты, ((S)-2-гидроксипропил)амида [(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]-6-карбоновой кислоты, ((S)-2-гидрокси-1-метилэтил)амида [(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]-6-карбоновой кислоты, 7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-карбонитрила, N-{(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}ацетамида, (2-гидрокси-2-метилпропил)амида [(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты, N- {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-ил}-2-метоксиацетамида, 1- {4-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-пиперазин-1-ил}-2-гидроксиэтанона, 4- {1-[(S)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)бензил]азетидин-3-ил} бензойной кислоты, (2-гидрокси-2-метилпропил)амида 1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1- {(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-2-метансульфонилэтанона, 1- {4-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-метоксиэтанона, 5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-иламина, {(эндо)-8-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} мочевины, 2- {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-ил}-N-метоксиацетамида, (R)-N- {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-ил}-2-метиламинопропанамида, N- {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-илметил}-2-гидрокси-2-метилпропанамида, N- {(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илметил} метансульфонамида, 1- {(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил} этанона, 4- {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-

ил} циклогексанкарбоновой кислоты, 1-[(S)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)бензил]-азепан-4-карбоновой кислоты, [(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-[(S)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)бензил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан]-6-карбоновой кислоты, амида (1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты, 1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-4-фенилпиперидин-4-ола, 1-{5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-ил}этанона, 1-{8-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}этанона, амида 5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбоновой кислоты, {(экзо)-8-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} мочевины, 2-{1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-илокси}-ацетамида, (S)-3-[4-(1,1-диоксо-1лямбдаб-[1,4]тиазепан-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-4-метилпиперидин-4-ола, 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-2-гидроксиэтанона, N-{(эндо)-8-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}ацетамида, N-{1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-пиперидин-4-илметил}ацетамида, [(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-(1,1-диоксотетрагидро-1лямбда-6-тиофен-3-ил)метиламина, 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил}-2-гидроксиэтанона, {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино-[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-спиро-[3H-индол-3,4'-пиперидин]-1(2H)-мочевины, {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-илметил} мочевины, {4-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}ацетонитрила, (R)-7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]гексагидрооксазоло[3,4-a]пиразин-3-она, {1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона, [(S)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)метил]амида 1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты, N-[3-[4-[[4-[(3S)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-3-оксопропил]ацетамида, N-[1-[[4-[(3S)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида, N-[1-[[4-[(3S)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]тетрагидропиран-4-



карбоксамид, 3-{1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пиперидин-4-ил}-[1,3]оксазинан-2-она, 1-{(1S,4S)-5-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил}этанона, (S)-3-{4-[4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-илметил]фенил}-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты, (S)-3-[4-(1-оксо-1лямбда4-тиоморфолин-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина и (S)-7-[(S)-4-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-гексагидрооксазоло[3,4-a]пиразин-3-она.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой соединение, выбранное из 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пирролидина, 4-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]морфолина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-4,4-диметилпиперидина, 8-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-4-фторпиперидина, (1s,4s)-7-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-7-азабицикло[2.2.1]гептана, 1,1-диоксида 4-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]тиоморфолина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид, (3S)-1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пирролидин-3-ола, 1-({1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперидин-3-ил}метил)пирролидин-2-она, 1-{4-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперазин-1-ил}этенона, 2-{[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]амино}-1-(пирролидин-1-ил)этенона, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин, 1-{4-[4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}(метил)амино]пиперидин-1-ил}этенона, 3-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 7-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина, 3-{4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 3-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, (3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-3-карбоновой кислоты, (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-3-карбоновой кислоты, 1-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2,2,2-трифторэтанол, 2-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-4-ил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-2-метилпропан-2-

амина, (2R)-N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]бутан-2-амина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид, 4-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}масляной кислоты, {1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}метанола, 2-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}пропан-2-ола, 3-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}пропан-1-ола, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-4-метил-1,4-дiazепана, 1-{4-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-1,4-diazепан-1-ил}этенона, 4-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-1,4-оксазепана, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-2-метокси-N-метилэтанамина, (3R)-1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пирролидин-3-ола, 8-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диола, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-3-метоксиазетидина, {1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперидин-4-ил}(морфолин-4-ил)метанола, 2-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперидин-4-ил}-N,N-диметилацетамида, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-4-(метилсульфонил)пиперидина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]азепана, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-циклопентанамина, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-N-метил-2-(пиридин-2-ил)этанамина, 1-циклопропил-N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]метанамина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-4-фенилпиперидин-4-ола, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-N-этилэтанамина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]азетидин-3-карбонитрила, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-3-метоксипирролидина, N-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперидин-4-ил}метансульфонамида, N-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-2-метил-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-амина, 1-({1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]пиперидин-4-ил}метил)пирролидин-2-она, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-N-(2-гидроксиэтил)-пиперидин-4-карбоксамид, 1-{1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)бензил]-пиперидин-4-ил}мочевины, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)фенил]-пиридин-3-илметил)метанамина, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)фенил]-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]метанамина, 2-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоновой кислоты, (1R,3S)-3-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}амино)циклопентанкарбоновой кислоты, 3-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-

бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)-4,4-диметилпентановой кислоты, 1-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклопентанкарбоновой кислоты, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-N-метилглицина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пирролидин-3-карбоновой кислоты, транс-4-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексанкарбоновой кислоты, цис-4-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексанкарбоновой кислоты, 1-[(3R)-3-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)пирролидин-1-ил]этенона, 1-[(3S)-3-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-амино)пирролидин-1-ил]этенона, транс-4-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексанкарбоксамид, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-N-метилциклогексанамина, (1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пиперидин-3-ил)метанола, 2-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ил)этанолола, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пропан-2-амина, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-1-метоксипропан-2-амина, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пропан-1-амина, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-N-метилэтанамин, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]фенил}-N,N-диметилметанамин, транс-4-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексанола, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пиперидин-3-ола, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-N,N',N'-триметилэтан-1,2-диамина, 2-(циклогексил{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)этанолола, (1R,2R,4S)-N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}бицикло[2.2.1]гептан-2-амина, (4aR,8aS)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}декагидрохинолина, (1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексанкарбоксамид, [(1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексил]метанола, (3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пирролидин-3-ола, [(1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)циклогексил]метанола, (1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метанола, (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}пирролидин-3-ола, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}имидазолидин-4-она, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-N,N-диметилпирролидин-3-амина, 1'-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-1,4'-бипиперидин-2-она, N-(циклопропилметил)-N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}циклогексанамина, (1R,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-

ил]бензил}амино)циклогексанола, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-4-метоксипиперидина, 1-[(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ил)метил]пирролидин-2-она, транс-N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-4-метилциклогексанамина, (1S,2R)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}амино)циклопентанола, (1S,2S)-2-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}амино)циклопентанола, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}тетрагидро-2H-пиран-3-амина, (1S,2S)-2-[{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}(метил)амино]циклогексанола, (1R,2S)-2-[{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}(метил)амино]циклогексанола, 4-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-3-метилморфолина, 5-({4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}амино)-1-метилпиперидин-2-она, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N,1-диметилпиперидин-4-амина, 4-[(4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}амино)метил]фенола, 2-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ола, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил]пиперидин-3-карбоновой кислоты, 1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил]пиперидин-3-карбоксамид, (3S)-1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил]-3-фторпирролидина, 9-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-она, 1-(7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нон-1-ил)этенона, 9-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-она, 8-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, 7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1-(метилсульфонил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонана, 2-(7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нон-1-ил)ацетамида, (7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нон-1-ил)ацетонитрила, 1-(7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нон-1-ил)-2-метоксиэтанона, 9-[(S)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ил)бензил]-2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-она, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,4-дiazепан-5-она, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-1,4-дiazепан-5-она, N-[2-({4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}амино)этил]ацетамида, 3-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ил)пропановой кислоты, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}циклопентанамина, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-метилэтанамина, (3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-

илметил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, (3S)-1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-пирролидин-3-ола, 4-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-пиперидин-4-ил)масляной кислоты, 1-[4-({4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}амино)пиперидин-1-ил]этенона, (3S)-3-{4-(5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-илметил)фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, (3S)-3-{4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 4-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперазин-1-карбоксамид, (3S)-3-{4-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина, (3S)-3-(4-{[4-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 2-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)-N,N-диметилацетамида, (3S)-3-(4-{[4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}циклобутанамина, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-карбонитрила, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ил)ацетамида, [(3S)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-3-ил]уксусной кислоты, [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пирролидин-3-ил]уксусной кислоты, 1-(4-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперазин-1-ил)этенона, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ола, 1-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-ил)мочевины, (3S)-3-(4-{[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперидин-4-карбоновой кислоты, (1S,3R)-3-(4-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-амино)циклопентанкарбоновой кислоты, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-ола, 1-{4-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-4-ола, 8-{4-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пирролидина, 1-{4-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пирролидина, 4-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}морфолина, 4-{4-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}морфолина, 1-{4-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-

ил]бензил} пиперидин-4-карбоновой кислоты, 4-[4-(7-фтор-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил)бензил]морфолина, 1-[4-(7-фтор-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил)бензил]-пирролидина, (3R)-3-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридина, 1-{4-[(3R)-2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-карбоксамид, 1-[4-(2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]пирролидин-2-она, 3-[4-(2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил)бензил]-1,3-оксазолидин-2-она, 1-[4-(2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил]метанамина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, (3R,4R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты, (3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пирролидин-3-карбоновой кислоты, (3S)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пирролидин-3-карбоновой кислоты, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-4-(1H-тетразол-5-ил)пиперидина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперидин-4-амин, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамида, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-метоксиацетамида, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида, 1-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]фенил}этил)-пирролидина, 4-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]фенил}этил)морфолина, 1-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]фенил}этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, 2-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-метилпропановой кислоты, 2-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-метилпропановой кислоты, 2-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты, 4-[[4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}(этил)амино]метил} бензойной кислоты, 4-[(бутил{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}амино)метил]бензойной кислоты, 3-[[4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил}(этил)амино]метил} бензойной кислоты и 3-[(4-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил]бензил} пиперазин-1-ил)метил]бензойной кислоты или фармацевтически приемлемых солей каждого из приведенных выше соединений.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой соединение, выбранное из 4-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-4-ил)масляной кислоты, 4-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)бензойной кислоты, (3S)-3-{4-[(1s,4s)-7-азабицикло[2.2.1]гепт-7-илметил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, N-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)метансульфонамида, (3S)-3-[4-(азепан-1-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2-метилпиперидина, 7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-1-карбоксамида, 7-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-она, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты, (1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)(морфолин-4-ил)метанона, 8-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона, (3S)-3-{4-[(3-метоксипиперидин-1-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино{2,3-b} пиридина, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пирролидин-3-ил)-N-метилацетамида, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-4-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиперидина, (3R)-1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пирролидин-3-ола, N-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-гидроксиацетамида, 4-{(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)метил} бензойной кислоты, (1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)(морфолин-4-ил)метанона, (3S)-3-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 8-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-карбонитрила, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N-метилпиперидин-4-карбоксамида, 8-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, N-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида, N-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)-1-гидроксициклопропанкарбоксамида, N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N-этилциклопентанамина, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-метилпиперидин-4-карбоксамида, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-метилциклопентанамина, 1-

{(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-3-ил)метил} пирролидин-2-она, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-2-метилпирролидина, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-2-метил-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-амина, N-циклогексил-N-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина, N-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)ацетамида, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-метил-2-(пиридин-2-ил)этанамин, (3S)-3-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-3-карбоксамид, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-карбоксамид, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пирролидин-3-ил)ацетамида, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-(2-гидроксиэтил)-пиперидин-4-карбоксамид, (3S)-3-[4-(1,4-оксазепан-4-илметил)фенил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина, 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамид, 4-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)бензойной кислоты, 1-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)мочевин, 7-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-она, 8-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-1-она, 1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ола, N-(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)метансульфонамида, 3-(1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)пропан-1-ола, (3S)-3-{4-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]-фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино{2,3-b}пиридина, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-N-этилэтанамин, N-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амина, (3S)-3-{4-[(4-фторпиперидин-1-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино{2,3-b}пиридина, 1-(4-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}-1,4-дiazепан-1-ил)этенон, [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-3-ил]уксусной кислоты, (1-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил} пиперидин-4-ил)метанола, 4-[(1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил} пиперидин-4-ил)метил]бензойной кислоты, (3S)-3-{4-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино{2,3-b}пиридина, (3S)-3-{4-[(3-метоксипирролидин-1-ил)метил]фенил}-2,3-дигидро[1,4]диоксино{2,3-b}пиридина и N-{4-

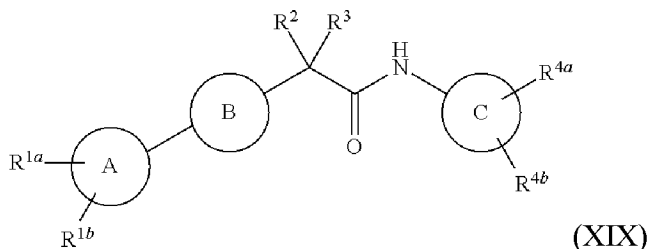


[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-N,2-диметилпропан-2-амин или фармацевтически приемлемых солей каждого из приведенных выше соединений.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой 4-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперазин-1-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой 4-{4-[(3S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил]бензил}пиперазин-1-карбоксамид. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой 1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-4-карбоновую кислоту. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}пиперидин-3-ил]уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях агент, модулирующий LTA4H, представляет собой [(3R)-1-{4-[(2S)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]бензил}-пиперидин-3-ил]уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, включает низкомолекулярный бензодиоксан, описанный в любом из патентов США №9133146; 8551982; 8946203; 9133146 и 9662339; содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, представляет собой биариламид или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, имеет формулу (XIX):



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения,

где:

А выбран из пиразолила, имидазолила, пирролила, тиенила, тиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, индолила, пирролопиридинила, дигидропирролопиридинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила и хинолинила;

В выбран из фенила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила;

5 С представляет собой пиридинил;

каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо выбран из -H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $-C_{1-3}$  алкил-ОН, гидрокси,  $-C(O)-C_{1-3}$  алкила и  $-NR^5R^6$ ;

$R^2$  и  $R^3$  совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, циклогексильное, 10 тетрагидрофуранильное или тетрагидропиранильное кольцо;

каждый  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо выбран из -H,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $-C_{1-3}$  алкил-ОН, фенила, -О-фенила, тиазолила, оксазолила, изоксазолила, фуранила, тиенила, пирролила, тиадиазолила, тетразолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пирролидинила, 15 тетрагидротиенила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила,  $-C_{1-3}$  алкилфенила,  $-C_{1-3}$  алкилпиридинила,  $-C_{1-3}$  алкилпиримидинила,  $-C_{1-3}$  алкилпиридазинила,  $-C_{1-3}$  алкилпиразинила,  $-C_{1-3}$  алкилгетероциклила, -О- $C_{1-3}$  алкилфенила, -О- $C_{1-3}$  алкилпиридинила, -О- $C_{1-3}$  алкила,  $CF_3$ , О- $CF_3$ ,  $-COOR^5$ ,  $-C(O)C_{1-3}$  алкила,  $-S(O)_2-NR^5R^6$ ,  $-S(O)_2CF_3$ ,  $-S(O)_2C_{1-3}$  алкила,  $-C(O)NR^7R^8$ , гидрокси, галогена и циано, где каждая группа необязательно независимо замещена 1-3 20 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкоксила, гидрокси и галогена;

каждый  $R^5$  и  $R^6$  независимо выбран из H,  $C_{1-5}$  алкила,  $-C_{1-3}$  алкилгидрокси и  $C_{1-3}$  алкил-О- $C_{1-3}$  алкила;

или  $R^5$  и  $R^6$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинильное, морфолинильное или тиоморфолинильное кольцо;

25 каждый  $R^7$  и  $R^8$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $-S(O)_2C_{1-3}$  алкила и  $-C(NH)-NH_2$ .

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, включает низкомолекулярный биариламид, описанный в патенте США №9073895, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации агент, модулирующий LTA4H, не является соединением, описанным в патентах США №8569303; 9822106; 9856249; 9777006; и 9856249; или в опубликованных заявках на патент США №20180118735; 20180162854 и 20180162854.

В некоторых случаях модулирующий агент обладает аффинностью ( $K_d$ ) в отношении LTA4H, которая достаточна для обеспечения целевой модуляции LTA4H. Аффинность агента может быть по меньшей мере в 1 раз выше, по меньшей мере в 2 раза выше, по меньшей мере в 3 раза выше, по меньшей мере в 4 раза выше, по меньшей мере в 5 раз выше, по меньшей мере в 6 раз выше, по меньшей мере в 7 раз выше, по меньшей мере в 8 раз выше, по меньшей мере в 9 раз выше, по меньшей мере в 10 раз выше, по меньшей мере в 20 раз выше, по меньшей мере в 30 раз выше, по меньшей мере в 40 раз выше, по меньшей мере в 50 раз выше, по меньшей мере в 60 раз выше, по меньшей мере в 70 раз выше, по меньшей мере в 80 раз выше, по меньшей мере в 90 раз выше, по меньшей мере в 100 раз выше или по меньшей мере в 1000 раз или более выше по сравнению с аффинностью агента в отношении неродственного транспортера. В некоторых случаях аффинность агента в отношении LTA4H может составлять, например, от примерно 100 наномолей (нМ) до примерно 1 нМ, от примерно 100 наномолей (нМ) до примерно 0,1 нМ, от примерно 100 нМ до примерно 1 пиколя (пМ) или от примерно 100 нМ до примерно 1 фемтоля (фМ) или от примерно 10 наномолей (нМ) до примерно 0,1 нМ. В некоторых вариантах реализации аффинность агента к LTA4H охарактеризована  $K_d$  (константа диссоциации)  $10^{-6}$  М или менее, например,  $10^{-7}$  М или менее, включая  $10^{-8}$  М или менее, например,  $10^{-9}$  М или менее,  $10^{-10}$  М или менее,  $10^{-11}$  М или менее,  $10^{-12}$  М или менее,  $10^{-13}$  М или менее,  $10^{-14}$  М или менее, включая  $10^{-15}$  М или менее. Модулирующие агенты включают антитела, специфически связывающие LTA4H. В некоторых случаях антитело специфически связывает эпитоп LTA4H, что обеспечивает ингибирование функции LTA4H. Антитела, которые можно применять в качестве модулирующих агентов в соответствии с настоящим изобретением, могут включать, но не ограничиваются указанными, моноклональные антитела, поликлональные антитела, биспецифические антитела, фрагменты антител Fab, фрагменты антител F(ab)<sub>2</sub>, фрагменты антител Fv (например, VH или VL), одноцепочечные фрагменты антител Fv и фрагменты антител dsFv. Кроме того, молекулы антител могут представлять собой полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела или химерные антитела. Антитела, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, могут включать любые переменные части антитела, зрелого или непроцессированного, связанные с любой константной областью иммуноглобулина.

Незначительные изменения аминокислотных последовательностей антител или молекул иммуноглобулина включены в настоящее изобретение при условии, что при изменении аминокислотной последовательности сохраняется 75% или более, например, 80% или более, 90% или более, 95% или более или 99% или более исходной последовательности. В частности, включены консервативные замены аминокислот. Консервативные замены представляют собой замены в рамках семейства аминокислот со схожими боковыми цепями. Возможное образование функционального пептида при замене аминокислоты может быть определено путем исследования специфической активности полипептидного производного. «Фрагменты антител» содержат часть интактного антитела, например, связывающую антиген или 5 варьируемую область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab'')<sub>2</sub> и Fv; диатела; линейные антитела (Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); одноцепочечные молекулы антител; и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. При папаиновом переваривании антител образуются два идентичных антиген-связывающих фрагмента, называемые фрагментами «Fab», каждый из 10 которых содержит один антиген-связывающий участок, и остаточный фрагмент «Fc», обозначение которого указывает на способность к быстрой кристаллизации. Обработка пепсином приводит к получению фрагмента F(ab'')<sub>2</sub>, который содержит два антигенсвязывающих участка и сохраняет способность к поперечной сшивке с антигеном. Антитела, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, таким 15 образом, могут включать моноклональные антитела, поликлональные антитела, биспецифические антитела, фрагменты антител Fab, фрагменты антител F(ab)<sub>2</sub>, фрагменты антител Fv (например, VH или VL), одноцепочечные фрагменты антител Fv и фрагменты антител dsFv. Кроме того, молекулы антител могут представлять собой полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела или химерные антитела. В некоторых 20 вариантах реализации молекулы антител представляют собой моноклональные полностью человеческие антитела. Антитела, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, могут включать любые переменные части антитела, зрелого или непроцессированного, связанные с любой константной областью иммуноглобулина. Если переменная область легких цепей связана с константной областью, то она может представлять собой константную область каппа-цепи. Если переменная область тяжелых 25 цепей связана с константной областью, то она может представлять собой константную область гамма-1, гамма-2, гамма-3 или гамма-4 человека, более предпочтительно гамма-1, гамма-2 или гамма-4 и еще более предпочтительно гамма-1 или гамма-4. Таким образом, дополнительные

агенты, модулирующие LTA4H, включают антитела, включая моноклональные антитела, которые селективно связывают фермент LTA4H и модулируют его активность. Указанные антитела могут снижать одну или более из активностей фермента LTA4H, включая, например, активность эпоксидгидролазы и/или активность аминопептидазы.

5 В некоторых случаях агент модулирует активность LTA4H после экспрессии, таким образом, агент представляет собой агент, который изменяет активность белка, кодируемого генной мишенью после экспрессии белка из генной мишени. В других вариантах реализации модулирующий агент модулирует экспрессию РНК и/или белка из гена, кодирующего LTA4H, таким образом, он изменяет экспрессию РНК или белка из генной мишени посредством  
10 некоторого механизма. В указанных случаях агент может изменять экспрессию РНК или белка разными способами. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что агент может снижать экспрессию (выработку белка) эндогенного гена на уровне ДНК, РНК или белка. Например, экспрессия может быть понижена благодаря снижению общего количества белка дикого типа, вырабатываемого эндогенным локусом, которое может быть обеспечено  
15 либо изменением природы вырабатываемого белка (например, в результате мутации гена с образованием аллеля с потерей функции, такого как нулевой аллель или аллель, который кодирует белок с ослабленной функцией), либо снижением общего уровня вырабатываемого белка в отсутствие изменения природы белка, как такового. В определенных вариантах реализации агент представляет собой агент, который снижает экспрессию функционального  
20 LTA4H, включая его ингибирование. Ингибирование экспрессии белка может быть осуществлено любыми эффективными способами, и специалисту в данной области техники известно множество подходящих способов. Например, для снижения/ингибирования экспрессии можно снижать уровень белка после трансляции; можно блокировать выработку белка путем блокирования/снижения трансляции мРНК (например, с применением агента  
25 РНКи, такого как кшРНК или миРНК, который направленно воздействует на мРНК эндогенного гена); можно снижать уровень мРНК после трансляции (например, с применением агента РНКи, такого как кшРНК или миРНК, который направленно воздействует на мРНК эндогенного гена); можно снижать уровень мРНК путем блокирования транскрипции (например, с применением средств для редактирования генов в отношении либо для изменения  
30 промоторной и/или энхансерной последовательности, либо для модуляции транскрипции, или с применением модифицированных средств редактирования генов, например, CRISPRi, которые могут модифицировать транскрипцию без разрезания целевой ДНК). Кроме того,

можно изменять природу белка, вырабатываемого в эндогенном локусе, путем индуцирования (например, с применением технологии редактирования генов) мутации с потерей функции, которая может изменяться от аллеля со сниженной активностью дикого типа до неактивного белка или отсутствия белка вовсе (например, каталитически неактивного мутанта, аллеля со сдвигом рамки считывания, нокаута гена и т.д.). Кроме того, можно снижать уровень мРНК способами редактирования генов, которые обеспечивают низкий общий уровень транскрипта (например, мутации сдвига рамки считывания могут инициировать нонсенс-опосредованный распад мРНК). Любой эффективный ингибитор экспрессии можно применять в качестве антагониста в предложенных способах. Действие указанных антагонистов может заключаться в ингибировании экспрессии на транскрипционном, трансляционном или посттрансляционном уровне. В некоторых вариантах реализации ингибиторы основаны на нуклеиновых кислотах, включая без ограничений производные ДНК, РНК, химерной РНК/ДНК, протеиннуклеиновой кислоты и других нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах реализации ингибиторы экспрессии включают молекулы РНК, которые могут ингибировать выработку рецептора при введении в клетку, экспрессирующую рецептор (называемые РНКи), включая короткошпилечную двухцепочечную РНК (кшРНК). В некоторых случаях ингибиторы экспрессии представляют собой малую интерферирующую РНК (миРНК). В некоторых случаях ингибиторы экспрессии представляют собой малую интерферирующую микроРНК. Следует понимать, что любую последовательность, которая может снижать экспрессию рецептора на клеточной поверхности или снижать экспрессию лиганда рецептора, можно применять для реализации способов согласно настоящему изобретению. Примеры агентов, которые ингибируют экспрессию эндогенного гена (например, такого как описано в настоящем документе), включают, но не ограничиваются указанными: (а) агент РНКи, такой как кшРНК или миРНК, который специфически и направленно воздействует на мРНК, кодируемую эндогенным геном; (б) агент, редактирующий геном (например, нуклеазу «цинковый палец», TALEN, агент, редактирующий геном CRISPR/Cas, такой как Cas9, Cpf1, CasX, CasY и т.д.), который расщепляет геномную ДНК в клеточной мишени в локусе, кодирующем эндогенный ген (например, SLC19A1) – и индуцирует таким образом процесс редактирования генома (например, нулевой аллель, аллель с частичной потерей функции) в локусе эндогенного гена; (с) модифицированный агент, редактирующий геном, такой как неактивная нуклеаза «цинковый палец», TALE или нуклеаза CRISPR/Cas, гибридная с белком-транскрипционным репрессором, который модулирует (например, снижает) транскрипцию в локусе, кодирующем эндогенный ген (например, SLC19A1) (см., например, Qi et al., Cell. 2013

Feb 28;152(5):1173-83'; Gilbert et al, Cell. 2014 Oct 23;159(3):647-61; Larson et al., Nat Protoc. 2013 Nov;8(11):2180-96). Примеры агентов, которые повышают или активируют экспрессию эндогенного гена (например, такого как описано в настоящем документе), включают, но не ограничиваются указанными, активирующие агенты CRISPR (CRISPRa). Если агент представляет собой агент, редактирующий CRISPR/Cas, то указанный агент может содержать одновременно и белковый компонент и компонент направляющей РНК. Направляющая нуклеиновая кислота (например, направляющая РНК) может быть введена в клетку в виде РНК или ДНК, кодирующей РНК (например, кодируемую вектором ДНК - в плазмиде, вирусе и т.д.). Белок CRISPR/Cas может быть введен в клетку в виде белка или нуклеиновой кислоты (мРНК или ДНК), кодирующей белок. Агенты программируемого редактирования генов и направляющие их нуклеиновые кислоты включают, но не ограничиваются указанными, белки CRISPR/Cas, направляемые РНК, такие как Cas9, CasX, CasY и Cpf1, белки с «цинковым пальцем», такие как нуклеазы «цинковые пальцы», белки TALE, такие как TALEN, РНК, направляющие CRISPR/Cas, и т.д. Антисмысловые молекулы можно применять для понижающей регуляции экспрессии генной мишени в клетке. Антисмысловой реагент может представлять собой антисмысловые олигодеоксинуклеотиды (ODN), в частности, синтетические ODN, содержащие химические модификации по сравнению с исходными нуклеиновыми кислотами, или конструкции на основе нуклеиновых кислот, которые экспрессируют антисмысловые молекулы, такие как РНК. Антисмысловая последовательность комплементарна мРНК белковой мишени и ингибирует экспрессию белковой мишени. Антисмысловые молекулы ингибируют экспрессию генов посредством разных механизмов, например, путем снижения количества мРНК, доступной для трансляции, путем активации РНКазы Н или обеспечения стерических затруднений. Можно вводить одну антисмысловую молекулу или их комбинацию, где комбинация может включать несколько разных последовательностей. Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть синтезированы химическими способами, известными в данной области техники (см. Wagner et al. (1993), выше, и Milligan et al., выше) Олигонуклеотиды могут быть модифицированы химическими способами по сравнению с исходной фосфодиэфирной структурой для повышения внутриклеточной стабильности и аффинности связывания. В литературе был описан ряд указанных модификаций, которые изменяют химические свойства остова, сахаров или гетероциклических оснований.

В качестве альтернативы антисмысловым ингибиторам для ингибирования экспрессии генов можно применять каталитические соединения на основе нуклеиновых кислот, например, рибозимы, антисмысловые конъюгаты и т.д. Рибозимы могут быть синтезированы *in vitro* и введены пациенту, или же они могут быть закодированы в векторе экспрессии, из которого рибозим синтезируется в клеточной мишени (см., например, международную патентную заявку WO 9523225, и Beigelman et al. (1995), Nucl. Acids Res. 23:4434-42). Кроме того, уровень транскрипции белка можно регулировать путем сайленсинга гена с применением агентов РНКи, например, двухцепочечной РНК (Sharp (1999) Genes and Development 13: 139-141). Агенты РНКи, такие как двухцепочечная интерферирующая РНК (дцРНКи) или малая интерферирующая РНК (миРНК), подробно описаны у нематод *C. elegans* (Fire, A., et al, Nature, 391, 806-811, 1998) и обычно используются для «нокдауна» генов в разных системах. Агенты РНКи могут представлять собой дцРНК или транскрипционную матрицу интерферирующей рибонуклеиновой кислоты, которую можно применять для выработки дцРНК в клетке. Можно применять ряд способов для доставки дцРНК в клетку или популяцию клеток, такую как клеточная культура, ткань, орган или эмбрион. Например, РНК можно вводить напрямую внутрь клетки. В подобных случаях обычно применяют разные физические способы, такие как введение путем микроинъекции (см., например, Zernicka-Goetz, et al. (1997) Development 124:1133-1137; и Wianny, et al. (1998) Chromosoma 107: 430-439). Другие способы клеточной доставки включают повышение проницаемости клеточной мембраны и электропорацию в присутствии дцРНК, опосредованную липосомами трансфекцию или трансфекцию с применением химических веществ, таких как фосфат кальция. Для введения дцРНК в клетку также можно применять ряд общепринятых способов генной терапии. Посредством введения вирусного конструкта внутри вирусной частицы, например, можно обеспечивать эффективное введение экспрессионного конструкта в клетку и транскрипцию РНК, кодируемой конструктом. Таким образом, другие варианты реализации агентов, модулирующих ЛТА4Н, включают миРНК или другие агенты, которые снижают трансляцию мРНК ЛТА4Н в активную форму белка-фермента. Дополнительные варианты реализации изобретения включают низкомолекулярные антагонисты, антитела и агенты, снижающие уровень мРНК (например, миРНК), воздействующие на рецептор(-ы) ЛТВ<sub>4</sub>.

