

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391849** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.10

(51) Int. Cl. **C07D 213/36** (2006.01)
C07D 213/52 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) **СПОСОБЫ И АГЕНТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ
ОБНОВЛЕНИЕ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **63/142,683**

(32) **2021.01.28**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/014330**

(87) **WO 2022/165189 2022.08.04**

(71) Заявитель:

КАПЭСИТИ БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Ван Эми И., Марторелл-Риера
Александро, Гаффни Кевин Джон (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В данном документе предложены способы стимуляции митофагии у нуждающегося в этом субъекта, введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора. Настоящее описание также относится к способам и агентам медицинского вмешательства, а именно к способам и агентам для стимуляции митохондриального обновления для лечения заболевания у млекопитающего. Описание включает способ стимуляции повышенного митохондриального обновления у млекопитающего, в котором млекопитающему вводят фармакологически приемлемую дозу агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации. Фармакологическая активность, действующая на MAS-рецептор, в свою очередь, стимулирует увеличение митохондриального обновления в клетках-хозяевах, облегчая болезненное состояние у млекопитающего организма-хозяина.

A1

202391849

202391849

A1

СПОСОБЫ И АГЕНТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ОБНОВЛЕНИЕ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество согласно § 119(e) раздела 35 Кодекса США по предварительной заявке на патент США № 63/142,683, поданной 28 января 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее описание относится к способам и агентам медицинского вмешательства, а именно к способам и агентам стимуляции митохондриального обновления для лечения заболевания у млекопитающего.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0003] В настоящий документ путем ссылки включены в полном объеме следующие документы: Bakula & Scheibye-Knudsen, FRONT. CELL. DEV. BIOL. 2020, 8: 239; Bose & Beal, J. NEUROCHEM., 2016 Oct. 139 Suppl.() 216–231; Joshi & Kundu, AUTOPHAGY 2013 Nov 1 9(11) 1737–49, Killackey et al., J. CELL BIOL., 2020, 219:11; Morciano et al., J CLIN. MED., 2020 March; 9(3): 892; Morgia et al., J. INT. MED. 2020, 287; 592–608.; патент США № 6,235,766; патент США № 6,538,144; Патент США № 9.943,509 В2; Патент США № 10,301,298 В2; U.S. 2008/0039363; U.S. 2020/0179407; и EP 2 991 663 В1.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Митохондрии представляют собой органеллы дыхания эукариотических клеток. Большинству аэробных эукариот нужны митохондрии для продукции аденозинтрифосфата (АТФ), основной среды внутриклеточной химической передачи энергии, посредством окислительного фосфорилирования (ОХРНOS). При недостаточном количестве митохондрий клеткам не хватает химической энергии, необходимой им для выполнения основных функций, в результате чего происходит нарушение функционирования клеток и/или их гибель.

[0005] Митохондрии являются полуавтономными, имеют собственный геном и клеточный цикл, не зависящий от ядерного генома и клеточного цикла организма-хозяина. Каждая митохондрия живет, растет, поддерживает гомеостаз, делится и гибнет внутри клеток под управлением сложной последовательности сигналов между ней, ее клеткой-хозяином и окружающей средой клетки-хозяина.

[0006] Поскольку здоровые митохондрии играют ключевую роль в выживаемости клеток, неудивительно, что многие серьезные медицинские расстройства связаны с дисфункцией митохондрий. Например, митохондриальная дисфункция обсуждается как важный фактор патогенеза наследственной болезни Паркинсона. (Bose & Beal, J. NEUROCHEM., 2016 Oct. 139 Suppl.() 216–231.) Также митохондриальные генетические заболевания, хотя по отдельности встречаются редко, в совокупности являются наиболее распространенной формой генетического заболевания у людей. (Morgia et al., J. INT. MED. 2020, 287; 592–608.)

[0007] Клетки поддерживают здоровые популяции митохондрий через гомеостатический процесс «обновления», в результате которого образуются и растут новые митохондрии, а старые митохондрии

гибнут и перерабатываются. Целые категории заболеваний связаны с более низкими, чем в норме, показателями поддержания и обновления митохондрий. (Bakula & Scheibye-Knudsen, FRONT. CELL. DEV. BIOL. 2020, 8: 239; Killackey et al., J. CELL BIOL., 2020, 219:11.) Таким образом, были бы весьма желательны новые агенты и способы лечения таких заболеваний.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] До сих пор не было известно, способны ли агонисты MAS стимулировать митофагию, отличную от митохондриальной дисфункции и, следовательно, обеспечивать желаемые терапевтические преимущества при различных заболеваниях. В данном документе предложены способы стимуляции митофагии у нуждающегося в этом субъекта, введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора.

[0009] Предполагается, что агонисты MAS нацелены на пути митофагии и могут стимулировать митофагию посредством нескольких механизмов (таких как mTORC1; активация NRF2; экспрессия TFEB; ингибирование гидролиза АТФ митохондриальным комплексом V; митохондриальная динамика) тканеспецифическим образом. Кроме того, предполагается, что такие пути митофагии могут включать стимуляцию биогенеза (т. е. поддержание митохондриальной массы посредством митохондриального биогенеза), стимуляции образования аутофагосом, образования и ацидификации лизосом, слияния аутофагосом с лизосомами и деградации содержимого аутофаголизосом.

[0010] Настоящее описание относится к способам и агентам стимуляции митохондриального обновления для лечения заболевания у млекопитающего.

[0011] В некоторых аспектах настоящее описание включает способ стимуляции повышения митохондриального обновления у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармакологически приемлемой дозы агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой пациента-человека.

[0012] В некоторых аспектах вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, представляет собой вещество, которое запускает эндогенную продукцию ангиотензина(1–7). В некоторых вариантах осуществления вещество, которое запускает эндогенную продукцию ангиотензина(1–7), представляет собой любой из фермента ACE2 или его аналога; активатора ACE2 или его аналога; ингибитора ACE или его аналога; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления вещество, которое запускает эндогенную продукцию ангиотензина(1–7), представляет собой любой из фермента ACE2; активатора ACE2; ингибитора ACE; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления фермент ACE2 представляет собой рекомбинантный человеческий фермент ACE2. В некоторых вариантах осуществления активатор ACE2 представляет собой ксантенон или диминазена ацeturат. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ACE представляет собой эназеприл; капторил; эналаприл; фозиноприл; лизиноприл; моэксиприл; периндоприл; хинаприл; рамиприл; трандолаприл; или любую их комбинацию.

[0013] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора согласно настоящему описанию выбран из группы, состоящей из гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1-7) (такого как определенный в настоящем документе формулой (III)) или его аналога; Nle³-A(1-7) или его аналога; ангиотензина(1-7) или его аналога; 20-гидроксиэкизона или его аналога; и аналога 1-(*p*-тиенилбензил)имидазола. В одном варианте осуществления Nle³-A(1-7) или его аналог, или ангиотензин(1-7) или его аналог гликозилированы.

[0014] В другом аспекте агонист MAS-рецептора выбран из группы, состоящей из 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола.

[0015] В еще одном аспекте агонист MAS-рецептора выбран из группы, состоящей из соединения 7 (определено в настоящем описании); соединения 10 (определено в настоящем описании); Nle³-A(1-7); ангиотензина(1-7); и Ang-1-6-Set-O-гликозилированного аналога ангиотензина(1-7); и 1-(*p*-тиенилбензил)имидазола. В еще одном аспекте агонист MAS-рецептора выбран из группы, состоящей из соединения 7; соединения 10; Nle³-A(1-7); и ангиотензина(1-7).

[0016] В некоторых вариантах осуществления стимуляция повышения митохондриального обновления приводит к лечению заболевания, расстройства или состояния млекопитающего (такого как человек). В некоторых вариантах осуществления стимуляция повышения митохондриального обновления приводит к лечению заболевания. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального. В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, заболевание глаз или их комбинацию.

[0017] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ), сепсис и/или поражение/повреждение почек; причем нейродегенеративное заболевание представляет собой шизофрению; и при этом заболевание глаз представляет собой эндотелиальную дистрофию Фукса, синдром микрофтальмии 7, синдром Вернера и/или анемию Фанкони.

[0018] В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой любое из болезни Альцгеймера; бокового амиотрофического склероза (БАС); сердечно-сосудистого заболевания; лобно-височной деменции; гематопозитических нарушений; болезни Паркинсона; первичного билиарного цирроза/холангита (ПБЦ); сепсиса; поражения/повреждения почек, или любую их комбинацию.

[0019] В некоторых вариантах осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой любое из атаксии-телеангиэктазии; аутосомно-доминантной атрофии зрительного нерва; синдрома Барта; болезни Шарко — Мари — Тута; спастической атаксии Шарлевуа — Сагенэ; синдрома Коккейна; болезни Данона; болезни Фабри; анемии Фанкони; атаксии Фридрейха; эндотелиальной дистрофии Фукса; болезни Гоше; расстройства интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдрома Кернса — Сейра; болезни Краббе; лактоацидоза; болезни Лафора; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Лея;

умственной отсталости, сцепленной с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарного диабета и глухоты, наследуемых по материнской линии (MIDD); микроцефалии 18 (MCPH18); синдрома микрофтальмии 7; синдромов истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефалопатии, лактоацидоза и инсультоподобных эпизодов (MELAS); митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); синдрома митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмии мтДНК; метилмалоновой ацидемии (MMA); муколипидоза II (ML II); множественной сульфатазной недостаточности; нейродегенерации с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушения развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейронального цероидного липофусциноза; болезни Ниманна — Пика; нейропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); синдрома Пирсона; болезни Помпе; рабдомиосаркомы; шизофрении; спастической параплегии типа 15; спастической параплегии типа 49; спиноцеребеллярной атаксии 4 (SCA4); спиноцеребеллярной атаксии 25 (SCA25); синдрома Вичи; синдрома Вернера; синдрома Вольфрама; пигментной ксеродермы (XP) группы А; синдрома Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0020] В другом варианте осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой любое из болезни Альцгеймера; бокового амиотрофического склероза (БАС); атаксии-телеангиэктазии; аутосомно-доминантной атрофии зрительного нерва; синдрома Барта; сердечно-сосудистого заболевания; болезни Шарко — Мари — Тута; спастической атаксии Шарлевуа — Сагенэ; синдрома Коккейна; болезни Данона; болезни Фабри; анемии Фанкони; атаксии Фридрейха; лобно-височной деменции; эндотелиальной дистрофии Фукса; болезни Гоше; гематопозитических нарушений; расстройства интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдрома Кернса — Сейра; болезни Краббе; лактоацидоза; болезни Лафора; наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); синдрома Лея; умственной отсталости, сцепленной с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарного диабета и глухоты, наследуемых по материнской линии (MIDD); микроцефалии 18 (MCPH18); синдрома микрофтальмии 7; синдромов истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной энцефалопатии, лактоацидоза и инсультоподобных эпизодов (MELAS); митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии (MNGIE); синдрома митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмии мтДНК; метилмалоновой ацидемии (MMA); муколипидоза II (ML II); множественной сульфатазной недостаточности; нейродегенерации с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушения развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейронального цероидного липофусциноза; болезни Ниманна — Пика; нейропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); болезни Паркинсона; синдрома Пирсона; болезни Помпе; первичного билиарного цирроза/холангита (ПБЦ); рабдомиосаркомы; шизофрении; сепсиса;

спастической параплегии типа 15; спастической параплегии типа 49; спиноцеребеллярной атаксии 4 (SCA4); спиноцеребеллярной атаксии 25 (SCA25); синдрома Вичи; синдрома Вернера; синдрома Вольфрама; пигментной ксеродермы (XP) группы А; синдрома Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0021] В еще одном варианте осуществления заболевание, связанное с уровнем митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой любое из синдромов истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии (MNGIE); синдрома митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON); миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF); нейропатии, атаксии и пигментного ретинита (NARP); сахарного диабета и глухоты, наследуемых по материнской линии (MIDD); митохондриальной энцефалопатии, лактоацидоза и инсультоподобных эпизодов (MELAS); синдрома Пирсона; синдрома Барта; гетероплазмии мтДНК; рабдомиосаркомы; атаксии Фридрейха; метилмалоновой ацидемии (ММА); лактоацидоза; синдрома Лея; синдрома Кернса — Сейра; или любую их комбинацию.

[0022] В еще одном варианте осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; сердечно-сосудистое заболевание; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; лобно-височную деменцию; болезнь Гоше; гематопозитические нарушения; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; болезнь Краббе; болезнь Лафора; микроцефалию 18; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); муколипидоз II; множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; болезнь Паркинсона; болезнь Помпе; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию 49; спиноцеребеллярную атаксию 4; спиноцеребеллярную атаксию 25; синдром Вичи; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0023] В некоторых вариантах осуществления стимуляция повышения митохондриального обновления у млекопитающего включает введение млекопитающему фармакологически приемлемой дозы агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации, дополнительно включает совместное введение фармацевтически приемлемого эксципиента, носителя, адьюванта, буфера, консерванта, хелатора, нуклеазы, противогрибкового агента, антибактериального агента или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора; модулятор MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любая их комбинация дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель,

адьювант, буфер, консервант, хелатор, нуклеазу, противогрибковый агент, антибактериальный агент или любую их комбинацию.

[0024] В некоторых вариантах осуществления фармакологически приемлемая доза агониста MAS-рецептора составляет 0,01–500 мг агента/кг массы тела пациента. В некоторых вариантах осуществления фармакологически приемлемая доза агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации составляет 0,01–500 мг агента/кг массы тела пациента.

[0025] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора; модулятор MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любую их комбинацию вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или путем любой комбинации этих способов. В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора; модулятор MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любую их комбинацию доставляют посредством внутривенного капельного введения, гиподермальной иглы, капсулы, таблетки, геля/крема/раствора для местного нанесения, дермального пластыря или любой их комбинации. В другом варианте осуществления агонист MAS-рецептора вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или путем любой комбинации этих способов. В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора; модулятор MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещество, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любую их комбинацию доставляют посредством внутривенного капельного введения, гиподермальной иглы, капсулы, таблетки, геля/крема/раствора для местного нанесения, дермального пластыря или любой их комбинации. В одном варианте осуществления агонист MAS-рецептора доставляют посредством внутривенного капельного введения, гиподермальной иглы, капсулы, таблетки, геля/крема/раствора для местного нанесения, дермального пластыря или любой их комбинации.

[0026] В другом аспекте настоящее описание включает способ лечения пациента-человека, имеющего заболевание, связанное с уровнем митохондриального обновления ниже нормального, включающий стадии: диагностики пациента с заболеванием, связанным с уровнем обновления митохондрий ниже нормального; и введения фармакологически эффективной дозы препарата, стимулирующего митохондриальное обновление. В некоторых вариантах осуществления препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, выбран из группы, состоящей из: аналога соединения — гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1–7); ангиотензина(1–7) или его аналога; аналога Nle³-A(1–7); 20-гидроксиэкидизона или его

аналога; и аналога 1-(*p*-тиенилбензил)имидазола. В некоторых вариантах осуществления препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, выбран из группы, состоящей из гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1–7) или его аналога; Nle³-A(1–7) или его аналога; ангиотензина(1–7) или его аналога; аналога 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола; и 20-гидроксиэджизона или его аналога. В некоторых вариантах осуществления препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, буфер, консервант, хелатор, нуклеазу, противогрибковый агент, антибактериальный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, доставляют посредством внутривенного капельного введения, гиподермальной иглы, капсулы, таблетки, геля/крема/раствора для местного нанесения, дермального пластыря или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или путем любой комбинации этих способов.

[0027] В одном варианте осуществления заболевание, связанное с митохондриальным обновлением ниже нормального, представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; сердечно-сосудистое заболевание; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; лобно-височную деменцию; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; гематопозитические нарушения; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и варьируемыми скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); болезнь Паркинсона; синдром Пирсона; болезнь Помпе; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); рабдомиосаркому; шизофрению; сепсис; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4

(SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0028] В одном варианте осуществления диагностику у пациента проводят с использованием по меньшей мере анализа митофагии. В некоторых вариантах осуществления анализ митофагии используется для оценки митохондриальной функции и представляет собой анализ, посредством которого измеряют: потребление кислорода; количество мутаций или делеций либо мутаций и делеций митохондриальной ДНК (мтДНК); количество копий мтДНК; или активность митохондриального фермента.

[0029] В некоторых вариантах осуществления фармакологически эффективная доза препарата, стимулирующего митохондриальное обновление, т. е. агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации составляет 0,01–500 мг_{агента}/кг_{массы тела пациента}.

[0030] В еще одном варианте осуществления агонист MAS-рецептора дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, буфер, консервант, хелатор, нуклеазу, противогрибковый агент, антибактериальный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или с помощью любой комбинации этих путей. Агонист MAS-рецептора можно доставлять посредством внутривенного капельного введения, гиподермальной иглы, капсулы, таблетки, геля/крема/раствора для местного нанесения, дермального пластыря или любой их комбинации.

[0031] В одном варианте осуществления настоящее описание включает способ лечения пациента-человека, имеющего заболевание, связанного с уровнем митохондриального обновления ниже нормального, включающее стадии: диагностики пациента с заболеванием, связанным с уровнем обновления митохондрий ниже нормального, причем диагностика пациента проводится с использованием по меньшей мере анализа митофагии; причем заболевание, связанное с уровнем митохондриального обновления ниже нормального, представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; сердечно-сосудистое заболевание; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; лобно-височную деменцию; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; гематопоэтические нарушения; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS);

митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (ММА); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); болезнь Паркинсона; синдром Пирсона; болезнь Помпе; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); рабдомиосаркому; шизофрению; сепсис; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и введение фармакологически эффективной дозы препарата, стимулирующего митохондриальное обновление, причем препарат, стимулирующий митохондриальное обновление, выбран из группы, состоящей из соединения — гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1–7) или его аналога; ангиотензина(1–7) или его аналога; Nle³-A(1–7) или его аналога; 20-гидроксиэксидизона или его аналога; и аналога 1-(*p*-тиснилбензил)имидазола.

[0032] В некоторых вариантах осуществления фармакологически эффективная доза препарата, стимулирующего митохондриальное обновление, т. е. агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации составляет 0,01–500 мг_{агента}/кг_{массы тела пациента}.

[0033] В одном варианте осуществления агонист MAS-рецептора дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, буфер, консервант, хелатор, нуклеазу, противогрибковый агент, антибактериальный агент или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления способа агонист MAS-рецептора вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или путем любой комбинации этих способов.

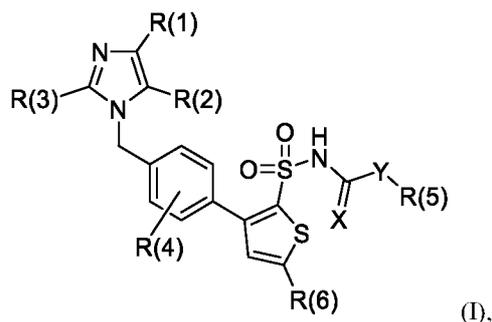
[0034] В одном варианте осуществления настоящее описание включает способ лечения пациента-человека, имеющего заболевание, связанное с уровнем митохондриального обновления ниже нормального, включающий: введение фармакологически эффективной дозы агониста MAS-рецептора; причем заболевание, связанное с уровнем митохондриального обновления ниже нормального, представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; сердечно-сосудистое заболевание; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; лобно-височную деменцию; эндотелиальную

дистрофию Фукса; болезнь Гоше; гематопозитические нарушения; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); болезнь Паркинсона; синдром Пирсона; болезнь Помпе; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); рабдомиосаркому; шизофрению; селсис; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0035] В некоторых вариантах осуществления фармакологически эффективная доза агониста MAS-рецептора; модулятора MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; вещества, которое запускает эндогенную продукцию модулятора MAS-рецептора; или любой их комбинации составляет 0,01–500 мг_{агента}/кг_{массы тела пациента}. В некоторых вариантах осуществления фармакологически эффективная доза агониста MAS-рецептора составляет 0,01–500 мг_{агента}/кг_{массы тела пациента}.