Уровень белка-фермента ЛТА4Н может быть снижен с применением любого эффективного протокола. В некоторых случаях уровень ЛТА4Н снижают путем удаления системного ЛТА4Н из организма субъекта, например, путем удаления ЛТА4Н из кровотока



субъекта. В указанных случаях можно применять любой эффективный протокол для удаления LTA4H, присутствующего в кровотоке. Например, можно получать кровь у субъекта и проводить экстракорпоральную обработку для удаления LTA4H из крови для получения крови с дефицитом LTA4H. Затем полученную кровь с дефицитом LTA4H можно возвращать в организм субъекта. В указанных протоколах могут применяться разные способы удаления LTA4H из полученной крови. Например, можно приводить полученную кровь в контакт с фильтрующим компонентом, например, с мембраной и т.д., который обеспечивает прохождение LTA4H, но подавляет прохождение других компонентов крови, например, клеток и т.д. В некоторых случаях можно приводить полученную кровь в контакт с компонентом, абсорбирующим LTA4H, например, с пористой зернистой или дисперсной композицией, которая абсорбирует LTA4H из крови. В других случаях можно приводить полученную кровь в контакт с элементом, связывающим LTA4H, прочно ассоциированным с твердой подложкой, в результате чего LTA4H связывается со связывающим элементом и тем самым иммобилизуется на твердой подложке, что, обеспечивает отделение LTA4H от других компонентов крови. Применяемый протокол может быть предназначен или не предназначен для селективного удаления LTA4H из полученной крови, по мере необходимости. Известен ряд разных технологий удаления специфических белков из крови, которые могут применяться в вариантах реализации изобретения, и указанные технологии включают те, что описаны в патентах США №5240614; 6416487; 6419830; 6423024; 6855121; 7066900; 8211310; 8349550; а также в опубликованной заявке РСТ №: WO/2003/020403; содержание указанных заявок включено в настоящий документ посредством ссылок.

#### D. Введение

Аспекты, касающиеся способов согласно изобретению, описанных в настоящем документе, включают лечение субъекта агентом, модулирующим LTA4H, например, таким как описано выше. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что способы лечения субъектов агентом, модулирующим LTA4H, общеизвестны в данной области техники.

Один из вариантов реализации изобретения включает лечение субъекта, у которого диагностировано когнитивное или двигательное расстройство, или нейровоспаление, путем введения субъекту эффективного количества агента, модулирующего LTA4H. Другой вариант реализации изобретения включает введение эффективного количества агента, модулирующего

ЛТА4Н, и последующее отслеживание у субъекта улучшения когнитивной или двигательной функции или снижения нейровоспаления или повышения нейрогенеза.

С точки зрения биохимии под «эффективным количеством» или «эффективной дозой» активного агента понимают количество активного агента, которое обеспечивает ингибирование, антагонизм, снижение, уменьшение или подавление примерно на 20% или более, например, на 30% или более, на 40% или более или на 50% или более, в некоторых случаях на 60% или более, на 70% или более, на 80% или более или на 90% или более, в некоторых случаях примерно на 100%, т.е. до пренебрежительно малого уровня, и которое в некоторых случаях обращает вспять прогрессирование когнитивного расстройства, старческого слабоумия, двигательной дисфункции или нейровоспаления.

#### Е. Показания

Предложенные способы и агент(-ы), модулирующий(-е) ЛТА4Н применяют для лечения, включая предотвращение, возрастных состояний, таких как расстройства познавательной способности у индивидуумов, например, когнитивные расстройства, включая (но не ограничиваясь указанными) старческую деменцию, иммунологические состояния, рак и ухудшение физического и функционального состояния. Индивидуумы, страдающие от возрастного когнитивного расстройства или подверженные риску его развития, у которых лечение предложенным(-и) агентом(-ами), модулирующим(-и) ЛТА4Н, например, способами, описанными в настоящем документе, будет оказывать благоприятное действие, включают индивидуумов возрастом примерно 50 лет или старше, например, 60 лет или старше, 70 лет или старше, 80 лет или старше, 90 лет или старше и 100 лет или старше, т.е. возрастом от примерно 50 до 100, например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 лет, страдающих от когнитивного расстройства, связанного с естественным процессом старения, например, легкого когнитивного расстройства (M.C.I.); и индивидуумов возрастом примерно 50 лет или старше, например, 60 лет или старше, 70 лет или старше, 80 лет или старше, 90 лет или старше и, как правило, не старше 100 лет, т.е. возрастом от примерно 50 до 90, например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 лет, у которых еще не начали проявляться симптомы когнитивного расстройства. Примеры когнитивных расстройств, вызванных естественным процессом старения, включают следующее:

## 1. Легкое когнитивное расстройство (М.С.І.)

Легкое когнитивное расстройство представляет собой слабовыраженное нарушение познавательной способности, которое проявляется в виде проблем с памятью или другими психическими функциями, такими как планирование, следование инструкциям или принятие  
5 решений, которые ухудшились со временем, но при этом нарушение психической функции в целом и повседневной активности не происходит. Таким образом, хотя, как правило, гибель нейронов и является незначительной, нейроны в мозге со старением становятся подвержены сублетальным возрастным изменениям в части структуры, целостности синапсов и молекулярных процессов в синапсе, все из которых нарушают когнитивную функцию.  
10 Индивидуумы, страдающие от возрастного когнитивного расстройства или подверженные риску его развития, у которых лечение предложенными агентами, модулирующими LTA4H, например, способами, описанными в настоящем документе, будет оказывать благоприятное действие, также включают индивидуумов любого возраста, которые страдают от когнитивного расстройства, вызванного возрастным нарушением; и индивидуумов любого возраста, у  
15 которых диагностировано возрастное нарушение, которое, как правило, сопровождается когнитивным расстройством, но при этом у указанных индивидуумов еще не начали проявляться симптомы когнитивного расстройства. Примеры указанных возрастных нарушений включают следующее:

## 2. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующую неотвратимую потерю когнитивной функции, связанную с избыточным количеством сенильных бляшек в коре головного мозга и подкорковом сером веществе, которые также содержат  $\beta$ -амилоид и нейрофибриллярные клубки, состоящие из тау-белка. В своей обычной форме она поражает  
20 людей возрастом  $>60$  лет, и заболеваемость повышается с возрастом. Заболеваемость деменцией у пожилых людей составляет более 65%.

Причина болезни Альцгеймера неизвестна. Заболевание встречается примерно в 15-20% семей. При остальных, так называемых спорадических, случаях имеются некоторые генетические детерминанты. Заболевание по своей генетической структуре является аутосомно-доминантным в большинстве случаев, проявляющихся в раннем возрасте, и в  
30 некоторых случаях, проявляющихся в позднем возрасте, но имеет переменную пенетрантность

у людей пенсионного возраста. Факторы окружающей среды являются объектом активного изучения.

По мере протекания заболевания происходит утрата синапсов, а в конечном счете и нейронов, в коре головного мозга, гиппокампе и подкорковых структурах (включая избирательную утрату клеток в базальном ядре Мейнерта), голубом пятне и дорсальном ядре шва. Потребление глюкозы в мозге и ее перфузия снижаются в некоторых участках мозга (в теменной доле и височной коре на ранней стадии заболевания, в префронтальной коре на поздней стадии заболевания). Нейритические или сенильные бляшки (состоящие из нейритов, астроцитов и глиальных клеток, окружающих амилоидное ядро) и нейрофибриллярные клубки (состоящие из спаренных спиральных нитей) задействованы в патогенезе болезни Альцгеймера. Сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки образуются и при обычном процессе старения, но их число намного выше у людей с болезнью Альцгеймера.

### 3. Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой идиопатическое медленно прогрессирующее дегенеративное расстройство ЦНС, характеризующееся замедлением и снижением движений (брадикинезия), мышечной ригидностью, тремором покоя (дистония), мышечным оцепенением и постуральной неустойчивостью. PD, которая изначально рассматривалась, главным образом, как двигательное расстройство, в настоящее время также считается причиной депрессии и эмоциональных изменений. PD также может влиять на познавательную способность, поведение, сон, функцию автономной нервной системы и сенсорную функцию. Наиболее распространенные когнитивные расстройства включают нарушение внимания и концентрации, кратковременной памяти, исполнительной функции, речеобразования и функции пространственного зрения. PD характеризуется симптомами, связанными со снижением двигательной функции, которые, как правило, возникают перед симптомами, связанными с когнитивным расстройством, что помогает диагностировать заболевание.

При первичной болезни Паркинсона происходит дегенерация пигментированных нейронов в черной субстанции, голубом пятне и других группах дофаминергических клеток в стволе головного мозга. Причина неизвестна. Утрата нейронов в черном веществе, которое функционально связано с хвостатым телом и скорлупой, приводит к истощению

нейротрансмиттера дофамина в указанных участках. Заболевание, как правило, проявляется после 40 лет, заболеваемость повышена в более возрастных группах.

Ежегодно болезнь Паркинсона впервые диагностируется примерно у 60000 американцев, в настоящее время ей поражен примерно один миллион американцев.

5 Даже несмотря на то, что PD сама по себе и не является смертельным заболеванием, ее осложнения являются четырнадцатыми в списке основных причин смертности в США. В настоящее время PD не может быть вылечена, и лечение, как правило, назначают для борьбы с симптомами, и на поздних стадиях, в более тяжелых случаях, назначают хирургию.

10 Способы лечения PD включают введение фармацевтических средств, которые помогают бороться с дефицитом двигательной функции. Указанные способы повышают уровень или замещают нейротрансмиттер, дофамин, концентрация которого в мозге пациентов с PD понижена. Указанные лекарственные средства включают: карбидопа/леводопа (которые обеспечивают образование дополнительного количества дофамина в мозге); апоморфин, прамипексол, ропинирол и ротигодин (агонисты дофамина); селегилин и разагилин  
15 (ингибиторы MAO-B, которые предотвращают разрушение дофамина); энтакапон и толкапон (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы [COMT], которые повышают доступность леводопа в мозге); бензтропин и тригексифенидил (антихолинергические средства); и амантадин (борется с тремором и скованностью). Лечебную физкультуру/физиотерапию также часто назначают для поддержания физической и психической функции.

20 Существующие способы лечения, хотя и лечат симптомы PD, не излечивают заболевание и неэффективны для предотвращения прогрессирования заболевания. Кроме того, для существующих лекарственных средств имеется тенденция к снижению эффективности при поздней стадии PD. Наиболее часто назначаемое лекарственное средство, леводопа, обычно вызывает нежелательные эффекты в течение 5-10 лет после начала его приема. Указанные  
25 нежелательные эффекты могут быть тяжелыми и могут вызывать двигательные флуктуации и непредсказуемые изменения регуляции моторики между введением доз, а также подергивания/резкие движения (дискинезия), с которыми трудно бороться и которые оказывают такой же вред здоровью, как симптомы непосредственно PD. Таким образом, сохраняется необходимость в новых способах терапии, обладающих новыми механизмами  
30 действия, которые можно проводить совместно или в комбинации с введением существующих лекарственных средств для PD.

#### 4. Паркинсонизм

Вторичный паркинсонизм (также называемый атипичной болезнью Паркинсона или паркинсонизмом-плюс) возникает в результате утраты или нарушения действия дофамина в базальном ганглии, вызванными другими идиопатическими дегенеративными заболеваниями, лекарственными средствами или экзогенными токсинами. Наиболее частой причиной вторичного паркинсонизма является прием антипсихотических лекарственных средств или резерпина, которые вызывают паркинсонизм, блокируя рецепторы дофамина. Встречающиеся реже причины включают отравление монооксидом углерода или марганцем, гидроцефалию, структурные поражения (опухоли, инфаркты, поражающие средний мозг или базальный ганглий), субдуральную гематому и дегенеративные нарушения, включая дегенерацию нигростриарных нейронов. При определенных нарушениях, таких как прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), множественная системная атрофия (МСА), кортикобазальная дегенерация (КБД) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ), симптомы паркинсонизма могут проявляться еще до появления основных симптомов, необходимых для постановки конкретного диагноза, и, таким образом, они могут быть идентифицированы как «паркинсонизм».

#### 5. Лобно-височная деменция

Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой состояние, вызванное прогрессирующим повреждением лобной доли мозга. Со временем дегенерация может распространяться и на височную долю. 20% случаев пресенильной деменции приходятся на ЛВД, что делает ее второй по распространенности причиной после болезни Альцгеймера (БА). Симптомы разделены на три группы в зависимости от поражаемых функций лобной и височной долей:

Поведенческая форма ЛВД (ПФЛВД), симптомы которой включают летаргический сон, аспонтанность с одной стороны и расторможенность с другой; прогрессирующая нефлюэнтная афазия (ПНФА), при которой наблюдаются нарушения гладкости речи, вызванные затруднениями с произношением, фонологическими и/или синтаксическими ошибками, но сохраняется способность понимания слов; и семантическая деменция (СД), при которой у пациентов сохраняется функция владения речью и нормальная фонология и синтаксис, но затрудняются подбор названий и понимание слов. Другие когнитивные симптомы, общие для всех пациентов с ЛВД, включают нарушение исполнительной функции и способности

концентрироваться. Другие познавательные функции, включая чувственное восприятие, навыки пространственного восприятия, памяти и праксис, как правило, не нарушаются. ЛВД может быть диагностирована путем наблюдения видимой атрофии лобной доли и/или передней части височной доли на сканах структурной МРТ.

5            Существует несколько форм ЛВД, все из которых можно лечить или предупреждать с применением предложенных способов и композиций. Например, одной из форм лобно-височной деменции является семантическая деменция (СД). СД характеризуется потерей семантической памяти как в речевых, так и в неречевых доменах. Пациенты с СД часто жалуются на сложности с подбором слов. Клинические признаки включают флюентную  
10 афазию, аномию, нарушенное понимание значения слов и ассоциативную зрительную агнозию (неспособность сопоставления семантически родственных изображений или объектов). По мере прогрессирования заболевания часто наблюдаются изменения поведения и личности, схожие с теми, что наблюдаются при лобно-височной деменции, при этом были описаны случаи «чистой» семантической деменции с несколькими поздними поведенческими  
15 симптомами. При визуализации путем структурной МРТ наблюдается характеристический паттерн атрофии в височных долях (главным образом, в левой), где нижняя часть поражена в большей степени по сравнению с верхней, и атрофия передней части височной доли выражена в большей степени по сравнению с задней частью.

В качестве еще одного примера другой формой лобно-височной деменции является  
20 болезнь Пика (PiD, также PcD). Основной характеристикой заболевания является накопление тау-белков в нейронах, скапливающихся в виде окрашивающихся серебром сферических агрегатов, называемых «тельцами Пика». Симптомы включают утрату речи (афазия) и деменцию. Пациенты с дисфункцией орбитофронтальной коры могут становиться агрессивными и социально неадекватными. Они могут воровать или демонстрировать  
25 обсессивное или повторяющееся стереотипное поведение. У пациентов с дисфункцией дорсомедиальной или дорсолатеральной лобовой доли могут отмечаться безразличие, апатия или снижение активности спонтанных действий. У пациентов могут отмечаться отсутствие самомониторинга, нарушения самоанализа и неспособность к пониманию значений. У пациентов с потерей серого вещества в билатеральной заднелатеральной части  
30 орбифронтальной коры и правой передней островковой доле могут отмечаться изменения пищевого поведения, такие как патологическое пристрастие к сладкому. У пациентов с более локализованной потерей серого вещества в переднелатеральной части орбифронтальной коры

может развиваться гиперфагия. Несмотря на то, что некоторые симптомы изначально могут быть облегчены, заболевание прогрессирует, и пациенты часто умирают в течение периода от двух до десяти лет.

#### 6. Болезнь Гентингтона

5           Болезнь Гентингтона (БГ) представляет собой врожденное прогрессирующее  
нейродегенеративное нарушение, характеризующееся развитием эмоциональных,  
поведенческих и психиатрических отклонений; потерей интеллектуальной или когнитивной  
функции; и отклонениями двигательных функций (двигательными расстройствами).  
10           Классические признаки БГ включают развитие хореи - непроизвольных, быстрых,  
нерегулярных, резких движений, которым могут быть подвержены лицо, руки, ноги или торс,  
- а также снижение когнитивной функции, включая постепенную утрату мыслительных  
процессов и приобретенных интеллектуальных способностей. Может присутствовать  
15           нарушение памяти, абстрактного мышления и суждения; неправильное восприятие времени,  
пространства или личности (дезориентировка); повышенная возбудимость; и изменения  
личности (дезинтеграция личности). Несмотря на то, что симптомы очевидно проявляются уже  
на четвертом или пятом десятке лет, возраст на момент их появления может быть разным и  
составляет от раннего детского до пожилого возраста (например, у 70- или 80-летних).

          БГ передается в семьях по аутосомно-доминантному типу наследования. Нарушение  
происходит в результате появления аномально длинных последовательностей или «повторов»  
20           кодируемых инструкций в рамках гена в хромосоме 4 (4p16.3). Прогрессирующая потеря  
функции нервной системы, связанная с БГ, возникает в результате утраты нейронов в  
определенных участках мозга, включая базальный ганглий и кору головного мозга.

#### 7. Боковой амиотрофический склероз

          Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой быстро  
25           прогрессирующее, неизбежно вызывающее смерть, неврологическое заболевание, которое  
поражает двигательные нейроны. Изначально отмечаются мышечная слабость и атрофия и  
признаки дисфункции клеток переднего рога спинного мозга, чаще всего в руках и реже в  
ногах. Болезнь появляется в случайных участках и прогрессирует асимметрично. Часто  
происходят судороги, после которых появляется слабость. Пациент редко проживает 30 лет;  
30           50% умирают в течение 3 лет после появления, 20% выживают 5 лет и 10% выживают 10 лет.



5 Диагностические отличительные признаки включают появление в среднем или пожилом возрасте и прогрессирующее генерализованное поражение двигательной функции в отсутствие сенсорных отклонений. Скорость нервной проводимости находится в норме до поздней стадии заболевания. В недавних исследованиях было задокументировано появление  
5 сопутствующих когнитивных расстройств, в частности, снижение кратковременной речевой памяти, зрительной памяти, речи и исполнительной функции.

10 Снижение площади тела клетки, числа синапсов и общей длины синапсов отмечаются даже в обычно выглядящих нейронах у пациентов с БАС. Было выдвинуто предположение о том, что при достижении предельной пластичности активной зоны непрерывная потеря  
10 синапсов может приводить к функциональному нарушению. Ускорение образования новых синапсов или предотвращение потери синапсов могут поддерживать нейронную функцию у указанных пациентов.

#### 8. Рассеянный склероз

15 Рассеянный склероз (РС) характеризуется разными симптомами и признаками дисфункции ЦНС, а также фазами ремиссии и повторяющихся обострений. Наиболее часто  
15 проявляющимися симптомами являются парестезия одной или более конечностей, торса или одной стороны лица; слабость или неуклюжесть в ногах или руках; или зрительные нарушения, например, частичная слепота и боль в одном глазу (ретробульбарный неврит зрительного  
20 нерва), слабость зрения или скотомы. Распространенные когнитивные расстройства включают нарушения памяти (получение, сохранение и извлечение новой информации), внимания и концентрации (в частности, разделенное внимание), обработки информации, исполнительных  
20 функций, функций пространственного зрения и беглости речи. Распространенными ранними симптомами являются паралич зрительного нерва, приводящий к раздвоению зрения (диплопия), временная слабость в одной или более конечностях, небольшая скованность или  
25 необычная утомляемость конечности, незначительные нарушения походки, затрудненное контролирование мочеиспускания, вертиго и легкие эмоциональные расстройства; все из которых указывают на повсеместное поражение ЦНС и часто происходят за несколько месяцев  
25 или лет до выявления заболевания. Повышение температуры может усиливать симптомы и признаки.

30 Течение болезни является крайне изменчивым, непредсказуемым и у большинства пациентов ремиттирующим. Сначала приступы могут разделять месяцы или годы ремиссии, в

частности, если заболевание начинается с ретробульбарного неврита зрительного нерва. Тем не менее, у некоторых пациентов приступы происходят часто и быстро приводят к потере дееспособности; у небольшого числа болезнь может быстро прогрессировать.

#### 9. Глаукома

5           Глаукома представляет собой распространенное нейродегенеративное заболевание, которое поражает ганглиозные клетки сетчатки (RGC). Факты подтверждают существование структурированных программ дегенерации в синапсах и дендритах, включая RGC. Недавно полученные данные также указывают на корреляцию между когнитивным расстройством у пожилых и глаукомой (Yochim BP, et al. Prevalence of cognitive impairment, depression, and anxiety symptoms among older adults with glaucoma. J Glaucoma. 2012;21(4):250-254).

10

#### 10. Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия (МД) представляет собой аутосомно-доминантное мультисистемное нарушение, характеризующееся слабостью мышц, сопровождающейся дистрофией, и миотонией. Молекулярный дефект представляет собой увеличенный повтор тринуклеотида (CTG) в 3'-нетрансляционной области гена миотонинпротеинкиназы в хромосоме 19q. Симптомы могут появляться в любом возрасте и имеют широкий спектр клинической тяжести. Миотония проявляется в мышцах на руках, и опущение века распространено даже при легких случаях. В тяжелых случаях наблюдается выраженная слабость периферических мышц, часто совместно с катарактой, ранним облысением, «вытягиванием» лица, сердечной аритмией, атрофией яичек и нарушениями эндокринной системы (например, сахарным диабетом). Умственная отсталость часто встречается при тяжелых врожденных формах, при этом возрастное снижение когнитивных функций лобной и височной долей, в частности, речи и исполнительных функций, наблюдается при более легких формах нарушения у взрослых. Люди с тяжелым поражением умирают в начале шестого десятилетия лет.

15

20

25

#### 11. Деменция

Деменция описывает класс нарушений, симптомы которых поражают мыслительные и социальные способности в достаточно тяжелой степени, чтобы препятствовать повседневной деятельности. Другие случаи деменции, помимо деменции, наблюдаемой на поздних стадиях

возрастных нарушений, обсуждаемых выше, включают сосудистую деменцию и деменцию с тельцами Леви, описанные ниже.

При сосудистой деменции, или «мультиинфарктной деменции», когнитивное расстройство вызвано проблемами с поступлением крови в мозг, как правило, после серии  
5 малых инсультов или иногда после одного обширного инсульта, который предваряют или за которым следуют несколько малых инсультов. Поражения сосудов могут возникать в результате диффузного цереброваскулярного заболевания, такого как болезнь малых сосудов, или очаговых поражений, или по обоим указанным причинам. У пациентов, страдающих от сосудистой деменции, когнитивное расстройство проявляется в острой или подострой форме  
10 после острого цереброваскулярного события, после которого наблюдается прогрессирующее ухудшение когнитивной функции. Когнитивные расстройства схожи с теми, что наблюдаются при болезни Альцгеймера, включая нарушения речи, памяти, обработку сложной зрительной информации или исполнительную функцию, хотя при этом схожие изменения в мозге вызваны не патологией БА, но хронически пониженным поступлением крови в мозг, которое в  
15 конечном итоге приводит к деменции. Нейровизуализацию путем однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) совместно с проведением исследований, включающих оценку психического статуса, можно использовать для подтверждения диагноза мультиинфарктной деменции.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ, также известная под рядом других названий, включая  
20 деменцию телец Леви, диффузную болезнь с тельцами Леви, кортикальную болезнь с тельцами Леви и сенильную деменцию по типу Леви) представляет собой тип деменции, анатомически характеризующийся наличием телец Леви (скоплений альфа-синуклеина и белка убиквитина) в нейронах, обнаруживаемым при посмертной гистологии мозга. Ее основным отличительным признаком является ухудшение когнитивной функции, в частности, исполнительной функции.  
25 Происходят повышение и снижение внимательности и кратковременной памяти.

Хронические или периодические зрительные галлюцинации с яркими и подробными картинками часто являются ранним диагностическим симптомом. ДТЛ на ранних стадиях часто путают с болезнью Альцгеймера и/или сосудистой деменцией, хотя болезнь Альцгеймера  
30 начинает проявляться очень постепенно, а ДТЛ часто проявляется быстро и в острой фазе. Симптомы ДТЛ также включают двигательные симптомы, схожие с болезнью Паркинсона. ДТЛ отличается от деменции, которая иногда она происходит при болезни Паркинсона, по

временным интервалам, за которые симптомы деменции проявляются относительно симптомов болезни Паркинсона. Диагноз болезни Паркинсона с деменцией (POD) ставится, если деменция проявляется более чем через год после проявления болезни Паркинсона. ДТЛ диагностируется, если когнитивные симптомы появляются в то же время или с интервалом в 5 год относительно симптомов болезни Паркинсона.

## 12. Прогрессирующий надъядерный паралич

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) представляет собой нарушение мозга, которое вызывает серьезные и прогрессирующие проблемы с контролем походки и равновесия, а также проблемы со сложными движениями глаз и мышлением. Одним из классических признаков заболевания является неспособность надлежащего нацеливания глаз, которая 10 возникает в результате поражения в участке мозга, который координирует движения глаз. Некоторые индивидуумы описывают указанный эффект как нечеткость зрения. У пораженных индивидуумов часто наблюдаются изменения настроения и поведения, включая депрессию и апатию, а также прогрессирующая легкая деменция. Такое длинное название нарушения 15 указывает на то, что указанное заболевание начинается медленно и продолжает усугубляться (прогрессирующий), и вызывает слабость (паралич), повреждая определенные части мозга, расположенные поверх структур размером с горошину, называемых ядрами, которые контролируют движения глаз (надъядерный). ПНП впервые был описан как отдельное нарушение в 1964 году, когда три ученых опубликовали статью, в которой приводились 20 отличия указанного состояния от болезни Паркинсона. Иногда его называют синдромом Стила-Ричардсона-Ольшевского, в котором объединены имена ученых, выявивших нарушение. Несмотря на то, что ПНП постепенно усугубляется, ПНП, как таковой, не является причиной смерти.

## 13. Атаксия

У людей с атаксией имеются проблемы с координацией вследствие поражения частей нервной системы, контролирующей движение и равновесие. Атаксия может влиять на пальцы, 25 руки от плеча до локтя и от локтя до кисти, ноги, туловище, речь и движения глаз. Слово «атаксия» часто используют для описания симптома нескоординированности, который может быть связан с инфекциями, повреждениями, другими заболеваниями или дегенеративными 30 изменениями центральной нервной системы. Атаксию также используют для обозначения группы специфических дегенеративных заболеваний нервной системы, называемых

врожденными и спорадическими атаксиями, которые являются основным объектом изучения Национального фонда атаксии.

#### 14. Мультисистемная атрофия

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой дегенеративное неврологическое нарушение. МСА связана с дегенерацией нервных клеток в специфических участках мозга. Указанная дегенерация клеток вызывает проблемы с движением, равновесием и другими автономными функциями организма, такими как контролирование мочеиспускания или регуляция кровяного давления.

Причина МСА неизвестна, и специфические факторы риска не выявлены. Примерно 55% случаев происходит у мужчин, как правило, болезнь проявляется в конце шестого или начале седьмого десятка лет. МСА часто проявляется в виде таких же симптомов, что и некоторые симптомы болезни Паркинсона. Тем не менее, у пациентов с МСА, в общем случае, имеется минимальный ответ, если имеется вообще, на дофаминовые лекарственные средства, применяемые при болезни Паркинсона.

#### 15. Дряхлость

Синдром дряхлости («дряхлость») представляет собой гериатрический синдром, характеризующийся ухудшением функционального и физического состояния, включая снижение подвижности, мышечную слабость, физическую медлительность, низкую выносливость, низкую физическую активность, нарушения питания и непроизвольную потерю веса. Указанное ухудшение часто сопровождается и является следствием заболеваний, таких как когнитивная дисфункция и рак. Тем не менее, дряхлость может наступать и в отсутствие заболеваний. У индивидуумов, страдающих от дряхлости, повышен риск негативного прогноза при переломах, случайных падениях, инвалидности, сопутствующих заболеваниях и преждевременной смерти. (C. Buigues, et al. Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 932). Кроме того, у индивидуумов, страдающих от дряхлости, чаще повышены расходы на медицинские услуги. (там же)

Общие симптомы дряхлости могут быть определены в определенных типах испытаний. Например, непроизвольная потеря веса включает снижение массы тела по меньшей мере на 10 фунтов (4,5 кг) или более чем на 5% за прошедший год; мышечная слабость может быть

определена по снижению силы хвата не более чем до 20% на исходном уровне (с поправкой на пол и ИМТ); физическая медлительность может быть определена по времени, требуемому для прохождения дистанции 15 футов (4,6 м); низкая выносливость может быть определена по собственному сообщению индивидуума об изнурении; и низкая физическая активность может  
5 быть измерена при помощи стандартизированного опросника. (Z. Palace et al., The Frailty Syndrome, Today's Geriatric Medicine 7(1), at 18 (2014)).

В некоторых вариантах реализации предложенные способы и композиции применяют для замедления прогрессирования возрастного когнитивного, двигательного, нейровоспалительного, нейродегенеративного или другого возрастного расстройства или  
10 состояния. Другими словами, когнитивная, двигательная, нейровоспалительная, нейродегенеративная или другая способность или состояние у индивидуума будут ухудшаться медленнее после лечения описанными способами, чем до лечения описанными способами или без лечения. В некоторых из указанных случаев предложенные способы лечения включают измерение изменения ухудшения когнитивной, двигательной, нейровоспалительной или  
15 другой возрастной способности или симптома после лечения и определение того, что прогрессирование ухудшения было понижено. В некоторых из указанных случаев определение проводят путем сравнения со стандартным значением, например, со скоростью ухудшения у индивидуума перед лечением, например, путем измерения когнитивных, двигательных, нейровоспалительных или других возрастных способностей или состояний перед двумя или  
20 более моментами времени до введения предложенного препарата крови.

Предложенные способы и композиции также применяют для стабилизации когнитивных, двигательных, нейровоспалительных или других способностей или состояний у индивидуума, например, у индивидуума, страдающего от возрастного ухудшения когнитивной функции, или индивидуума, подверженного риску появления возрастного ухудшения  
25 когнитивной функции. Например, у индивидуума может иметься некоторое возрастное когнитивное расстройство, и прогрессирование когнитивного расстройства, наблюдаемое до лечения описанными способами, останавливается после лечения описанными способами. В качестве еще одного примера, субъект может быть подвержен риску развития возрастного ухудшения когнитивной функции (например, возраст индивидуума может составлять 50 лет  
30 или более, и у него может быть диагностировано возрастное нарушение), и познавательные способности индивидуума по существу не изменяются, т.е. ухудшение когнитивной функции

не может быть обнаружено, после лечения описанными способами по сравнению с периодом до лечения описанными способами.

Предложенные способы и композиции также применяют для облегчения когнитивного, двигательного, нейровоспалительного или другого возрастного расстройства у индивидуума, страдающего от возрастного нарушения. Другими словами, нарушенная способность 5 улучшается у индивидуума после лечения предложенными способами. Например, познавательная или двигательная способность индивидуума улучшается, например, в 2 раза или более, в 5 раз или более, в 10 раз или более, в 15 раз или более, в 20 раз или более, в 30 раз или более или в 40 раз или более, включая в 50 раз или более, в 60 раз или более, в 70 раз или 10 более, в 80 раз или более, в 90 раз или более или в 100 раз или более, после лечения предложенными способами по сравнению с познавательной или двигательной способностью, наблюдаемой у индивидуума до лечения предложенными способами.

В некоторых случаях лечение предложенными способами и композициями восстанавливает познавательную, двигательную или другую способность у индивидуума, 15 страдающего от возрастного ухудшения когнитивной или двигательной функции, например, до уровня, отмечавшегося у индивидуума в возрасте порядка 40 лет или младше. Другими словами, когнитивное или двигательное расстройство устраняется.

#### 16. Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством

Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD), также 20 называемый болезнью Девика, представляет собой редкое воспалительное заболевание центральной нервной системы. Он характеризуется невритом зрительного нерва (воспаление зрительного нерва) и миелитом (воспаление спинного мозга). Как правило, у пациентов отмечаются повторяющиеся приступы воспаления, разделенные периодами ремиссии. Как полагают, заболевание вызвано ауто-антителами, которые часто направленно воздействуют на 25 миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин (MOG-IgG) или аквапорин 4 (AQP4-IgG), что приводит к демиелинизации и аксональному повреждению зрительного нерва и спинного мозга.

#### 17. Послеоперационная когнитивная дисфункция

Послеоперационное ухудшение когнитивной функции происходит анестезии и 30 хирургической процедуры. Оно распространено у пациентов старше 60 лет и диагностируется

на основании тестирования когнитивной функции до и после хирургии. У пациентов, как правило, имеется нарушение памяти, делирий и нарушения при выполнении заданий на интеллект.

#### 18. Хроническая травматическая энцефалопатия

5 Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) представляет собой нейродегенеративное нарушение мозга, наиболее распространенное у спортсменов, ветеранов или других индивидуумов с неоднократными травмами головы в анамнезе. Она является одной из множества таупатий, которые характеризуются избыточным накоплением тау-белка в мозге пациентов, которое приводит к потере нейронов. Симптомы включают потерю памяти,  
10 изменения настроения или личности, спутанность сознания, нарушения суждения, импульсного контроля, агрессию и депрессию.

#### 19. Травматическое повреждение мозга

Травматическое повреждение мозга (ТПМ) вызвано сильным ударом в голову или тело. Оно также может быть вызвано проникновением объекта в ткань мозга во время повреждения. Оно  
15 приводит к кровотечению, разрыву ткани и физическому повреждению клеток мозга и гибели клеток. Физические симптомы могут быть разными, но включают потерю сознания, головные боли, тошноту, чрезмерную усталость, нарушения речи, проблемы со сном, головокружение, нечеткое зрение, чувствительность к свету или звукам, потерю памяти и проблемы с концентрацией.

#### 20 F. Способы диагностики и отслеживания улучшения

В некоторых случаях среди множества способов диагностики и отслеживания прогрессирования заболевания и улучшения состояния при когнитивном заболевании, двигательном расстройстве, нейровоспалительном или нейродегенеративном заболевании, используют следующие типы оценки, либо отдельно, либо в комбинации, у субъектов,  
25 страдающих от нейродегенеративного заболевания, по мере необходимости. Следующие типы способов приведены в качестве примеров и не ограничены перечисленными способами. Любые эффективные способы отслеживания заболевания можно применять при реализации изобретения, по мере необходимости. Указанные способы также рассматриваются как способы согласно изобретению.



## 1. Общая познавательная способность

Варианты реализации способов согласно изобретению дополнительно включают способы отслеживания эффекта от лекарственного средства или лечения у субъекта при лечении когнитивного расстройства и/или возрастной деменции, включающие сравнение когнитивной функции до и после лечения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что способы оценки когнитивной функции хорошо известны. Например, не в качестве ограничения, способ может включать оценку когнитивной функции на основании анамнеза, семейного анамнеза, медицинского осмотра и неврологической оценки лечащими врачами, специализирующимися на деменции и когнитивной функции, лабораторных анализов и нейропсихологической оценки. Дополнительные варианты реализации, которые включены в изобретение, включают: оценку сознания, такую как шкала комы Глазго (ШКГ); оценку психического статуса, включая сокращенный тест оценки умственных способностей (AMTS) или краткую оценку психического статуса (MMSE) (Folstein et al., J. Psychiatr. Res 1975; 12:1289-198); общую оценку высших функций; оценку внутричерепного давления, например, путем фундоскопии. В одном из вариантов реализации отслеживание действия на когнитивное расстройство и/или возрастную деменцию, включает улучшение на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 баллов по подшкале оценки когнитивной функции в рамках шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-COG).

В одном из вариантов реализации исследование периферической нервной системы можно применять для оценки когнитивной функции, включая любое из следующего: обоняние, поле и острота зрения, движения глаз и зрачков (симпатические и парасимпатические нервы), сенсорная функция лица, сила мышц лица и плечевого пояса, слух, вкус, движения глотки и глоточный рефлекс, движения языка, которые могут быть исследованы отдельно (например, острота зрения может быть исследована при помощи таблиц Снеллена; неврологический молоток используют для исследования рефлексов, включая рефлекс жевательной мышцы, сухожилий бицепса и трицепса, коленного сухожилия, ахиллова сухожилия и подошвы (т.е. рефлекс Бабинского); силу мышц часто исследуют по шкале MRC от 1 до 5; мышечный тонус и признаки ригидности.

## 2. Болезнь Паркинсона

Варианты реализации способов согласно изобретению дополнительно включают способы отслеживания эффекта от лекарственного средства или лечения у субъекта при

лечении двигательного расстройства, включающие сравнение двигательной функции до и после лечения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что способы оценки двигательной функции хорошо известны. Например, не в качестве ограничения, способ может включать оценку двигательной функции на основании анамнеза, семейного анамнеза, 5 медицинского осмотра и неврологической оценки лечащими врачами, специализирующимися на нейродегенерации и двигательных расстройствах, лабораторных анализов и оценки нейродегенеративных заболеваний. Дополнительные варианты реализации, которые включены в изобретение, включают применение рейтинговых шкал, обсуждаемых ниже.

Несколько рейтинговых шкал используют для оценки прогрессирования PD. Наиболее 10 часто используемые шкалы включают унифицированную рейтинговую шкалу болезни Паркинсона (UPDRS, которая была предложена в 1987 году) (*J. Rehabil Res. Dev.*, 2012 49(8): 1269-76) и шкалу Хен и Яра (*Neurology*, 1967 17(5): 427-42). Дополнительные шкалы включают обновленную шкалу UPDRS общества изучения двигательных расстройств (MDS) (MDS-UPDRS), а также шкалу повседневной активности Шваба и Ингланда (ADL).

15 При помощи шкалы UPDRS оценивают 31 пункт, которые связаны с тремя подшкалами: (1) мышление, поведение и настроение; (2) повседневная активность; и (3) оценка двигательной функции. Согласно шкале Хен и Яра PD разделена на пять стадий и отдельные подстадии: 0 – нет признаков заболевания; 1 – симптомы только с одной стороны; 1,5 – 20 симптомы с одной стороны, но также поражены шея и спина; 2 – симптомы с обеих сторон, но без нарушения баланса; 2,5 – слабые симптомы с обеих сторон, восстановление после проведения толчкового теста; 3 – нарушение равновесия и слабое или умеренное заболевание; 4 – тяжелая инвалидность, но сохранение возможности ходить или стоять без поддержки; и 5 – необходимость в инвалидном кресле или прикованность к постели без поддержки. Согласно 25 шкале Шваба и Ингланда PD разделена на несколько стадий по процентам (от 100% - полностью независим - до 10% - полностью зависим).

Общую двигательную функцию можно оценивать при помощи общепринятых шкал, включая общую шкалу оценки двигательной функции (GMF). С ее помощью исследуют три компонента: зависимость, боль и чувство небезопасности. (*Aberg A.C., et al. (2003) Disabil. Rehabil.* 2003 May 6;25(9):462-72.). Двигательную функцию также можно оценивать на дому 30 или при помощи надеваемых датчиков. Например: походку (скорость передвижения, изменчивость походки, ригидность мышц ног) можно оценивать акселерометром; осанку

(наклон туловища) гироскопом; движения ног акселерометром; движения рук акселерометром и гироскопом; тремор (амплитуду, частоту, продолжительность, асимметричность) акселерометром; падение акселерометром; замирания при походке акселерометром; дискинезию акселерометром, гироскопом и инерционными датчиками; брадикинезию (продолжительность и частоту) акселерометром и гироскопом, и афазию (высота тона) при помощи микрофона. (Pastorino M, *et al.*, Journal of Physics: Conference Series 450 (2013) 012055).

### 3. Рассеянный склероз

Помимо отслеживания улучшения симптомов, связанных с познавательной способностью, прогрессирование или улучшение нейродегенерации, связанной с рассеянным склерозом (РС), можно отслеживать способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, их можно отслеживать способами, такими как: исследование спинномозговой жидкости (СМЖ); магнитно-резонансную томографию (МРТ) для обнаружения поражений и развития демиелинизирующих бляшек; исследования вызванного потенциала; и отслеживание походки.

Анализ СМЖ можно проводить, например, путем любмальной пункции для получения значений давления, цвета и состава СМЖ. Нормальные значения, как правило, находятся в следующих диапазонах: давление (70-180 мм H<sub>2</sub>O); внешний вид прозрачный и бесцветный; общие белки (15 – 60 мг/100 мл); IgG 3-12% от общих белков; глюкоза 50 – 80 мг/100 мл; число клеток 0-5 белых кровяных телец и отсутствие красных кровяных телец; хлориды (110 – 125 мэкв./л). Отклонения результатов могут указывать на наличие или прогрессирование РС.

МРТ является еще одним способом, который можно проводить для отслеживания прогрессирования и облегчения заболевания. Обычные критерии для отслеживания РС путем МРТ включают наличие участков с вкраплениями аномального белого вещества в полусфере мозга и паравентрикулярных участках, очаги, присутствующие в мозжечке и/или стволе головного мозга, а также в участках коры или грудной части спинного мозга.

Вызванные потенциалы можно использовать для отслеживания прогрессирования и облегчения РС у субъектов. При помощи вызванных потенциалов измеряют замедление электрических импульсов, таких как зрительный вызванный ответ (VER), слуховые вызванные ответы в стволе головного мозга (BAER) и соматосенсорные вызванные ответы (SSER). Аномальные ответы указывают на снижение скорости передачи по центральным сенсорным путям.

Отслеживание походки также можно использовать при исследовании прогрессирования заболевания и улучшения состояния субъектов с РС. РС часто сопровождается нарушениями подвижности и походки, отчасти вызванными усталостью. Отслеживание можно проводить, например, с использованием мобильных устройств мониторинга, надеваемых субъектами. (Moon, Y., et al., Monitoring gait in multiple sclerosis with novel wearable motion sensors, PLOS One, 12(2):e0171346 (2017)).

#### 4. Болезнь Гентингтона

Помимо отслеживания улучшения симптомов, связанных с познавательной способностью, прогрессирование или улучшение нейродегенерации, связанной с болезнью Гентингтона (БГ), можно отслеживать способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, отслеживание можно проводить способами, такими как: оценка двигательной функции; поведения; функциональная оценка; и визуализация.

Примеры двигательных функций, которые можно отслеживать в качестве показателей прогрессирования или облегчения заболевания, включают хорею и дистонию, ригидность, брадикинезию, глазодвигательную дисфункцию и изменения походки/равновесия. Способы отслеживания указанных параметров хорошо известны специалистам в данной области техники. (См. Tang C, et al., Monitoring Huntington's disease progression through preclinical and early stages, Neurodegener Dis Manag 2(4):421-35 (2012)).

Психиатрические эффекты БГ также предоставляют возможность для отслеживания прогрессирования и облегчения заболевания. Например, можно проводить психиатрическую диагностику для определения возможного наличия у субъекта депрессии, раздражительности, возбудимости, тревожности, апатии и психоза с паранойей. (там же)

Функциональную оценку также можно применять для отслеживания прогрессирования или облегчения заболевания. Были описаны способы определения общих функциональных индексов (там же), которые часто снижаются на один пункт за год в некоторых группах БГ.

МРТ или ПЭТ также можно применять для отслеживания прогрессирования или облегчения заболевания. Например, при БГ утрачиваются проекционные нейроны в полосатом теле, и изменение числа этих нейронов можно отслеживать у субъектов. Способы определения

изменения числа нейронов у субъектов с БГ включают визуализацию путем связывания дофаминового рецептора D2. (там же)

## 5. БАС

Помимо отслеживания улучшения симптомов, связанных с познавательной способностью, прогрессирование или улучшение нейродегенерации, связанной с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), можно отслеживать способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, отслеживание можно проводить способами, такими как: функциональная оценка; определение силы мышц; измерение дыхательной функции; измерение уровня утраты нижних двигательных нейронов (LMN); и измерение дисфункции верхних двигательных нейронов (UMN).

Функциональную оценку можно проводить при помощи шкалы, хорошо известной специалистам в данной области техники, такой как функциональная рейтинговая шкала БАС (ALSFRS-R), по которой оценивают симптомы, связанные с функцией продолговатого мозга, конечностей и дыхательной функцией. Уровень изменения подходит для прогнозирования выживаемости, а также прогрессирования или облегчения заболевания. Другой показатель включает комбинированную оценку функции и выживаемости (CAFS), в которой клинические показатели субъектов классифицируют путем комбинированного анализа времени выживания и изменений по шкале ALSFRS-R. (Simon NG, et al., Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Ann Neurol 76:643-57 (2014)).

Силу мышц можно исследовать и количественно оценивать при помощи комплексной системы мануального мышечного тестирования (ММТ). Она подразумевает усреднение показателей, измеренных для нескольких групп мышц, с использованием рейтинговой шкалы силы мышц Совета медицинских исследований (MRC). (там же) Также можно применять ручную динамометрию (ННД), в числе других способов. (там же)

Дыхательную функцию можно оценивать при помощи портативных спирометров, которые используют для получения значения форсированной жизненной емкости (FVC) на исходном уровне для прогнозирования прогрессирования или облегчения заболевания. Кроме того, можно определять максимальное давление вдоха, назального давления при резком вдохе через нос (SNIP) и FVC в положении лежа и использовать для отслеживания прогрессирования/облегчения заболевания. (там же)

Утрата нижних двигательных нейронов является еще одним показателем, который можно использовать для отслеживания прогрессирования или облегчения БАС. Нейрофизиологический индекс можно определять путем измерения сложного потенциала вызванного действия (СМАР) в исследованиях проводимости двигательных нейронов, измеряемые параметры включают амплитуду СМАР и частоту F-волн. (выше и de Carvalho M, et al., Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 23:344–352, (2000)). Также можно оценивать число нижних двигательных нейронов (MUNE). В рамках MUNE оценивают число остаточных аксонов двигательных нейронов, которые питают мышцу, путем оценки вклада отдельной двигательной единицы в максимальный ответ СМАР и используют для определения прогрессирования или облегчения заболевания. (Simon NG, et al., выше). Дополнительные способы определения утраты LMN включают исследование возбудимости нерва, электрическую импедансную миографию и ультразвуковое исследование мышц для обнаружения изменений толщины мышц. (там же)

Дисфункция верхних двигательных нейронов является еще одним показателем, который можно использовать для отслеживания прогрессирования или облегчения БАС. Способы определения дисфункции включают получение сканов МРТ или ПЭТ головного и спинного мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию; и определение уровня биомаркеров в спинномозговой жидкости (СМЖ).

## 6. Глаукома

Помимо отслеживания улучшения симптомов, связанных с познавательной способностью, прогрессирование или улучшение нейродегенерации, связанной с глаукомой, можно отслеживать способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, отслеживание можно проводить способами, такими как: определение внутриглазного давления; оценка повреждения диска зрительного нерва или головки зрительного нерва; исследование поля зрения для определения потери периферического зрения; и визуализацию диска зрительного нерва и сетчатки для топографического анализа.

## 7. Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП)

Помимо отслеживания улучшения симптомов, связанных с познавательной способностью, прогрессирование или улучшение нейродегенерации, связанной с прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП), можно отслеживать способами, хорошо

известными специалистам в данной области техники. В качестве примера, но не ограничения, отслеживание можно проводить способами, такими как: функциональная оценка (повседневная активность или ADL); оценка двигательной функции; определение психиатрических симптомов; и волуметрическая и функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ).

Уровень функций субъекта с точки зрения независимости, частичной зависимости других или полной зависимости может подходить для определения прогрессирования или облегчения заболевания. (См. Duff, K, et al., Functional impairment in progressive supranuclear palsy, *Neurology* 80:380-84, (2013)). Рейтинговая шкала прогрессирующего надъядерного паралича (PSPRS) представляет собой рейтинговую шкалу, которая содержит двадцать восемь параметров в шести категориях: повседневная активность (исторические данные); поведение; функция продолговатого мозга, нейронов глазодвигательного нерва, двигательных нейронов конечностей и похода/среднее значение. Результат представляет собой индекс в диапазоне 0 – 100. Шесть параметров оценивают по шкале 0 – 2, и двадцать два параметра оценивают по шкале 0-4, что дает возможный общий результат 100. Индексы PSPRS являются полезными на практике показателями и позволяют точно предсказывать выживаемость пациента. Они также быстро меняются при прогрессировании заболевания и подходят для отслеживания прогрессирования или облегчения заболевания. (Golbe LI, et al., A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy, *Brain* 130:1552-65, (2007)).

Раздел ADL UPDRS (унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона) также можно применять для количественной оценки функциональной активности у субъектов с ПНП. (Duff K, et al., выше). Аналогично, независимо можно использовать индекс повседневной активности Шваба и Ингланда (SE-ADL). (там же) Кроме того, разделы определения двигательной функции UPDRS подходят в качестве надежного показателя для оценки прогрессирования заболевания у пациентов с ПНП. Раздел оценки двигательной функции может содержать, например, 27 разных показателей для оценки двигательной функции у пациентов с ПНП. Примеры этих показателей включают тремор покоя, ригидность, постукивание пальцами, осанку и походку). Прогрессирование или облегчение заболевания у субъекта также можно оценивать путем нейропсихологической оценки на исходном уровне, проводимой обученным медицинским персоналом, оценки с использованием нейропсихиатрического опросника (NPI) для определения частоты и тяжести отклонений поведения (например, бредовых иллюзий, галлюцинаций, возбудимости, депрессии,

тревожности, эйфории, апатии, расторможенности, раздражительности и нарушений двигательного поведения). (там же)

Функциональную МРТ (фМРТ) также можно применять для отслеживания прогрессирующего и облегчения заболевания. фМРТ представляет собой способ, в котором МРТ используется для измерения изменений мозговой активности в определенных участках мозга, как правило, на основании поступления крови в указанные области. Считается, что кровоток коррелирует с активацией участков головного мозга. Можно проводить физические или психологические испытания пациентов с нейродегенеративными нарушениями, такими как ПНП, до или во время сканирования на сканере МРТ. В качестве примера, но не ограничения, испытания могут проводиться в рамках хорошо изученной парадигмы с контролем усилия, где просят пациентов приложить усилие рукой, наиболее пораженной ПНП, и измеряют максимальное произвольное сокращение (MVC) путем фМРТ сразу после выполнения задания. Burciu, RG, et al., Distinct patterns of brain activity in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30(9):1248-58 (2015).

Волюметрическая МРТ представляет собой способ, в котором на сканерах МРТ определяют разницу объема областей мозга. Это можно проводить, например, путем контрастного выделения разных нарушений или определения различий в объеме области мозга у пациента со временем. Волюметрическую МРТ можно применять для определения прогрессирующего или облегчения заболевания при нейродегенеративных нарушениях, таких как ПНП. Способ хорошо известен специалистам в данной области техники. (Messina D, et al., Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy, *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(3):172-76 (2011)). Примеры областей мозга, в которых можно проводить измерения, включают, но не ограничиваются указанными, внутричерепное пространство, кору головного мозга, кору мозжечка, таламус, хвостатое ядро, скорлупу, бледный шар, гиппокамп, мозжечковую миндалину, боковые желудочки, третий желудочек, четвертый желудочек и ствол головного мозга.

## 8. Нейрогенез

Изобретение также включает лечение или улучшение нейрогенеза у субъекта с ухудшенным или нарушенным нейрогенезом, который может проявляться, например, в виде снижения когнитивной или двигательной функции или совместно с нейровоспалением. Один из вариантов реализации изобретения включает введение, в качестве примера, но не



ограничения, агента, модулирующего LTA4H, субъекту с пониженным или нарушенным нейрогенезом с применением режима лечения с импульсным введением.

Один из вариантов реализации изобретения также включает определение уровня нейрогенеза до, во время и/или после введения агента, модулирующего LTA4H. Были описаны  
5 неинвазивные способы оценки нейрогенеза. (Tamura Y. et al., J. Neurosci. (2016) 36(31):8123-31). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в которой используется метка, [18F]FLT, в комбинации с ингибитором транспортера ГЭБ пробенецидом, обеспечивает накопление метки в нейрогенных областях мозга. Указанная визуализация позволяет оценивать нейрогенез у пациентов, которых лечат от нейродегенеративного заболевания.

## 10 9. Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством

Нейромиелит зрительного нерва со спектральным расстройством (NMOSD) может быть диагностирован при помощи пробы крови для обнаружения антител AQP4-IgG или MOG-IgG. Для отслеживания заболевания используют пробы крови, исследования спинномозговой  
15 жидкости, люмбальную пункцию и сканы магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ).

### G. Реагенты, устройства и наборы

Также предложены реагенты, устройства и наборы для реализации одного или более описанных выше способов. Предложенные реагенты, устройства и наборы могут различаться  
20 в весьма заметной степени. Реагенты и устройства, представляющие интерес, включают те, что указаны выше при описании способов введения композиций, описанных в настоящем документе (например, агентов, модулирующих LTA4H), субъекту.

Помимо приведенных выше компонентов предложенные наборы дополнительно включают инструкции по реализации предложенных способов. Указанные инструкции могут  
25 быть обеспечены в предложенных наборах в разных формах, одна или более из которых могут присутствовать в наборе. Одной из форм, в которой могут быть обеспечены указанные инструкции, может быть информация, напечатанная на подходящем носителе или субстрате, например, на листке или листках бумаги, на которых напечатана информация, в упаковке набора, на вкладыше в упаковке и т.д. Еще одним средством может являться машиночитаемый  
30 носитель, например, дискета, CD-диск, переносной флэш-накопитель и т.д., на который записана информация. Еще одним средством, на котором может быть обеспечена инструкция,

является адрес интернет-сайта, который можно использовать в сети Интернет для получения доступа к информации на удаленном сайте. В наборах могут быть обеспечены любые эффективные средства.

## Н. Физическая нагрузка

5 Физическая нагрузка может быть охарактеризована аэробной или анаэробной активностью и может включать активность с высокими энергозатратами и активность со средними энергозатратами. Физическая нагрузка может включать силовые упражнения (например, тренировку с поднятием тяжестей или изометрическую физическую нагрузку). Физическая нагрузка также может включать, например, бег, езду на велосипеде, ходьбу, танцы, 10 марширование, плавание, йогу, тай-чи, упражнения в равновесии, сгибания ног, упражнения со скакалкой, серфинг, греблю, вращение или сгибание рук или ног, работу в саду, уборку, активные игры, такие как боулинг, аэробику, пилатес и боевые искусства.

Режим физической нагрузки может включать выполнение одного упражнения с определенной частотой или комбинации упражнений с определенной частотой. Частота может 15 составлять один, два, три, четыре, пять, шесть или семь раз в неделю. Частота может изменяться каждую неделю. Режим физической нагрузки может выполняться субъектом при таком(-ой) же уровне интенсивности и/или частоте, что и перед введением композиций согласно изобретению. Режим физической нагрузки также может выполняться субъектом при 20 повышенном(-ой) уровне интенсивности и/или частоте по сравнению с уровнем перед введением композиций согласно изобретению. Режим физической нагрузки может быть предложен или назначен специалистом в области здравоохранения или фитнеса, или же субъект сам может начать выполнять режим физической нагрузки.

## VII. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения.

25 А. Экспериментальные процедуры

### 1. Открытое поле/узнавание нового предмета

Тест открытого поля использовали для оценки общей локомоторной активности и исследовательского поведения в новой среде. Он включал использование квадратной площадки (50 см x 50 см). Мышей помещали в экспериментальную комнату по меньшей мере

на 30 минут для акклиматизации в условиях экспериментальной комнаты (приглушенное освещение) перед испытанием. Мышей помещали в центр площадки и отслеживали при помощи автоматического программного обеспечения (CleverSys или San Diego Instruments) в течение 15 минут. Анализировали общее пройденное расстояние, среднюю скорость и время, проведенное в периферической и центральной зонах.

## 2. Y-образный лабиринт

В испытании в крупном Y-образном лабиринте оценивали кратковременную память для узнавания в конкретном контексте. Мышей помещали в экспериментальную комнату по меньшей мере на 30 минут для акклиматизации в условиях экспериментальной комнаты (приглушенное освещение) перед испытанием. Для начальной подготовки к испытанию помещали мышь в конец одного ответвления крупного Y-образного лабиринта, обозначенного как «начальное ответвление» (длина ответвления: 15 дюймов (38 см)). Третье ответвление лабиринта было заблокировано, и мышь могла свободно исследовать два из трех ответвлений («начальное ответвление» и «знакомое ответвление») в течение 5 минут. В каждом ответвлении имелись пространственные стимулы. Через три часа мышь снова помещали в лабиринт в «начальное ответвление» и оставляли изучать все три ответвления после разблокирования третьего ответвления («новое ответвление»). Перемещения внутрь каждого ответвления и наружу отслеживали при помощи автоматического программного обеспечения для слежения (CleverSys или San Diego Instruments). Исследование проводили при приглушенном освещении, устройство протирали 70% этанолом между испытаниями. Анализировали время, проведенное в «новом ответвлении» и «знакомом ответвлении» и число заходов, а также общее пройденное расстояние и скорость как показатели общей локомоторной активности.

## 3. Радиальный водный лабиринт (RAWM)

Водный лабиринт (см., например, Alamed J, et al., *Two-day radial-arm water maze learning and memory tasks; robust resolution of amyloid-related memory deficits in transgenic mice.*, Nat. Protoc., 1(4):1671-79 (2006)) наполняли водой по меньшей мере за 24 часа перед испытанием для установления равновесной температуры 25°C. Окрашивали воду белой латексной краской для того, чтобы животных было видно во время отслеживания, и можно было использовать скрытую платформу. Восемь разных зрительных стимулов помещали на конце каждого из восьми ответвлений во вставных секциях RAWM. В 1 день проводили по 5 испытаний каждого

животного с видимой платформой, интервал между испытаниями составлял 30 минут. Животным отводили 60 секунд для того, чтобы добраться до платформы. Если они не добирались до платформы за указанное время, то их направляли к ней и оставляли на 15 секунд, после чего удаляли из установки. Конечное ответвление было одним и тем же, и в  
5 каждом из 5 испытаний случайным образом выбирали начальное ответвление, таким образом, мыши начинали испытание в каждом ответвлении, за исключением двух, которые были расположены прямо напротив платформы. Конечное ответвление заменяли после испытания каждых двух мышей и выбирали равномерно для всех групп лечения. После каждого испытания помещали мышей в пустую клетку с гигроскопическими прокладками и оставляли  
10 сушиться под инфракрасной лампой, после чего возвращали в исходную клетку. Испытание начинали через 48 часов после тренировки, каждому животному предлагали такое же задание из 5 испытаний с 30-минутным интервалом между заданиями, но с использованием скрытой платформы. Отмечали число ошибок у животных (заход в ответвление, отличное от «конечного») и латентное время достижения платформы. Данные всех испытаний получали  
15 при помощи программного обеспечения TopScan (CleverSys, Inc., Reston, Virginia).

#### 4. Контекстуальное условно-рефлекторное замирание (CFC)

Мышей помещали в комнату для исследования непосредственно перед испытанием, чтобы не допустить воздействия звуков и запахов, используемых в исследовании. День 1: Для тренировки помещали мышей в камеры с ярким комнатным освещением и включенным  
20 вентилятором на 2 минуты. Затем обеспечивали звуковой стимул (2000 Гц, 70 дБ, условный стимул (CS)) в течение 30 секунд. 2-секундный импульс для раздражения лап (шоковый) (0,6 мА; безусловный стимул (US)) использовали в заключительные 2 секунды CS. Эту процедуру повторяли один раз с 2-минутным интервалом, удаляли мышь из камеры через 30 секунд после второго шокового импульса. Поддоны, стенки камеры и решетку пола очищали 70% этанолом  
25 между испытаниями. День 2: Через семьдесят два часа после тренировки мышь возвращали в ту же камеру, в которой проводили тренировку (контекстная память), и отмечали замирание в течение 3 минут. Возвращали мышь в исходную клетку. Поддоны, стенки камеры и решетку пола очищали 70% этанолом между испытаниями. День 3: Через 24 часа после  
30 контекстуального испытания возвращали мышь в ту же камеру и отмечали замирание в новой среде (измененный контекст) и в ответ на стимул (память на стимул). Новая среда включала разные запахи (вода перечной мяты), звуки, перегородку в камере и другое покрытие пола. Помещали мышь в новую среду и отмечали замирание в течение 2 минут. Затем обеспечивали

звуковой стимул (2000 Гц, 70 дБ, CS) в течение 30 секунд и снова отмечали замирание в течение 2 минут. Возвращали мышей в исходные клетки и очищали поддоны, стенки камеры и пол этанолом и водой перечной мяты между испытаниями.