[0036] В одном варианте осуществления агонист MAS-рецептора дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, буфер, консервант, хелатор, нуклеазу, противогрибковый агент, антибактериальный агент или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления агонист MAS-рецептора вводят местно, перорально, внутривенно, внутримышечно, интраокулярно, интрадермально, ректально, посредством оральной ингаляции, посредством назальной ингаляции, парентерально, трансбуккально, эпидурально, интрацеребрально, интрацеребровентрикулярно или путем любой комбинации этих способов.

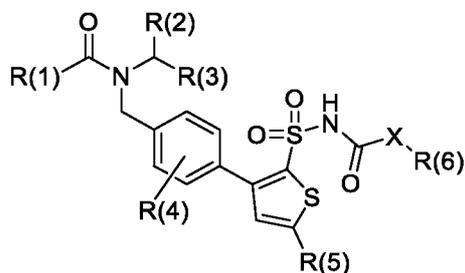
[0037] В любом одном из вариантов осуществления настоящего описания аналог 1-(*p*-тиенилбензил)имидазола представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где: R(1) представляет собой (1) галоген; (2) гидроксил; (3) (C₁-C₄)-алкокси; (4) (C₁-C₈)-алкокси, где от 1 до 6 атомов углерода замещены гетероатомами O, S или NH; (5) (C₁-C₄)-алкокси, замещенный насыщенным циклическим простым эфиром; (6) O-(C₁-C₄)-алкенил; (7) O-(C₁-C₄)-алкиларил; или (8) фенокси, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из галогена, (C₁-C₃)-алкила, (C₁-C₃)-алкокси и трифторметила; R(2) представляет собой (1) CHO; R(3) представляет собой (1) (C₁-C₄)-алкил; или (2) арил; R(4) представляет собой (1) водород; (2) галоген; или (3) (C₁-C₄)-алкил; X представляет собой (1) кислород; или (2) серу; Y представляет собой (1) кислород; или (2) -NH-; R(5) представляет собой (1) водород; (2) (C₁-C₆)-алкил; или (3) (C₁-C₄)-алкиларил; где R(5) может быть только водородом, если Y имеет значение, указанное в (2); и R(6) представляет собой (1) (C₁-C₅)-алкил; в любой стереоизомерной форме или их смеси в любом соотношении или в форме его физиологически приемлемой соли.

[0038] В любом одном из вариантов осуществления настоящего описания аналог 1-(*p*-тиснилбензил)имидазола представляет собой соединение формулы (II):

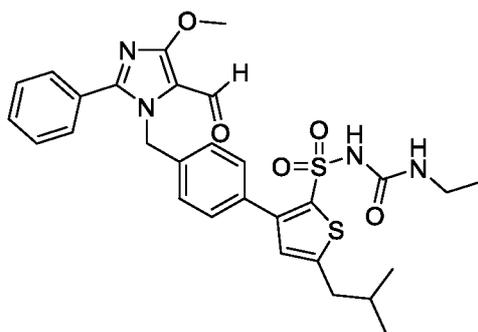


(II),

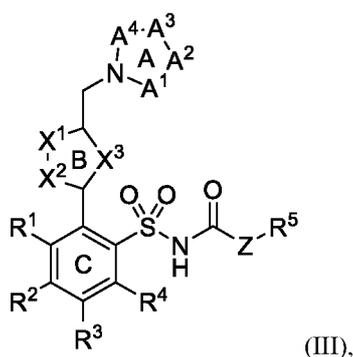
где: R(1) выбран из 1. (C₁-C₅)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из NH₂, галогена, O-(C₁-C₃)-алкила, CO-O-(C₁-C₃)-алкила и CO₂H; 2. (C₃-C₈)-циклоалкила; 3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; 4. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 5. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, где арильный радикал не замещен или замещен радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 6. (C₃-C₅)-гетероарила; и 7. (C₁-C₃)-алкил-(C₁-C₅)-гетероарила; R(2) выбран из 1. водорода; 2. (C₁-C₆)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 3. (C₃-C₈)-циклоалкила; 4. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; 5. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена, O-(C₁-C₃)-алкила и CO-O-(C₁-C₃)-алкила; и 6. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; R(3) выбран из 1. водорода; 2. COOH; и 3. COO-(C₁-C₄)-алкила; R(4) выбран из 1. водорода; 2. галогена; и 3. (C₁-C₄)-алкила; R(5) выбран из 1. водорода и 2. (C₁-C₆)-алкила;

R(6) выбран из водорода; 2. (C₁-C₆)-алкила; 3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; и 4. (C₂-C₆)-алкенила; X выбран из 1. кислорода и 2. NH; во всех его стереоизомерных формах и их смесях во всех соотношениях, и в форме их физиологически переносимых солей.

[0039] В некоторых вариантах осуществления 1-(*p*-тиенилбензил)имидазол представляет собой 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол, который представляет собой соединение, изображенное ниже:



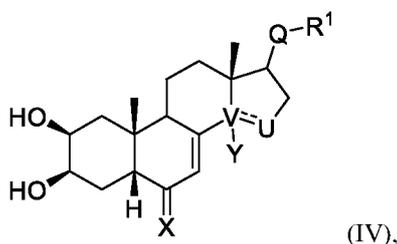
[0040] В любом варианте осуществления настоящего описания соединение — гетероциклический непептидный миметик ангиотензина(1-7) представляет собой соединение формулы (III):



где: кольцо А представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, содержащее либо комбинацию двух несмежных атомов азота или кислорода, либо комбинацию трех или четырех атомов азота или кислорода; кольцо В представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо, которое содержит по меньшей мере один атом азота; кольцо С представляет собой необязательно замещенное арильное кольцо; А¹, А², А³, А⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из =N-, -C(=O)-, -C(R^a)=, =C(R^b)-, -C(R^c)(R^d)-N(R^e)-, -C(R^c)(R^d)-O- или -[C(R^c)(R^d)]_n-, где n равно 1 или 2; X¹-X² представляет собой (R⁶)C-N, N-C(R⁶), N-N, N-O, O-N, N-S или S-N; X³ представляет собой (R⁷)C=C(R⁸), O, S или N(R⁹); Z представляет собой O, NH или связь с R⁵; R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси, гидроксильного алкила, алкоксильного алкила, алкокси, арилокси, формила, ацила, ациламида или карбокси, при условии, что R^a и R^b также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов; R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила или гетероарила, при условии, что R^c и R^d также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов; R^e представляет собой водород, алкил,

арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил; R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилметила, гетероарилметила, фтора, брома, йода, циано, гидрокси, амино, алкиламино, алкокси, арилокси, алкоксиалкила или арилоксиалкила; R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилметил, гетероарилметил, алкокси, трифторметокси, перфторалкокси, арилокси, алкоксиалкил или арилоксиалкил; R^5 представляет собой алкил, арил, гетероарил, гидроксиалкил, карбоксиалкил, алкоксиалкил или арилоксиалкил; и R^9 представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил; или его фармацевтически приемлемую соль.

[0041] В любом варианте осуществления настоящего описания аналог 20-гидроксиэкдизона представляет собой соединение формулы (IV):



причем: V–U представляет собой одинарную углеродную связь, а Y представляет собой гидроксильную группу или водород, или V–U представляет собой C=C этиленовую связь; X представляет собой кислород, Q представляет собой карбонильную группу; R^1 выбран из: группы $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; группы $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; группы $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)CO_2(C_1-C_6)$; группы $(C_1-C_6)A$, A, представляющей собой гетероцикл, необязательно замещенный группой типа OH, OMe, (C_1-C_6) , $N(C_1-C_6)$, $CO_2(C_1-C_6)$; группы CH_2Br ; W представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S.

[0042] В любом варианте осуществления настоящего описания аналог ангиотензина(1–7) представляет собой последовательность, состоящую из по меньшей мере трех смежных аминокислот групп R_1-R_8 в последовательности общей формулы (i) $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$, где R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы $X-R_A-R_B$, где X представляет собой H или группу из одного — трех пептидов; R_A выбран из Asp, Glu, Asn, Acpr, Ala, Me2Gly, Pro, Bet, Glu(NH₂), Gly, Asp(NH₂), Suc и их гликозилированных форм; R_B выбран из Arg, Lys, Ala, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg, D-Lys, His и их гликозилированных форм; R_3 выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Ile, Ile, Gly, Pro, Aib, Acpr, Lys, Tug и их гликозилированных форм; R_4 выбран из группы, состоящей из Tug, Tug(PO₃)₂, Thr, Ser, Hse, Ala, azaTug, Tug, Phe и их гликозилированных форм; R_5 выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Ile, Val, Gly и их гликозилированных форм; R_6 представляет собой His, Arg, 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы; R_7 представляет собой Pro, Ala, Gly, Ser или их гликозилированные формы; и R_8 выбран из группы, состоящей из Phe, Phe(Br), Ile, Tug, Ser, Thr, Nur и их гликозилированных форм. В некоторых вариантах осуществления формулы (i), формула (i) исключает последовательности, включая R_4 в качестве терминальной группы Tug.

[0043] В любом варианте осуществления настоящего описания аналог ангиотензина(1–7) может также содержать последовательность общей формулы (ii) $Ala_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$, где R_2 выбран из Arg, Lys, Ala,

Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg и D-Lys; R₃ выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Nle, Ile, Gly, Pro, Aib, Asp, Lys и Tyr; R₄ представляет собой Ser или образует простой циклический тиоэфир с R₇; R₅ выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Nle, Val и Gly; R₆ представляет собой His, Arg, 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы; и R₇ представляет собой Cys или образует простой циклический тиоэфир с R₄.

[0044] В любом варианте осуществления настоящего описания заболевание может представлять собой заболевание, связанное с наличием уровней митофагии выше нормальных. В любом варианте осуществления настоящего описания заболевание представляет собой заболевание, связанное с наличием более низких, чем в норме, уровней митохондриального биогенеза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0045] Примеры осуществления настоящего описания будут лучше понятны и очевидны рядовому специалисту в данной области из следующего письменного описания, приведенного только в качестве примера, и в сочетании с графическими материалами, в которых:

[0046] На ФИГ. 1А показана примерная схема роли MAS-рецептора в клеточном сигнальном пути с участием ангиотензина.

[0047] На ФИГ. 1В показана примерная схема канонической ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

[0048] На ФИГ. 2А показана схема клеточной сигнализации при традиционной стратегии фармакологического вмешательства в систему РААС с использованием, например, ингибиторов АСЕ или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

[0049] На ФИГ. 2В показана схема клеточной сигнализации ангиотензина(1–7), влияющая на MAS-рецептор.

[0050] На ФИГ. 3А показана химическая структура низкомолекулярного соединения, определенного в настоящем документе как «соединение 7».

[0051] На ФИГ. 3В показана химическая структура гептапептида ангиотензина(1–7).

[0052] На ФИГ. 3С показана химическая структура синтетического пептида Nle³-A(1–7), также известного как аклерастид.

[0053] На ФИГ. 3D показана химическая структура низкомолекулярного соединения 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола.

[0054] На ФИГ. 4 показана схема биомолекулярных причин митофагии и некоторых примеров последующего патогенеза.

[0055] На ФИГ. 5 показан анализ митофагии в эукариотической клетке, проводимый с использованием флуоресцентного зонда.

[0056] На ФИГ. 6А показан уровень митофагии после трех периодов обработки различными исследуемыми соединениями, включая отрицательную контрольную пробу диметилсульфоксида (DMSO), и 50 нМ ангиотензина(1–7), Nle³-A(1–7), и соединение 7.

[0057] На ФИГ. 6В показан уровень митофагии после 8-часовой обработки с использованием четырех различных уровней доз отрицательной контрольной пробы DMSO и агонистов MAS-рецептора ангиотензина(1-7), Nle³-A(1-7), и соединения 7.

[0058] На ФИГ. 6С показаны митофагические ответы на активацию MAS-рецептора и химический нокдаун MAS-рецептора. Клетки обрабатывали отрицательным контролем DMSO; 1 мкМ ингибитора MAS-рецептора (антагонист) A779; ангиотензином(1-7); ангиотензином(1-7) + A779; Nle³-A(1-7); Nle³-A(1-7) + A779; соединением 7; и соединением 7 + A779. Результаты эксперимента являются убедительным доказательством того, что активность MAS-рецептора напрямую влияет на митохондриальное обновление.

[0059] На ФИГ. 7А, 7В и 7С показана скорость потребления кислорода (OCR) в клетках, обработанных отрицательной контрольной пробой DMSO, контрольной пробой без митохондрий и тремя различными концентрациями агонистов MAS-рецептора Nle³-A(1-7) (ФИГ. 7А), ангиотензина(1-7) (ФИГ. 7В) и соединения 7 (ФИГ. 7С). CCCP представляет собой карбонилцианид-*m*-хлорфенилгидразон, химический ингибитор OXPHOS, который в этих экспериментах работает как отрицательная контрольная проба для митохондриальной активности.

[0060] На ФИГ. 8А, 8В и 8С показана скорость закисления внесклеточной среды (ECAR) в клетках, обработанных отрицательной контрольной пробой, контрольной пробой без митохондрий и тремя различными концентрациями агонистов MAS-рецептора Nle³-A(1-7) (ФИГ. 8А), ангиотензина(1-7) (ФИГ. 8В) и соединения 7 (ФИГ. 8С). CCCP этих экспериментах работает как отрицательная контрольная проба для митохондриальной активности.

[0061] На ФИГ. 9 показана клеточная митохондриальная масса после исследуемой обработки с различными периодами обработки, концентрациями и исследуемыми соединениями. Клетки обрабатывали в течение 8 часов, 24 часов и 72 часов с использованием трех концентраций отрицательного контроля DMSO, Nle³-A(1-7), ангиотензина(1-7) и соединения 7. Стабильное содержание клеточной митохондриальной массы является убедительным доказательством того, что митохондрии, разрушенные в результате митофагии, замещаются новым митохондриями посредством биогенеза.

[0062] На ФИГ. 10А, 10В, 10С, 10D, 10Е, 10F, 10G, 10H, 10I, 10J, 10K, 10L и 10M показаны микрофотографии сверхвысокого разрешения после обработки отрицательной контрольной пробой DMSO и концентрациями 5 нМ, 50 нМ, 500 нМ и 5 мкМ соответственно ангиотензина(1-7), Nle³-A(1-7) и соединения 7 соответственно.

[0063] На ФИГ. 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 11G и 11H показаны микрофотографии сверхвысокого разрешения клеток после обработки отрицательной контрольной пробой DMSO; A779 (ингибитор MAS-рецептора); ангиотензином(1-7); ангиотензином(1-7) + A779; Nle³-A(1-7); Nle³-A(1-7) + A779; соединением 7; и соединением 7 + A779.

[0064] На ФИГ. 12 представлена таблица, в которой кратко описана морфология клеточных митохондрий в клетках после 8-часовой, 24-часовой и 72-часовой обработки ангиотензином(1-7), Nle³-A(1-7) или соединением 7.

[0065] На ФИГ. 13 показан LC3, колокализированный с митохондриями, в определенных клеточных линиях, как указано.

[0066] На ФИГ. 14 показано, что исследуемые агонисты MAS индуцировали митофагию в клетках U2-OS. UT — необработанный, UA — уролитин А, DFP — деферипрон, FCCP + Олиго — карбонилциид-4-(трифторметокси)фенилгидразон + олигомицин; и A(1-7) — ангиотензин(1-7).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0067] Настоящий предмет изобретения может быть более понятным со ссылкой на приведенное ниже подробное описание, которое составляет часть настоящего описания. Следует понимать, что настоящее описание не ограничено конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана ограничивать заявленное описание.

[0068] Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, будут иметь значения, обычно понимаемые рядовыми специалистами в данной области. Кроме того, за исключением случаев, когда из контекста явно следует иное, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном — единственное.

[0069] При использовании выше и во всем тексте настоящего описания приведенные ниже термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

[0070] В настоящем описании формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» подразумевает ссылку на одно или более таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. д. Термин «множество» при использовании в настоящем документе означает более одного. Когда выражается диапазон значений, другой вариант осуществления включает в себя интервал от одного конкретного и/или до другого конкретного значения.

[0071] Аналогично, когда значения указаны как приблизительные с использованием предшествующего слова «примерно», следует понимать, что конкретное значение формирует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми. В контексте настоящего описания термин «примерно» означает, что количество находится в пределах $\pm 20\%$ от указанного количества или в пределах $\pm 10\%$ от указанного количества или в пределах $\pm 5\%$ от указанного количества.

[0072] В настоящем документе термины «лечить», «лечение» или «терапия» (а также их различные формы) обозначают терапевтическое лечение, включая профилактические или превентивные меры, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения, связанного с заболеванием или состоянием. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, без ограничений, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания или состояния, стабилизацию заболевания или состояния (т. е. когда заболевание или состояние не усугубляется), задержку или замедление прогрессирования заболевания или состояния, облегчение или временное облегчение

заболевания или состояния и ремиссию (частичную или полную) заболевания или состояния, поддающиеся или не поддающиеся выявлению. Требующие лечения пациенты включают тех, кто уже имеет заболевание или состояние, а также тех, кто имеет предрасположенность к развитию заболевания или состояния, или тех, у кого такое заболевание или состояние необходимо предотвратить.

[0073] Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, например человеку, которому проводится лечение композицией или составом в соответствии с настоящим описанием. Термин «субъект», используемый в настоящем документе, относится к человеку и животным, отличным от человека. Человек может быть любым человеком любого возраста. В одном варианте осуществления человек представляет собой взрослого человека. В другом варианте осуществления человек представляет собой ребенка. Человек может быть мужского, женского пола, беременной женщиной, человеком среднего возраста, подростком или пожилым человеком.

[0074] Состояния и расстройства у субъекта, для которых «показано» упомянутое в настоящем документе конкретное лекарственное средство, соединение, композиция, состав (или их комбинация), не ограничены состояниями и расстройствами, для которых это лекарственное средство или соединение или композиция, или состав были прямо одобрены регулирующим органом, но также включают другие состояния и расстройства, которые, как известно или обоснованно предполагается врачом или другим специалистом в области здравоохранения или питания, поддаются лечению этим лекарственным средством или соединением, или композицией, или составом, или их комбинацией.

[0075] Термин «аналог» хорошо понятен рядовому специалисту в данной области как соединение, имеющее по существу ту же химическую структуру, что и соединение сравнения, но имеющее отличия в замещениях атомов и/или функциональных групп и/или подструктур. Если в настоящем описании не представлено иное химико-структурное определение аналогов конкретного соединения, то применяется обычное определение, приведенное в данном абзаце.

[0076] Рядовому специалисту в данной области должно быть хорошо понятно, что заболевание может иметь несколько взаимозаменяемых названий (т. е. боковой амиотрофический склероз (БАС) — это то же состояние, что и болезнь Лу Герига, болезнь Шарко и заболевание двигательных нейронов (MND)).

[0077] Термин «митохондриальное обновление» относится к процессам, посредством которых ликвидируются дефектные митохондрии и вместе с тем образуются и растут новые митохондрии. Митохондрии делятся и пролиферируют путем деления, в то же время старые и дефектные митохондрии главным образом уничтожаются посредством митофагии (т. е. аутофагии/макроаутофагии). В целом, более высокий уровень митохондриального обновления связан с наличием популяции более молодых, более здоровых митохондрий. И наоборот, более низкий уровень митохондриального обновления связан с наличием популяции более старых, дефектных митохондрий, что приводит к снижению функционирования клеток. Нарушенная митофагия препятствует процессу митохондриального обновления и связана с многочисленными патологиями. (Bakula & Scheibye-Knudsen, FRONT. CELL. DEV. BIOL. 2020, 8: 239; Killackey et al., J. CELL BIOL., 2020, 219:11.)

[0078] Недавно было обнаружено, что определенные соединения, которые модулируют сопряженный с G-белком MAS-рецептор, приводят к повышению уровня митохондриального обновления. MAS-рецептор ранее не рассматривали как связанный с митохондриальной функцией, — MAS-рецептор, как хорошо известно, играет существенную сигнальную роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), эндокринной сигнальной системе, которая, как традиционно считается, регулирует функцию почек и артериальное давление. Обнаружение роли MAS-рецептора в митохондриальном обновлении было неожиданным и впечатляющим, поскольку теперь MAS-рецептор может обеспечить новый путь для облегчения многочисленных заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией.

[0079] Настоящее описание относится к способам и агентам медицинского вмешательства, а именно к способам и агентам стимуляции митохондриального обновления для лечения заболевания у млекопитающего.

[0080] Увеличение сигнализации MAS-рецептора, например посредством (1) активации MAS-рецептора; (2) повышения чувствительности MAS-рецептора; (3) увеличения стерической доступности MAS-рецептора; (4) увеличения присутствия на поверхности мембраны и/или количества MAS-рецептора; (5) других средств; или любой их комбинации, для увеличения скорости митохондриального обновления в клетке.

Агонисты MAS или вещества, которые запускают эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора

[0081] Агент, вызывающий увеличение сигнализации MAS-рецептора, может представлять собой низкомолекулярный препарат, пептид, белок или любую другую биомолекулу. Агент может воздействовать непосредственно на MAS-рецептор или может предшествовать другому эффектору. Например, известно, что фермент ACE катализирует продукцию ангиотензина(1–7), который в свою очередь является агонистом MAS-рецептора.

[0082] MAS-рецептор (также называемый MAS1 или MASR) представляет собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR), кодируемый *Mas1*, играющий хорошо описанную роль в сердечно-сосудистом эндокринном пути ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изображенном на ФИГ. 1В. РААС (также иногда используется аббревиатура PAC) представляет собой гормональную систему, воздействующую на сердце, почки, печень, легкие, гипоталамус, артерии и симпатическую нервную систему, которая регулирует системное артериальное давление, удержание и объем жидкости, ионно-электролитный баланс и системное сосудистое сопротивление. Канонический сигнальный путь MAS в той части, которая затрагивает РААС, показан на ФИГ. 1А. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) представляет собой фермент, который катализирует превращение белка ангиотензина II в гептапептид ангиотензин(1–7). Человеческий рекомбинантный ACE2 GSK2586881 является одним из примеров синтетического агента ACE2, который может стимулировать активность MAS-рецептора *in vivo*. Активаторы ACE2 представляют собой классы соединений, которые стимулируют или усиливают активность ACE2. Примеры активаторов ACE2 включают ксантенон (XNT) и диминазена ацетат (DIZE). Ингибитор ACE (ACEI) представляет собой любой из класса агентов, которые ингибируют ангиотензин-превращающий фермент (ACE), в результате чего уменьшается образование ангиотензина II. Примеры ACEI

включают эназеприл (Lotensin™); каптоприл (Capoten™); эналаприл (Vasotec™, Epaned™, Lexxel™); фозиноприл (Molopril™); лизиноприл (Prinivil™, Zestril™, Qbreliis™); моэксиприл (Univasc™); периндоприл (Aceon™); хинаприл (Accupril™); рамиприл (Altace™); и трандолаприл (Mavik™).

[0083] Для целей настоящего описания «модулятор MAS-рецептора» означает агент, который изменяет биохимическую активность MAS-рецептора, например, путем повышения аффинности связывания с агонистом или антагонистом, снижения его аффинности связывания с агонистом или антагонистом, повышения стерической доступности MAS-рецептора для связывающего агента, увеличения или уменьшения доступности MAS-рецептора на клеточной поверхности; снижения стерической доступности MAS-рецептора для связывающего агента, или посредством любой комбинации вышеперечисленного.

[0084] В настоящем документе термин «агонист MAS-рецептора» или «агонист MAS» означает агент, который активирует биохимическую активность MAS-рецептора. Не имеющие ограничительного характера примеры агонистов MAS-рецептора описаны в настоящем документе.

[0085] Префикс «C_{u-v}» или «C_u-C_v» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, термин «C₁₋₆ алкил» или «C₁-C₆ алкил» или «(C₁-C₆)-алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

[0086] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁₋₁₂ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е. -(CH₂)₃CH₃), втор-бутил (т. е. -CH(CH₃)CH₂CH₃), изобутил (т. е. -CH₂CH(CH₃)₂) и трет-бутил (т. е. -C(CH₃)₃); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. -(CH₂)₂CH₃) и изопропил (т. е. -CH(CH₃)₂).

[0087] Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну (например, 1–3 или 1) углеродную двойную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C₂₋₁₂ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутаденил (включая 1,2-бутаденил и 1,3-бутаденил).

[0088] Термин «алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну (например, 1–3 или 1) углеродную тройную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C₂₋₁₂ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0089] Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

[0090] Термин «ацил» относится к группе $C(O)R^y$, в которой R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0091] Термин «амидо» относится как к группе С-амидо, которая относится к группе $-C(O)NR^yR^z$, так и к группе N-амидо, которая относится к группе $-NR^yC(O)R^z$, причем R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе, или R^y и R^z взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклила; каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

[0092] Термин «амино» относится к группе $-NR^yR^z$, в которой R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

[0093] Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом, как определено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил, независимо от точки присоединения. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил, независимо от точки присоединения. Если одна или более арильных групп конденсированы с циклоалкилом, полученная кольцевая система представляет собой циклоалкил, независимо от точки присоединения.

[0094] Термин «арилокси» относится к «арилокси-».

[0095] Термин «карбокси» относится к $-CO_2H$.

[0096] Термин «галогеналкокси» относится к алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода замещены карбоксигруппой.

[0097] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, имеющие по меньшей мере один атом углерода sp^3 (т. е. по меньшей мере одно неароматическое

кольцо). В настоящем документе циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 14 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Кроме того, термин «циклоалкил» должен включать любое неароматическое кольцо, которое может быть конденсированным с арильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил» при наличии двух позиций для замещения на одном и том же атоме углерода, например спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил.

[0098] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₁₋₂₀ гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ гетероарил), или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ гетероарил) и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5–10-членные кольцевые системы, 5–7-членные кольцевые системы или 5–6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотисенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, без ограничений, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, причем гетероарил может быть связан посредством любого кольца конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или множество конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т. е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

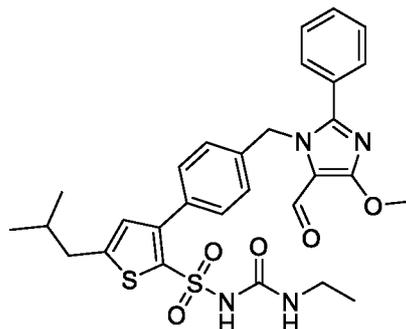
[0099] Термин «гетероцикл» или «гетероцикл» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спиро, и могут содержать один или более (например, от 1 до 3) фрагментов оксо(=O) или N-оксид(-O[•]). Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклом независимо от присоединения (т. е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероцикл» должен включать любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем кольцо может быть конденсированным с циклоалкильным, арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. В настоящем документе гетероцикл имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₂₀ гетероцикл), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₁₂ гетероцикл), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₁₀ гетероцикл), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₈ гетероцикл), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ гетероцикл), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ гетероцикл) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ гетероцикл); и имеет от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, серы и кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т. е. тиенил), тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл» при наличии двух позиций для замещения на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогетероциклильных колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как оксабицикло[2.2.2]октанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, без ограничений, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, причем гетероцикл может быть связан посредством любого кольца конденсированной системы.

[0100] Термин «галоген» относится к атомам, занимающим группу VIIA периодической системы химических элементов, таким как фтор, хлор, бром или йод.

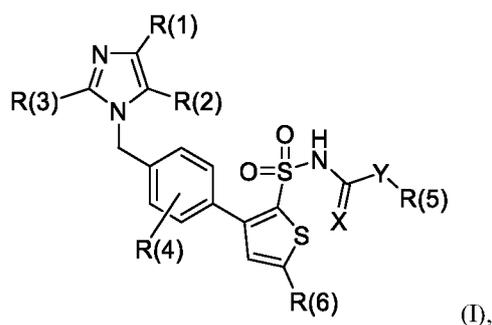
[0101] Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода замещены гидроксигруппой.

[0102] Для целей, описанных в настоящем документе, используют перечисленные ниже соединения и их фармацевтические композиции.

[0103] 5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфоамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол представляет собой химическое соединение формулы:

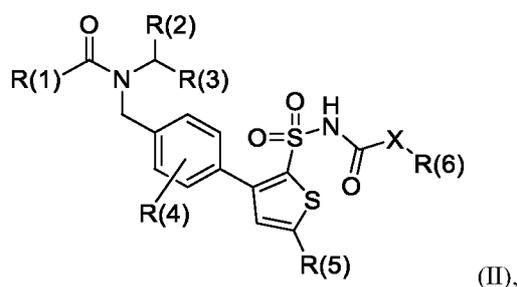


[0104] Аналог 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола может представлять собой любое соединение формулы (I):



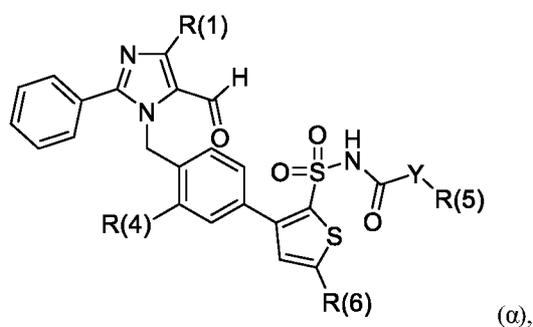
где: R(1) представляет собой (1) галоген; (2) гидроксил; (3) (C₁-C₄)-алкокси; (4) (C₁-C₈)-алкокси, где от 1 до 6 атомов углерода замещены гетероатомами O, S или NH; (5) (C₁-C₄)-алкокси, замещенный насыщенным циклическим простым эфиром; (6) O-(C₁-C₄)-алкенил; (7) O-(C₁-C₄)-алкиларил; или (8) фенокси, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из галогена, (C₁-C₃)-алкила, (C₁-C₃)-алкокси и трифторметила; R(2) представляет собой (1) CHO; R(3) представляет собой (1) (C₁-C₄)-алкил; или (2) арил; R(4) представляет собой (1) водород; (2) галоген; или (3) (C₁-C₄)-алкил; X представляет собой (1) кислород; или (2) серу; Y представляет собой (1) кислород; или (2) -NH-; R(5) представляет собой (1) водород; (2) (C₁-C₆)-алкил; или (3) (C₁-C₄)-алкиларил; где R(5) может быть только водородом, если Y имеет значение, указанное в (2); и R(6) представляет собой (1) (C₁-C₅)-алкил; в любой стереоизомерной форме или их смеси в любом соотношении или в форме его физиологически приемлемой соли.

[0105] Аналоги 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола также могут включать любое соединение формулы (II):



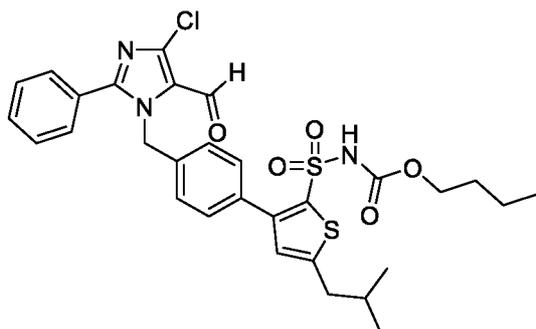
где: R(1) выбран из 1. (C₁-C₅)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из NH₂, галогена, O-(C₁-C₃)-алкила, CO-O-(C₁-C₃)-алкила и CO₂H; 2. (C₃-C₈)-циклоалкила; 3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; 4. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 5. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, где арильный радикал не замещен или замещен радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 6. (C₃-C₅)-гетероарила; и 7. (C₁-C₃)-алкил-(C₁-C₅)-гетероарила; R(2) выбран из водорода; 2. (C₁-C₆)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; 3. (C₃-C₈)-циклоалкила; 4. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; 5. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена, O-(C₁-C₃)-алкила и CO-O-(C₁-C₃)-алкила; и 6. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила; R(3) выбран из 1. водорода; 2. COOH; и 3. COO-(C₁-C₄)-алкила; R(4) выбран из 1. водорода; 2. галогена; и 3. (C₁-C₄)-алкила; R(5) выбран из 1. водорода и 2. (C₁-C₆)-алкила; R(6) выбран из 1. водорода; 2. (C₁-C₆)-алкила; 3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; и 4. (C₂-C₆)-алкенила; X выбран из 1. кислорода и 2. NH; во всех его стереоизомерных формах и их смесях во всех соотношениях, и в форме их физиологически переносимых солей. В некоторых вариантах осуществления аналоги 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола являются аналогами, в которых R(1) представляет собой (1) хлор; (2) гидроксил; (3) метокси, этокси или пропилокси; (4) метоксиэтокси или метоксипропокси; (5) аллилокси; или (6) фенокси; R(4) представляет собой (1) водород; или (2) хлор; R(5) представляет собой (1) водород; или (2) (C₁-C₄)-алкил; R(6) представляет собой (1) *n*-пропил или 2-изобутил; и другие радикалы соответствуют приведенному выше определению, в любой стереоизомерной форме или их смеси в любом соотношении или в форме их физиологически переносимых солей.

[0106] В некоторых вариантах осуществления аналоги 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола представляют собой соединения формулы (α):

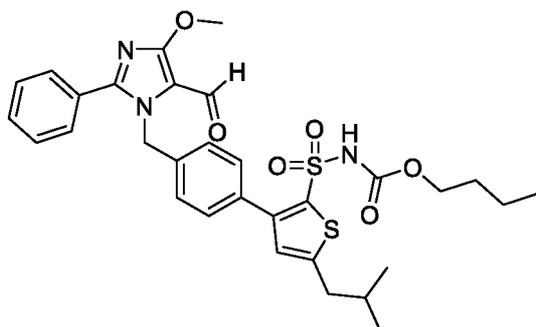


где радикалы R(1) представляют собой (1) хлор; (2) гидроксил; (3) метокси, этокси или пропилокси; (4) метоксиэтокси или метоксипропокси; (5) аллилокси; или (6) фенокси; R(4) представляет собой (1) водород; или (2) хлор; R(5) представляет собой (1) водород; или (2) (C₁-C₄)-алкил; R(6) представляет собой (1) *n*-пропил или 2-изобутил; и Y представляет собой кислород или -NH-.

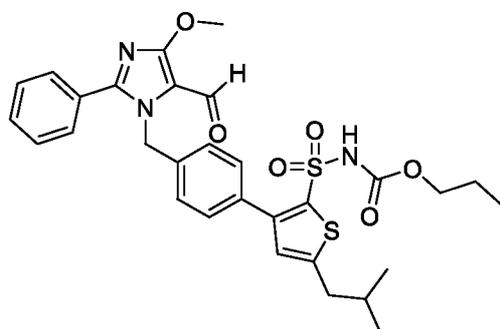
[0107] Примеры 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола могут включать, без ограничений: 4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол, структура которого представлена ниже:



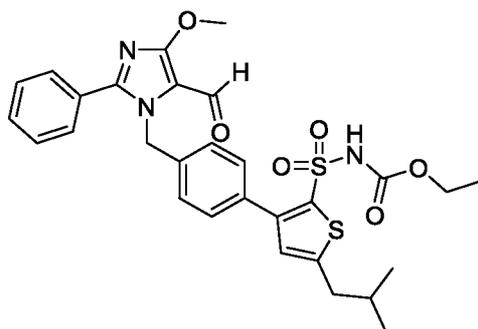
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



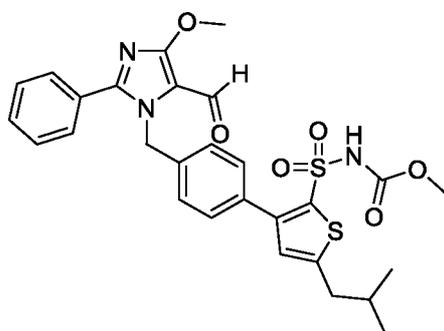
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-пропилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол, структура которого представлена ниже:



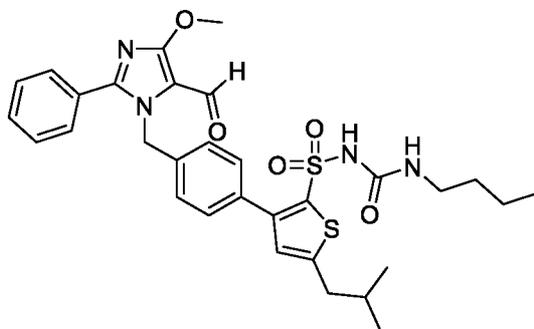
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



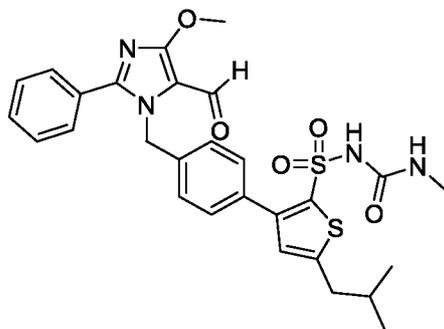
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



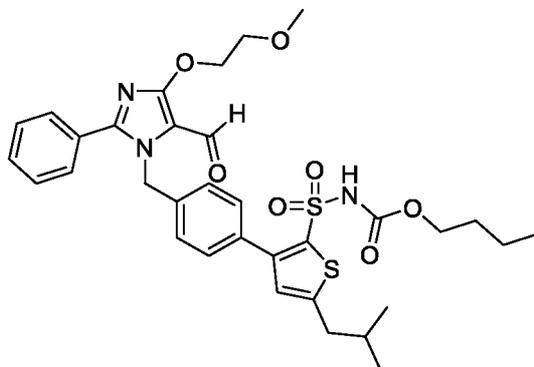
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



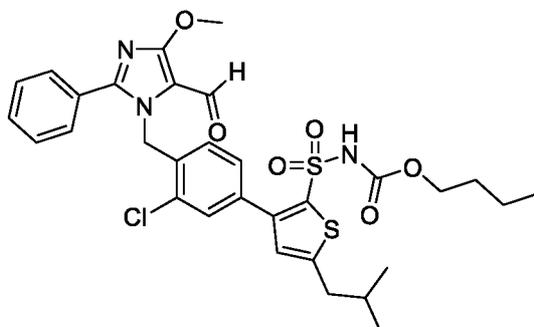
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



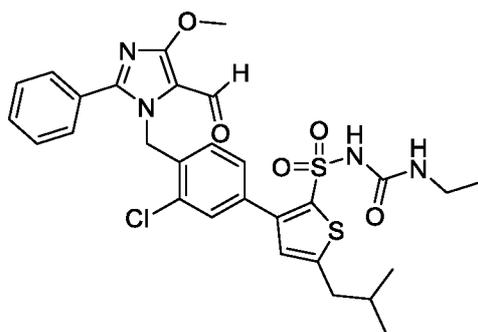
5-формил-4-метоксиэтокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



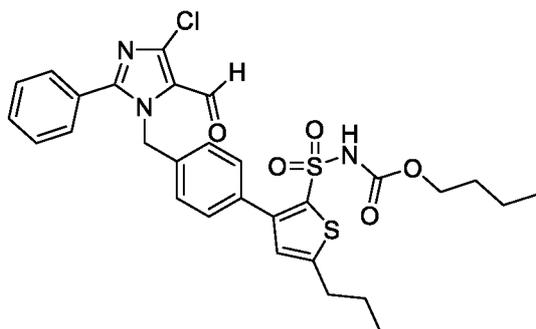
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол:



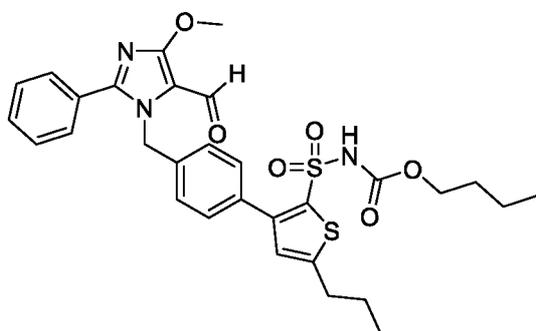
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол:



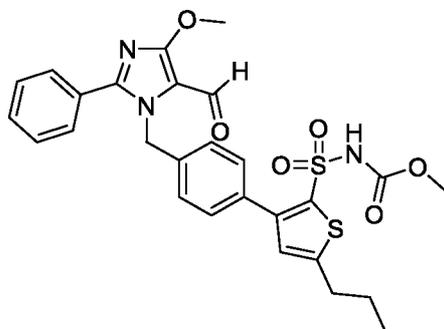
4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-*n*-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