#### 5. Сбор тканей и гистология/биохимия

- 5 В заключительный день введения мышам проводили глубокую анестезию авертином (250 мг/кг и.п.). Проводили мышам сердечную пункцию и собирали образцы крови при помощи шприцев, предварительно наполненных ЭДТА или гепарином. Либо использовали кровь в исследовании стимуляции кальцимицином, либо выделяли плазму центрифугированием. Отбирали аликвоты плазмы у каждой мыши и хранили при -80°C.
- 10 Собирали образцы мозга после перфузии солевым раствором и разделяли путем разреза в срединной сагиттальной плоскости, одну половину фиксировали погружением в свежеприготовленный 4% PFA. Через 24-48 часов заменяли PFA на 30% сахарозу. Еще через 24 часа заменяли на новую 30% сахарозу. Во второй половине делали срезы гиппокампа и коры, а затем быстро замораживали в сухом льду.
- 15 Получали срезы тканей мозга или проводили лизис и анализировали маркеры нейрогенеза и старения стандартными гистологическими и биохимическими способами, включая кПЦР-РВ, вестерн-блоттинг, ELISA и иммуногистохимию.

#### 6. Экспериментальные реагенты и заслепление в исследовании

- 20 **Рекомбинантный LTA4H человека** (Bio-technie, 4008-SN), заменяли буфер на стерильный ФБР и вводили в количестве 4,6 мкг/150 мкл путем в.в. инъекции в хвостовую вену. Готовили маточный раствор **SC-57461A** (Cayman Chemical, 423169-68) в концентрации 10 мг/мл в ДМСО. Разбавляли маточный раствор стерильным ФБР непосредственно перед п.о. введением до конечной концентрации 10% ДМСО и 1 мг/мл SC-57461A. Вводили мышам п.о. в дозе 5 мг/кг. Готовили маточные растворы **CP-105,696** (Sigma, PZ0363), **пиностильбена**  
25 **гидрата** (Sigma, SML0098) и **монтелукаста** (Cayman Chemical, 10008318) в концентрации 30 мг/мл в смеси EtOH/солютол. Разбавляли маточные растворы стерильным ФБР непосредственно перед п.о. введением до конечной концентрации 10% EtOH и 3,3 мг/мл ингибитора. Вводили мышам п.о. в дозе 10 мг/кг. В качестве носителя использовали 10% EtOH/солютол и вводили п.о. в объеме 150 мкл.

SC-57461A («SC») представляет собой двойной ингибитор LTA4H, который ингибирует одновременно активность гидролазы и пептидазы фермента. Пиностильбена гидрат («PH») представляет собой ингибитор активности гидролазы фермента. CP-105,696 («CP») представляет собой антагонист рецептора LTB<sub>4</sub>, и монтелукаст («M») представляет собой антагонист цистеинильного рецептора.

### В. Пример 1

Измеряли концентрацию белка LTA4H или липида LTB<sub>4</sub> в плазме молодых и пожилых людей при помощи коммерчески доступного ферментного иммуносорбентного анализа LTA4H (ELISA) (Quantikine ELISA, R&D Systems) или набора LTB<sub>4</sub> Parameter Kit (Enzo). Собирали образцы плазмы путем плазмафереза в Grifols и замораживали в течение 30 минут после сбора. Объединяли по пять отдельных образцов плазмы для каждой возрастной группы в пулы и измеряли 7-9 пулов образцов плазмы в группах молодых и пожилых людей, что соответствовало 35-45 отдельным донорам.

На **фигуре 1А** подтверждается, что при количественной оценке путем ELISA показано значительное увеличение уровня LTA4H с возрастом, если сравнивать образцы плазмы молодых и пожилых людей. В плазме молодых 20-летних доноров средняя концентрация LTA4H составляла 690 нг/мл, тогда как плазма пожилых 65-летних доноров имела среднюю концентрацию LTA4H 1140 нг/мл. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \*\*\*\* $p < 0,0001$ , непарный t-критерий.  $n=8-9$

На **фигуре 1В** подтверждается, что при количественной оценке путем ELISA показано увеличение уровня LTB<sub>4</sub> с возрастом, если сравнивать образцы плазмы молодых и пожилых людей. В плазме молодых 20-летних доноров средняя концентрация LTB<sub>4</sub> составляла 491 пг/мл, тогда как плазма пожилых 65-летних доноров имела среднюю концентрацию LTB<sub>4</sub> 700 пг/мл. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарный t-критерий.  $n=7$ .

### С. Пример 2

Концентрацию LTB<sub>4</sub>, продукта гидролитической активности фермента LTA4H, у мыши измеряли при помощи коммерчески доступных наборов для параметрических исследований LTB<sub>4</sub> (R&D Systems and Enzo). Собирали образцы крови путем сердечной пункции в шприцы, предварительно наполненные ЭДТА, и вводили в микроцентрифужные пробирки. Отделяли плазму центрифугированием при 1000 g в течение 15 минут при 4С. В качестве альтернативы,

проводили исследование стимуляции кальцимицином в пробе крови для повышения выработки LTB4 перед сбором плазмы. Все образцы плазмы хранили при -80С до измерения уровня LTB4. Измеряли уровень LTB4 в плазме у 4-15 молодых (3 месяца, 3М) или старых (22,5 месяца, 22,5М) мышей дикого типа (WT; C57BL/6).

5 На **фигуре 2А** подтверждается, что при количественной оценке путем ELISA показано значительное увеличение уровня LTB4 с возрастом, если сравнивать образцы плазмы молодых и старых мышей. В плазме молодых 3-месячных мышей средняя концентрация LTB4 составляла 1000 пг/мл, тогда как плазма старых мышей возрастом 22,5 месяца имела среднюю концентрацию LTB4 1191 пг/мл. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС;  $**p < 0,01$ , непарный t-критерий.  $n=11-15$ .

10 На **фигуре 2В** подтверждается, что при количественной оценке путем ELISA показано значительное увеличение уровня LTB4 с возрастом, если сравнивать образцы плазмы молодых и старых мышей в пробах крови как без стимуляции, так и после стимуляции кальцимицином. В плазме молодых 3-месячных мышей средняя концентрация LTB4 составляла 708 пг/мл, тогда как плазма старых мышей возрастом 22,5 месяца имела среднюю концентрацию LTB4 946 пг/мл. В стимулированной плазме молодых 3-месячных мышей средняя концентрация LTB4 составляла 1739 пг/мл, тогда как стимулированная плазма старых мышей возрастом 22,5 месяца имела среднюю концентрацию LTB4 3686 пг/мл. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС;  $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,0001$ . Непарный t-критерий.  $n=4-8$ .

#### 20 D. Пример 3

Молодых мышей дикого типа возрастом 8 недель (WT; C57BL/6) равномерно распределяли по группам в зависимости от массы тела. После распределения по группам мышам вводили интраперитонеальную (и.п.) инъекцию BrdU (5-бром-2'-деоксиуридин) в ФБР (фосфатный буферный раствор) при конечной концентрации 10 мг/мл в дозе 150 мг/кг в течение 5 дней. Сразу после введения BrdU в группе 1 вводили внутривенную (в.в.) инъекцию ФБР в качестве контроля, а в группе 2 рекомбинантный белок LTA4H человека раз в день 7 дней подряд. Через одну неделю после завершения введения LTA4H, на 3 неделе, мышам из обеих групп лечения вводили и.п. EdU (5-этинил-2'-деоксиуридин) в ФБР при конечной концентрации 10 мг/мл в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней. Проводили исследования поведения на 5 и 6 неделях, умерщвляли животных и собирали ткани сразу после завершения

исследования поведения на 6 неделе. На **фигуре 3** изображена парадигма лечения и время введения инъекций в исследовании.

Поведение: На **фигуре 4** приведены результаты исследования открытого поля у мышей, которым вводили либо **ФБР** в качестве контроля, либо рекомбинантный белок **ЛТА4Н** человека. На **фигурах 4А** и **4В** отмечается отсутствие различий общего пройденного расстояния или средней скорости между группами лечения. На **фигуре 4С** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре открытого поля для обеих групп лечения. Все мыши проводили значительно больше времени на периферии открытого поля, чем в его центре. В совокупности полученные данные указывают на то, что введение **ЛТА4Н** не влияло на общую двигательную активность, измеренную по общему пройденному расстоянию и средней скорости, и тревожность, измеренную по времени, проведенному на периферии открытого поля или в его центре. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \*\*\*\* $p < 0,0001$ , парный t-критерий.  $n=14$ .

На **фигуре 5** изображены результаты исследования условно-рефлекторного замирания у мышей, которым вводили либо **ФБР** в качестве контроля, либо рекомбинантный белок **ЛТА4Н** человека. В рамках парадигмы во время тренировки помещали мышей в камеру для условно-рефлекторного замирания и оставляли изучать ее на 2 минуты. Затем обеспечивали звуковой стимул (2000 Гц, 70 дБ, условный стимул) в течение 30 секунд, заканчивающийся 2-секундным импульсом для раздражения лап (0,6 мА, безусловный стимул). Эту процедуру повторяли один раз с 2-минутным интервалом, удаляли мышь из камеры через 30 секунд после второго шокового импульса. Через 72 часа после тренировки мышь возвращали в ту же камеру, в которой проводили тренировку (контекстная память), и отмечали замирание в течение 3 минут (контекст). Через 24 часа после контекстуального испытания возвращали мышь в ту же камеру с новой средой (новый контекст) и отмечали замирание в течение 2 минут (до стимула). Затем обеспечивали звуковой стимул (2000 Гц, 70 дБ, CS) в течение 30 секунд и снова отмечали замирание в течение 2 минут (после стимула). На **фигуре 5А** и **5В** показано время замирания в процентах во время контекстуального испытания, где у мышей, которым вводили **ЛТА4Н**, наблюдается значительно пониженная продолжительность замирания по сравнению с контрольными мышами, которым вводили **ФБР**. На **фигуре 5С** показано время замирания в процентах в испытании со стимулом, в обеих группах лечения наблюдается значительно повышенная продолжительность замирания после звукового импульса, но значительные различия между группами лечения отсутствуют. В контекстуальном испытании измеряется



пространственная память, зависящая от функции гиппокампа, и показано, что введение ЛТА4Н значительно нарушает запоминание негативного контекста. Испытание со стимулом проводят для определения возможного отсутствия способности выполнять задание на условно-рефлекторное замирание. У животных из обеих групп лечения наблюдалась значительно  
5 повышенная продолжительность замирания после звукового стимула, это подтверждает, что они могли выполнять задание и имели нормальное обусловленное страхом поведение. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , **5В** непарный t-критерий, **5С** парный t-критерий,  $n=14$ .

Гистология: На **фигуре 6** приведено число клеток, меченных EdU, в слое гранулярных  
10 клеток зубчатой извилины у мышей, которым вводили либо ФБР в качестве контроля, либо рекомбинантный белок ЛТА4Н человека. У животных, которым вводили ЛТА4Н, наблюдается значительное снижение числа клеток, меченных EdU. Полученные данные указывают на снижение числа пролиферирующих клеток, содержащих метку EdU, на 3 неделе в рамках парадигмы лечения. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , непарный t-критерий,  
15  $n=14$ .

На **фигуре 7** приведены примеры изображений клеточных ядер, меченных Nuclechst 33342 (тригидрохлорида тригидрат), пролиферирующих клеток, меченных антителом Ki67, в гиппокампе у мышей, которым вводили ФБР или рекомбинантный ЛТА4Н. В гиппокампе мышей, которым вводили ЛТА4Н, присутствует меньше клеток, меченных Ki67, по сравнению  
20 с мышами, которым вводили ФБР.

На **фигуре 8** приведено число клеток, меченных Ki67, в слое гранулярных клеток зубчатой извилины у мышей, которым вводили либо ФБР в качестве контроля, либо рекомбинантный белок ЛТА4Н человека. У животных, которым вводили ЛТА4Н, наблюдается значительное снижение числа клеток, меченных Ki67. Полученные данные указывают на  
25 снижение числа пролиферирующих клеток, экспрессирующих Ki67, на 6 неделе исследования. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , непарный t-критерий,  $n=14$ .

На **фигуре 9** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК везикулярного глутаматного рецептора (vglut1), синапсина 1 (syn1), синаптофизина (syn), белка раннего ростового ответа 1 (egr1), даблкортина  
30 (dcx), тубулина бета III (tuj1), глиального кислого фибриллярного белка (gfap), SRY-Box 2 (sox2), фактора транскрипции олигодендроцитов 2 у 3-месячных (молодых) мышей дикого

типа (C57BL/6), которым вводили рекомбинантный белок LTA4H человека или фосфатный буферный раствор (ФБР) в качестве контроля. Наблюдается значительное снижение экспрессии *egr1* и *tuj1*. *Egr1* представляет собой немедленно-ранний ген, и снижение его экспрессии является показателем подавления активности нейронов. *Tuj1* представляет собой нейрональный маркер, и снижение его экспрессии указывает на отрицательное воздействие на нейроны. Кроме того, имеется тенденция к снижению уровня *olig 2*, маркера олигодендроцитов, это позволяет предположить отрицательное воздействие и на этот тип клеток. В целом, снижение уровня нейрональных маркеров и тенденция к снижению уровня маркеров олигодендроцитов указывают на отрицательное воздействие на активность и целостность нейронов у животных, которым вводили LTA4H. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС;  $**p < 0,01$ , непарный t-критерий,  $n=14$ .

Полученные результаты указывают на значительное отрицательное воздействие вводимого периферически рекомбинантного белка LTA4H человека на познавательную способность, зависящую от функции гиппокампа, в контекстуальном исследовании условно-рефлекторного замирания, а также на значительное отрицательное воздействие на пролиферацию нервных стволовых клеток и клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа у 3-месячных мышей дикого типа (C57BL/6). Кроме того, также отмечается отрицательное воздействие на экспрессию маркера активности нейронов *egr1* и маркера зрелых нейронов *tuj1*, что указывает на дополнительное негативное воздействие вводимого периферически белка LTA4H.

Начальное исследование, которое проводили на молодых мышах дикого типа возрастом 8 недель (WT; C57BL/6), проводили повторно во второй когорте мышей с использованием дополнительных временных точек и анализируемых параметров. Мышей равномерно распределяли по 3 группам лечения в зависимости от массы тела. В группе 1 (носитель) вводили внутривенную (в.в.) инъекцию ФБР в качестве контроля 3 раза в неделю в течение 6 недель, в группе 2 (LTA4H, импульсное введение) вводили рекомбинантный белок LTA4H человека раз в день 7 дней подряд, и в группе 3 (LTA4H, непрерывное введение) вводили рекомбинантный белок LTA4H человека 3 раза в неделю в течение 6 недель. На 4 неделе после начала введения мышам во всех группах лечения вводили и.п. инъекцию BrdU (5-бром-2'-деоксиуридин) в ФБР (фосфатный буферный раствор) при конечной концентрации 10 мг/мл в дозе 150 мг/кг в течение 5 дней. Проводили исследования поведения на 5 и 6 неделях, умерщвляли животных и собирали ткани сразу после завершения исследования поведения на

6 неделе. На **фигуре 10** изображена парадигма лечения и время введения инъекций в исследовании.

Поведение: На **фигуре 11** приведены результаты исследования открытого поля у мышей, которым вводили ФБР в качестве контроля, импульсно вводили рекомбинантный белок человека LTA4H или непрерывно вводили рекомбинантный белок LTA4H человека. На **фигурах 11А и 11В** отмечается значительное снижение пройденного расстояния и средней скорости при непрерывном введении LTA4H. На **фигуре 11С** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре открытого поля для обеих групп лечения. Все мыши проводили значительно больше времени на периферии открытого поля, чем в его центре. Данные указывают на то, что общая двигательная активность, измеренная по общему пройденному расстоянию и средней скорости, нарушается при непрерывном введении LTA4H, но не при импульсном введении LTA4H. Кроме того, данные указывают на то, что введение LTA4H не влияло на тревожность, измеренную по времени, проведенному на периферии открытого поля или в его центре, при любой парадигме введения. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; расстояние и скорость: Однофакторный ANOVA с множественными сравнениями  $**p < 0,01$ . Сравнения времени, проведенного в центре и на периферии, двухфакторный ANOVA с парными t-критериями  $****p < 0,0001$ . n=14.

На **фигуре 12** приведены результаты задания на поведение в Y-образном лабиринте у мышей, которым вводили ФБР в качестве контроля, импульсно вводили рекомбинантный белок человека LTA4H или непрерывно вводили рекомбинантный белок LTA4H человека. В задании с Y-образным лабиринтом исследуется пространственная память, зависящая от функции гиппокампа, согласно дизайну исследования к стенкам прикреплены уникальные стимулы в виде черных форм на концах двух ответвлений, тогда как в третьем ответвлении стимул отсутствует, и оно используется как начальная точка размещения мышей. Сначала мышей размещают по отдельности в начальном ответвлении и позволяют исследовать только одно из двух других ответвлений в рамках 5-минутной тренировки. На **фигуре 12А** отмечается, что между группами лечения во время тренировки отсутствуют различия в числе заходов в знакомое ответвление. Во время испытания значительное увеличение числа заходов в новое ответвление по сравнению со знакомым свидетельствует о контекстуальном запоминании знакомого ответвления. На **фигуре 12В** отмечается, что у мышей, которым вводили ФБР в качестве носителя, запоминание знакомого ответвления не нарушалось, тогда как у мышей, которым вводили LTA4H в импульсном или непрерывном режиме, наблюдались нарушения

памяти. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; двухфакторный ANOVA с парными t-критериями  $*p < 0,05$ .  $n=14$ .

**Гистология:** На **фигуре 13** приведено число клеток, меченных одновременно BrdU и DCX, в слое гранулярных клеток зубчатой извилины у мышей, которым вводили ФБР в качестве контроля или рекомбинантный белок LTA4H человека в рамках импульсного или непрерывного режима введения. У животных, которым непрерывно вводили LTA4H, значительно понижено число клеток, меченных BrdU/DCX, а мышей, которым импульсно вводили LTA4H, наблюдается статистическая тенденция к снижению числа клеток, меченных BrdU/DCX. Полученные данные указывают на снижение числа пролиферирующих нервных клеток, содержащих метку BrdU, на 4 неделе в рамках парадигмы лечения. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС;  $*p < 0,05$ , непарный t-критерий,  $n=14$ .

На **фигуре 14** приведено среднее число клеток, меченных Iba1, в гиппокампе у мышей, которым вводили ФБР в качестве контроля или рекомбинантный белок LTA4H человека в рамках импульсного или непрерывного режима введения. У мышей, которым импульсно вводили LTA4H, значительно повышено число клеток, меченных Iba1, по сравнению с мышами, которым вводили ФБР в качестве контроля. Полученные данные указывают на увеличение числа клеток микроглии, что указывает на повышение воспаления при импульсном введении LTA4H. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; однофакторный ANOVA с множественными сравнениями  $*p < 0,05$ ,  $n=14$ .

Для изучения возможного краткосрочного воздействия от введения рекомбинантного LTA4H человека на гистологические маркеры воспаления исследовали третью когорту мышей дикого типа возрастом 8 недель (WT; C57BL/6) через 10 дней после импульсного введения. Мышей равномерно распределяли по 2 группам лечения в зависимости от массы тела. В группе 1 (носитель) вводили внутривенную (в.в.) инъекцию ФБР в качестве контроля 7 дней подряд, а в группе 2 (LTA4H) вводили рекомбинантный белок LTA4H человека раз в день 7 дней подряд. Сразу после введения ФБР или LTA4H на 2 неделе вводили BrdU (5-бром-2'-деоксиуридин) в ФБР (фосфатный буферный раствор) при конечной концентрации 10 мг/мл в дозе 150 мг/кг в течение 5 дней. Умерщвляли животных и собирали ткани через 10 дней после введения ФБР или LTA4H на 4 неделе. На **фигуре 15** изображена парадигма лечения и время введения инъекций в исследовании.

Гистология: На **фигуре 16** приведено среднее число клеток, меченных CD68, в гиппокампе у мышей, которым вводили ФБР в качестве контроля или рекомбинантный белок LTA4H человека. У мышей, которым импульсно вводили LTA4H, значительно повышено число клеток, меченных CD68, по сравнению с мышами, которым вводили ФБР в качестве контроля, через 10 дней после введения. Полученные данные указывают на увеличение числа активированных клеток микроглии, что указывает на повышение воспаления при импульсном введении LTA4H. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарный t-критерий  $*p < 0,05$ ,  $n=14$ .

#### Е. Пример 4

На **фигуре 17А** изображен сигнальный путь фермента LTA4H, и на **фигуре 17В** изображена легенда для диаграммы, приведенной на панели А.

Мышей дикого типа возрастом девятнадцать месяцев (19 месяцев) (WT; C57BL/6) равномерно распределяли в пять (5) групп в зависимости от массы тела, общего расстояния, пройденного в испытании открытого поля, и средней скорости в испытании открытого поля. В группе 1 вводили 10% EtOH в качестве контроля п.о. раз в день в течение 4 недель, в группе 2 вводили 5 мг/кг двойного ингибитора LTA4H SC-57461A п.о. раз в день в течение 4 недель; в группе 3 вводили 10 мг/кг антагониста рецептора LTB4 (BLTR) CP-105,696 п.о. раз в день в течение 4 недель, в группе 4 вводили 10 мг/кг антагониста цистеинильного рецептора (CysLTR) монтелукаста (CysLTR) раз в день в течение 4 недель, и в группе 5 вводили 10 мг/кг пиностильбена гидрата раз в день в течение 4 недель. На 4 неделе лечения все группы исследовали в испытаниях открытого поля, радиального водного лабиринта и Y-образного лабиринта. На 5 неделе умерщвляли животных и собирали ткани для гистологического и биохимического анализа.

Поведение: На **фигуре 18** приведены результаты исследования открытого поля. На **фигурах 18А** и **18В** отмечается отсутствие различий общего пройденного расстояния или средней скорости между группами лечения. На **фигуре 18С** приведено время в процентах, проведенное на периферии или в центре открытого поля для всех групп лечения. Все мыши проводили значительно больше времени на периферии открытого поля, чем в его центре. В совокупности полученные данные указывают на то, что введение ингибиторов LTA4H или последующих эффекторов каскада LTA4H не влияло на общую двигательную активность, измеренную по общему пройденному расстоянию и средней скорости, и тревожность,

измеренную по времени, проведенному на периферии открытого поля или в его центре. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \*\*\*\* $p < 0,0001$ , парный t-критерий,  $n=13-15$ .

На **фигуре 19А** приведено среднее латентное время, требовавшееся мышши для поиска целевой платформы в радиальном водном лабиринте, во время тренировки и испытания. На **фигуре 19В** приведено среднее число ошибок у мышшей при поиске целевой платформы в радиальном водном лабиринте, во время тренировки и испытания. На **фигуре 19С** приведено среднее латентное время, требовавшееся мышши для поиска целевой платформы во время двух заключительных тренировочных испытаний, изображенных на **фигуре 19А**. На **фигуре 19D** приведено среднее латентное время, требовавшееся мышши для поиска целевой платформы во время двух заключительных зачетных исследуемых попыток, изображенных на **фигуре 19А**. На **фигуре 19Е** приведено среднее число ошибок у мышшей при поиске целевой платформы во время двух заключительных тренировочных испытаний, изображенных на **фигуре 19В**. На **фигуре 19F** приведено среднее число ошибок у мышшей при поиске целевой платформы во время двух заключительных зачетных исследуемых попыток, изображенных на **фигуре 19В**. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  непарный t-критерий,  $n=13-15$ . В целом, на **фигуре 19** показано, что различия в научении между группами лечения отсутствовали, и что у мышшей, которым вводили ингибитор LTA4H SC 57461A или ингибитор рецептора цистеинил-лейкотриенов монтелукаст улучшалась пространственная память, зависящая от функции гиппокампа.

На **фигуре 20А** приведено число заходов в новое и знакомое ответвления в Y-образном лабиринте. В задании с Y-образным лабиринтом исследуется память, зависящая от функции гиппокампа, согласно дизайну исследования к стенкам прикреплены уникальные стимулы в виде черных форм на концах двух ответвлений, тогда как в третьем ответвлении стимул отсутствует, и оно используется как начальная точка размещения мышшей. Сначала мышшей размещают по отдельности в начальном ответвлении и позволяют исследовать только одно из двух других ответвлений в рамках 5-минутной тренировки. Затем исследуют мышшей, открывая новое ответвление для изучения. Во время испытания значительное увеличение числа заходов в новое ответвление по сравнению со знакомым свидетельствует о контекстуальном запоминании знакомого ответвления. У старых мышшей, которым вводили носитель в качестве контроля, наблюдались отклонения в исследовании Y-образном лабиринте, и они не отдавали предпочтение новому ответвлению по сравнению со знакомым. У мышшей, которым вводили ингибитор LTA4H SC 57461A, наблюдалась тенденция к предпочтению нового ответвления, и

у мышей, которым вводили ингибитор рецептора LTB4 BLTR CP 105,696, наблюдалось статистически значимое предпочтение к новому ответвлению в данном задании. На **фигуре 20В** приведено общее расстояние, пройденное в Y-образном лабиринте, различия между группами лечения отсутствуют. В целом, на **фигуре 20** показано, что ингибирование LTA4H или рецептора LTB4 приводит к улучшению пространственной памяти, зависящей от функции гиппокампа, в задании в Y-образном лабиринте. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , парный t-критерий,  $n=13-15$ .

Гистология: На **фигуре 21А** приведена интегральная оптическая плотность аквапорина 4 (AQP4) в гиппокампе. У мышей, которым вводили ингибитор монтелукаст, значительно понижена интегральная оптическая плотность AQP4, и у мышей, которым вводили ингибитор пиностильбена гидрат, имеется тенденция к ее снижению. Полученные данные указывают на снижение уровня аквапорина 4, присутствующего в ножках астроцитов при ингибировании LTA4H или последующего эффектора каскада. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарный t-критерий \* $p < 0,05$ ,  $n=13-15$ . На **фигуре 21В** приведена интенсивность флуоресценции аквапорина 4 (AQP4) в периваскулярном пространстве в гиппокампе. Изменения во всех группах лечения отсутствуют. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС;  $n=13-15$ . На **фигуре 21С** приведена интенсивность флуоресценции аквапорина 4 (AQP4) в пространстве, непосредственно окружающем кровеносные сосуды (сосудистом), в гиппокампе. У мышей, которым вводили ингибиторы монтелукаст и пиностильбена гидрат, имеется тенденция к снижению интенсивности флуоресценции AQP4. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарные t-критерии.  $n=13-15$ . В совокупности полученные данные указывают на снижение уровня аквапорина 4 вокруг кровеносных сосудов в гиппокампе при ингибировании LTA4H или последующего эффектора каскада.

ELISA: На **фигуре 22** приведена концентрация LTB4 в плазме в пг/мл, измеренная путем ELISA. Ингибирование LTA4H при использовании SC 57461A снижает уровень LTB4 в плазме. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  непарный t-критерий,  $n=13-15$ .

Экспрессия генов: На **фигуре 23** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК связывающей ионизированный кальций адаптерной молекулы 1 (Iba-1), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 1-бета (IL-1 $\beta$ ), эотаксина, ядерного фактора удлинителя легкой каппа-цепи активированных В-клеток (NF- $\kappa$ B) и фактора

некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) в гиппокампе у старых мышей дикого типа (C57BL/6), которым вводили ингибиторы LTA4H или последующих эффекторов каскада. На **фигуре 23B** показано значительное снижение экспрессии IL-6 у мышей, которым вводили ингибитор LTA4H SC-5761A. На **фигуре 23C** показано значительное снижение экспрессии IL-1 $\beta$  у мышей, которым вводили ингибитор LTA4H SC-5761A и ингибитор монтелукаст. На **фигуре 23F** показано значительное снижение экспрессии ФНО- $\alpha$  у мышей, которым вводили ингибиторы LTA4H SC-5761A и пиностильбена гидрат и ингибитор монтелукаст. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , непарный t-критерий, n=13-15.

На **фигуре 24A** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК нейронных генов тубулина бета III (tuj1), синапсина 1 (syn1), белка постсинаптического уплотнения 95 (dlg4) и нейротрофического фактора мозга (bdnf) в гиппокампе у старых мышей дикого типа (C57BL/6), которым вводили носитель или ингибитор LTA4H SC 57461A. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарный t-критерий. n=13-15.

На **фигуре 24B** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК генов микроглии (общий, тип M1, тип M2), молекулы кластера дифференцировки 11b (CD11b), интерлейкина 18 (IL-18), кластера дифференцировки (CD68), интерлейкина 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), интерлейкина 4 (IL-4), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF $\beta$ ) в гиппокампе у старых мышей дикого типа (C57BL/6), которым вводили носитель или ингибитор LTA4H SC 57461A. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; непарный t-критерий. n=13-15.

На **фигуре 24C** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК астроцитарных генов (общий, тип A1, тип A2), аквапорина 4 (aqp4), глиального кислого фибриллярного белка (gfap), шестого трансмембранного эпителиального антигена предстательной железы 4 (steap4), сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (slpr3), тканевого ингибитора металлопротеиназ (timp1), антигена гистосовместимости H2 класса I (h2d1), гуанилат-связывающего белка 2 (gpb2), N-ацетиллактозаминид альфа-1-3-галактозилтрансферазы (ggta1), белка H2T23 (h2t23) и кардиотрофин-подобного цитокинового фактора 1 (clcf1) в гиппокампе у старых мышей дикого типа (C57BL/6), которым вводили носитель или ингибитор LTA4H SC 57461A. На **фигуре 24C** показано значительное снижение экспрессии aqp4 и h2d1 у мышей, которым



вводили ингибитор LTA4H SC-5761A, и тенденция к снижению экспрессии timp1. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \* $p < 0,05$ , непарный t-критерий,  $n=13-15$ .

На **фигуре 24D** приведены результаты оценки путем количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) уровня мРНК немедленно-ранних генов онкогена остеосаркомы FBJ (cfos), белка раннего ростового ответа 1 (egr1) и белка, связывающего ответный элемент цАМФ, 1 (creb1) в гиппокампе у старых мышей дикого типа (C57BL/6), которым вводили носитель или ингибиторы LTA4H и последующих эффекторов каскада. У мышей, которым вводили ингибитор рецепторов цистеинил-лейкотриенов монтелукаст, значительно повышалась экспрессия cfos. Cfos представляет собой немедленно-ранний ген, и повышенная экспрессия гена является показателем увеличения активности нейронов. Все данные указаны как среднее  $\pm$  СОС; \*\* $p < 0,01$ , непарный t-критерий,  $n=13-15$ .