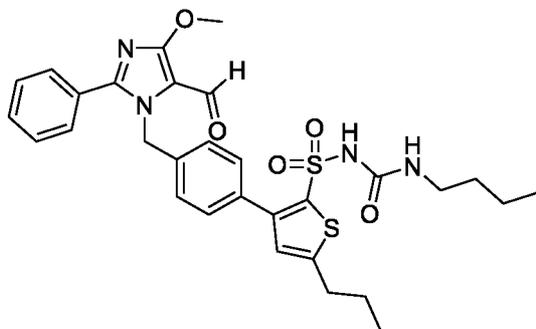
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-*n*-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



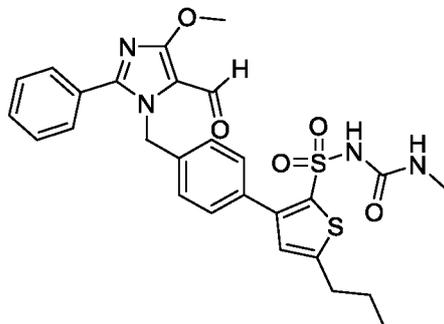
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-*n*-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



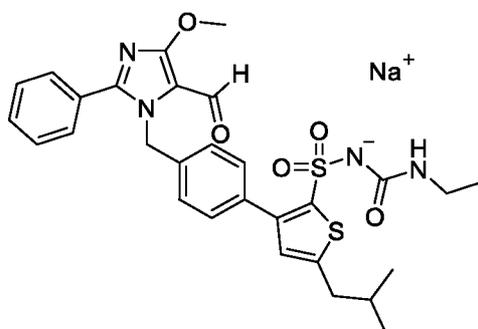
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(*n*-бутиламиникарбонилсульфонамидо)-5-*n*-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



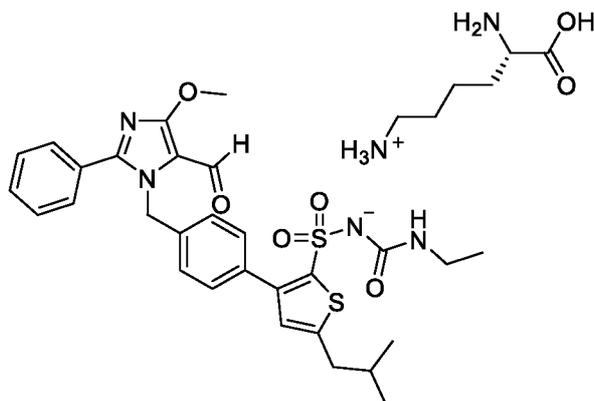
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол:



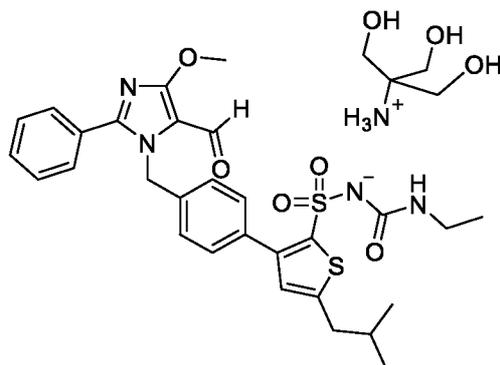
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола натриевую соль:



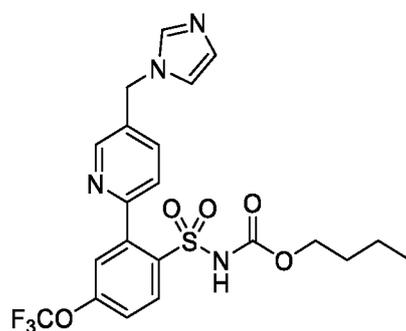
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола L-лизиновую соль:



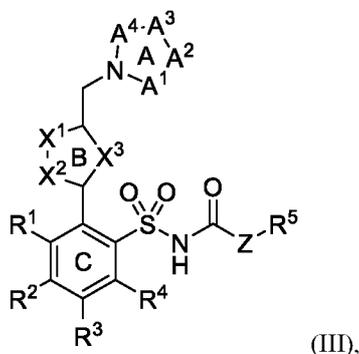
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола трис(гидроксиэтил)аминометановую соль:



[0108] Соединение 7 представляет собой гетероциклическое непептидное соединение формулы:



[0109] Гетероциклические непептидные миметики ангиотензина(1–7) могут представлять собой любое соединение формулы (III):

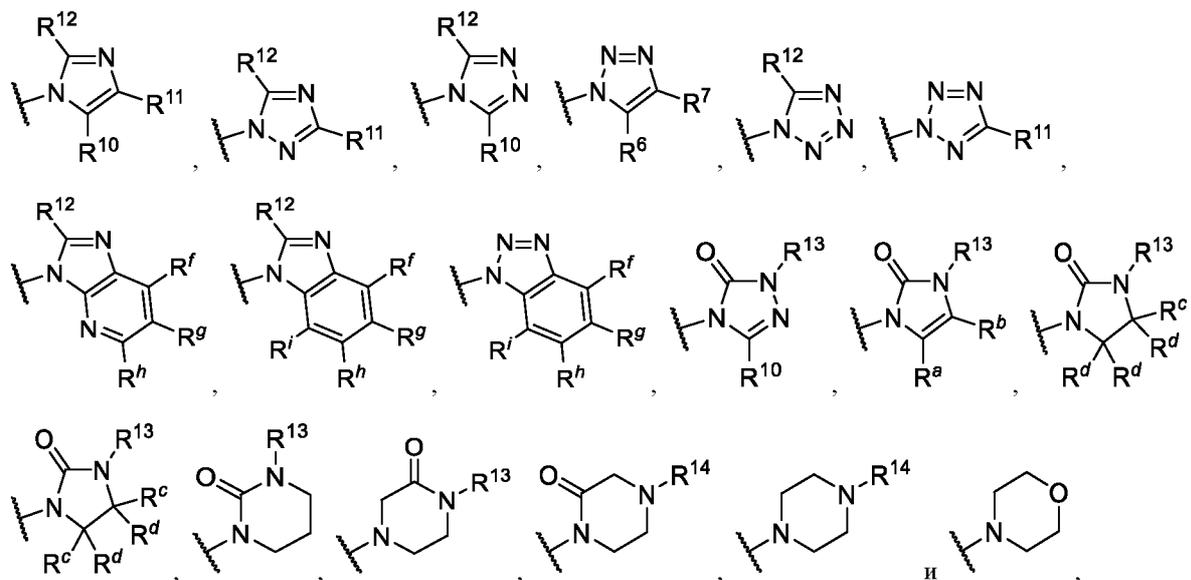


(III),

где: кольцо А представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, содержащее либо комбинацию двух несмежных атомов азота или кислорода, либо комбинацию трех или четырех атомов азота или кислорода; кольцо В представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо, которое содержит по меньшей мере один атом азота; кольцо С представляет собой необязательно замещенное арильное кольцо; A^1, A^2, A^3, A^4 независимо выбраны из группы, состоящей из $=N-$, $-C(=O)-$, $-C(R^a)-$, $=C(R^b)-$, $-C(R^c)(R^d)-N(R^e)-$, $-C(R^c)(R^d)-O-$ или $-[C(R^c)(R^d)]_n-$, где n равно 1 или 2; X^1-X^2 представляет собой $(R^6)C-N$, $N-C(R^6)$, $N-N$, $N-O$, $O-N$, $N-S$ или $S-N$; X^3 представляет собой $(R^7)C=C(R^8)$, O , S или $N(R^9)$; Z представляет собой O , NH или связь с R^5 ; R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, галогена, гидроксид,

гидроксильного, алкоксильного, алкокси-, арилокси-, формильного, ацильного, ациламида или карбоксильного, при условии, что R^a и R^b также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов; R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила или гетероарила, при условии, что R^c и R^d также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов; R^e представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил; R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилметила, гетероарилметила, фтора, брома, йода, циано, гидроксильного, амино-, алкиламино-, алкокси-, арилокси-, алкоксильного или арилоксильного; R² представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилметил, гетероарилметил, алкокси-, трифторметокси-, перфторалкокси-, арилокси-, алкоксильный или арилоксильный; R⁵ представляет собой алкил, арил, гетероарил, гидроксильный, карбоксильный, алкоксильный или арилоксильный; и R⁹ представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил; или его фармацевтически приемлемую соль.

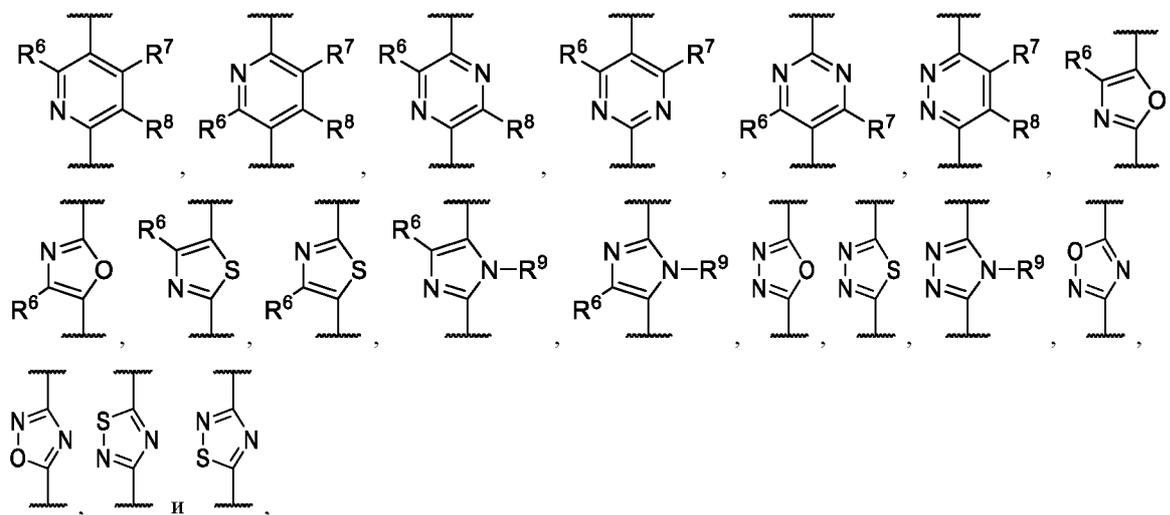
[0110] В некоторых вариантах осуществления формулы (III) R² представляет собой трифторметокси. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O или NH. В примерах осуществления кольцо A включает, без ограничений, кольцо, выбранное из группы, состоящей из:



где R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, галогена, гидроксильного, гидроксильного, алкоксильного, алкокси-, арилокси-, формильного, ацильного, ациламида или карбоксильного, при условии, что R¹⁰ и R¹¹ также могут быть соединены с образованием карбоциклического, гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца; R¹² представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, галоген, гидроксильный, гидроксильный, алкоксильный, алкокси-, арилокси- или ациламида; R¹³ представляет собой водород, алкил, арил или гетероарил; R¹⁴ представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил; и R^f, R^g, R^h и Rⁱ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила,

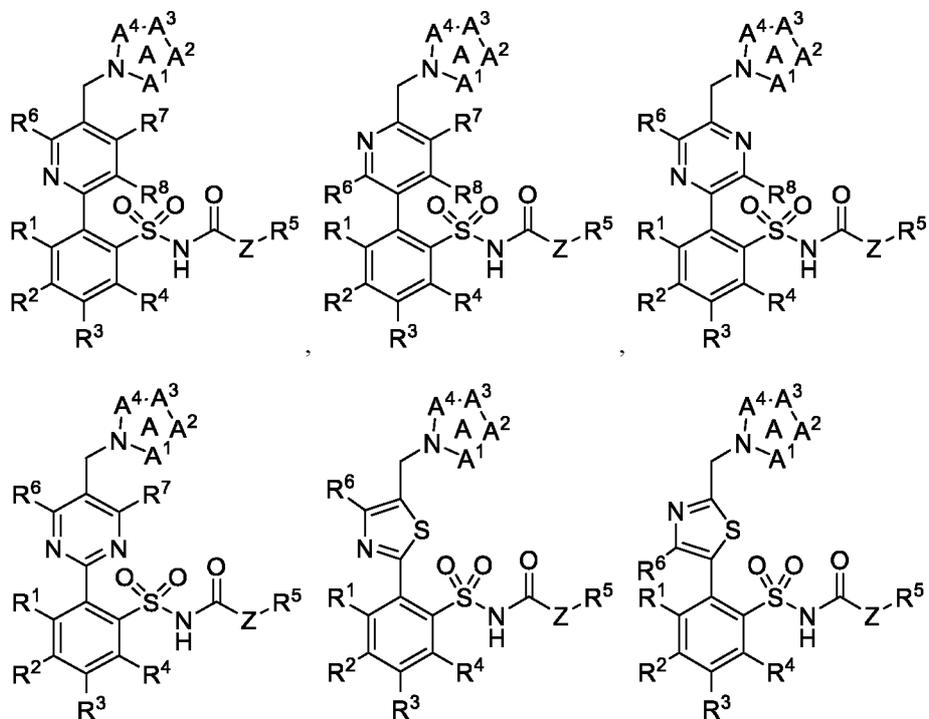
алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилметила, гетероарилметила, фтора, брома, йода, гидрокси, амино, алкиламино, алкокси, арилокси, алкоксиалкила или арилоксиалкила.

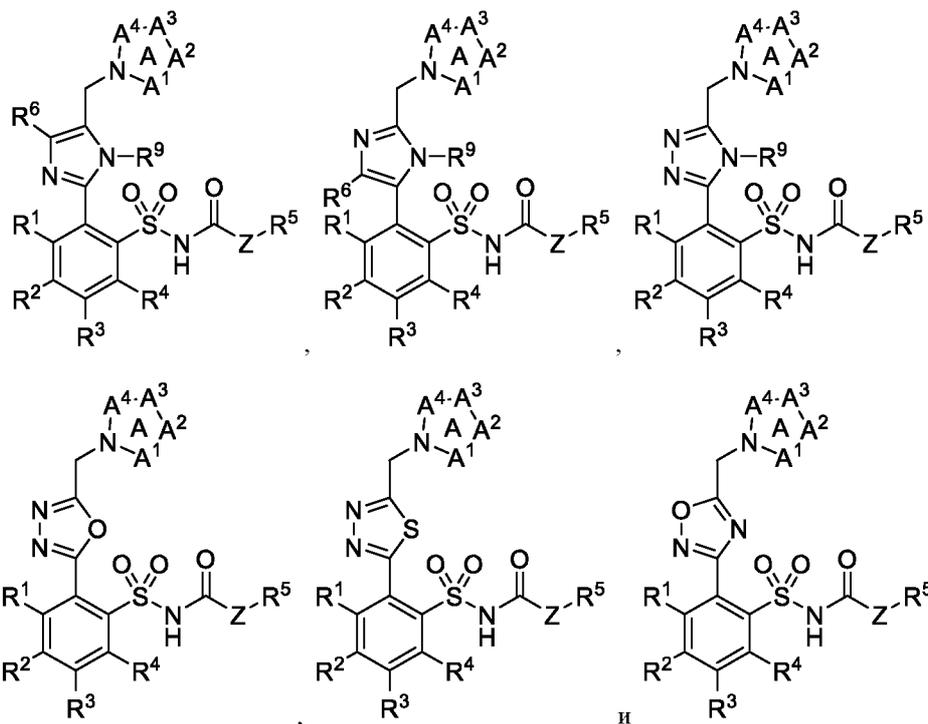
[0111] В других примерах осуществления кольцо В включает, без ограничений, пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:



где группы R^6 , R^7 , R^8 и R^9 определены в соответствии с общей формулой (III) в приведенных выше абзацах.

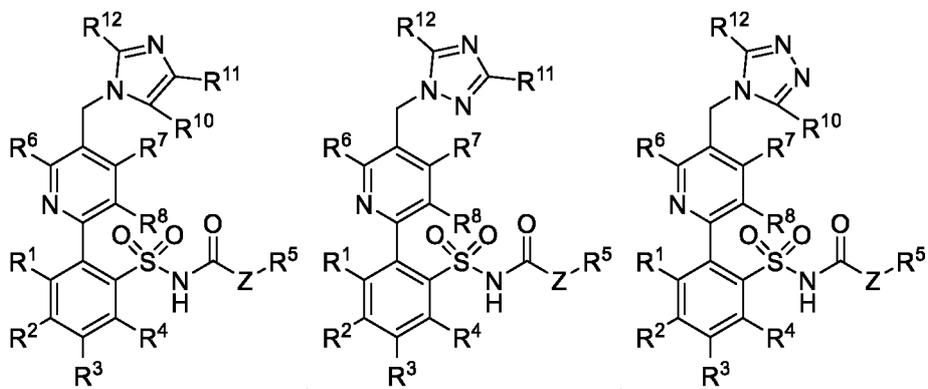
[0112] В некоторых примерах осуществления предложенные соединения имеют общую формулу, выбранную из группы, состоящей из:

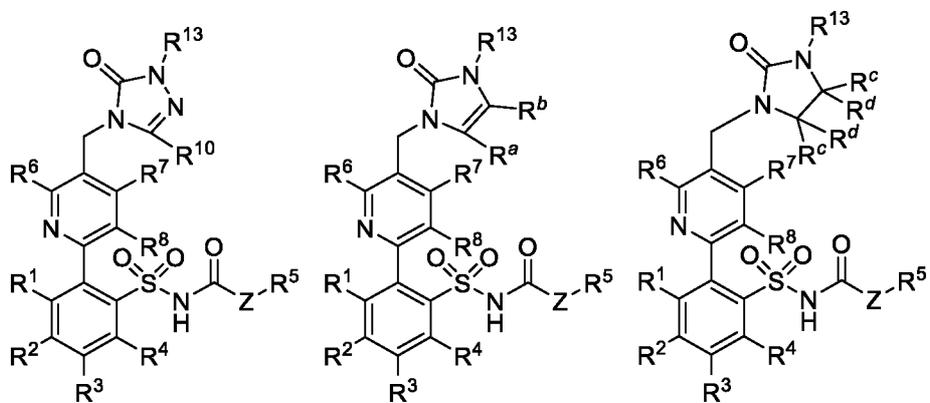
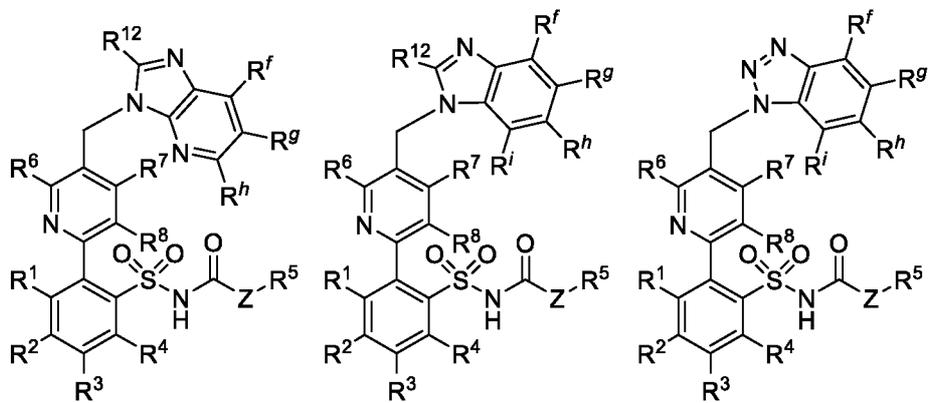
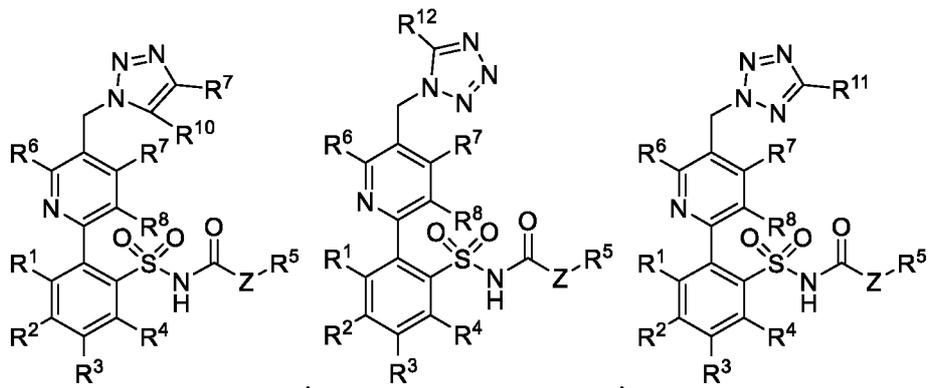


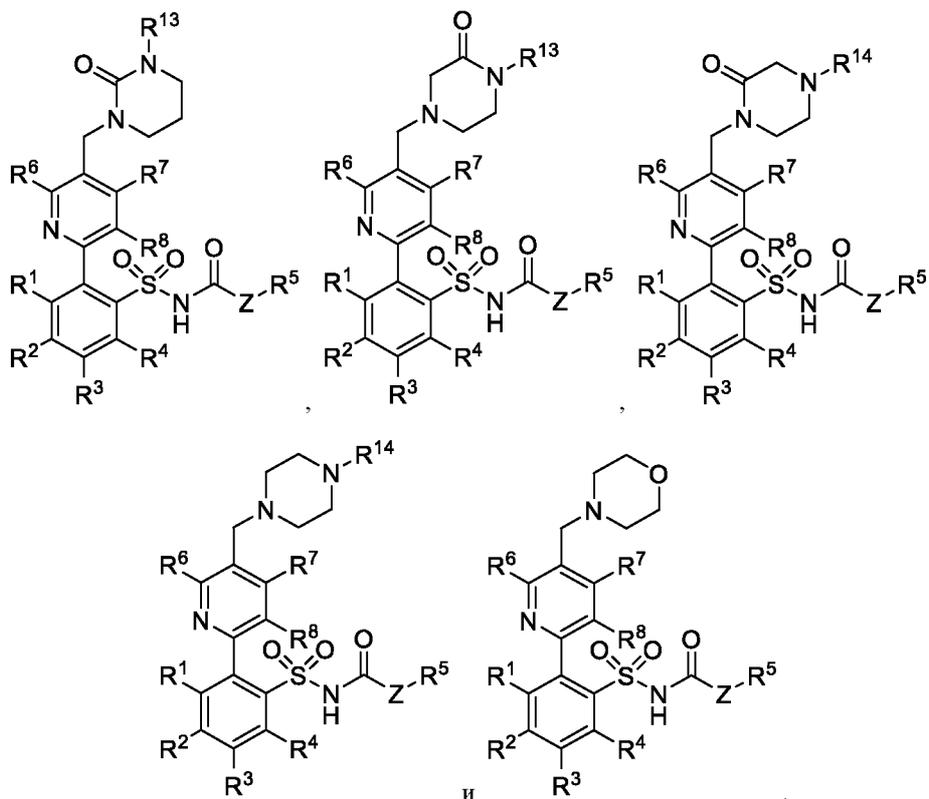


где группы $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A^1, A^2, A^3, A^4$ и Z определены в соответствии с общей формулой (III) в приведенных выше абзацах.