В целом, в настоящем примере изучалась гипотеза о том, что ингибирование специфического разрушительного фактора LTA4H, повышающая регуляция которого происходит с возрастом, может облегчать дефицит когнитивной функции у старых животных. В частности, были проведены исследования пути LTA4H с использованием следующих ингибиторов: SC-57461A (двойной ингибитор LTA4H), пиностильбена гидрат (ингибитор гидролазы LTA4H), CP-105,696 (ингибитор рецептора 1 LTB4) и монтелукаст (ингибитор рецепторов цистеинил-лейкотриенов). Монтелукаст использовали в качестве положительного контроля, так как ранее было описано, что он улучшает познавательную способность и снижает воспаление у старых мышей. (Marschallinger J, выше). Результаты этого исследования позволяют предположить, что ингибирование LTA4H оказывает благоприятное действие на когнитивную функцию у старых мышей, и что это, вероятно, связано со снижением уровня провоспалительных цитокинов в гиппокампе.

Лечение двойным ингибитором LTA4H SC-57461A приводило к улучшению результатов в задании в радиальном водном лабиринте. У мышей после лечения значительно сокращалось латентное время и количество ошибок по сравнению с мышами, которым вводили носитель, во время фазы испытания со скрытой платформой (**фигура 19D**). При использовании монтелукаста, выбранного в качестве положительного контроля, также наблюдались улучшения указанного поведения, которые воспроизводили данные, описанные в литературе (Marschallinger, et al. *Nature Communications* 9 Dec 2014). Для определения возможных механизмов улучшения познавательной способности были проанализированы

многочисленные гистологические и биохимические маркеры гиппокампа у указанных мышей. Уровень мРНК ряда провоспалительных цитокинов и маркеров астроцитов, включая IL6 IL1b, tnfa, aqr4 и h2d1, был значительно понижен (**фигура 21**, **фигура 23** и **фигура 24**). Данные об экспрессии генов позволяют предположить возможное наличие дополнительных  
5 незначительных изменений в микроглии или астроцитах, которые секретируют провоспалительные цитокины. Для монтелукаста, выбранного в качестве положительного контроля, было показано снижения множества показателей воспаления, как и в случае SC-57461A, а также увеличение уровня мРНК немедленно-раннего гена cfos (**фигура 23** и **фигура 24**). В совокупности полученные данные позволяют предположить, что действие монтелукаста  
10 при улучшении познавательной функции может быть обеспечено за счет слегка отличающихся механизмов.

Второй вопрос, который пытались решить в настоящем исследовании, касался важности ингибирования двойной ферментной активности LTA4H у старых мышей. LTA4H обладает активностью гидролазы, которая обеспечивает метаболизм LTA4 в LTB4, а также  
15 активностью пептидазы, благодаря которой он переваривает PGP. (Snelgrove RJ (2010), выше). В предыдущих публикациях было показано, что активность гидролазы LTA4H вырабатывается в качестве провоспалительного сигнала, при этом активность пептидазы LTA4H вырабатывается в качестве противовоспалительного сигнала. (Y. Michael Shim MP, выше; и Snelgrove, R.J. *Leukotriene A4 hydrolase: an anti-inflammatory role for a proinflammatory enzyme*.  
20 *Thorax*, **66**(6): стр. 550-51 (2011)). Для исследования того, может ли активность только гидролазы быть достаточной для улучшения познавательной способности у старых мышей, была включена группа лечения, в которой вводили пиностильбена гидрат, который согласно отчетам ингибировал только активность гидролазы, но не активность пептидазы LTA4H in vitro. (Low C.M., et al., *The development of novel LTA4H modulators to selectively target LTB4 generation*. *Sci Rep*, **7**: стр. 44449 (2017)). Тем не менее, в противоположность двойному ингибитору SC-57461A, снижение уровня LTB4 после конечной обработки в плазме мышей, которым вводили пиностильбена гидрат, по сравнению с мышами, которым вводили носитель  
25 (**фигура 22**), не наблюдалось, это позволяет предположить, что выбранные концентрация, частота или способ введения были недостаточными для ингибирования LTA4H in vivo. Таким образом, указанные исследования были неоднозначными, и важность двойной ферментной активности LTA4H по-прежнему остается невыясненной. Несмотря на отсутствие видимого снижения уровня LTB4 в плазме после конечной обработки, было обнаружено, что  
30

пиноستيльбена гидрат вызывал значительное снижение уровня AQP4, измеренного путем иммунофлуоресценции (**фигура 21**) и уровня мРНК tnfa, измеренного путем кПЦР (**фигура 23F**). Таким образом, допускается, что пиноستيльбена гидрат оказывает некоторое воздействие при нейровоспалении.

5 В совокупности полученные данные показывают, что ингибирование LTA4H, повышающая регуляция которого происходит при старении человека, может значительно облегчать дефицит когнитивной функции и нейровоспаление у старых мышей, и однозначно подтверждают гипотезу о том, что ингибирование LTA4H при возрастном когнитивном заболевании может оказывать благоприятное действие и быть эффективным для улучшения  
10 когнитивной функции и облегчения нейровоспаления.

Несмотря на то, что приведенное выше изобретение было описано с некоторыми подробностями в качестве иллюстрации и примера для простоты понимания, специалистам в данной области техники после изучения идей, изложенных в настоящем изобретении, должно быть очевидно, что можно вносить определенные изменения и модификации, не выходя за  
15 рамки сущности или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соответственно, основы изобретения исключительно проиллюстрированы выше. Следует понимать, что специалисты в данной области техники смогут предложить разные конфигурации, которые, хотя и не описаны или показаны явным образом в настоящем документе, воплощают основы изобретения и включены в рамки его сущности и объема. Кроме  
20 того, все примеры и условные формулировки, перечисленные в настоящем документе, предназначены только для облегчения понимания читателем основ изобретения и концепций, которые являются вкладом авторов изобретения в развитие данной области техники, и их следует рассматривать, принимая во внимание отсутствие ограничения только указанными перечисленными конкретным образом примерами и условиями. Кроме того, предполагается,  
25 что в настоящем документе все формулировки, касающиеся основ, аспектов и вариантов реализации изобретения, а также конкретных их примеров, включают как структурные, так и функциональные эквиваленты. Кроме того, предполагается, что указанные эквиваленты включают как известные в настоящее время эквиваленты, так и эквиваленты, которые будут разработаны в будущем, т.е. любые разработанные элементы, выполняющие такую же  
30 функцию, независимо от их структуры. Кроме того, никакая информация, описанная в

настоящем документе, не предназначена для публичного ознакомления, независимо от того, указано изобретение в явном виде в формуле изобретения, или нет.

Предполагается, что объем настоящего изобретения, таким образом, не ограничен примерами вариантов реализации, показанными и описанными в настоящем документе.

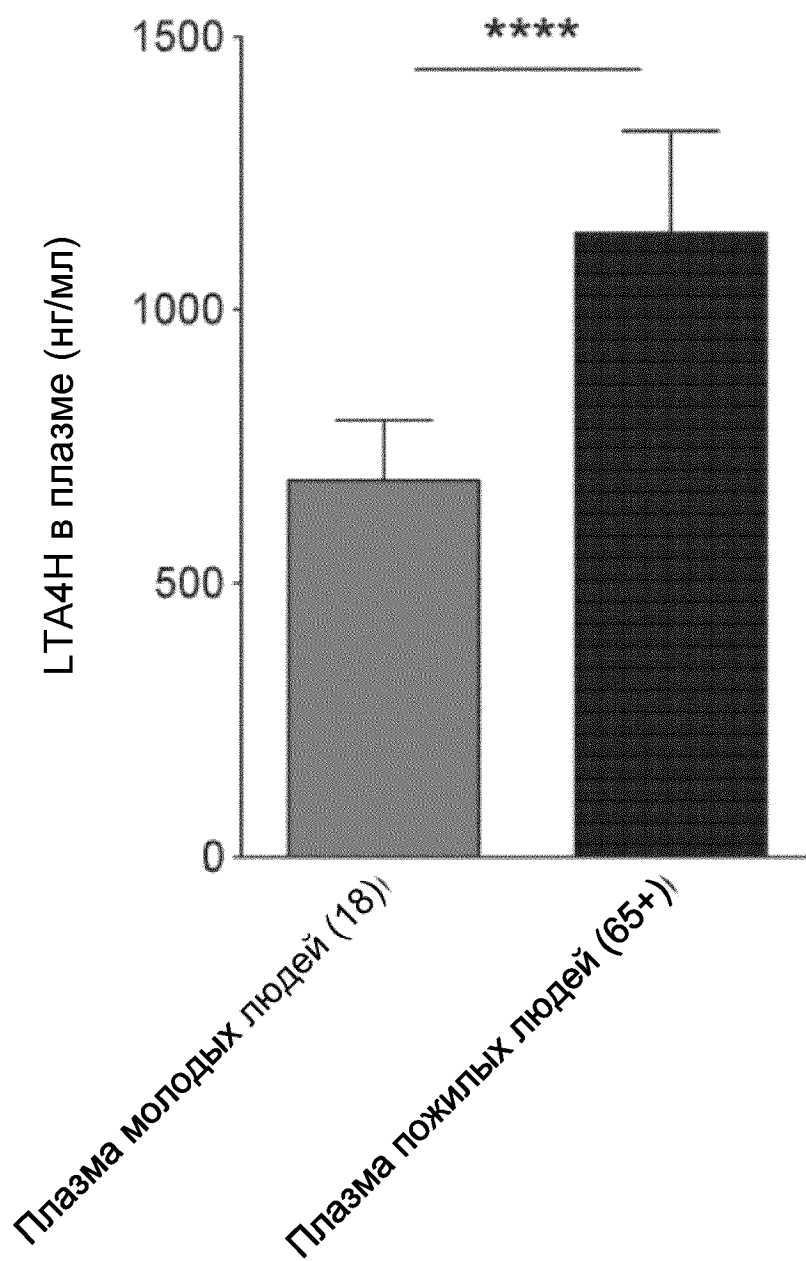
- 5 Напротив, объем и сущность настоящего изобретения изложены в прилагаемой формуле изобретения. В формуле изобретения §112(f) Раздела 35 Свода законов США или §112(6) Раздела 35 Свода законов США напрямую применяются для ограничения пункта формулы изобретения, только если в начале указанного ограничения пункта формулы изобретения используется точная фраза «средства для» или точная фраза «стадия для»; если для ограничения
- 10 пункта формулы изобретения указанные точные фразы не используются, то и § 112 (f) Раздела 35 Свода законов США или §112(6) Раздела 35 Свода законов США не применяются.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

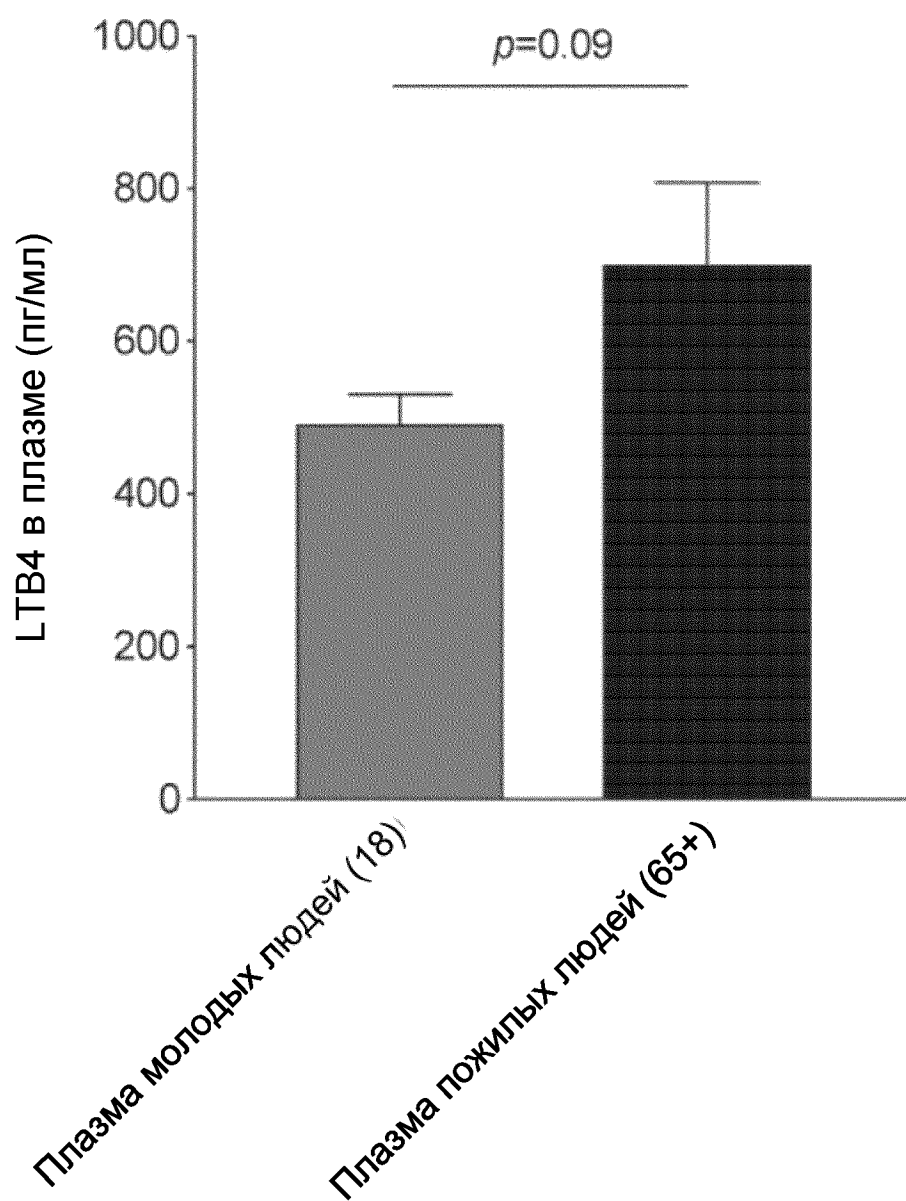
1. Способ улучшения когнитивной функции у субъекта, у которого диагностировано возрастное когнитивное заболевание, включающий введение терапевтически эффективного количества агента, модулирующего LTA4H.
- 5 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное когнитивное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, легкого когнитивного расстройства, болезни Паркинсона, паркинсонизма, лобно-височной деменции, болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, деменции, деменции с тельцами Леви и прогрессирующего надъядерного паралича.
- 10 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный агент, модулирующий LTA4H, представляет собой низкомолекулярный органический антагонист LTA4H.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный агент, модулирующий LTA4H, представляет собой антитело к LTA4H.
5. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанный антагонист LTA4H действует в  
15 качестве антагониста активности эпоксидгидролазы LTA4H.
6. Способ по п.3, отличающийся тем, что указанный антагонист LTA4H действует одновременно в качестве антагониста активности эпоксидгидролазы и активности аминопептидазы LTA4H.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный  
20 субъект представляет собой млекопитающее.
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.
9. Набор для применения для улучшения когнитивной функции у субъекта, у которого  
25 диагностировано возрастное когнитивное заболевание, содержащий агент, модулирующий LTA4H.
10. Набор по п.9, отличающийся тем, что указанный агент, модулирующий LTA4H, представляет собой низкомолекулярный органический антагонист LTA4H.

11. Набор по п.9, отличающийся тем, что указанный агент, модулирующий LTA4H, представляет собой антитело к LTA4H.
12. Набор по п.11, отличающийся тем, что указанный антагонист LTA4H действует в качестве антагониста активности эпоксидгидролазы LTA4H.
- 5 13. Набор по п.12, отличающийся тем, что указанный антагонист LTA4H действует одновременно в качестве антагониста активности эпоксидгидролазы и активности аминопептидазы LTA4H.

Фигура 1А

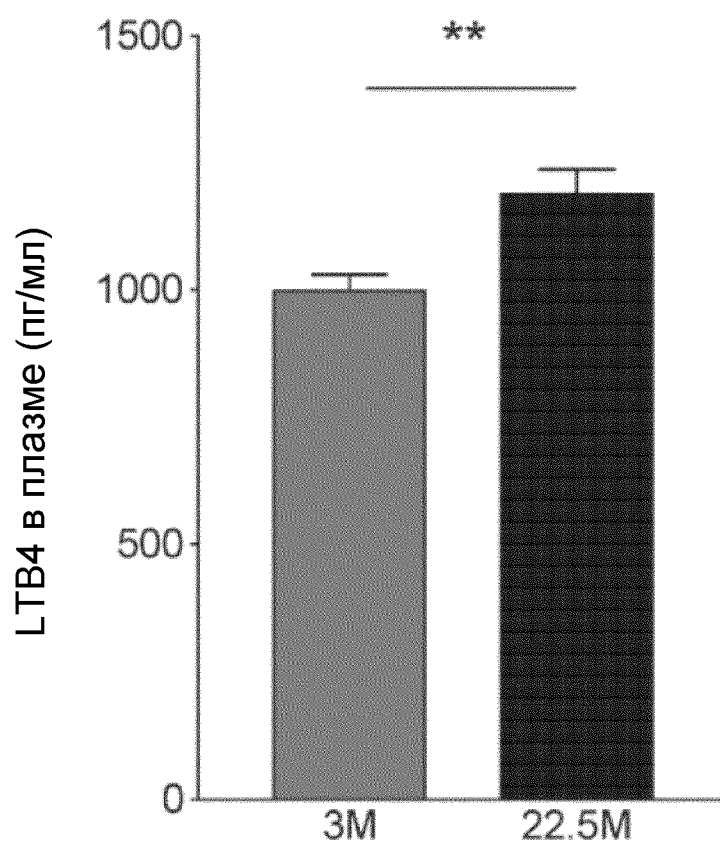


Фигура 1В

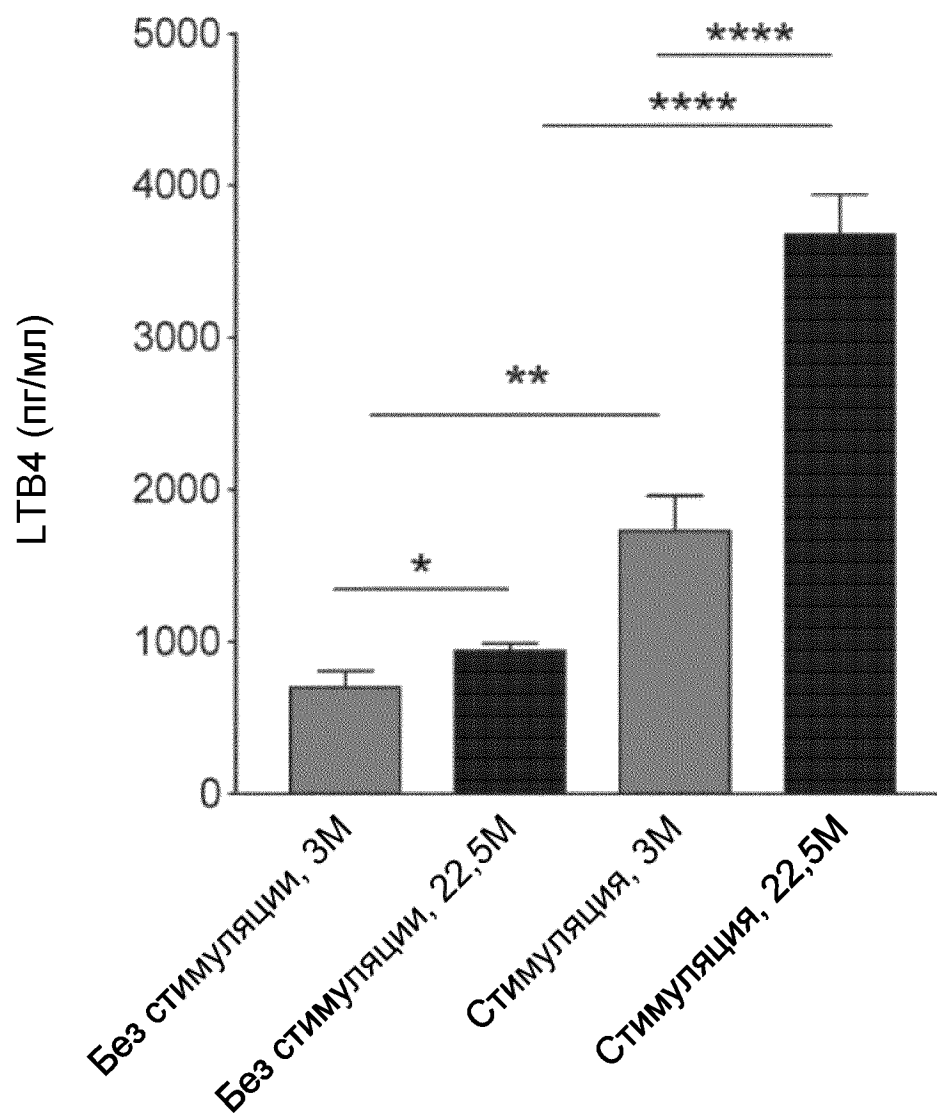




Фигура 2А



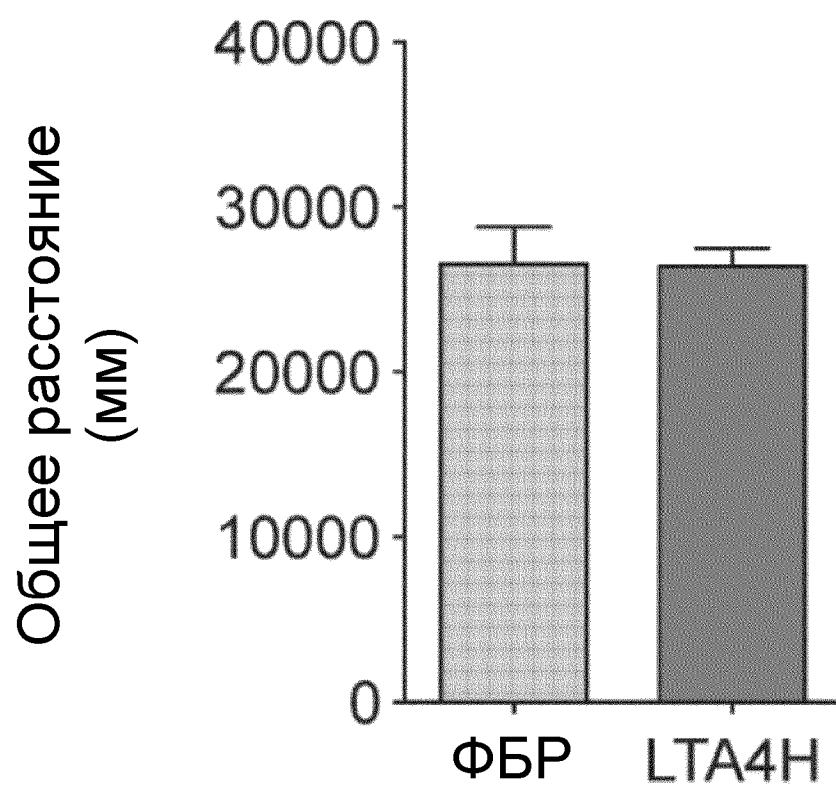
Фигура 2В



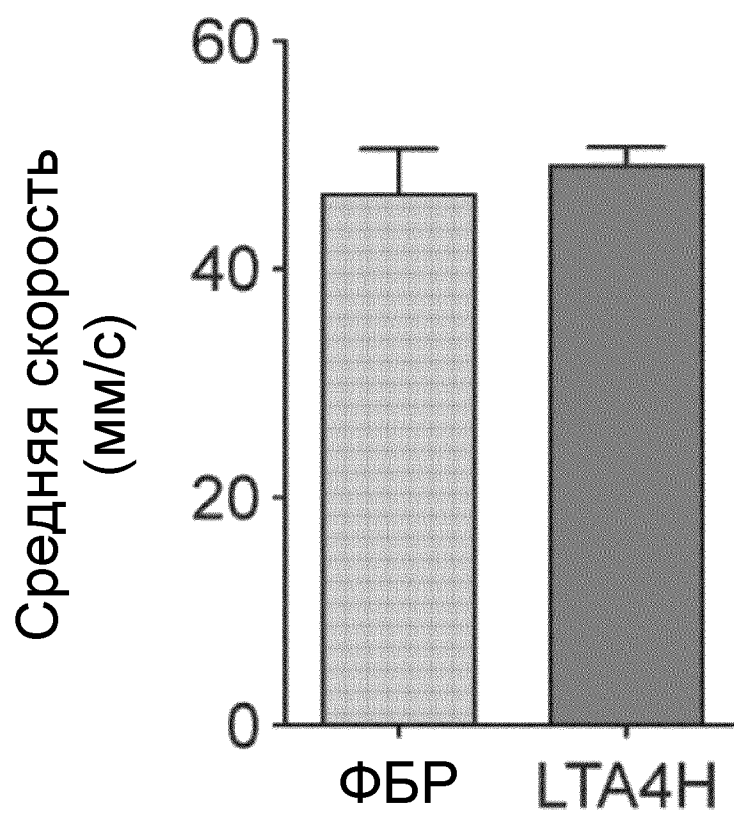
Фигура 3



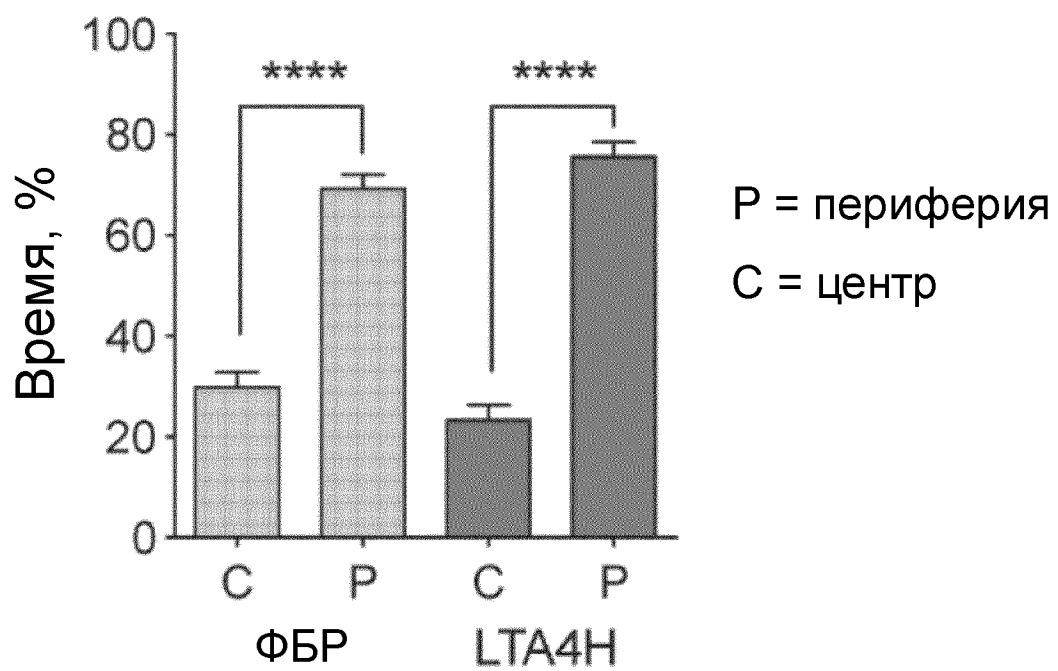
Фигура 4А



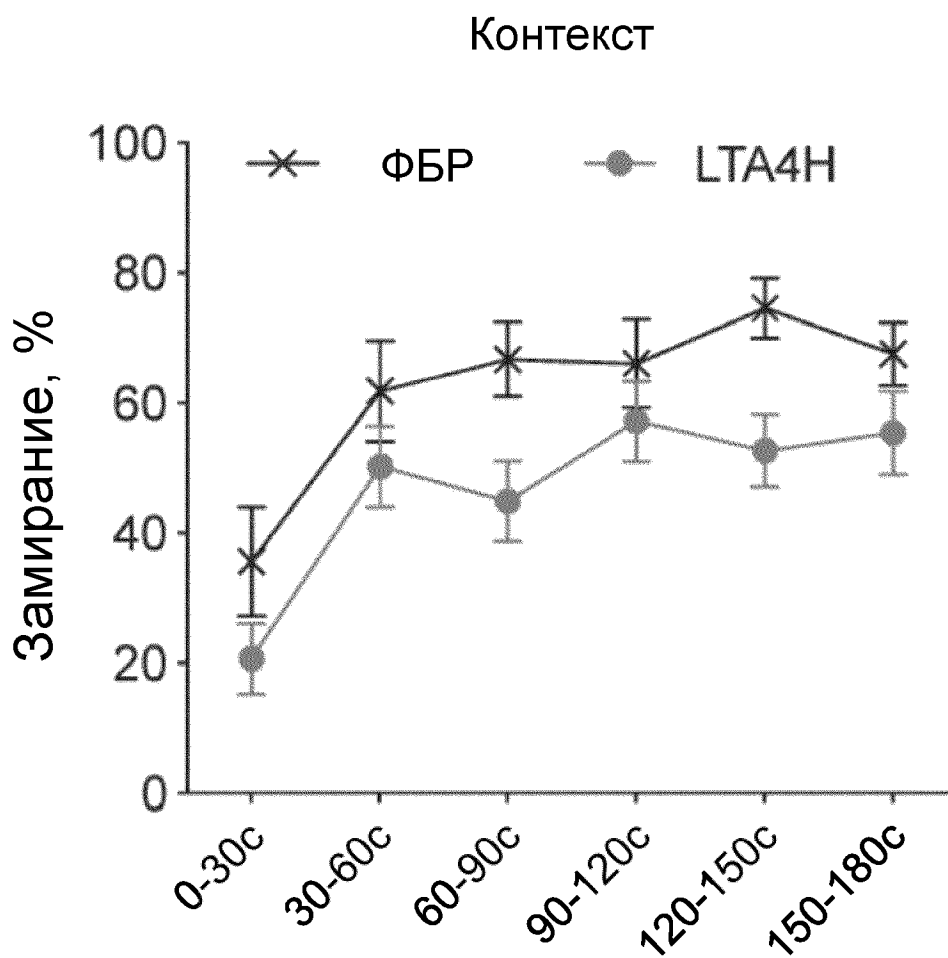
Фигура 4В



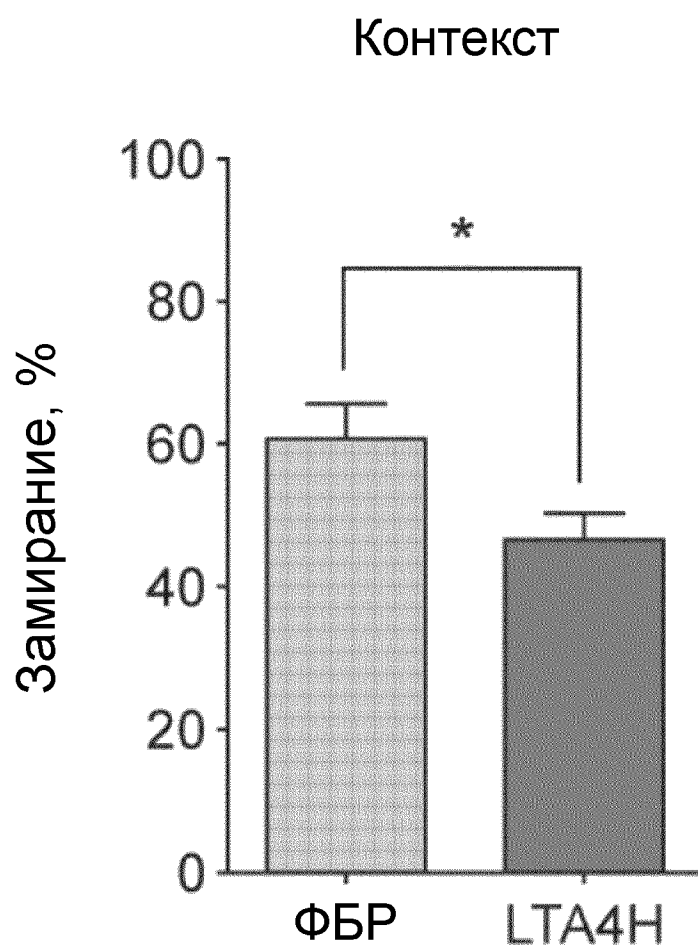
Фигура 4С



Фигура 5А

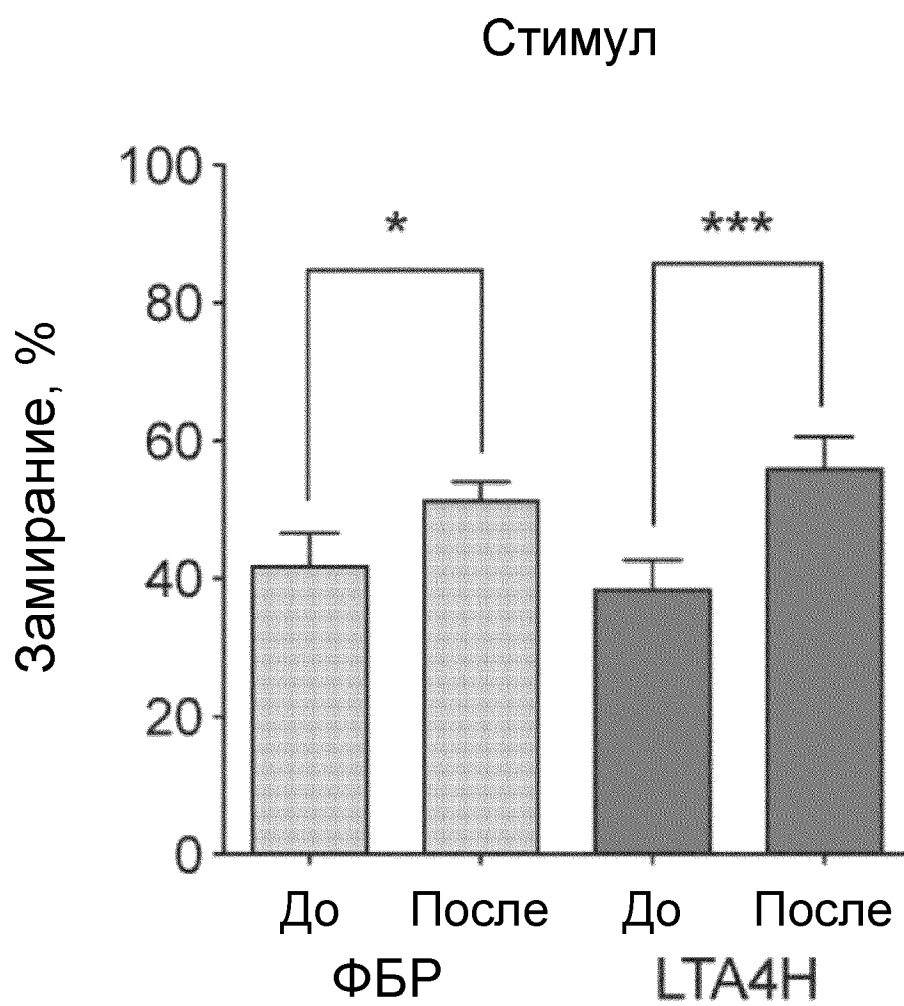


Фигура 5В

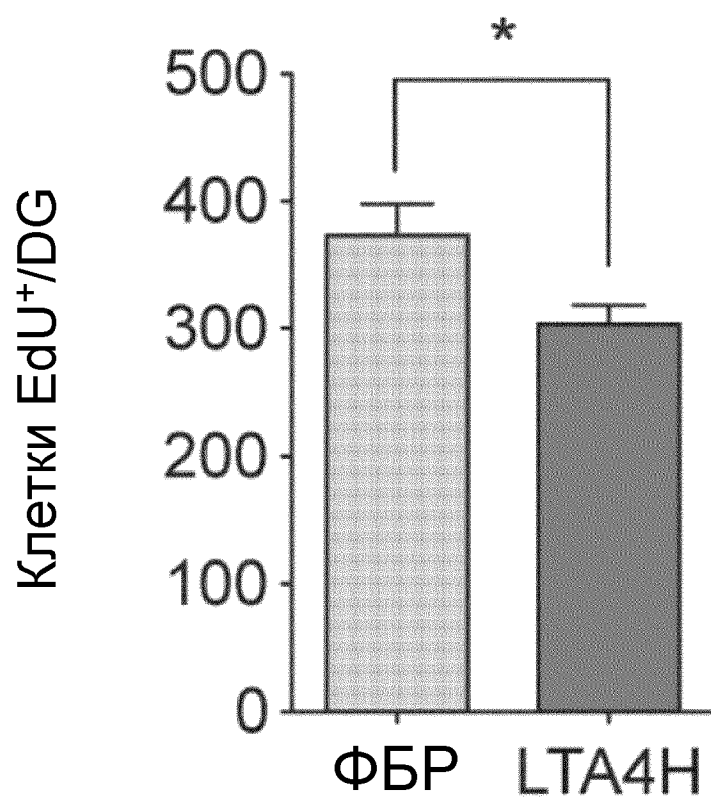




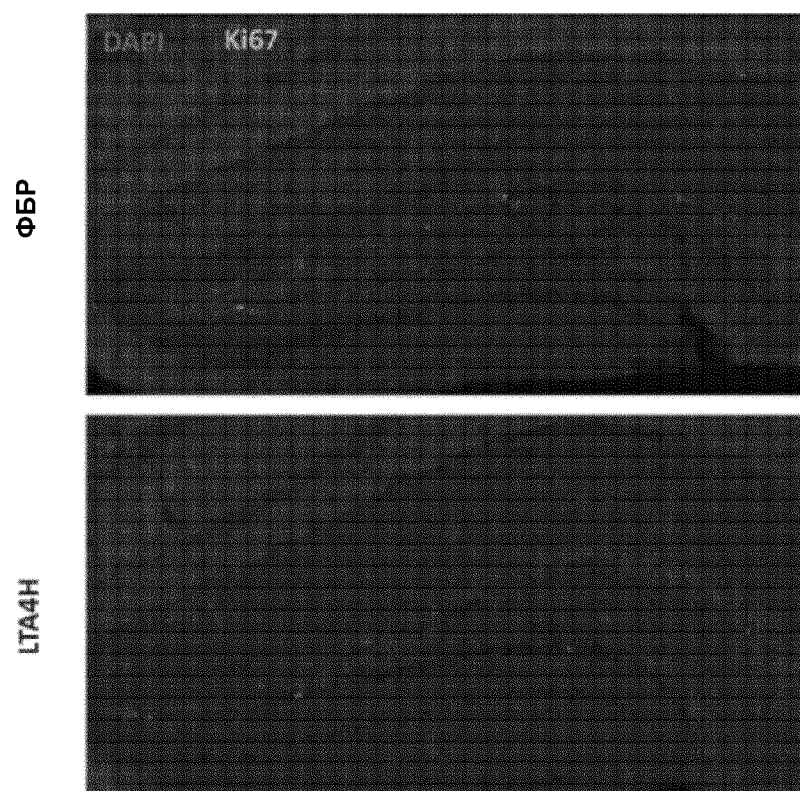
Фигура 5С



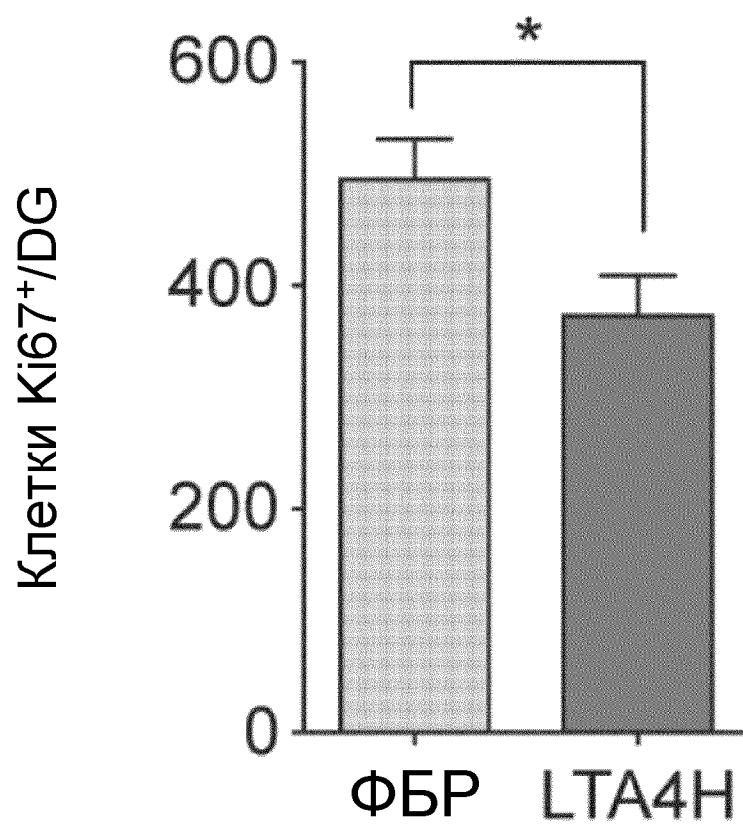
Фигура 6



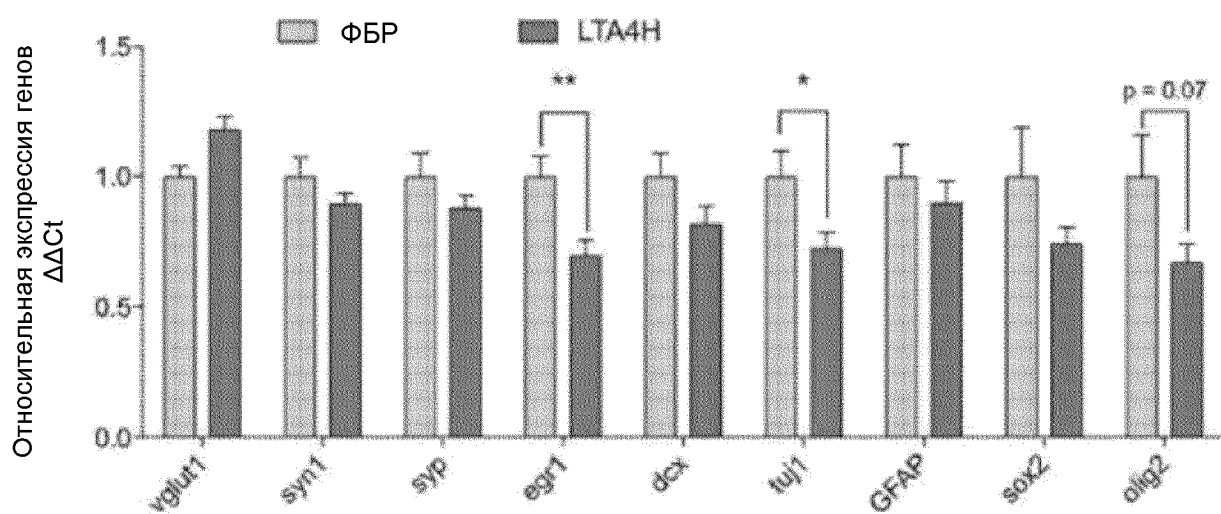
Фигура 7



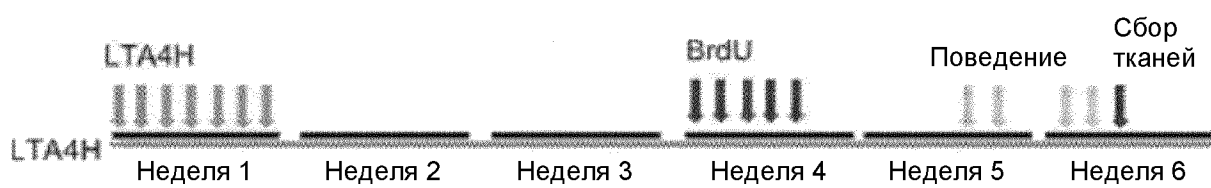
Фигура 8



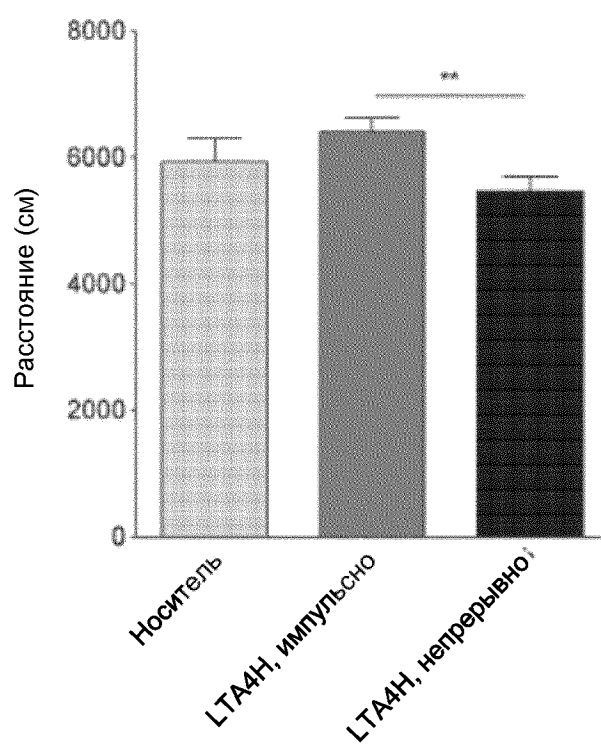
Фигура 9



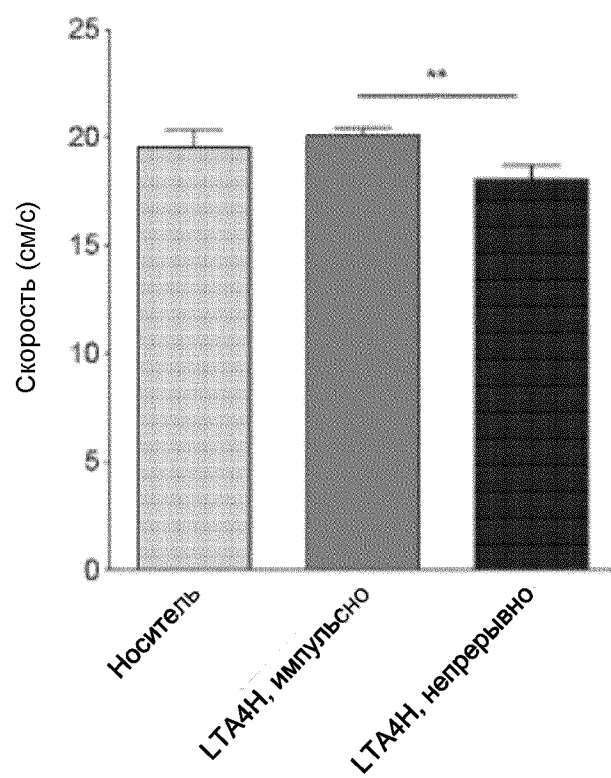
Фигура 10



Фигура 11А

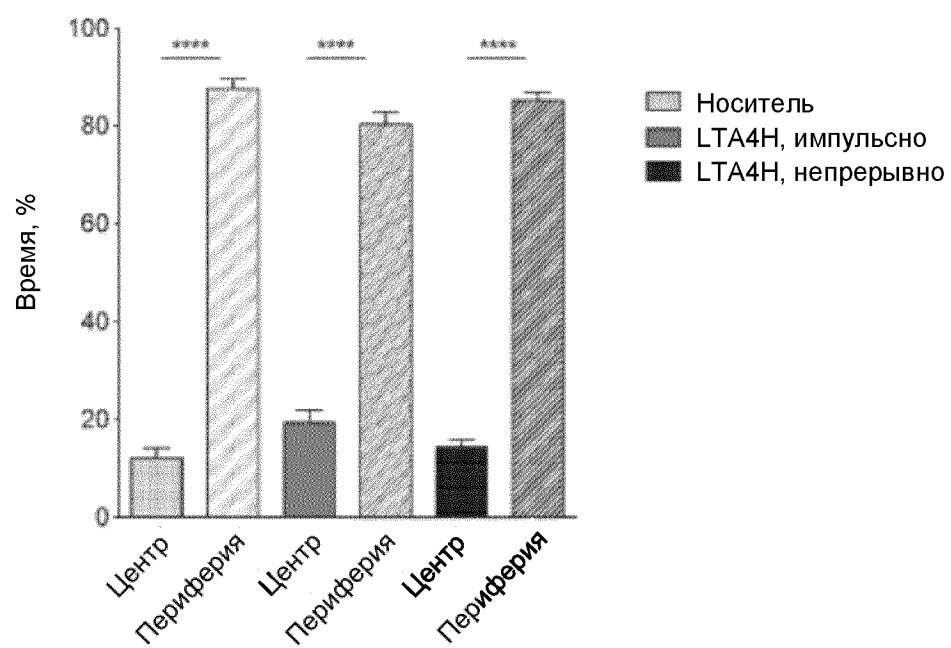


Фигура 11В

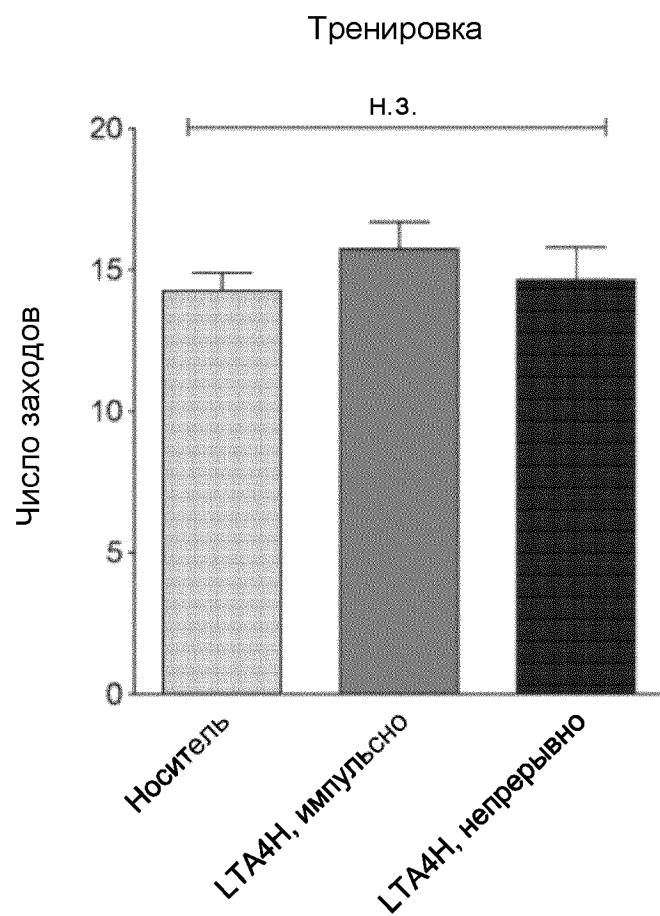