[0113] В других примерах осуществления предложенные соединения имеют общую формулу, выбранную из группы, состоящей из:







причем:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d$ и Z определены в соответствии с общей формулой (III) в приведенных выше абзацах;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, алкоксиалкила, алкокси, арилокси, формила, ацила, ациламида или карбокси, при условии, что R^{10} и R^{11} также могут быть соединены с образованием карбоциклического, гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца;

R^{12} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, галоген, гидроксид, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкокси, арилокси или ациламида;

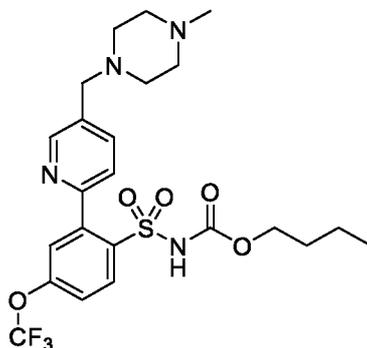
R^{13} представляет собой водород, алкил, арил или гетероарил;

R^{14} представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоацил, талкиламиноацил или диалкиламиноацил; и

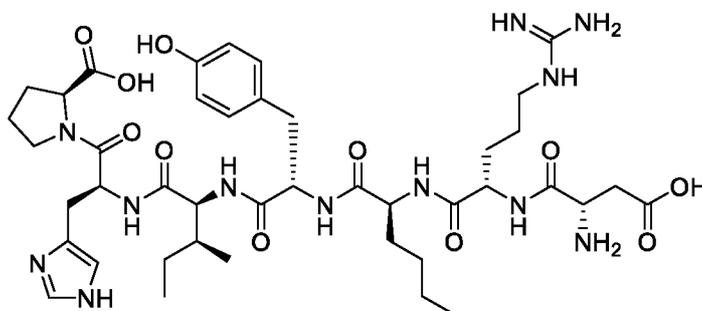
R^f, R^g, R^h и R^i независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилметила, гетероарилметила, фтора, брома, йода, гидрокси, амина, алкиламина, алкокси, арилокси, алкоксиалкила или арилоксиалкила.

[0114] Дополнительные гетероциклические непептидные миметические аналоги ангиотензина(1–7) можно найти в описании патента США № 10,301,298 В2, которое полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

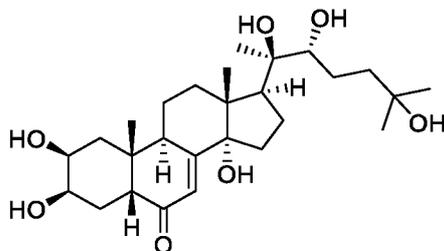
[0115] Соединение 10 представляет собой гетероциклическое непептидное соединение формулы:



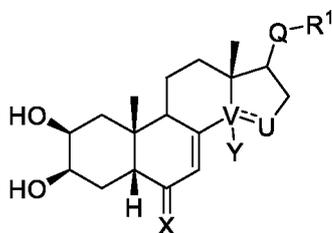
[0116] Nle³-A(1-7) (также известный как «аклерастид» и альтернативно обозначаемый «Nle3-A(1-7)») представляет собой пептид, состоящий из аминокислотной последовательности Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro, формулы:



[0117] 20-Гидроксиэкдизон (также известный как «экдистерон», «гидроксиэкдизон» или «20E») представляет собой химическое соединение формулы:



[0118] Аналоги 20-гидроксиэкдизона представляют собой соединения формулы (IV):

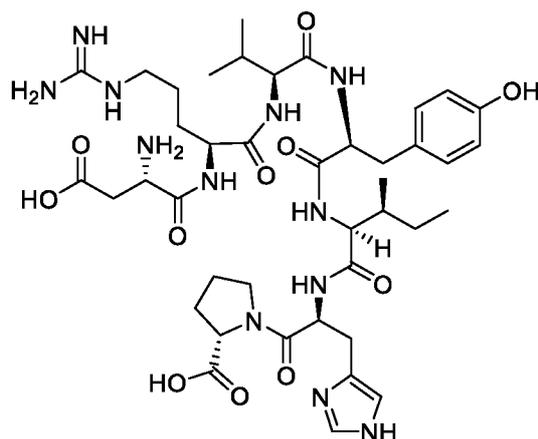


(IV),

причем: V-U представляет собой одинарную углеродную связь, а Y представляет собой гидроксильную группу или водород, или V-U представляет собой C=C этиленовую связь; X представляет собой кислород, Q представляет собой карбонильную группу; R¹ выбран из: группы (C₁-C₆)W(C₁-C₆); группы (C₁-C₆)W(C₁-

$C_6)W(C_1-C_6)$; группы $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)CO_2(C_1-C_6)$; группы $(C_1-C_6)A$, A , представляющей собой гетероцикл, необязательно замещенный группой типа OH , OMe , (C_1-C_6) , $N(C_1-C_6)$, $CO_2(C_1-C_6)$; группы CH_2Br ; W представляет собой гетероатом, выбранный из N , O и S .

[0119] Ангиотензин(1–7) представляет собой пептид из семи аминокислот (т. е. гептапептид), фрагмент белка ангиотензина, состоящий из аминокислотной последовательности Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro, формулы:



[0120] Ангиотензин(1–7) (также обозначаемый «A(1–7)») содержит аминокислотную последовательность: H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-OH. Аналоги ангиотензина(1–7) представляют собой любой пептид, имеющий последовательность, состоящую из по меньшей мере трех смежных аминокислот групп R_1-R_8 в последовательности общей формулы (i) $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$, где R_1 и R_2 вместе образуют группу формулы $X-R_A-R_B-$, где X представляет собой H или группу из одного–трех пептидов; R_A выбран из Asp, Glu, Asn, Asp, Ala, Me₂Gly, Pro, Bet, Glu(NH₂), Gly, Asp(NH₂) и Suc, а также их гликозилированных форм; R_B выбран из Arg, Lys, Ala, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg, D-Lys, His и их гликозилированных форм; R_3 выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Nle, Ile, Gly, Pro, Aib, Asp, Lys, Tyr и их гликозилированных форм; R_4 выбран из группы, состоящей из Tyr, Tyr(PO₃)₂, Thr, Ser, Hse, Ala и azaTyr, Tyr, Phe и их гликозилированных форм; R_5 выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Nle, Val, Gly и их гликозилированных форм; R_6 представляет собой His, Arg или 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы; R_7 представляет собой Pro, Ala, Gly, Ser и их гликозилированные формы; и R_8 выбран из группы, состоящей из Phe, Phe(Br), Ile, Tyr, Ser, Tr, Hур и их гликозилированных форм. В некоторых вариантах осуществления формулы (i), в формуле (i) исключены последовательности, включающие R_4 в качестве терминальной группы Tyr.

[0121] В некоторых вариантах осуществления аналоги ангиотензина(1–7) могут включать пептиды и непептидные агенты (т. е. пептидомиметики), которые обладают необходимой биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления комбинации для R_A и R_B представляют собой Asp-Arg, Asp-Lys, Glu-Arg и Glu-Lys. Некоторые варианты осуществления этого класса включают следующие: Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe; Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe; Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro; Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro; Val-Tyr-Ile-His-Pro; Ile-His-Pro-Phe; Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His; Asp-Arg-Val-Tyr-Ile; Asp-Arg-Val-Tyr; и Asp-Arg-Val. Некоторые

варианты осуществления включают: Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro-Phe и Arg-Val-Tyr-Nle-His-Pro-Phe. В некоторых вариантах осуществления представлен пептид, имеющий последовательность Asp-Arg-Pro-Tyr-Ile-His-Pro-Phe; His-Pro-Phe; и Tyr-Ile-His-Pro-Phe.

[0122] Класс аналогов ангиотензина(1–7) могут представлять аналоги, имеющие следующую общую структуру: R₁-Arg-R₂-R₃-R₄-His-Pro-R₅, где R₁ выбран из группы, состоящей из H и Asp; R₂ выбран из группы, состоящей из Val и Pro; R₃ выбран из группы, состоящей из Tyr и Tyr(PO₃)₂; R₄ выбран из группы, состоящей из Ala, Ile, Leu и Nle; и R₅ представляет собой Phe, Ile или отсутствует.

[0123] В любом варианте осуществления настоящего описания аналог ангиотензина(1–7) может также содержать последовательность общей формулы (ii) Ala₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇, где R₂ выбран из Arg, Lys, Ala, Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg и D-Lys; R₃ выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Nle, Ile, Gly, Pro, Aib, Acrc, Lys и Tyr; R₄ представляет собой Ser или образует простой циклический тиоэфир с R₇; R₅ выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Nle, Val и Gly; R₆ представляет собой His, Arg, 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы; и R₇ представляет собой Cys или образует простой циклический тиоэфир с R₄.

[0124] A779 представляет собой пептид-антагонист MAS-рецептора (т. е. ингибитор) с аминокислотной последовательностью Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-D-Ala (где D-Ala представляет собой D-энантиомер аланина). A779 можно использовать в экспериментах по ингибированию MAS-рецептора, анализе конкурентного связывания или для других целей.

[0125] Сокращения, используемые в настоящем документе для канонических протеиногенных аминокислот, соответствуют отраслевым стандартам и должны быть хорошо понятны рядовым специалистам в данной области. Аминокислоты, в сокращенном названии которых имеется префикс D-, относятся к D-энантиомеру, а в отсутствии какого-либо префикса их следует понимать как L-энантиомер, если из контекста не следует иное. В настоящем документе модифицированные, нетипичные, непотеиногенные аминокислоты и другие группы должны иметь следующие сокращения: Aad — 2-аминоадипиновая кислота; bAad — 3-аминоадипиновая кислота; Acrc — 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота; bAla — β-аланин (т. е. β-аминопропионая кислота); Abu — 2-аминомасляная кислота; 4Abu — 4-аминомасляная кислота (т. е. пиперидиновая кислота); Acr — 6-аминокапроновая кислота; Ahe — 2-аминогептановая кислота; Aib — 2-аминоизомасляная кислота; bAib — 3-аминоизомасляная кислота; Bet — 1-карбокситриметилметанаминия гидроксид, внутренняя соль (бетаин); Arp — 2-аминопимелиновая кислота; Dbu — 2,4-диаминомасляная кислота; Des — десмозин; Dpm — 2,2'-диаминопропионая кислота; Dpg — 2,3-диаминопропионая кислота; EtGly — N-этилглицин; EtAsn — N-этиласпарагин; Hse — гомосерин (т. е. изотреонин); Hyl — гидроксизин; aHyl — алло-гидроксизин; 3Hyp — 3-гидроксипролин; 4Hyp — 4-гидроксипролин; Ide — изодесмозин; alle — алло-изолейцин; MeGly — N-метилглицин (т. е. саркозин); Me2Gly — диметилглицин; MeIle — N-метилизолейцин; MeLys — 6-N-метиллизин; MeVal — N-метилвалин; Nva — норвалин; Nle — норлейцин; Orn — орнитин; Sar — саркозин; Suc — янтарная кислота. Кроме того, некоторые альтернативные сокращения для нетипичных аминокислот могут быть известны рядовым специалистам в данной области и могут быть легко поняты из

соответствующего контекста. Например, иногда норлейцин может обозначаться сокращенно как poLLeu , а гомосерин может обозначаться сокращенно homoSer .

[0126] В некоторых вариантах осуществления аналог ангиотензина(1–7) представляет собой A-1317 (в котором на N-конце $\text{Ang}(1–7)$ расположена аминокислота L-аргинин).

[0127] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0128] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора выбран из группы, состоящей из:

гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1–7) или его аналога;

ангиотензина(1–7) или его аналога:

$\text{Nle}^3\text{-A}(1–7)$ или его аналога;

аналога 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола; и

20-гидроксиэкдизона или его аналога.

[0129] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора выбран из группы, состоящей из:

соединения 7;

соединения 10;

$\text{Nle}^3\text{-A}(1–7)$;

ангиотензина(1–7);

$\text{Ang-1-6-Ser-O-гликозилированного аналога ангиотензина}(1–7)$; и

и 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола.

[0130] В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой соединение 7. В

некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой соединение 10. В

некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой $\text{Nle}^3\text{-A}(1–7)$. В некоторых

вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой ангиотензин(1–7). В некоторых

вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой 20-гидроксиэкдизон или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления агонист MAS-рецептора представляет собой 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол.

Фармацевтические композиции

[0131] В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с описанием в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов и/или разбавителей.

[0132] В некоторых вариантах осуществления фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного медицинского мнения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы либо осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

[0133] Настоящее описание также включает «фармацевтически приемлемые соли» соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем документе «фармацевтически приемлемыми солями» называют производные описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем преобразования имеющейся кислотной или щелочной функциональной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, без ограничений, неорганические или органические кислые соли основных остатков, такие как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему описанию включают в себя стандартные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему описанию можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную функциональную группу, посредством стандартных химических способов. По существу такие соли можно получить в результате реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси этих двух веществ; по существу, можно применять неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол и ацетонитрил.

[0134] Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему описанию также можно получать путем превращения производных, имеющих третичные аминогруппы в соответствующие четвертичные аммониевые соли широко известным способом с использованием кватернизирующих агентов. Примерами подходящих кватернизирующих агентов являются алкилгалогениды, такие как метилйодид, этилбромид и *n*-пропилхлорид, а также арилалкилгалогениды, такие как бензилхлорид или 2-фенилэтилбромид. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть образованы стандартными способами, например в результате реакции продукта в форме свободного основания или свободной кислоты с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты или основания в растворителе или среде, в которых соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, который удаляют в вакууме или посредством сублимационной сушки, или посредством обмена ионов имеющейся соли на другой ион, или с помощью приемлемой ионообменной смолы.

[0135] Возможные «фармацевтически приемлемые соли» хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации S. M. Berge, et al. в *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1–19, 1977; включенной в настоящий документ путем ссылки.

[0136] Как правило, фармацевтически приемлемую солевую форму соединения можно получать непосредственно во время конечного выделения и очистки соединения или по отдельности в результате реакции функциональной группы в форме свободного основания с приемлемой органической или неорганической кислотой. Примеры типичных фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая

кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или посредством других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен.

[0137] Другие фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, глюкогептонат, гептаноат, гексаносульфат, глицерофосфат, глюконат, гернисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и т. п.

[0138] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают в себя соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммониевые и четвертичные аммониевые соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают в себя натриевые, литиевые, калиевые, кальциевые, магниевые и т. п. Дополнительно фармацевтически приемлемые соли включают в себя, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0139] Данное описание дополнительно включает в себя производные соединения согласно настоящему описанию. Термин «производные» включает в себя, без ограничений, производные простого эфира, производные кислоты, производные амида, производные сложного эфира и т. п. Дополнительно это описание дополнительно включает в себя гидраты или сольваты согласно настоящему описанию. Термин «гидрат» включает в себя, без ограничений, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат и т. п.

[0140] Данное описание дополнительно включает в себя метаболиты соединения согласно настоящему описанию. Термин «метаболит» означает любое вещество, формируемое из другого вещества посредством метаболизма или метаболического процесса.

[0141] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, используемый для получения фармацевтической композиции, которая является по существу безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни в биологическом, ни в ином плане, и включает в себя эксципиент, приемлемый для ветеринарного применения, а также фармацевтического применения у человека. Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» в контексте настоящего документа включает в себя как один, так и более одного такого эксципиента.

[0142] «Фармацевтически приемлемые носители» включают в себя любой эксципиент, который не токсичен для клетки или субъекта, подвергаемых его воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. Фармацевтическая композиция может включать в себя один или дополнительные терапевтические агенты.

[0143] Фармацевтически приемлемые носители включают в себя растворители, дисперсионные среды, буферы, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, смачивающие агенты, консерванты, буферы, хелатирующие агенты, антиоксиданты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию.

[0144] Фармацевтически приемлемые носители включают в себя воду; солевой раствор; фосфатно-солевой буферный раствор; декстрозу; глицерин; спирты, такие как этанол и изопропанол; фосфатную, цитратную и другие органические кислоты; аскорбиновую кислоту; полипептиды низкой молекулярной массы (менее примерно 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; ЭДТК; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN®, полиэтиленгликоль (PEG) и PLURONICS; изотонические агенты, такие как сахара, полиспирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия; а также их комбинации. Антибактериальные и противогрибковые агенты включают парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновую кислоту и тимеросал.

[0145] Данное описание дополнительно включает в себя фармацевтические композиции и фармацевтические продукты соединения согласно настоящему описанию. Термины «фармацевтическая композиция» и «фармацевтический продукт» означают композицию, приемлемую для фармацевтического применения (фармацевтическую композицию), как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в контексте настоящего документа «фармацевтическая композиция» также ссылается на терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему описанию вместе с приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адьювантом и/или носителями.

[0146] На практике соединения согласно настоящему описанию, например представленные формулой (I), формулой (III) и другими соединениями или формулами, описанными в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемыми солями, можно объединять в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методиками составления фармацевтической композиции. Носитель может иметь большое разнообразие форм в зависимости от требуемой для введения формы препарата, например пероральной или парентеральной (включая внутривенную). Таким образом, фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно представить в виде отдельных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, таблетки или таблетки, каждая содержащая заданное количество активного ингредиента. Дополнительно композиции можно представить в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии типа «масло в воде», или в виде жидкой эмульсии воды в масле.

[0147] Дополнительно к описанным выше простым дозированным формам соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединения, представленные формулой (I) или (III), или другими формулами, как описано в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, можно также вводить посредством средств с контролируемым высвобождением и/или устройств доставки. Такие композиции можно приготовить с помощью любого из способов фармации. В целом такие способы включают в себя стадию объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или более необходимых ингредиентов. В целом композиции получают путем равномерного и тщательного

смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или обоими. Впоследствии продукту можно просто придать требуемую форму.

[0148] Твердые лекарственные формы могут содержать в себе инертные компоненты и вещества-носители, такие как карбонат кальция, фосфат кальция, фосфат натрия, лактоза, крахмал, маннит, альгинаты, желатин, гуаровая камедь, стеарат магния, стеарат алюминия, метилцеллюлоза, тальк, высокодиспергированные кремниевые кислоты, силиконовое масло, жирные кислоты с более высокой молекулярной массой (такие как стеариновая кислота), желатин, агар-агар или растительные или животные жиры и масла, или твердые высокомолекулярные полимеры (такие как полиэтиленгликоль); препараты, приемлемые для перорального введения, могут содержать дополнительные ароматизаторы и/или подсластители, если требуется.

[0149] Жидкие лекарственные формы можно стерилизовать и/или, где уместно, включить вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, агенты, улучшающие проникновение, эмульгаторы, распределяющие агенты, солюбилизаторы, соли, сахара или сахарные спирты для регулирования осмотического давления или для буферизации, и/или регуляторы вязкости. Примеры указанных добавок представляют собой тартрат и цитратные буферы, этанол и секвенирующие агенты (такие как этилендиаминетрауксусная кислота и ее нетоксичные соли). Для регулирования вязкости приемлемыми являются полимеры с высокой молекулярной массой, такие как жидкие полиэтиленоксиды, микрокристаллические целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидон, декстраны или желатин. Примеры твердых веществ-носителей представляют собой крахмал, лактозу, маннит, метилцеллюлозу, тальк, высокодиспергированные силиконовые кислоты, высокомолекулярные жирные кислоты (такие как стеариновая кислота), желатин, агар-агар, фосфат кальция, стеарат магния, животные и растительные жиры и твердые высокомолекулярные полимеры, такие как полиэтиленгликоль.

[0150] Маслянистые суспензии для парентерального введения или местного нанесения могут представлять собой растительные синтетические или полусинтетические масла, такие как жидкие сложные эфиры жирных кислот, имеющие в каждом случае от 8 до 22 атомов C в цепях жирных кислот, например пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, тридекановая кислота, маргариновая кислота, стеариновая кислота, арахидоновая кислота, миристиновая кислота, бегеновая кислота, пентадекановая кислота, линолевая кислота, элаидиновая кислота, брассидиновая кислота, эруковая кислота или олеиновая кислота, этерифицированные одноатомными-трехатомными спиртами, имеющими от 1 до 6 атомов C, такими как метанол, этанол, пропанол, бутанол, пентанол или их изомеры, гликоль или глицерин. Примеры таких сложных эфиров жирных кислот представляют собой коммерчески доступные миглиолы, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, PEG-6-каприновая кислота, сложные эфиры каприловой/каприновой кислоты насыщенных жирных спиртов, триолеаты полиоксэтиленглицерина, этилолеат, восковые сложные эфиры жирных кислот, например искусственный жир утиной надхвостной железы, сложные эфиры кокосовых кислот, изопропиловый сложный эфир кокосовых кислот, олеилолеат, децилолеат, этиллактат, дибutilфталат, диизопропиладипат, полиоловые сложные эфиры жирных кислот среди прочего. Приемлемыми также являются силиконовые масла различной вязкости или жирные спирты, такие как изотридециловый спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеариловый спирт или олеиловый спирт, или

жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Дополнительно возможно применение растительных масел, таких как касторовое масло, миндальное масло, оливковое масло, кунжутное масло, хлопковое масло, арахисовое масло или соевое масло.

[0151] Подходящие растворители, клейстеризующие агенты и солюбилизаторы представляют собой воду или смешиваемые с водой растворители. Примеры приемлемых веществ представлены спиртами, такими как этанол или изопропиловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол, полиэтиленгликоли, фталаты, адипаты, пропиленгликоль, глицерин, ди- или трипропиленгликоль, воски, метилцеллозольв, целлозольв, сложные эфиры, морфолины, диоксан, диметилсульфоксид, диметилформамид, тетрагидрофуран, циклогексанон и т. д.

[0152] Также вполне возможны смеси клейстеризующих агентов и пленкообразующих агентов. В этом случае применяют, в частности, ионные макромолекулы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакриловая кислота, полиметакриловая кислота и их соли, полугликолят амилопектина натрия, альгиновая кислота или альгинат пропиленгликоля в качестве натриевой соли, гуммиарабика, ксантановая камедь, гуаровая камедь или каррагинан. В качестве дополнительных вспомогательных средств для фармацевтической композиции можно использовать следующие: глицерин, парафин различной вязкости, триэтанолламин, коллаген, аллантоин и новантисоловую кислоту. Для состава также может потребоваться применение поверхностно-активных веществ, эмульгаторов или смачивающих агентов, например, лаурилсульфата Na, сульфатов простых эфиров жирных спиртов, ди-Na-N-лаурил-β-иминодипропионата, полиэтоксильированного касторового масла или сорбитана моноолеата, сорбитана моностеарата, полисорбатов (например, Tween®), цетилового спирта, лецитина, моностеарата глицерина, стеарата полиоксиэтилена, алкилфенолполигликолевых простых эфиров, хлорида цетилтриметиламмония или моноэтаноламиновых солей моно-/диалкилполигликолевого простого эфира ортофосфорной кислоты. Для получения требуемых составов также можно использовать стабилизаторы, такие как монтмориллониты или коллоидные кремниевые кислоты, для стабилизации эмульсий или предотвращения расщепления активных веществ, таких как антиоксиданты, например токоферолы или бутилгидроксианизол, или консерванты, такие как сложные эфиры p-гидроксibenзойной кислоты.

[0153] Препараты для парентерального введения могут присутствовать в формах отдельных дозированных единиц, таких как ампулы или флаконы. Применение состоит из растворов активного соединения, такого как водный раствор, и, в некоторых вариантах осуществления, изотонические растворы и также суспензии. Эти инъекционные формы могут быть доступны в виде готовых к применению препаратов или их можно приготовить только непосредственно перед применением посредством смешивания активного соединения, например лиофилизата, при необходимости содержащего другие твердые вещества-носители, с требуемым растворителем или суспендирующим агентом.

[0154] Интраназальные препараты могут быть представлены в виде водных или маслянистых растворов либо в виде водных или маслянистых суспензий. Они также могут быть представлены в виде лиофилизатов, которые получают перед применением с использованием подходящего растворителя или суспендирующего агента.

[0155] Ингаляционные препараты можно представить в виде порошков, растворов или суспензий. В некоторых вариантах осуществления ингаляционные препараты имеют форму порошков, например в виде смеси активного ингредиента с приемлемым вспомогательным средством для фармацевтической композиции, таким как лактоза.

[0156] Препараты получают, аликвотируют и герметизируют в обычных противомикробных и асептических условиях.

[0157] Таким образом, в настоящем описании дополнительно обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно описанию, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[0158] Термин «носитель» ссылается на любое химическое вещество, которое можно включить в композицию, содержащую активный агент (например, соединения, описанные в настоящем документе, такие как соединение формулы (I) или (III)), не нарушая стабильность и/или активность агента. В некоторых вариантах осуществления термин «носитель» ссылается на фармацевтически приемлемый носитель. Пример носителя в настоящем документе представляет собой воду.

[0159] В настоящем изобретении также представлены композиции в виде твердых частиц, покрытых полимерами (например, полуксамерами или полуксаминами). Другие варианты осуществления композиций согласно настоящему описанию включают в себя формы в виде твердых частиц защитных покрытий, ингибиторы протеазы или усилители проницаемости для различных путей введения, включающих парентеральный, легочный, назальный и пероральный. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят парентерально, в ткани вокруг злокачественной опухоли, трансмукозально, трансдермально, внутримышечно, внутривенно, интрадермально, подкожно, внутрибрюшинно, интравентрикулярно, интравагинально, интراكраниально и интратуморально.

[0160] Данное описание дополнительно включает в себя пролекарства соединения согласно настоящему описанию. Соединения согласно настоящему описанию также можно получить в виде пролекарств, например фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» в настоящем документе используется взаимозаменяемо и может ссылаться на любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство *in vivo*. Поскольку известно, что пролекарства усиливают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, получение и т. д.), соединения согласно настоящему изобретению выполнены с возможностью доставки в форме пролекарства. Термин «пролекарство» означает вещество, которое может быть преобразовано в биологически активный агент *in vivo* посредством таких реакций, как гидролиз, эстерификация, дезэстерификация, активация, образование соли и т. п.

[0161] Данное описание дополнительно включает в себя кристаллы соединения согласно настоящему описанию. Дополнительно в описании обеспечены полиморфы соединения согласно настоящему описанию. Термин «кристалл» означает вещество в кристаллическом состоянии. Термин «полиморф» ссылается на конкретное кристаллическое состояние вещества, имеющего конкретные физические свойства, такие как рентгеновская дифракция, ИК-спектры, температура плавления и т. п.

[0162] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию можно ввести в состав фармацевтической композиции различными способами, включая, например, твердые, полутвердые (например, крем, мазь и гель) и жидкие дозированные формы, такие как жидкие растворы (например, лосьон для местного нанесения или спрей), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. В некоторых вариантах осуществления композиции имеют форму растворов, пригодных для инъекции или инфузии. Композиция находится в форме, приемлемой для перорального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, подкожного, парентерального, трансмукозального, трансдермального или местного введения. Композицию можно ввести в состав в виде композиции немедленного, контролируемого, продленного или отложенного высвобождения.

[0163] Приемлемые для применения фармацевтические композиции включают в себя стерильные водные растворы (если они водорастворимые), или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсий непосредственно перед введением. Она должна быть стабильной в условиях получения и хранения, и может быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их приемлемые смеси. Надлежащую текучесть можно обеспечить, например, посредством применения веществ для создания оболочки, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также посредством применения поверхностно-активных веществ. Приемлемые составы для применения в терапевтических способах, описанных в настоящем документе, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16th ed. (1980).

[0164] В некоторых вариантах осуществления композиция включает в себя изотонические агенты, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить посредством включения в композицию агента, который замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0165] Стерильные растворы можно получать посредством включения молекулы, отдельно или в комбинации с другими активными агентами, в требуемом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных в настоящем документе, в зависимости от необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. По существу дисперсии получают посредством введения активного соединения в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций один способ приготовления представляет собой вакуумную сушку и сушку сублимацией, в результате которых из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора образуется порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный требуемый ингредиент. Препараты для инъекций обрабатывают, помещают в контейнеры, такие как ампулы, пакеты, бутылки, шприцы или виалы, и герметизируют в асептических условиях в соответствии со способами, известными в данной области.

[0166] Дополнительно препараты можно укомплектовывать и продавать в форме набора. Такие изделия могут иметь этикетки или вкладыши в упаковки, указывающие на то, что связанные композиции используются для лечения субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, как описано в настоящем документе.

Способы лечения и применения

[0167] Эффективные дозы композиций согласно настоящему описанию для лечения состояний или заболеваний, как описано в настоящем документе, варьируются в зависимости от многих различных факторов, включающих средства введения, целевое место введения, физиологическое состояние пациента, является ли пациент человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства, и является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Обычно пациент представляет собой человека, организмы, не относящиеся к человеку, включая млекопитающих, отличных от человека, и птиц, а также трансгенных организмов. Дозы лечения можно титровать с использованием стандартных способов, известных специалистам в данной области, для оптимизации безопасности и эффективности.

[0168] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию могут включать в себя «терапевтически эффективное количество». «Терапевтически эффективное количество» ссылается на количество, эффективное в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество молекулы может меняться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, вид, возраст, пол и масса тела пациента и от способности антитела вызывать требуемый ответ у пациента. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, в котором любые токсические или вредные эффекты молекулы перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

[0169] Также в контексте настоящего документа в некоторых вариантах осуществления термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» агента ссылаются на количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта в лечении, профилактике и/или лечении заболевания, расстройства или состояния, например, для задержки начала или минимизации (например, снижения частоты возникновения, периодичности и/или величины) одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, подлежащим лечению. Рядовым специалистам в данной области будет понятно возможное утверждение, что композиция содержит «терапевтически эффективное количество» агента, если она содержит количество, которое является эффективным при введении в виде однократной дозы в контексте лечебной схемы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое при введении в рамках режима дозирования имеет статистическую вероятность задержки начала или минимизации (снижения частоты возникновения и/или значимости) одного или более симптомов либо побочных эффектов заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, которое повышает терапевтическую эффективность другого агента, в комбинации с которым вводят композицию.

[0170] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество для введения человеку соответствует эталонному количеству (например, терапевтически эффективному количеству на животной модели, такой как мышинная модель), скорректированному для площади поверхности тела человека по сравнению с площадью поверхности тела животного, как известно в данной области (см., например, Reagan-Shaw et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," The FASEB Journal 22: 659–661 (2007), содержание которого полностью включено в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое терапевтически эффективно в животной модели (например, в мышинной модели). В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг до примерно 500 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 0,1 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 0,5 мг/кг до примерно 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 1 мг/кг до примерно 2,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 2,5 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 10 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 50 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 100 мг/кг до примерно 250 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эталонное терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от примерно 250 мг/кг до примерно 500 мг/кг.

[0171] В контексте настоящего документа термин «модулирование» ссылается на «стимулирование» или «ингибирование» активности молекулярной мишени или пути. Например, композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени или пути на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере примерно 20%, на по меньшей мере примерно 25%, на по меньшей мере примерно 30%, на по меньшей мере примерно 40%, на по меньшей мере примерно 50%, на по меньшей мере примерно 60%, на по меньшей мере примерно 70%, на по меньшей мере примерно 75%, на по меньшей мере примерно 80%, на по меньшей мере примерно 90%, на по меньшей мере примерно 95%, на по меньшей мере примерно 98% или на примерно 99% или более по сравнению с активностью молекулярной мишени или пути в тех же условиях, но только в отсутствии композиции. В другом примере композиция модулирует активность молекулярной мишени или пути, если она стимулирует или ингибирует активность молекулярной мишени или пути по меньшей мере 2 раза, в по меньшей мере 5 раз, в по меньшей мере 10 раз, в по меньшей мере 20 раз, в по меньшей мере 50 раз, в по меньшей мере 100 раз относительно активности молекулярной мишени или пути в тех же условиях, но

только в отсутствии композиции. Активность молекулярной мишени или пути можно измерить любыми воспроизводимыми способами. Активность молекулярной мишени или пути можно измерить *in vitro* или *in vivo*. Например, активность молекулярной мишени или пути можно измерить *in vitro* или *in vivo* посредством соответствующего анализа, известного в данной области измерения активности. Контрольные пробы (необработанные композицией) можно принять за величину относительной активности 100%. Изменение активности, вызванной композицией, можно измерить в анализах.

[0172] В контексте настоящего документа термины «лечить» и «лечение» ссылаются на терапевтическое лечение, включающее профилактические или предупредительные меры, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения, связанного с заболеванием или состоянием. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, без ограничений, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания или состояния, стабилизацию заболевания или состояния (т. е. когда заболевание или состояние не усугубляется), задержку или замедление прогрессирования заболевания или состояния, облегчение или временное облегчение заболевания или состояния и ремиссию (частичную или полную) заболевания или состояния, поддающиеся или не поддающиеся выявлению. Термин «лечение» также может обозначать продление выживаемости по сравнению с ожидаемым сроком жизни при отсутствии лечения. Требуемые лечения пациенты включают тех, кто уже имеет заболевание или состояние, а также тех, кто имеет предрасположенность к развитию заболевания или состояния, или тех, у кого такое заболевание или состояние необходимо предотвратить.

[0173] В одном примере можно вводить один болюс. В другом примере возможно введение нескольких разделенных во времени доз. Еще в одном примере дозу можно пропорционально уменьшить или увеличить в соответствии с нуждами терапевтической ситуации. Единичная дозированная форма в контексте настоящего документа ссылается на физически дискретные единицы, подходящие для использования в качестве единичных доз для лечения субъектов-млекопитающих. Каждая единица может содержать заданное количество активного соединения, рассчитанное для достижения требуемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления единичные лекарственные формы согласно настоящему описанию обусловлены и напрямую зависят от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, которого необходимо достигнуть.

[0174] Композицию согласно настоящему описанию можно вводить только один раз или ее можно вводить множество раз. Для множества доз композицию можно, например, вводить три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз каждые два дня, два раза в неделю, еженедельно, один раз в две недели или ежемесячно.

[0175] В контексте настоящего документа соединение «активирует» активность, если соединение снижает требуемую активность на по меньшей мере 10% относительно активности в тех же условиях, только в отсутствии соединения. Активность можно измерить любыми воспроизводимыми способами. Активность можно измерить *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединения, используемые в способах, описанных в настоящем документе, активируют активность MAS-рецептора на по меньшей мере примерно 20%, на по меньшей мере примерно 25%, на по меньшей мере примерно 30%, на по меньшей мере

примерно 40%, на по меньшей мере примерно 50%, на по меньшей мере примерно 60%, на по меньшей мере примерно 70%, на по меньшей мере примерно 75%, на по меньшей мере примерно 80%, на по меньшей мере примерно 90%, на примерно 95%, на примерно 98% или на примерно 99% или более.

[0176] В некоторых вариантах осуществления «стимулирующая митофагия» ссылается на увеличение митофагии на по меньшей мере 5%, на по меньшей мере 10%, на по меньшей мере примерно 20%, на по меньшей мере примерно 25%, на по меньшей мере примерно 30%, на по меньшей мере примерно 40%, на по меньшей мере примерно 50%, на по меньшей мере примерно 60%, на по меньшей мере примерно 70%, на по меньшей мере примерно 75%, на по меньшей мере примерно 80%, на по меньшей мере примерно 90%, на по меньшей мере примерно 95%, на по меньшей мере примерно 98% или на примерно 99%, или более по сравнению с уровнем митофагии перед введением активного агента (включая, без ограничений, агонист MAS) субъекту, нуждающемуся в этом.

[0177] В контексте настоящего документа «количество, стимулирующее митофагию» ссылается на количество активного агента (включая, без ограничений, агониста MAS), которое увеличивает митофагию у субъекта по сравнению с уровнем митофагии у субъекта перед введением субъекту активного агента. В некоторых вариантах осуществления митофагия увеличена на примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 50% или более чем примерно 50% по сравнению с уровнем митофагии у субъекта перед введением субъекту активного агента.

[0178] Следует отметить, что величины дозировки могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести подлежащего облегчению состояния. Следует дополнительно понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования следует корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональной оценкой особы, вводящей композиции или контролирующей их введение, и что диапазоны доз, изложенные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции.

[0179] «Введение» субъекту не ограничено какой-либо конкретной системой доставки и может включать в себя, без ограничений, местное, трансдермальное, пероральное (например, в капсулах, суспензиях или таблетках), парентеральное (включая подкожную, внутривенную, интрамедуллярную, внутрисуставную, внутримышечную или внутривентральную инъекцию) или ректальное. Введение субъекту может происходить в однократной дозе или в виде повторных введений, и в любой из множества физиологически приемлемых солевых форм и/или с приемлемым фармацевтическим носителем, и/или добавкой в составе фармацевтической композиции (описанной выше). Опять же, физиологически приемлемые солевые формы и стандартные методики получения фармацевтического состава хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.).

[0180] Термин «субъект» включает в себя млекопитающих, например людей, животных-компаньонов (например, собак, кошек, птиц и т. п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, овец, свиней, лошадей, домашних птиц и т. п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок, птиц

и т. п.). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента-человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека мужского пола или человека женского пола.

[0181] В настоящем описании дополнительно обеспечен способ профилактики, лечения или вмешательства при рецидиве заболевания или состояния, как описано в настоящем документе, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно настоящему описанию, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0182] Лечение субъекта-человека или млекопитающего соединением согласно настоящему описанию при любом из состояний или заболеваний, описанных в настоящем документе, обычно достигают путем введения соединения в фармацевтической композиции. Описание также охватывает фармацевтическую композицию, которая выполнена из соединения формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (III) и фармацевтически приемлемый носитель.

[0183] Примеры заболеваний, которые можно лечить посредством стимуляции митохондриального обновления, включают митохондриальные заболевания и немитохондриальные заболевания; сосудистые заболевания; воспалительные заболевания; почечные заболевания; глазные заболевания; неврологические заболевания; нейродегенеративные заболевания.