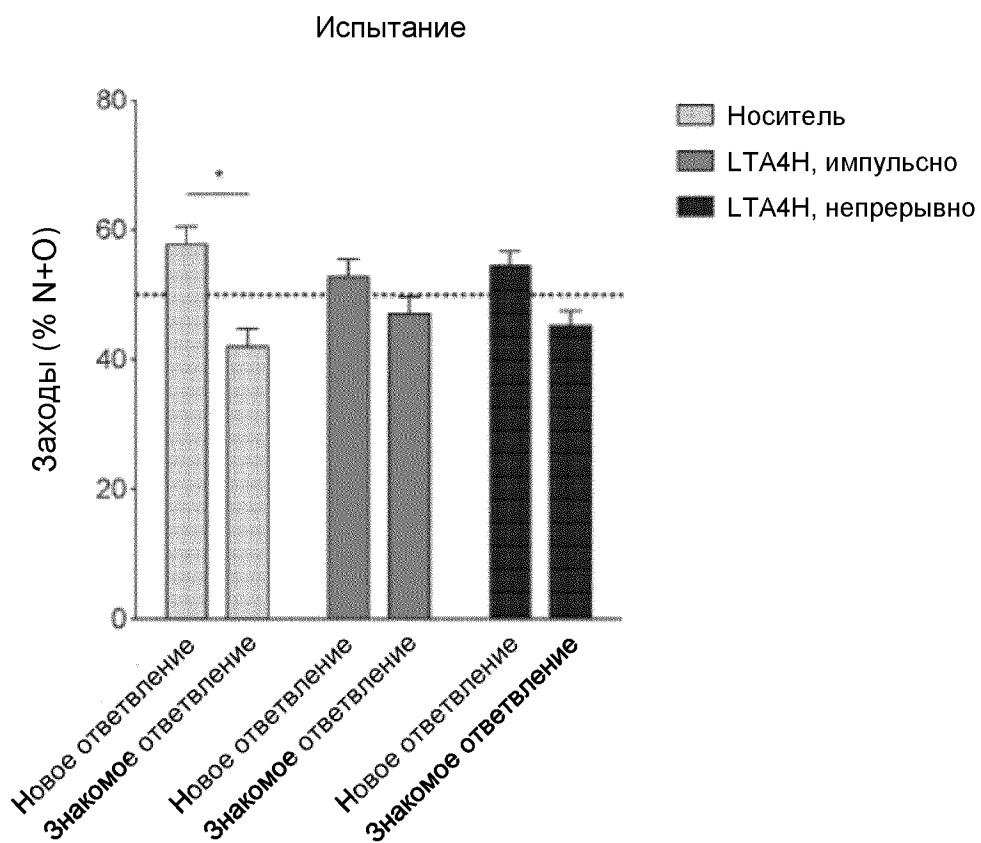
Фигура 11С



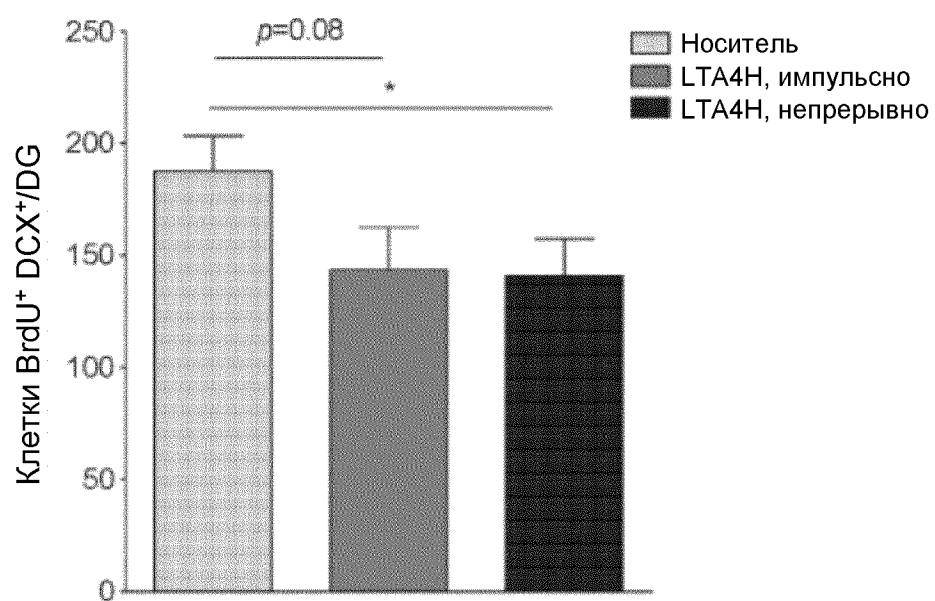
Фигура 12А



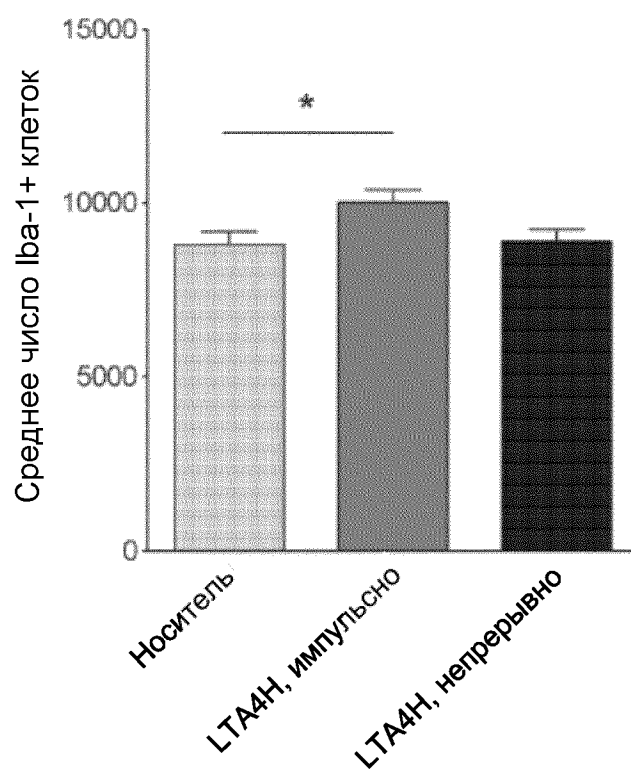
Фигура 12В



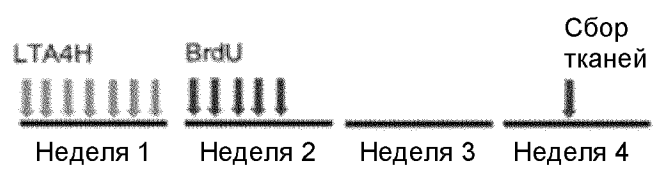
Фигура 13



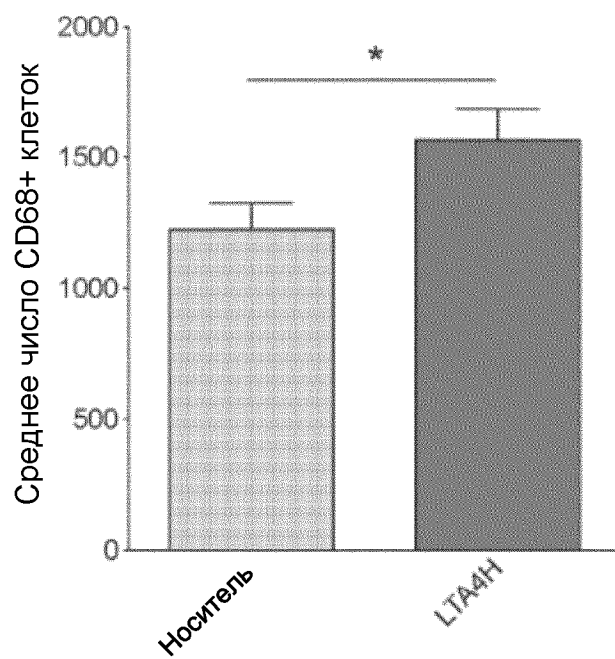
Фигура 14



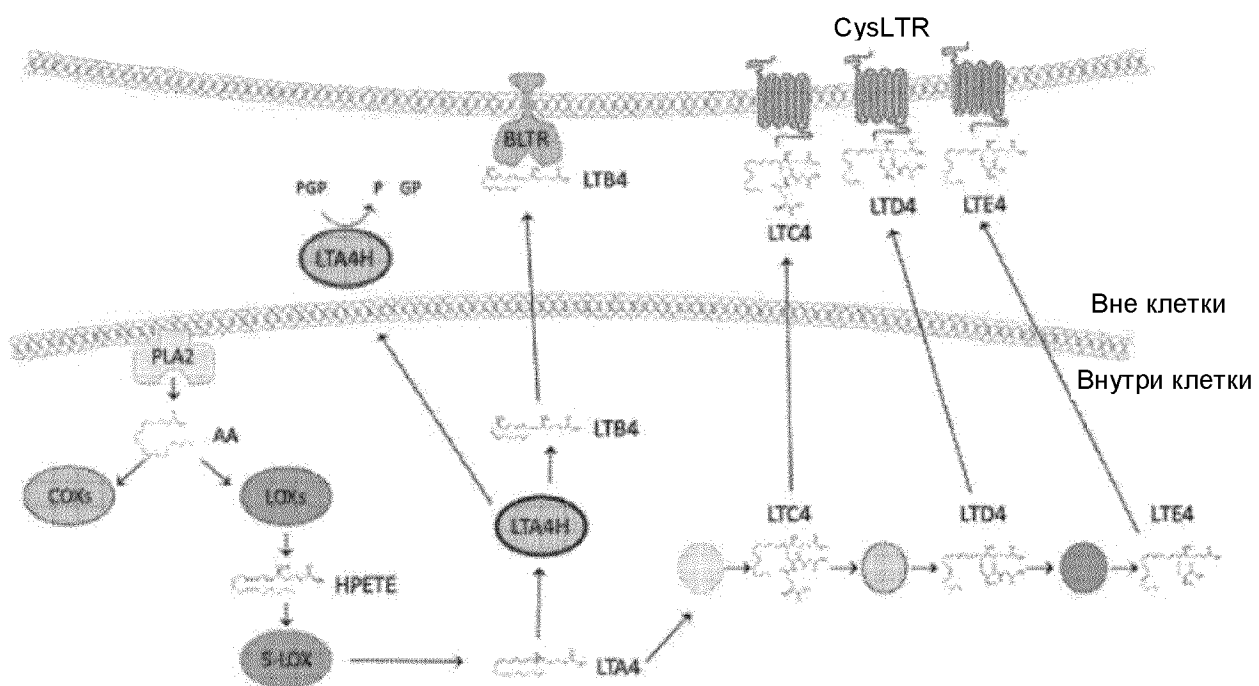
Фигура 15



Фигура 16

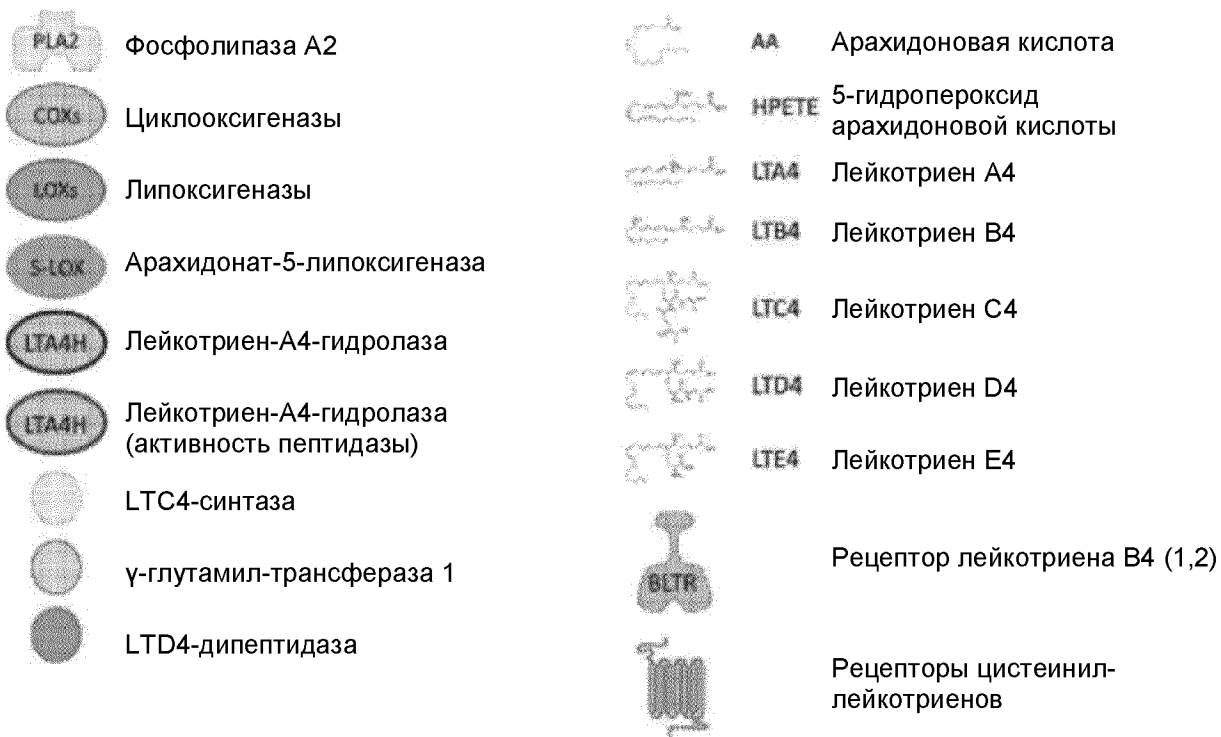


Фигура 17А

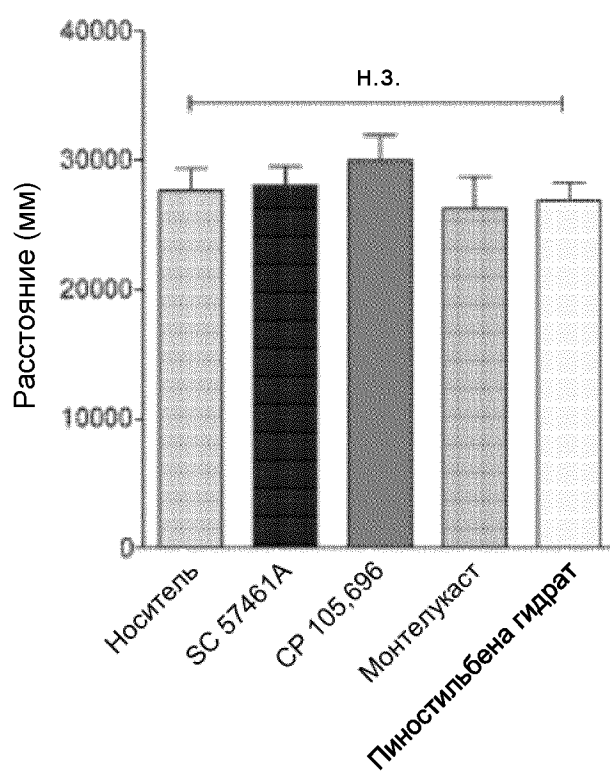




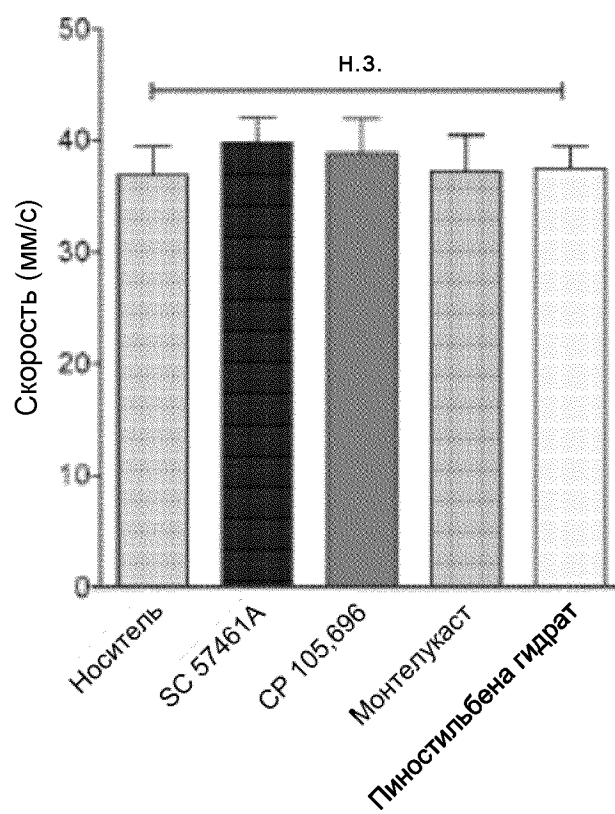
# Фигура 17В



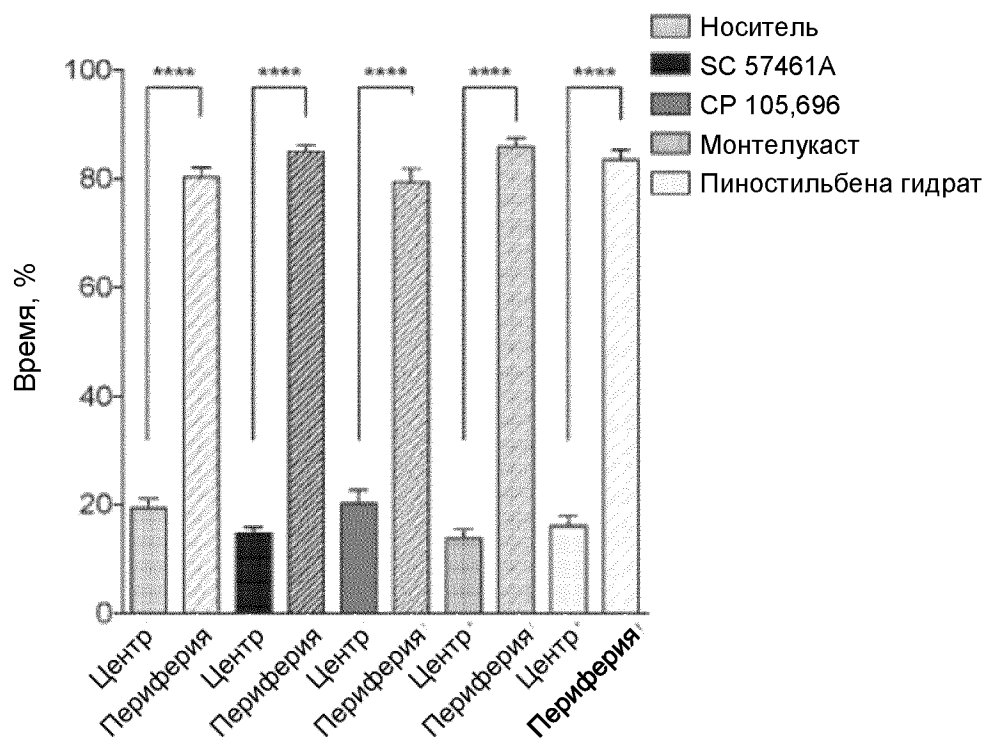
Фигура 18А



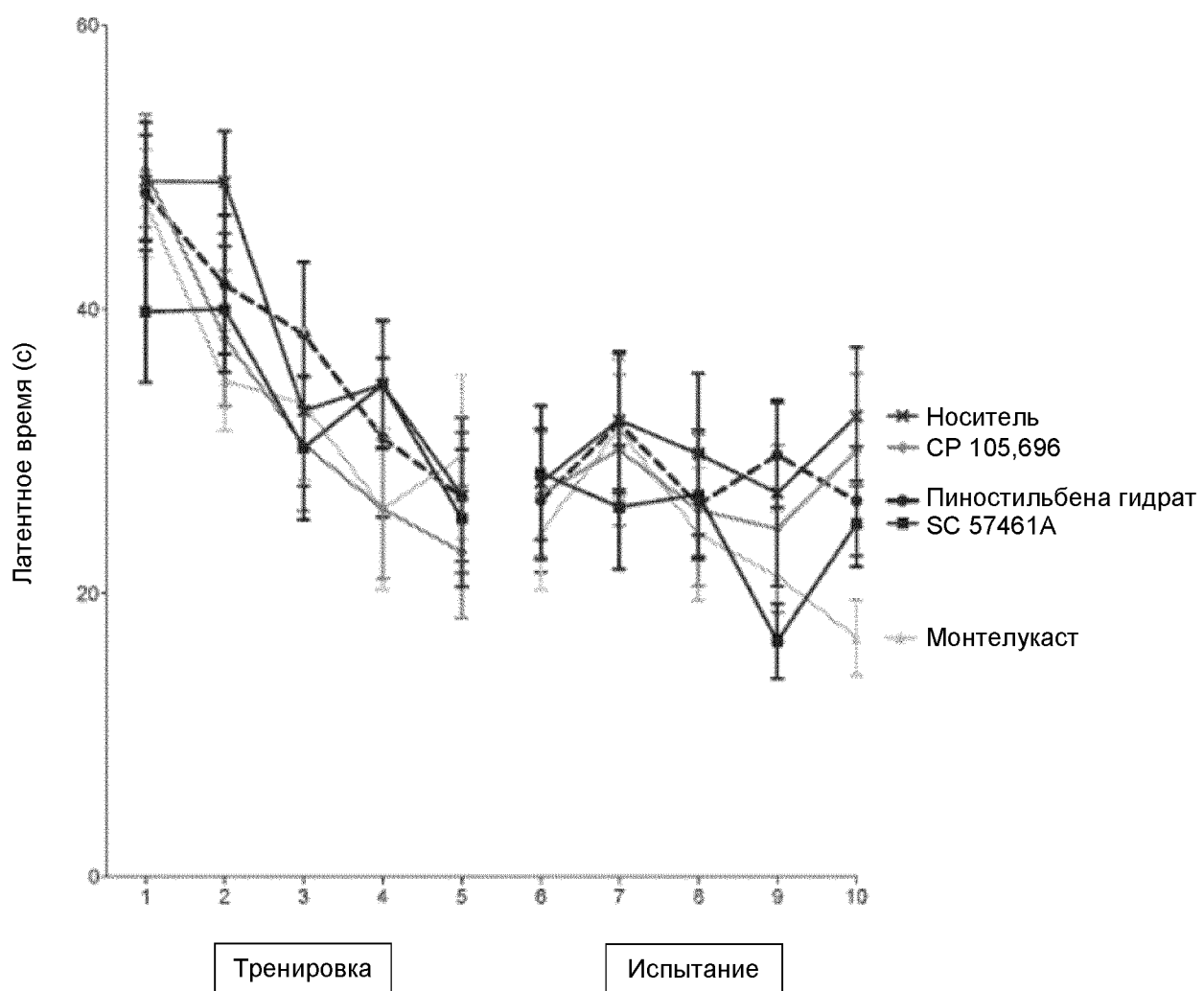
Фигура 18В



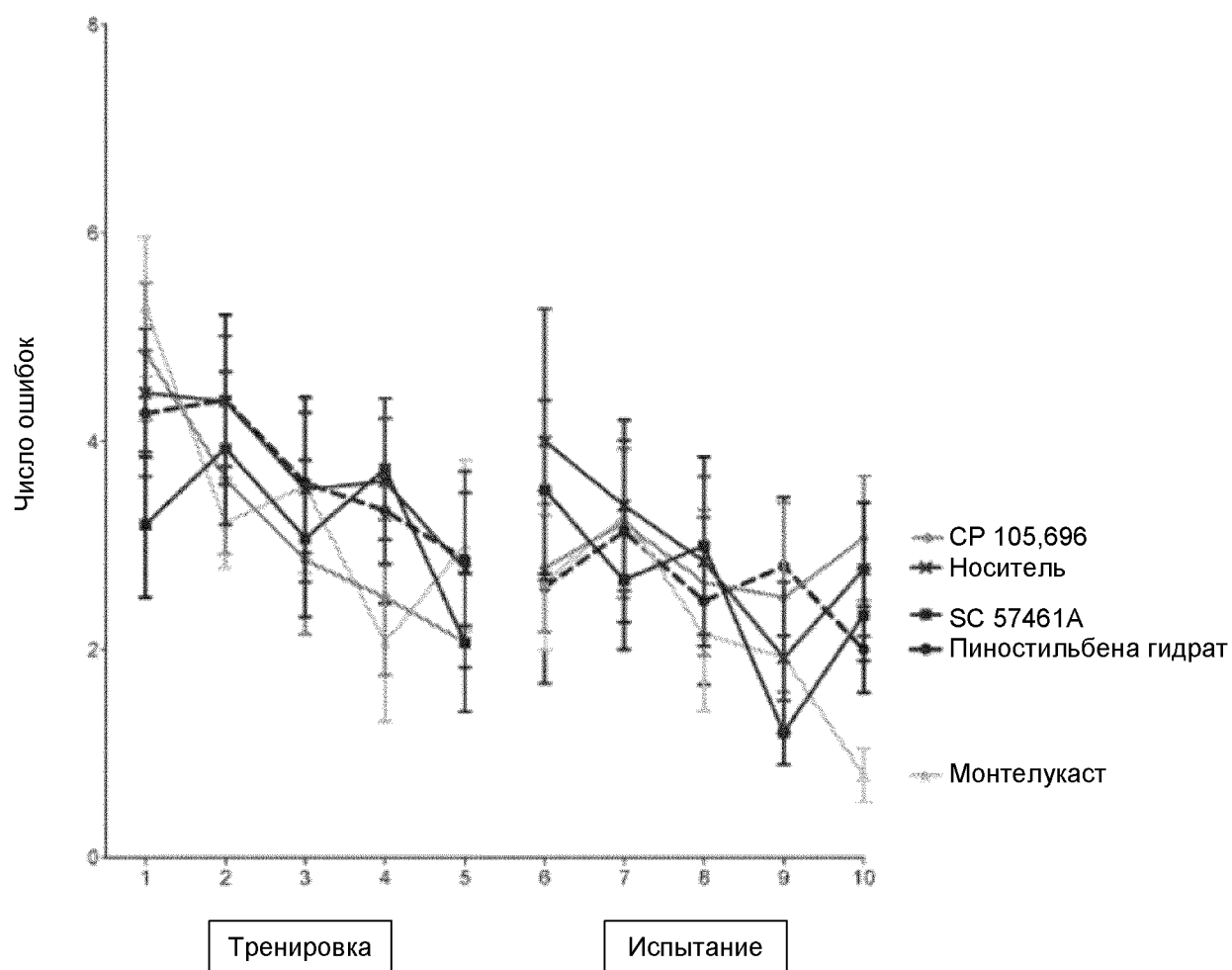
Фигура 18С



Фигура 19А

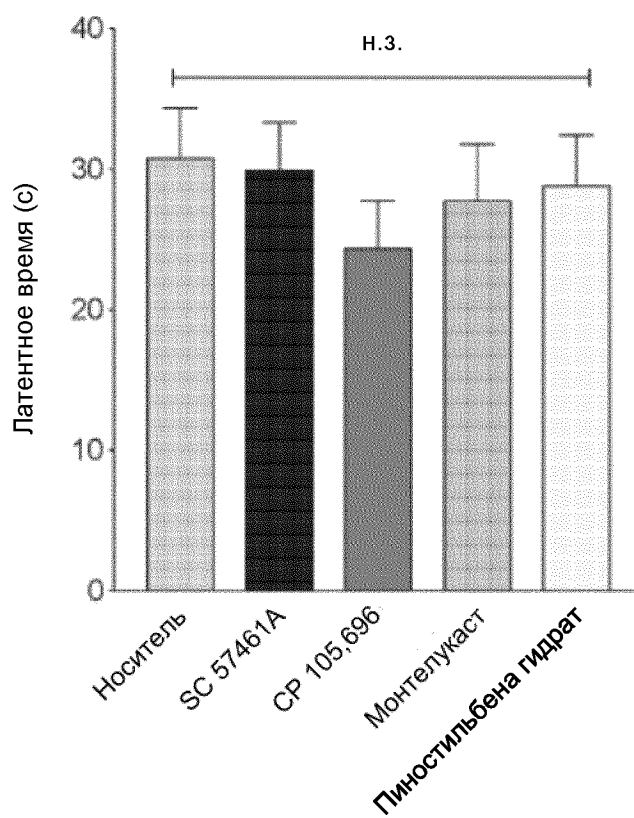


Фигура 19В

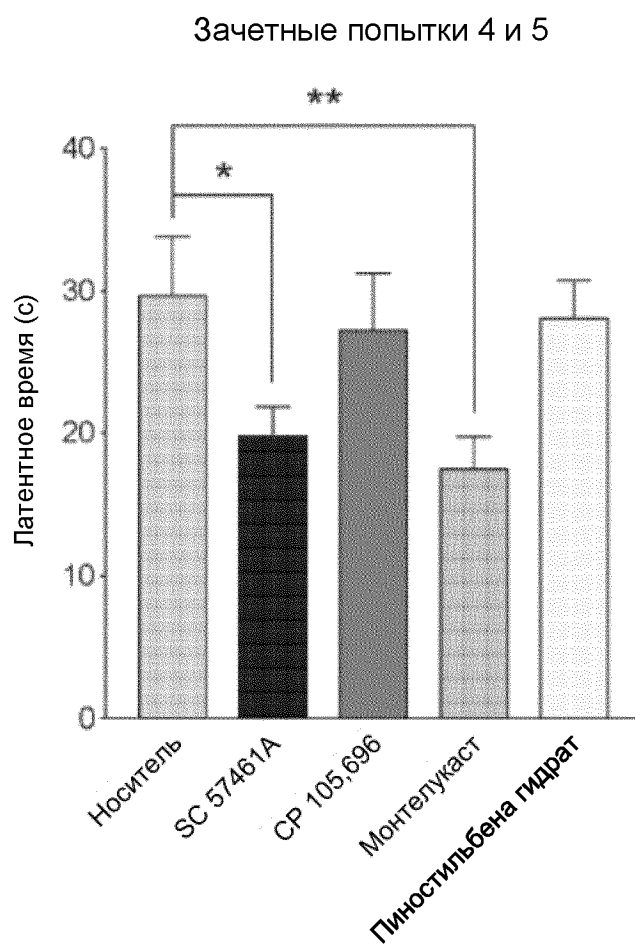


Фигура 19С

Тренировочные попытки 4 и 5

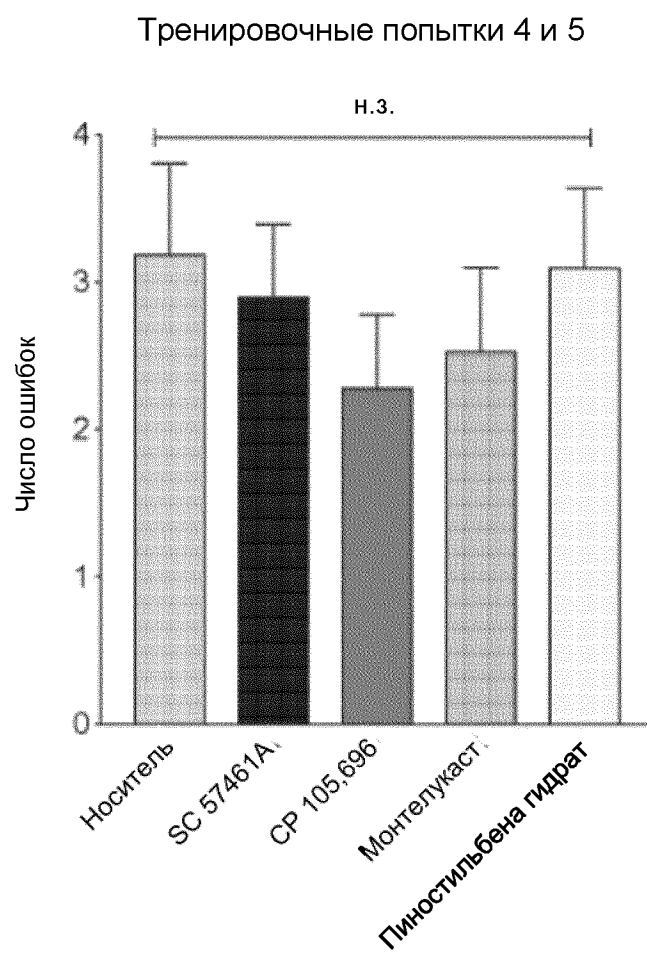


Фигура 19D



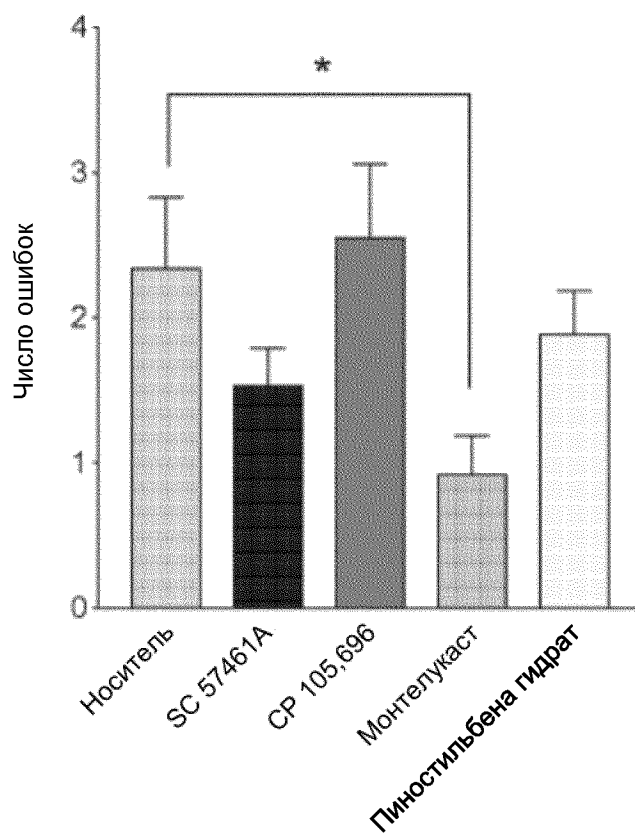


Фигура 19Е

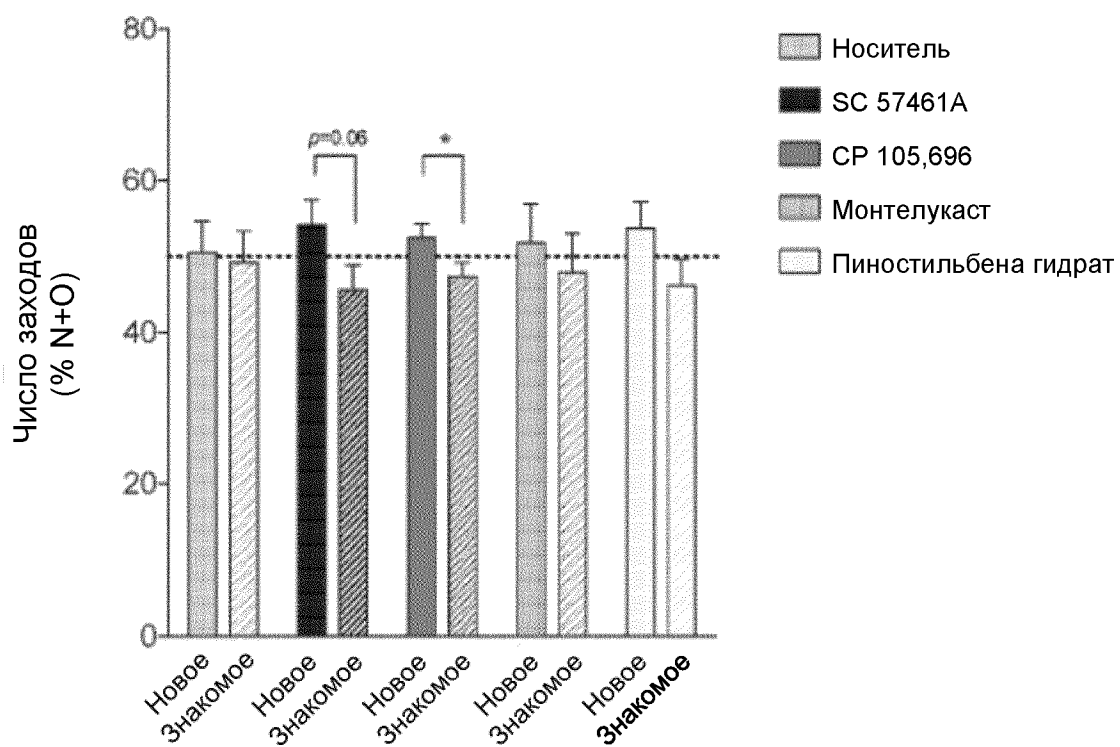