[0184] Примеры заболеваний, которые, как показано, имеют прямую патогенную связь с митохондриальным обновлением, включают в себя болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); лобно-височную деменцию; сердечно-сосудистое заболевание; болезнь Паркинсона; гематопозитические нарушения; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); сепсис; и почечное повреждение/поражение.

[0185] Некоторые варианты осуществления обеспечивают лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, при этом заболевание или состояние демонстрирует дефект митохондриальной функции (включающий, без ограничений, накопление поврежденных митохондрий или нарушенный биогенез), или дефект митофагии (например, блокированная митофагия или нарушенная митофагия).

[0186] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние (например, заболевание или состояние, при котором наблюдается дефект функции митохондрий или дефект митофагии) представляет собой митохондриальную энцефаломиопатию, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды (MELAS), миоклоническую эпилепсию с рваными мышечными волокнами (MERRF), синдром Лея, прогеррию, синдром Вернера, ювенильный тип болезни Паркинсона, болезнь Паркинсона с поздним началом, болезнь Паркинсона с ранним началом или синдром Ретта.

[0187] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, причем заболевание или состояние представляет собой первичное митохондриальное заболевание.

[0188] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее введение субъекту эффективного количества агониста MAS-

рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофуциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0189] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее введение субъекту эффективного количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые

по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и при этом агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0190] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее введение субъекту эффективного количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного

мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; Nle³-A(1–7); и ангиотензина(1–7).

[0191] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающие стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора.

[0192] Предполагается, что стимуляция митофагии может улучшать функцию и целостность митохондрий. Для оценки митохондриальной функции и целостности предполагается, что возможно исследование множества параметров, таких как морфологические изменения и общая масса, число копий мтДНК и гетероплазматический сдвиг, продукция активных форм кислорода (АФК), функция электронной цепи и гидролитическая способность АТФ-синтазы.

[0193] Возможно изменение митохондриальной морфологии посредством накопления повреждений, а также индукции митофагии. В частности, при возникновении устойчивой деполяризации митохондриальной мембраны для изоляции поврежденных митохондрий для разрушения необходимо расщепление митохондрий. И наоборот, сохранение мембранного потенциала не допустит этого разложения, и в здоровых клетках наблюдается удлиненная морфология. Таким образом, митохондриальная морфология является важнейшим параметром для оценки митохондриальной целостности. Морфологию оценивают посредством конфокальной микроскопии, а изображения количественно оценивают для измерения размера и формы митохондрий (т. е. соотношения сторон и окружности) в соответствии со способами, известными в данной области. Аналогичным образом, митохондриальную массу можно оценить по общему объему или площади, однако также можно использовать дополняющие способы. Для этого, для определения митохондриальной массы можно использовать общее количество интегральных белков в клеточных лизатах посредством вестерн-блоттинга и числа копий мтДНК, измеряемых с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

[0194] В клетках с мутациями и делециями мтДНК с переменными уровнями гетероплазмии сдвиг от заболевания, вызывающего изменения до ДНК дикого типа, можно использовать для оценки клиренса посредством митофагии. Для этого оценку % гетероплазмии можно выполнять способами, известными в данной области, такими как секвенирование следующего поколения (NGS), одноклеточная цифровая капельная ПЦР или анализ захвата случайных мутаций в зависимости от чувствительности, необходимой для обнаружения уровней гетероплазмии и типа изменения (точечная мутация или делеция).

Митохондриальная дисфункция также может вызывать увеличение уровней АФК, создавая оптимальную

среду для большего структурного повреждения и повреждения мтДНК. В некоторых вариантах осуществления оценку уровней АФК посредством визуализации клеток, загруженных нацеленными на митохондрии инструментами флуоресценции, такими как *mitosox* или логометрические датчики, можно выполнить в соответствии со способами, известными в данной области с использованием микроскопии.

[0195] Митохондриальное повреждение и митофагия также могут влиять на функцию электрон-транспортной цепи (ЭТЦ), и при определенных сценариях заболевания можно оценить респирометрию или специфическую сложную активность. Более конкретно, способность АТФ-синтазы продуцировать АТФ является способом оценки того, насколько здоровой является митохондриальная популяция. В определенных условиях, когда электрохимический протонный градиент начинает падать, АТФ-синтаза может менять направление на вращение против часовой стрелки, гидролизуя АТФ для активного переноса протонов из митохондриальной матрицы в межмембранное пространство, поддерживая тем самым градиент протонов во внутренней митохондриальной мембране, предотвращая деполяризацию. В результате гидролиза АТФ с помощью субъединицы С комплекса Fo/Vo (CV) для других клеточных процессов будет доступно меньше АТФ, и предотвращение деполяризации также будет блокировать митофагию.

[0196] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающие стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; причем агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0197] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены способы лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающие стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; $Nle^3-A(1-7)$; и ангиотензина(1-7).

[0198] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость,

сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0199] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение

развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и при этом агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0200] В некоторых вариантах осуществления обеспечено лечение заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающее стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и

при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; $\text{Nle}^3\text{-A}(1-7)$; и ангиотензина(1-7).

[0201] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и варьируемыми скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

[0202] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше;

расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофуциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и при этом агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0203] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенэ; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II);

множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию; и при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; $\text{Nle}^3\text{-A}(1-7)$; и ангиотензина(1-7).

[0204] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; причем у субъекта наблюдается мутация *C9orf72*, мутация *Optn* (оптинейрин) или мутация *TBK1*.

[0205] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; причем у субъекта наблюдается мутация *C9orf72*, мутация *Optn* (оптинейрин) или мутация *TBK1*; и при этом агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0206] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора; причем у субъекта наблюдается мутация *C9orf72*, мутация *Optn* (оптинейрин) или мутация *TBK1*; и при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; $\text{Nle}^3\text{-A}(1-7)$; и ангиотензина(1-7).

[0207] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора. причем у субъекта наблюдается мутация *LRRK2*, мутация *GBA*, мутация *Pink1* или мутация *Prkn2*.

[0208] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения

субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора. причем у субъекта наблюдается мутация LRRK2, мутация GBA, мутация Pink1 или мутация Prkn2; и при этом агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (III).

[0209] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора. причем у субъекта наблюдается мутация LRRK2, мутация GBA, мутация Pink1 или мутация Prkn2; и при этом агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из: соединения 7; соединения 10; Nle³-A(1-7); и ангиотензина(1-7).

[0210] В некоторых вариантах осуществления обеспечен способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, и введения субъекту эффективного количества агента, стимулирующего митохондриальный биогенез; причем заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); сердечно-сосудистое заболевание; лобно-височную деменцию; гематопэтические нарушения; болезнь Паркинсона; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); сепсис; почечное повреждение/поражение, гипертензию, злокачественное новообразование или любую их комбинацию.

[0211] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой БАС. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой гипертензию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак кости. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой остеосаркому.

[0212] Некоторые варианты осуществления дополнительно включают введение субъекту эффективного количества дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой уролитин А.

[0213] Некоторые варианты осуществления дополнительно включают введение субъекту эффективного количества агента, стимулирующего митохондриальный биогенез. Не имеющие ограничительного характера примеры агента, стимулирующего митохондриальный биогенез, представляют собой активаторы АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) (такие как 5-аминоимдазол-4-карбоксамид рибонуклеотид (AICAR)); активаторы SIRT1 (такие как ресвератрол, sRT1720, sRT1460, sRT2104 и SRT2379); β 2-адреномиметики (такие как формотерол); агонисты 5HT (такие как LY344,864 и DOI); агонисты CB1 (такие

как римоабант); агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами типа α (PPAR α) (такие как фибраты и тиазолидиндионы); агонисты PPAR γ (такие как GW501516); агонисты глюкокортикоидов (такие как дексаметазон); ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) (такие как силденафил или варденафил); миметики оксида азота (DETA-NO); активаторы гуанилатциклазы (ГЦ) (такие как BAY-41-2272, цинацигуат и риоцигуат); натрийуретические пептиды (АНП или МНП); натуральные продукты (такие как полифенолы зеленого чая, липоамид, изофлавоны, кверцетин); и генетические модуляторы (такие как рекомбинантный митохондриальный фактор транскрипции (TFAM) или донор мтДНК).

[0214] В некоторых вариантах осуществления обеспечены способы лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающие стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора,

причем заболевание или состояние представляет собой: болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); сердечно-сосудистое заболевание; лобно-височную деменцию; гематопэтические нарушения; болезнь Паркинсона; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); сепсис; почечное повреждение/поражение, гипертензию, злокачественное новообразование или любую их комбинацию; и

причем перед введением агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, субъект демонстрирует одно или более из следующего:

повышенных уровней лактата; нарушения восстановления фосфокреатина; сниженных уровней белка и активности митохондриального респираторного комплекса; угнетенных митохондриальных генов; повышенных уровней ацилкарнитиннов плазмы; повышенной частоты делеционных мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК); повышенных уровней креатина; повышенных уровней фактора роста фибробластов 21 (FGF21); повышенных уровней фактора роста/дифференциации 15 (GDF-15); повышенных уровней бесклеточной циркулирующей-мтДНК (scf-мтДНК); повышенных уровней легкой цепи нейрофиламента (NF-L); повышенных уровней деполаризованных митохондрий или митохондрий с окисленным содержимым, поврежденным содержимым или нарушенной структурой; повышенной гетерогенности митохондрий; или повышенных уровней мтДНК, высвобожденной в цитозоле или плазме.

[0215] В настоящем документе также обеспечены способы лечения заболевания или состояния, обусловленного дисфункциональным макрофагом, моноцитом, микроглиальной клеткой или нейтрофилом, у нуждающегося в этом субъекта, включающие стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора. Не имеющие ограничительного характера примеры заболевания или состояния, вызванного дисфункциональным макрофагом, моноцитом, микроглиальной клеткой или нейтрофилом, могут представлять собой заболевание или состояние, вызванное стареющими и истощенными макрофагами, моноцитами и микроглиальными клетками, имеющими ограниченную фагоцитарную активность и способность к презентации антигена.

ПРИМЕРЫ

Способы

[0216] Следующие примеры приведены так, чтобы обеспечивать рядовым специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как получать и применять предмет изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что автор считает изобретением. Предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, уровней, температуры, концентраций и т. д.), однако следует допускать некоторые погрешности и отклонения в экспериментах. Если не указано иное, части представляют собой весовые части, молекулярная масса представляет собой среднечисленную молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия, и давление находится на уровне атмосферного или близкого ему давления.

[0217] Следующие способы использовали для исследований, описанных в настоящем документе, проведенных с линией клеток INS1 или линией клеток U2OS. Данные, описанные в примерах 1–5, получены в клеточной линии INS1, если не указано иное.

Вирусная трансдукция

[0218] Клетки высевали и культивировали в предварительно помещенных покровных стеклах в 24-луночном планшете. Без необходимости покрывать покровные стекла. Клетки трансдуцировали 1 мл рабочего исходного раствора аденовируса mCherry-GFP-Fis1101–152. Рабочий исходный раствор готовили сначала посредством разбавления 1 мкл рабочего раствора вируса mCherry-GFP-Fis1101–152 (1×10^{12} в. ч./мл; Welgen™) в 500 мкл 5 мМ раствора RPMI (раствор «Мемориальный институт Розуэлл-Парк»), затем дополнительно разбавляли путем переноса 0,75 мкл/лунку раствора А в 24 мл 5 мМ RPMI. Вирусную инкубацию выполняли в течение 24 ч при 37 °С в инкубаторе с 5% CO₂. Через 24 часа проводили обработки. Различные соединения обрабатывали в течение 8 ч, 24 ч и 72 ч. После завершения обработок клетки фиксировали предварительно нагретым 4% параформальдегидом (PFA). PFA удаляли посредством 2 промывок раствором фосфатно-солевого буфера (ФСБ)-0,2% TWEEN®.

Устройство визуализации

[0219] Все визуализации выполняли на Zeiss™ LSM880. Визуализацию со сверхвысоким разрешением выполняли с помощью 63-кратного масляного иммерсионного объектива ApoChromat и датчика сверхвысокого разрешения AiryScan™ (Huff et al., 2015). Для избегания артефактов из-за вытекающего излучения все флуорофоры возбуждали на отдельных направляющих. Зеленый флуоресцентный белок (GFP) и MitoTrackerGreen™ возбуждали с помощью 488 нм, 25 мВт аргон-ионного лазера, и их излучение захватывали через полосовой фильтр 500–550 нм. mCherry возбуждали с помощью 543 нм, 1 мВт гелиевого лазера или 561 нм, 20 мВт твердотельного лазера с диодной накачкой, и их излучение захватывали через полосовой фильтр 580–650 нм.

Анализ изображений MitoQC

[0220] Все анализы изображений выполняли в программном обеспечении CellProfer™ (<https://cellprofiler.org/>) для различения митохондриальных структур относительно морфологических особенностей и митофагических событий. Индивидуальную интенсивность и площадь митохондриальной

флуоресценции измеряли в CellProfer™ и импортировали в Microsoft Excel®. В конечные анализы не включали митохондрии площадью менее 2 пикселей. Изображения подвергали цилиндрической фильтрации с последующим общим порогом по методу Оцу для сегментации митохондрий. Это выполняли как на красных, так и на зеленых каналах.

Митохондриальная респирометрия

[0221] Респирометрию клеток INS1 и U2OS выполняли с использованием платформы Seahorse Bioscience™ XF96 (Agilent Technologies, г. Санта-Клара, штат Калифорния), как описано ранее (Ferrick et al., 2008). Потребление кислорода β-клетками в каждой лунке измеряют по изменениям концентрации кислорода в зависимости от времени. И митохондриальный гликолиз измеряли как считываемое значение скорости закисления внеклеточной среды (ECAR), измеренное по изменениям pH в зависимости от времени. Клетки INS1 высевали на микропланшет XF96 по 22 000 клеток/лунку, 120 мкл/лунку 5 mM RPMI и оставляли для затравки в течение ночи перед выполнением обработок спустя 24 часа. Через 2 дня выполняли респирометрию с использованием Seahorse™ XF 96.

[0222] Перед анализом клетки INS1 или U2OS инкубировали в течение 1 часа в среде для анализа Seahorse™ 150–185 мкл/лунку (минимальная основная XF среда Игла, модифицированная Дульбекко (DMEM), pH7,4, с добавлением 2 ммоль/л глюкозы, 1 mM пирувата натрия и 2 mM L-глутамина) при 37 °C. Для подачи во впускной канал питательные вещества/соединения вводили как таковые, олигомицин (конечная концентрация 3 мкмоль/л) во впускной канал A, карбонилцианид *n*-трифторметоксифенилгидразон (FCCP), разведенный в смеси 80% пирувата натрия и 20% L-лейцине/L-глутамине 1 : 1 (конечная концентрация 1,27 мкмоль/л FCCP в 11,4 ммоль/л пирувата натрия и 2,9 ммоль/л каждого из лейцина/глутамина) во впускной канал B и ротенон и антимицин A (конечная концентрация 2,5 мкмоль/л) во впускной канал C. При завершении эксперимента Seahorse™ скорость потребления кислорода (OCR) и скорость закисления внеклеточной среды (ECAR) экспортировали из программного обеспечения Agilent Wave™ и нормализовали по количеству клеток в Microsoft Excel®. После экспериментов Seahorse™ клетки визуализировали с использованием устройства визуализации Operetta с высокой пропускной способностью (PerkinElmer) в режиме светлого поля с объективами 2x или 10x.

Содержание митохондриальной массы

[0223] Клетки культивировали на покровных стеклах внутри чашки Петри, заполненной соответствующей культуральной средой, или выращивали непосредственно в четырехкамерной тарелке со стеклянным дном, и затем клетки визуализировали на LSM880. Для каждого эксперимента для каждого состояния собирали по меньшей мере по 30 клеток, для визуализации клональных клеток выполняли по меньшей мере три отдельных эксперимента. Для измерения митофагических событий анализ изображений выполняли в программном обеспечении CellProfer™ (<https://cellprofiler.org/>). Индивидуальную интенсивность и площадь митохондриальной флуоресценции измеряли в CellProfer™ и импортировали в Microsoft Excel. В конечные анализы не включали митохондрии площадью менее 2 пикселей. Изображения подвергали цилиндрической фильтрации с последующим общим порогом по методу Оцу для сегментации митохондрий. Для оценки содержания митохондриальной массы количественно определяли интенсивность зеленой флуоресценции

объектов, определенных как митохондриальные структуры. Данные нормализовали по контрольной обработке диметилсульфоксидом (DMSO).

Морфология

[0224] Весь анализ изображений выполняли в программном обеспечении CellProfiler (<https://cellprofiler.org/>) для различения митохондриальных структур по митофагическим событиям. Индивидуальную интенсивность и площадь митохондриальной флуоресценции измеряли в CellProfiler и импортировали в Microsoft Excel. В конечные анализы не включали митохондрии площадью менее 2 пикселей. Изображения подвергали цилиндрической фильтрации с последующим общим порогом по методу Оцу для сегментации митохондрий. Это выполняли как на красных, так и на зеленых каналах. Длину рассчитывали с использованием основных осей эллипса, эквивалентных митохондриям (длинная ось над короткой осью) и по форм-фактору измеряли степень разветвления (FF; $\text{периметр}^2/4\pi \cdot \text{площадь}$).

Митофагия

[0225] Клетки INS1 клетки высевали в тарелки с четырьмя отделениями со стеклянным дном для культивирования клеток CELLVIEW™ с плотностью 2×10^4 клеток/отделение. Через 48 ч клетки в течение 24 ч трансдуцировали аденовирусным конструктором, кодирующим флуоресцентный репортер митофагии mCherry-GFP-Fis1101–152. Замену среды, содержащей указанную лечебную концентрацию или 0,1% DMSO в качестве контроля — несущей среды, выполняли за 8 ч до сеанса визуализации. Визуализацию выполняли с использованием объектива Plan Neofluar 63X и модуля Airyscan конфокального микроскопа Zeiss LSM880. На каждое состояние визуализировали по двадцать пять визуальных полей, содержащих в целом 59–85 клеток. Эксперимент независимо повторяли трижды. Анализ изображений выполняли с помощью FIJI ImageJ 1.51r и CellProfiler 2.2.0, ревизия aс0529e. Вкратце, отдельные клетки отсекали, и фон вычитали с использованием способа обработки с помощью медианного фильтра. Вычисляли соотношения каналов красной/зеленой флуоресценции, и позитивные по митофагии структуры распознавали на основе более низкого порога отношения красного по сравнению с зеленым — 2,5. События митофагии на клетку определяли посредством следующей формулы: $\text{Количество митофагических событий на клетку} = \frac{1}{4} \frac{\text{Общая площадь положительных по митофагии структур на клетку}}{\text{Средняя площадь одной митофагической структуры}}$. Данные нормализовали к контролю DMSO для учета ежедневного изменения. Статистический анализ выполняли с использованием GraphPad Prism 7.02. Значимые различия между обработками определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного анализа Тьюки. Значения $P < 0,05$ (*) считали значимыми.

Фибробласты

[0226] Контрольные и полученные из кожи пациента фибробласты фиксировали (4% параформальдегидом в фосфатно-солевом буфере — PBS), пермеабелизировали (0,1% Triton X-100 в PBS) и окрашивали антителами к LC3, антителами к TOL20 и вторичными антителами (Invitrogen) в блокирующем растворе (5% козья сыворотка). Конфокальное изображение для 3D Z-stack получали с использованием Zeiss LSM880 с помощью Airyscan, оснащенного объективом Zeiss Pla-Apochromatt40x/1,2. Количественное определение митофагосом (совместная локализация LC3 + TOMM20) выполняли с использованием программного

обеспечения Aivia версии 10 (Leica Microsystem). Оба канала использовали для создания карты достоверности с помощью методики машинного обучения с классификацией пикселей. Выполняли 3D-совместную локализацию и подсчитывали везикулы LC3. На графике показан % совместно локализованных везикул LC3 с TOL20 от общего количества LC3. Из каждого состояния получали и случайным образом анализировали приблизительно 50 клеток. Однофакторный дисперсионный анализ со множественными сравнениями Даннета использовали для статистики между контрольными клеточными линиями и линиями клеток пациентов.