Фигура 19F

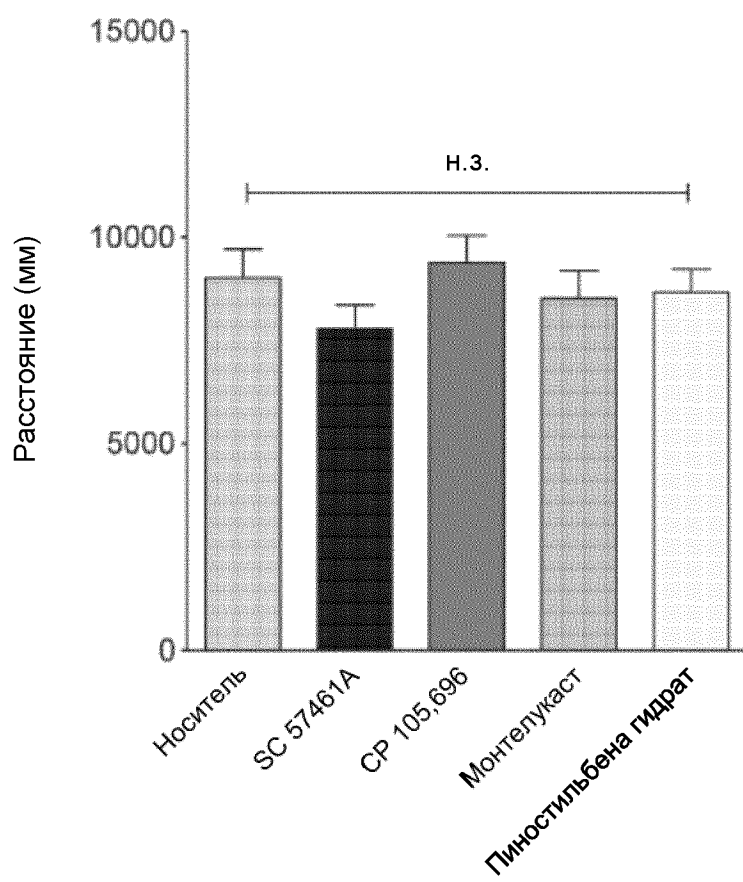
Зачетные попытки 4 и 5



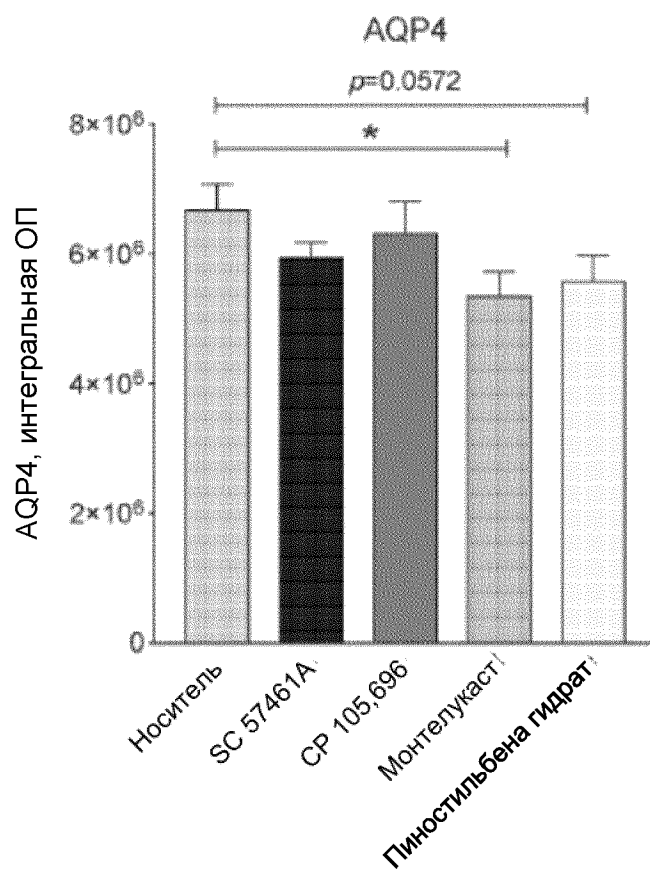
Фигура 20А



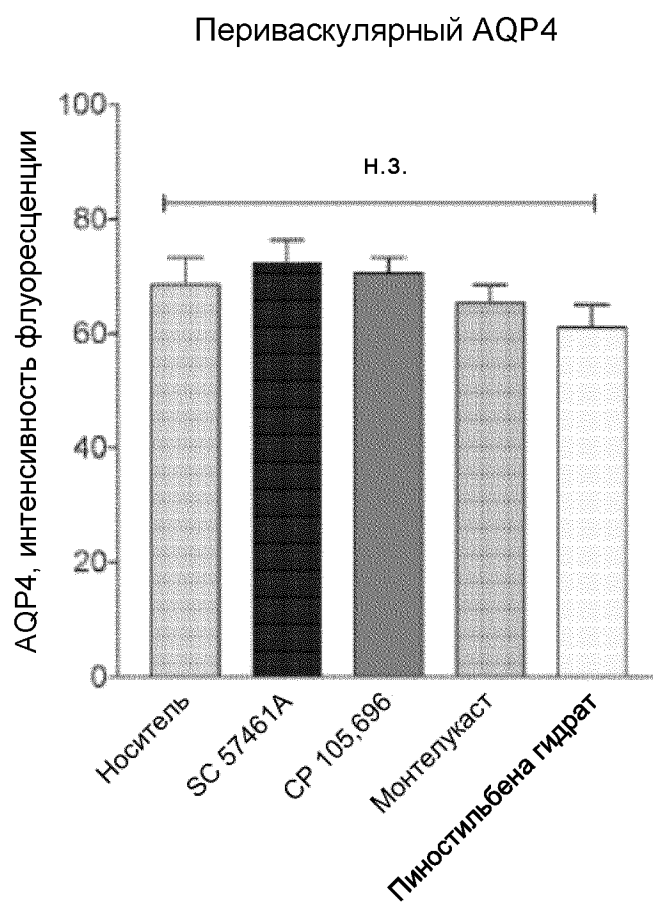
Фигура 20В



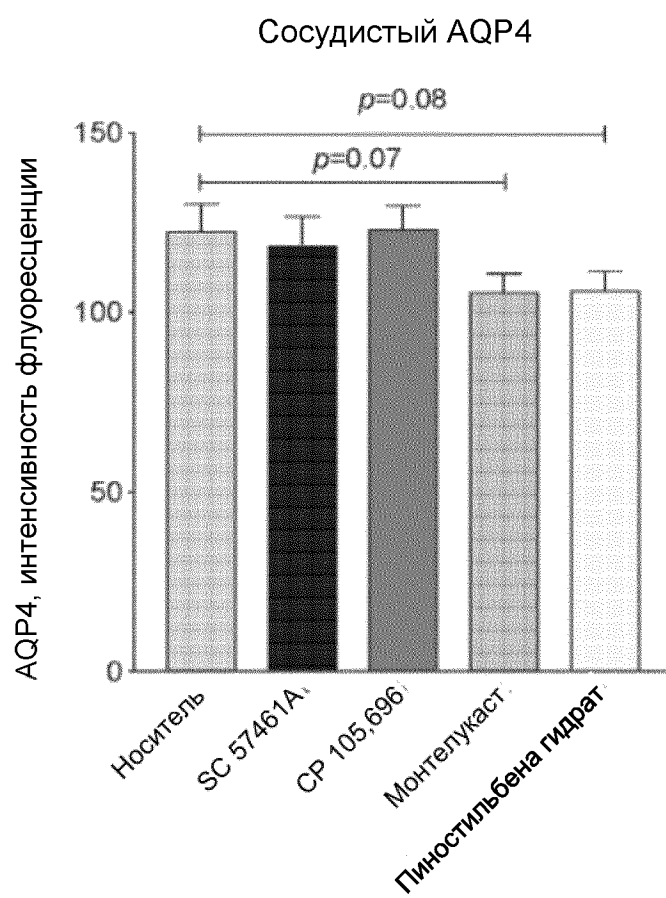
Фигура 21А



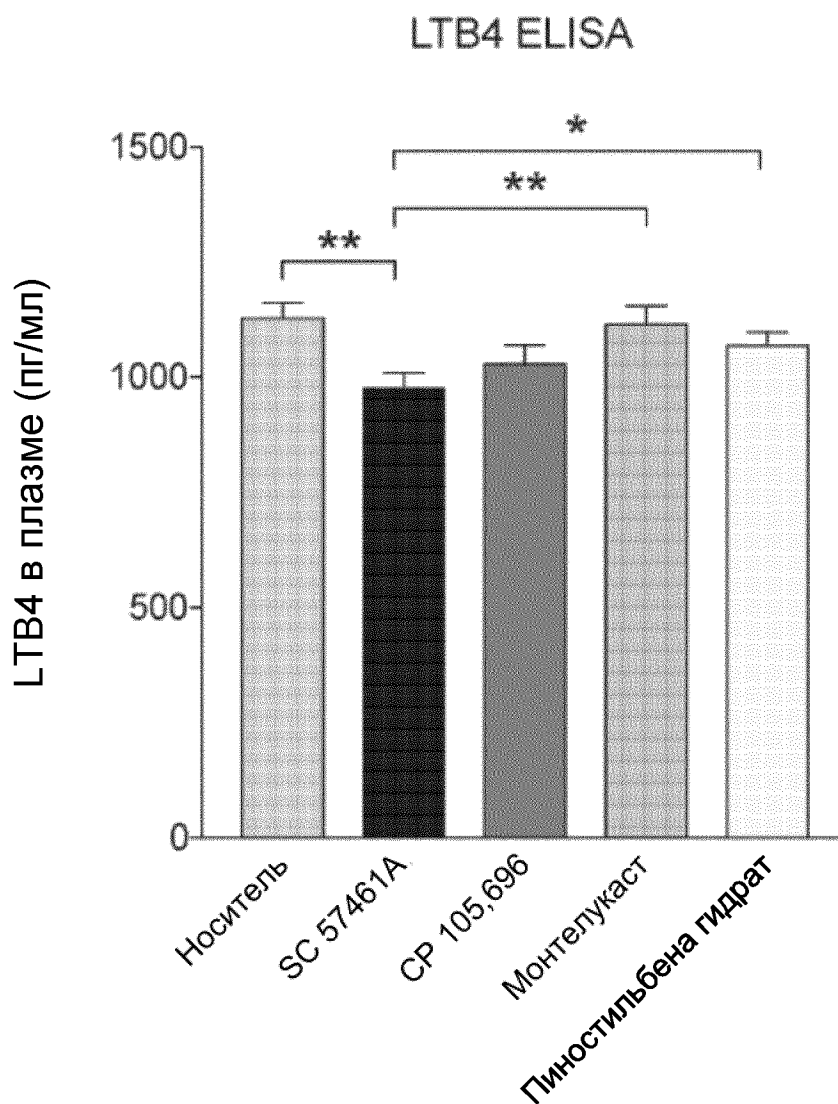
Фигура 21В



Фигура 21С

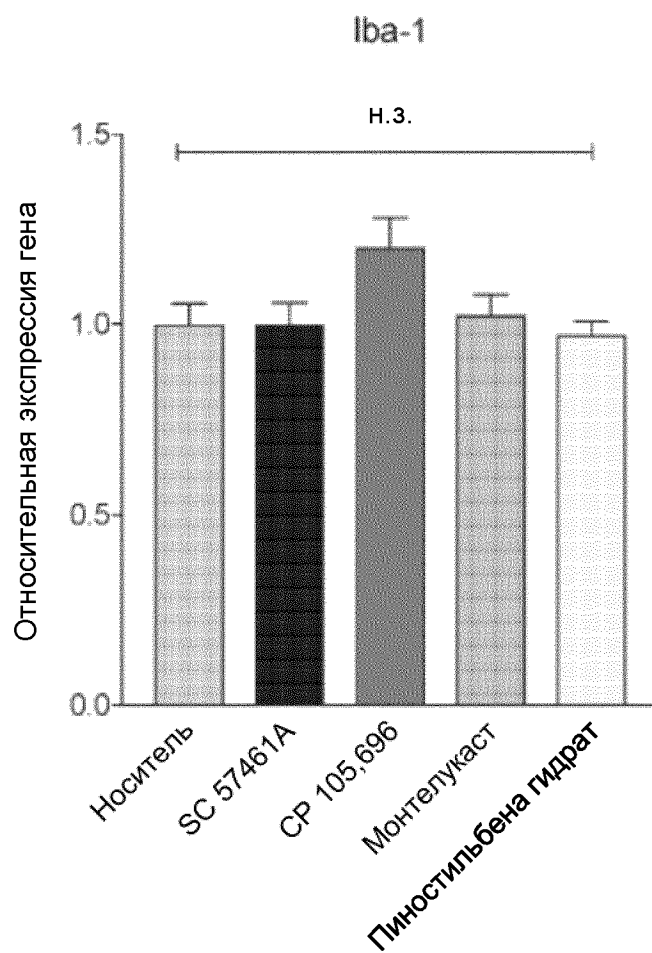


Фигура 22

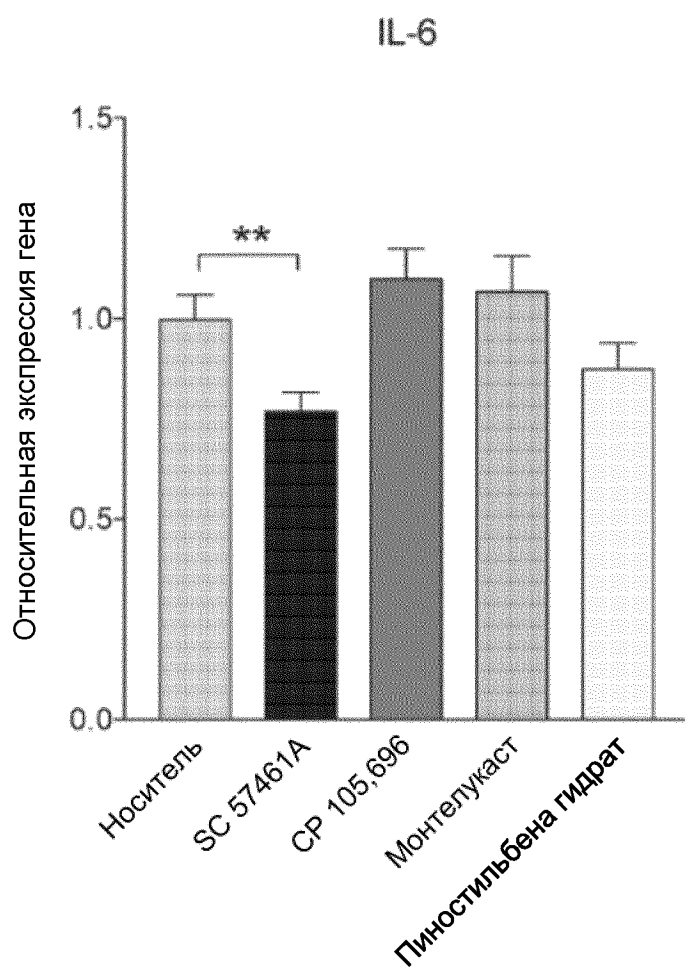




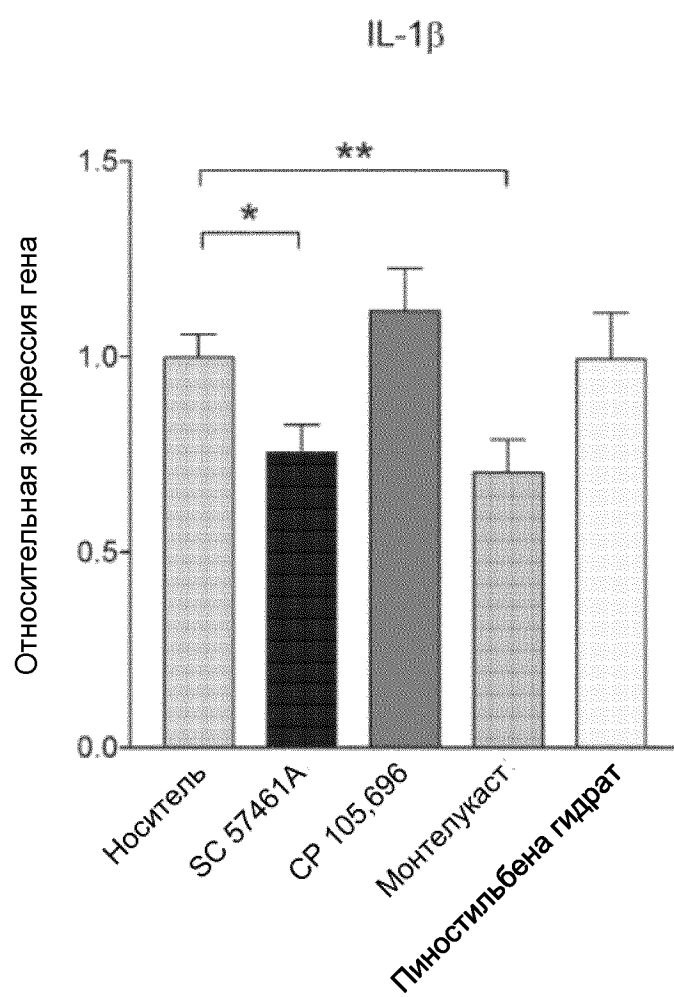
Фигура 23А



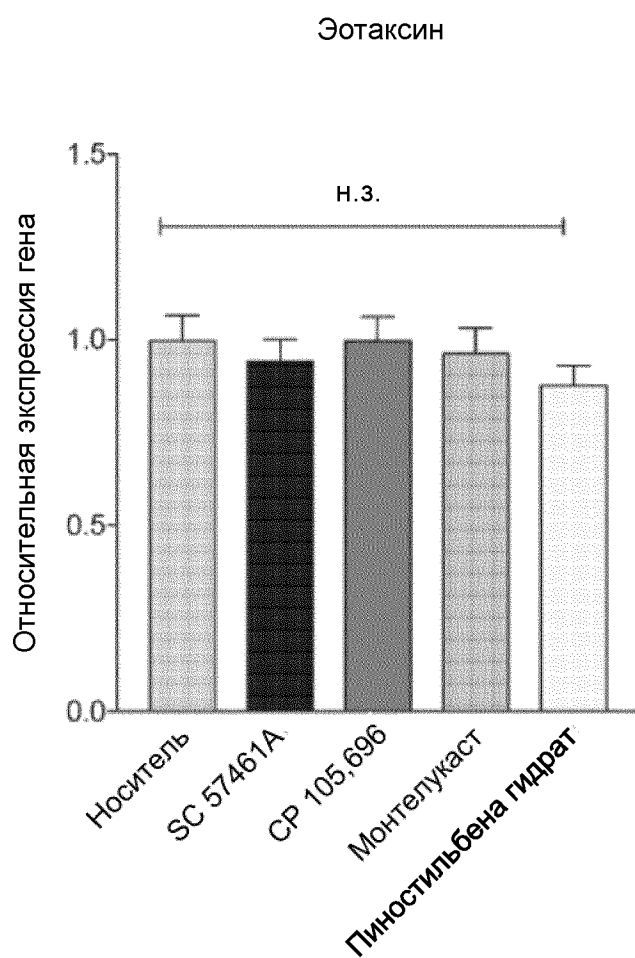
Фигура 23В



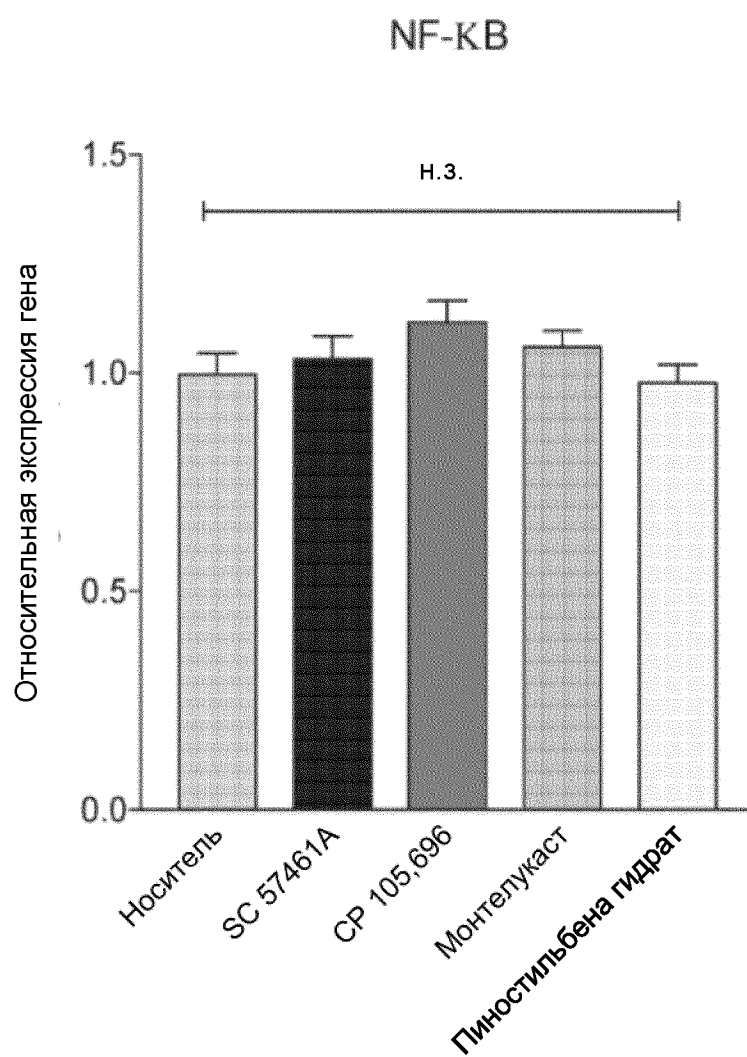
Фигура 23С



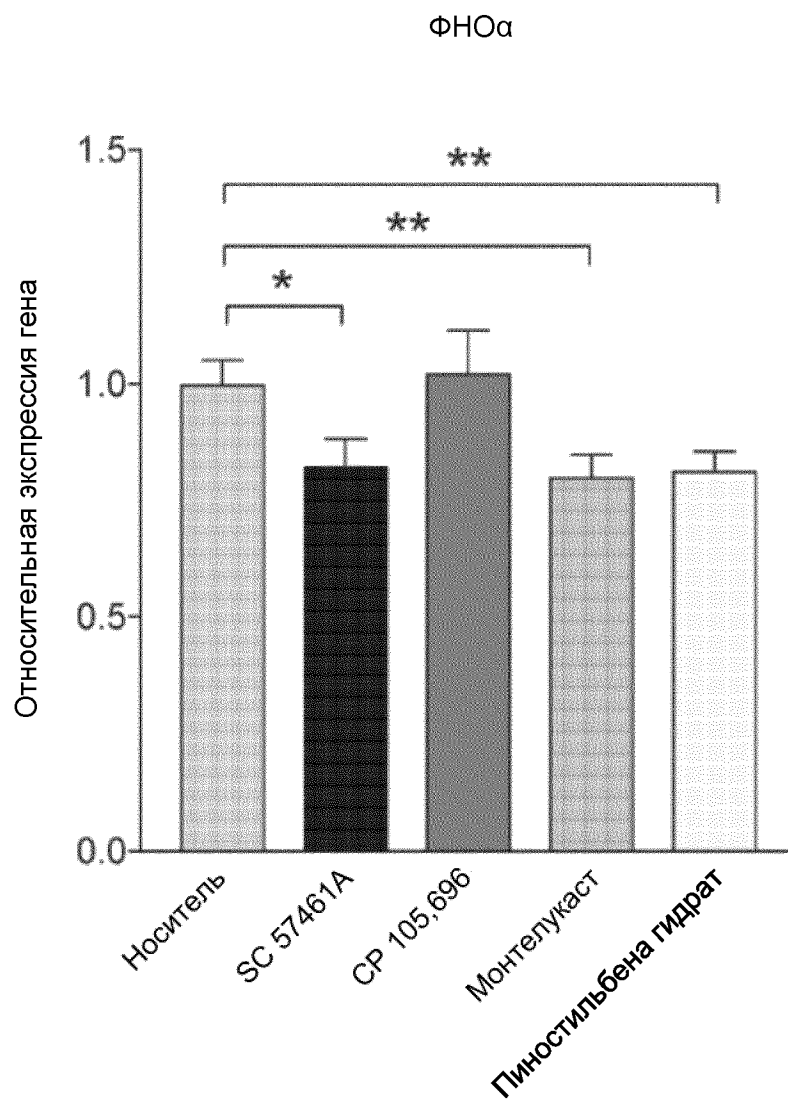
Фигура 23D



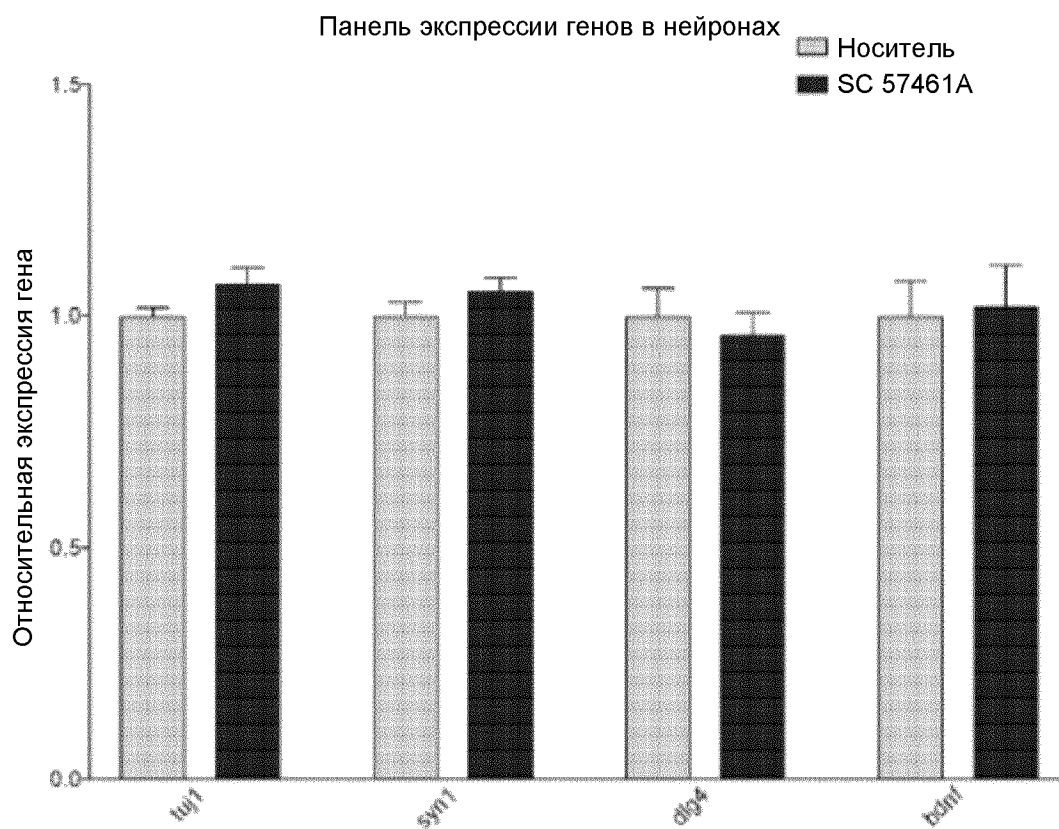
Фигура 23Е



Фигура 23F

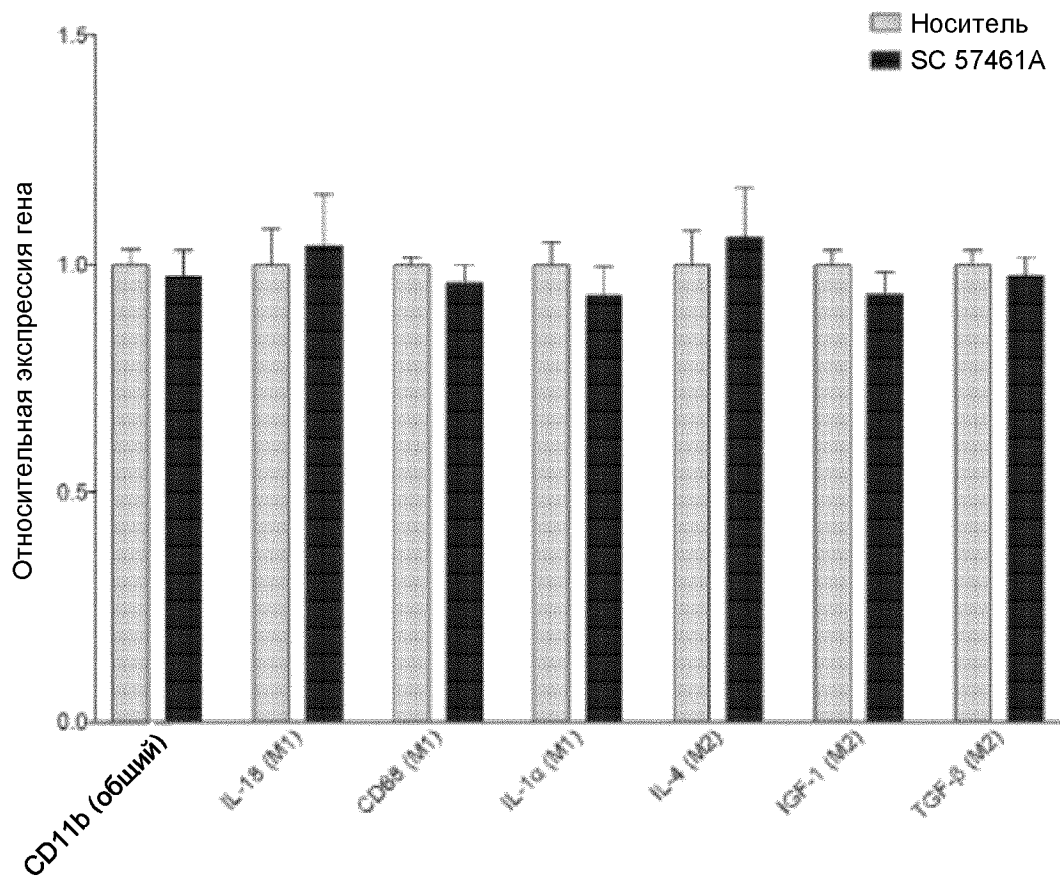


Фигура 24А



Фигура 24В

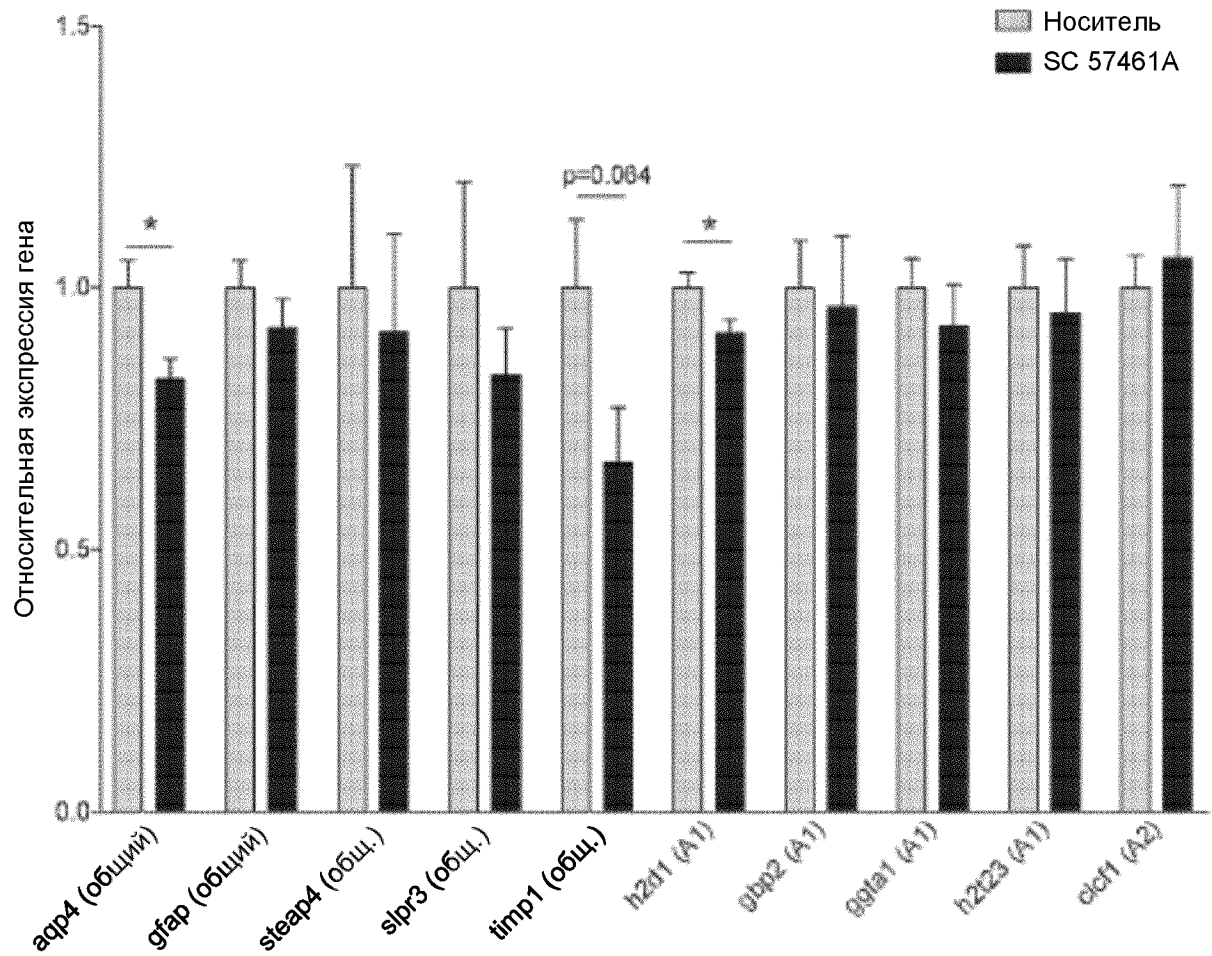
Панель экспрессии генов в микроглии





Фигура 24С

Панель экспрессии генов в астроцитах



Фигура 24D

Панель экспрессии немедленно-ранних генов