Пример 1. Соединения стимулируют митофагию

[0227] На ФИГ. 6А показан уровень митофагии после трех периодов обработки различными исследуемыми соединениями, включая 50 нМ отрицательную контрольную пробу DMSO, ангиотензин(1–7), Nle³-A(1–7) и соединение 7.

[0228] На ФИГ. 6В показан уровень митофагии после 8 часов обработки с помощью отрицательной контрольной пробы DMSO и четырех различных доз агонистов MAS-рецептора ангиотензина(1–7), Nle³-A(1–7) и соединения 7.

[0229] На ФИГ. 6С показаны митофагические ответы на активацию MAS-рецептора и химический нокадаун MAS-рецептора. Клетки обрабатывали отрицательной контрольной пробой DMSO; 1 мкМ ингибитора MAS-рецептора A779; ангиотензином(1–7); ангиотензином(1–7) + A779; Nle³-A(1–7); Nle³-A(1–7) + A779; соединением 7; и соединением 7 + A779. Результаты эксперимента являются убедительным доказательством того, что активность MAS-рецептора напрямую влияет на митохондриальное обновление.

[0230] На ФИГ. 14 показано, что исследуемые агонисты MAS индуцировали митофагию в клетках U2-OS.

Пример 2. Митохондриальная функция является нормальной после обработки соединением

[0231] На ФИГ. 7А, 7В и 7С изображена скорость потребления кислорода (OCR) в клетках, обработанных отрицательной контрольной пробой, контрольной пробой без митохондрий и тремя различными концентрациями агонистов MAS-рецептора Nle³-A(1–7) (ФИГ. 7А), ангиотензина(1–7) (ФИГ. 7В) и соединения 7 (ФИГ. 7С). CCCP представляет собой карбонилцианид-*m*-хлорфенилгидразон, химический ингибитор OXPHOS, который в этих экспериментах работает как отрицательная контрольная проба для митохондриальной активности.

Пример 3. Скорость закисления внеклеточной среды не меняется исследуемыми соединениями

[0232] На ФИГ. 8А, 8В и 8С показана скорость закисления внеклеточной среды (ECAR) в клетках, обработанных отрицательной контрольной пробой, контрольной пробой без митохондрий и тремя различными концентрациями агонистов MAS-рецептора Nle³-A(1–7) (ФИГ. 8А), ангиотензина(1–7) (ФИГ. 8В) и соединения 7 (ФИГ. 8С). CCCP этих экспериментах работает как отрицательная контрольная проба для митохондриальной активности.

Пример 4. Влияние соединений на митохондриальную массу

[0233] На ФИГ. 9 показана клеточная митохондриальная масса после исследуемой обработки с различными периодами обработки, концентрациями и исследуемыми соединениями. Клетки обрабатывали в течение 8 часов, 24 часов и 72 часов с использованием трех концентраций отрицательного контроля DMSO,

Nle³-A(1–7), ангиотензина(1–7) и соединения 7. Стабильное содержание клеточной митохондриальной массы является убедительным доказательством того, что митохондрии, разрушенные в результате митофагии, замещаются новым митохондриями посредством биогенеза.

Пример 5. Морфология митохондрий после обработки соединением

[0234] На ФИГ. 10А, 10В, 10С, 10D, 10Е, 10F, 10G, 10Н, 10I, 10J, 10K, 10L и 10M показаны микрофотографии сверхвысокого разрешения клеток после обработки отрицательной контрольной пробой DMSO и 5 нМ, 50 нМ, 500 нМ и 5 мкМ концентрациями соответственно ангиотензина(1–7), Nle³-A(1–7) и соединения 7 соответственно.

[0235] На ФИГ. 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 11G и 11Н показаны микрофотографии сверхвысокого разрешения клеток после обработки отрицательной контрольной пробой DMSO; А779 (ингибитор MAS-рецептора); ангиотензином(1–7); ангиотензином(1–7) + А779; Nle³-A(1–7); Nle³-A(1–7) + А779; соединением 7; и соединением 7 + А779.

[0236] На ФИГ. 12 представлена таблица, в которой кратко описана морфология клеточных митохондрий в клетках после 8-часовой, 24-часовой и 72-часовой обработки ангиотензином(1–7), Nle³-A(1–7) или соединением 7.

[0237] Снижение связываемости и образование коротких или круглых митохондрий происходит в условиях, нарушающих митохондриальную функцию, таких как истощение мтДНК или обработка митохондриальными токсинами. Вызываются сдвиги от сильно вытянутых и разветвленных к фрагментированным морфологическим структурам. Обработка агонистами MAS не вызывает изменений митохондриальной морфологии, связанных с митохондриальным стрессом, таким как глобальная фрагментация при исследуемых дозах.

Пример 6. Исследования фибробластов

[0238] Митохондриальные генетические мутации, приводящие к дефектам в митофагии при определенных заболеваниях, определены в соответствии с приведенной ниже таблицей (см. также ФИГ. 13).

Предполагается, что при таких заболеваниях стимуляция митофагии (например, посредством введения агониста MAS) может лечить пациентов, страдающих такими заболеваниями.

Заболевание	Ген	Мутация
ЛHON, синдром Лея, NARP (дефицит CV)	MTATP6	L156R
Дефицит CV	TMEM70	Q197X
Митохондриальная миопатия (дефицит MICOS)	MIC26	I117T
Синдром Лея (дефицит CIII)	TTC19	L219X
Задержка роста, аминоацидурия, холестаза, избыток железа, лактатацидоз и ранняя смерть (GRACILE) и синдром Бьернстада (дефицит CIII)	BCS1L	R73C+F368I
Задержка роста, аминоацидурия, холестаза, избыток железа, лактатацидоз и ранняя смерть (GRACILE) и синдром Бьернстада (дефицит CIII)	BCS1L	R183C+R184C
Дефицит CI	NDUFA6	A178P/c.420 + 784C > T
Дефицит CIII	LYRM7	L66dup

Болезнь Шарко — Мари — Тута, синдром Лея (дефицит CIV)	SURF1	R264fs
Болезнь Шарко — Мари — Тута, синдром Лея (дефицит CIV)	SURF1	L185R*fs/T253S*fs

Формула изобретения

1. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенз; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше; расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и переменными скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефалопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

2. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенное производство агониста MAS-рецептора, причем заболевание или состояние представляет собой:

синдром Шегрена, прогерия, синдром Ретта, синдром Дауна; атаксию-телеангиэктазию; аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва; синдром Барта; болезнь Шарко — Мари — Тута; спастическую атаксию Шарлевуа — Сагенз; синдром Коккейна; болезнь Данона; болезнь Фабри; анемию Фанкони; атаксию Фридрейха; эндотелиальную дистрофию Фукса; болезнь Гоше;

расстройство интеллектуального развития с низкорослостью и варьируемыми скелетными аномалиями; синдром Кернса — Сейра; болезнь Краббе; лактоацидоз; болезнь Лафора; наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON); синдром Лея; умственную отсталость, сцепленную с X-хромосомой, синдром Тернера (MRXST); сахарный диабет и глухоту, наследуемые по материнской линии (MIDD); микроцефалию 18 (MCPH18); синдром микрофтальмии 7; синдромы истощения митохондриальной ДНК (MDDS); митохондриальную энцефалопатию, лактоацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); митохондриальную нейрогастроинтестинальную энцефаломиопатию (MNGIE); синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS); гетероплазмия мтДНК; метилмалоновую ацидемию (MMA); муколипидоз II (ML II); множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенерацию с атаксией, дистонией и параличом взгляда (NADGP); миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF); нейродегенерацию с накоплением железа в головном мозге 5 (NBIA5); нарушение развития центральной нервной системы со спастическим тетрапарезом и патологиями головного мозга при наличии или отсутствии приступов (NEDSBAS); нейрональный цероидный липофусциноз; болезнь Ниманна — Пика; нейропатию, атаксию и пигментный ретинит (NARP); синдром Пирсона; болезнь Помпе; рабдомиосаркому; шизофрению; спастическую параплегию типа 15; спастическую параплегию типа 49; спиноцеребеллярную атаксию 4 (SCA4); спиноцеребеллярную атаксию 25 (SCA25); синдром Вичи; синдром Вернера; синдром Вольфрама; пигментную ксеродерму (XP) группы А; синдром Цельвегера; или любую их комбинацию.

3. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора;
причем у субъекта наблюдается мутация C9orf72, мутация Optn (оптинейрин) или мутация TBK1.
4. Способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора;
причем у субъекта наблюдается мутация LRRK2, мутация GBA, мутация Pink1 или мутация Prkn2.
5. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий:
стимуляцию митофагии у субъекта посредством
введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, и
введения субъекту эффективного количества агента, стимулирующего митохондриальный биогенез;
причем заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера; боковой амиотрофический склероз (БАС); сердечно-сосудистое заболевание; лобно-височную деменцию; гематопэтические нарушения; болезнь Паркинсона; первичный билиарный цирроз/холангит (ПБЦ); сепсис;

почечное повреждение/поражение, гипертензию, злокачественное новообразование или любую их комбинацию.

6. Способ лечения заболевания или состояния, обусловленного дисфункциональным макрофагом, моноцитом, микроглиальной клеткой или нейтрофилом, у нуждающегося в этом субъекта, включающий стимуляцию митофагии у субъекта посредством введения субъекту стимулирующего митофагию количества агониста MAS-рецептора или вещества, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора.

7. Способ по любому из пп. 1–4 и 6, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества агента, стимулирующего митохондриальный биогенез.

8. Способ по п. 5, в котором заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

9. Способ по п. 5, в котором заболевание или состояние представляет собой БАС.

10. Способ по п. 5, в котором заболевание или состояние представляет собой гипертензию.

11. Способ по п. 5, в котором заболевание или состояние представляет собой злокачественное новообразование.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект представляет собой пациента-человека.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из:

гетероциклического непептидного миметика ангиотензина(1–7) или его аналога;
ангиотензина(1–7) или его аналога;
Nle³-A(1–7) или его аналога;
аналога 1-(*n*-тиенилбензил)имидазола; и
20-гидроксиэкдизона или его аналога.

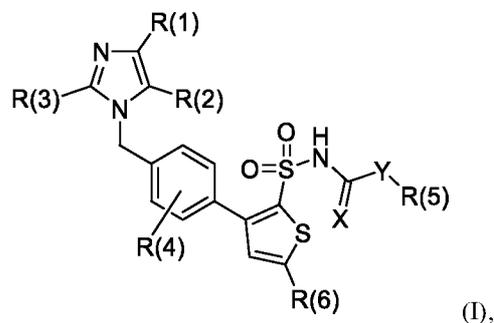
14. Способ по любому из пп. 1–12, в котором агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из:

соединения 7;
соединения 10;
Nle³-A(1–7);
ангиотензина(1–7);
Ang-1-6-Ser-O-гликозилированного аналога ангиотензина(1–7); и
и 5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола.

15. Способ по п. 14, в котором агонист MAS-рецептора выбирают из группы, состоящей из

соединения 7;
соединения 10;
Nle³-A(1–7); и
ангиотензина(1–7).

16. Способ по любому из пп. 1–12, в котором агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (I):



где:

R(1) представляет собой

- (1) галоген;
- (2) гидроксил;
- (3) (C₁–C₄)-алкокси;
- (4) (C₁–C₈)-алкокси, где от 1 до 6 атомов углерода замещены гетероатомами O, S или NH,
- (5) (C₁–C₄)-алкокси, замещенный насыщенным циклическим простым эфиром;
- (6) O–(C₁–C₄)-алкенил;
- (7) O–(C₁–C₄)-алкиларил; или
- (8) фенокси, незамещенный или замещенный заместителем, выбранным из галогена, (C₁–C₃)-алкила, (C₁–C₃)-алкокси и трифторметила;

R(2) представляет собой

- (1) CHO;

R(3) представляет собой

- (1) (C₁–C₄)-алкил; или
- (2) арил;

R(4) представляет собой

- (1) водород;
- (2) галоген; или
- (3) (C₁–C₄)-алкил;

X представляет собой

- (1) кислород; или
- (2) серу;

Y представляет собой

- (1) кислород; или
- (2) –NH–;

R(5) представляет собой

- (1) водород;
- (2) (C₁-C₆)-алкил, или
- (3) (C₁-C₄)-алкиларил;

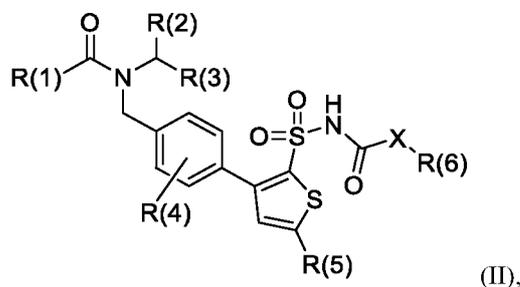
где R(5) может быть только водородом, если Y имеет значение, указанное в (2); и

R(6) представляет собой

- (1) (C₁-C₅)-алкил;

в любой стереоизомерной форме или их смеси в любом соотношении или в форме его физиологически приемлемой соли.

17. Способ по любому из пп. 1-12, в котором агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (II):



где:

R(1) выбран из

1. (C₁-C₅)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из NH₂, галогена, O-(C₁-C₃)-алкила, CO-O-(C₁-C₃)-алкила и CO₂H;
2. (C₃-C₈)-циклоалкила;
3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила;
4. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила;
5. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, где арильный радикал не замещен или замещен радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила;
6. (C₃-C₅)-гетероарила; и
7. (C₁-C₃)-алкил-(C₁-C₅)-гетероарила;

R(2) выбран из

1. водорода;
2. (C₁-C₆)-алкила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила;
3. (C₃-C₈)-циклоалкила;
4. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила;
5. (C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена, O-(C₁-C₃)-алкила и CO-O-(C₁-C₃)-алкила; и

6. (C₁-C₃)-алкил-(C₆-C₁₀)-арила, незамещенного или замещенного радикалом, выбранным из галогена и O-(C₁-C₃)-алкила;

R(3) выбран из

1. водорода;
2. COOH; и
3. COO-(C₁-C₄)-алкила;

R(4) выбран из

1. водорода;
2. галогена; и
3. (C₁-C₄)-алкила;

R(5) выбран из

1. водорода и
2. (C₁-C₆)-алкила;

R(6) выбран из

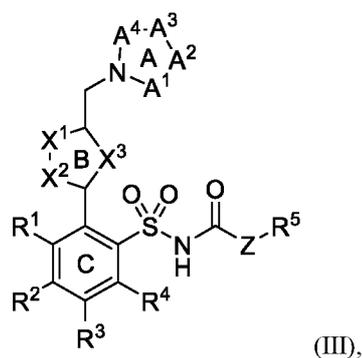
1. водорода;
2. (C₁-C₆)-алкила;
3. (C₁-C₃)-алкил-(C₃-C₈)-циклоалкила; и
4. (C₂-C₆)-алкенила;

X выбран из

1. кислорода и
2. NH;

во всех его стереоизомерных формах и их смесях во всех соотношениях и в форме их физиологически переносимых солей.

18. Способ по любому из пп. 1-12, в котором агонист MAS-рецептора включает соединение формулы (III):



где:

кольцо А представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, содержащее либо комбинацию двух несмежных атомов азота или кислорода, либо комбинацию трех или четырех атомов азота или кислорода;

кольцо В представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо, которое содержит по меньшей мере один атом азота;

кольцо С представляет собой необязательно замещенное арильное кольцо;

A^1, A^2, A^3, A^4 независимо выбраны из группы, состоящей из $=N-$, $-C(=O)-$, $-C(R^a)=$, $=C(R^b)-$, $-C(R^c)(R^d)-N(R^e)-$, $-C(R^c)(R^d)-O-$,

или $-[C(R^c)(R^d)]_n-$, где n равно 1 или 2;

X^1-X^2 представляет собой $(R^6)C-N$, $N-C(R^6)$, $N-N$, $N-O$, $O-N$, $N-S$ или $S-N$;

X^3 представляет собой $(R^7)C=C(R^8)$, O , S или $N(R^9)$;

Z представляет собой O , NH или связь с R^5 ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси, гидроксильного алкила, алкоксильного алкила, алкокси, арилокси, формила, ацила, ациламида или карбокси, при условии, что R^a и R^b также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов;

R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила или гетероарила, при условии, что R^c и R^d также могут соединяться с образованием кольца из максимум 6 атомов;

R^e представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоксильный ацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил;

R^1, R^3, R^4, R^6, R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, арилметила, гетероарилметила, фтора, брома, йода, циано, гидрокси, амино, алкиламино, алкокси, арилокси, алкоксильного алкила или арилоксильного алкила;

R^2 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилметил, гетероарилметил, алкокси, трифторметокси, перфторалкокси, арилокси, алкоксильный алкил или арилоксильный алкил;

R^5 представляет собой алкил, арил, гетероарил, гидроксильный алкил, карбоксильный алкил, алкоксильный алкил или арилоксильный алкил; и

R^9 представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, ацил, алкоксиацил, аминоксильный ацил, диалкиламиноацил или диалкиламиноацил.

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по любому из пп. 1–12, в котором агонист MAS-рецептора содержит последовательность, состоящую из по меньшей мере трех смежных аминокислот групп R_1-R_8 в последовательности общей формулы (i) $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$,

в которой R_1 и R_2 вместе формируют группу формулы

$X-R_A-R_B-$,

где X представляет собой H или одно-трех пептидную группу,

R_A выбран из Asp, Glu, Asn, Asp, Ala, Me₂Gly, Pro, Bet, Glu(NH₂), Gly, Asp(NH₂), Suc и их гликозилированных форм;

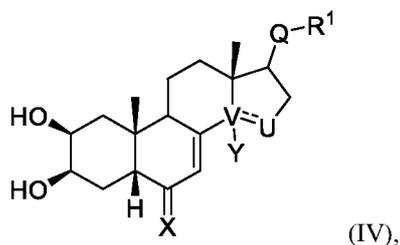
R_B выбран из Arg, Lys, Ala, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg, D-Lys, His и их гликозилированных форм;

R₃ выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Nle, Ile, Gly, Pro, Aib, Acpc, Lys, Tyr и их гликозилированных форм;
 R₄ выбран из группы, состоящей из Tyr, Tyr(PO₃)₂, Thr, Ser, Hse, Ala, azaTyr, Tyr, Phe и их гликозилированных форм,
 R₅ выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Nle, Val, Gly и их гликозилированных форм;
 R₆ представляет собой His, Arg, 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы;
 R₇ представляет собой Pro, Ala, Gly, Ser и их гликозилированные формы; и
 R₈ выбран из группы, состоящей из Phe, Phe(Br), Ile, Tyr, Ser, Thr, Nur и их гликозилированных форм.

20. Способ по любому из пп. 1–12, в котором агонист MAS-рецептора представляет собой последовательность общей формулы (ii) Ala₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇, причем

R₂ выбран из Arg, Lys, Ala, Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg и D-Lys;
 R₃ выбран из группы, состоящей из Val, Ala, Leu, Nle, Ile, Gly, Pro, Aib, Acpc, Lys и Tyr;
 R₄ представляет собой Ser или образует простой циклический тиоэфир с R₇;
 R₅ выбран из группы, состоящей из Ile, Ala, Leu, Nle, Val и Gly;
 R₆ представляет собой His, Arg, 6-NH₂-Phe, Lys и их гликозилированные формы; и
 R₇ представляет собой Cys или формирует циклический тиоэфир с R₄.

21. Способ по любому из пп. 1–12, в котором агонист MAS-рецептора представляет собой соединение формулы (IV):



причем

V-U представляет собой одинарную углеродную связь, а Y представляет собой гидроксильную группу или водород, или V-U представляет собой C=C этиленовую связь; X представляет собой кислород, Q представляет собой карбонильную группу;

R¹ выбран из: группы (C₁-C₆)W(C₁-C₆); группы (C₁-C₆)W(C₁-C₆)W(C₁-C₆); группы (C₁-C₆)W(C₁-C₆)CO₂(C₁-C₆); группы (C₁-C₆)A, A, представляющей собой гетероцикл, необязательно замещенный группой типа OH, OMe, (C₁-C₆), N(C₁-C₆), CO₂(C₁-C₆); группы CH₂Br;

W представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S.

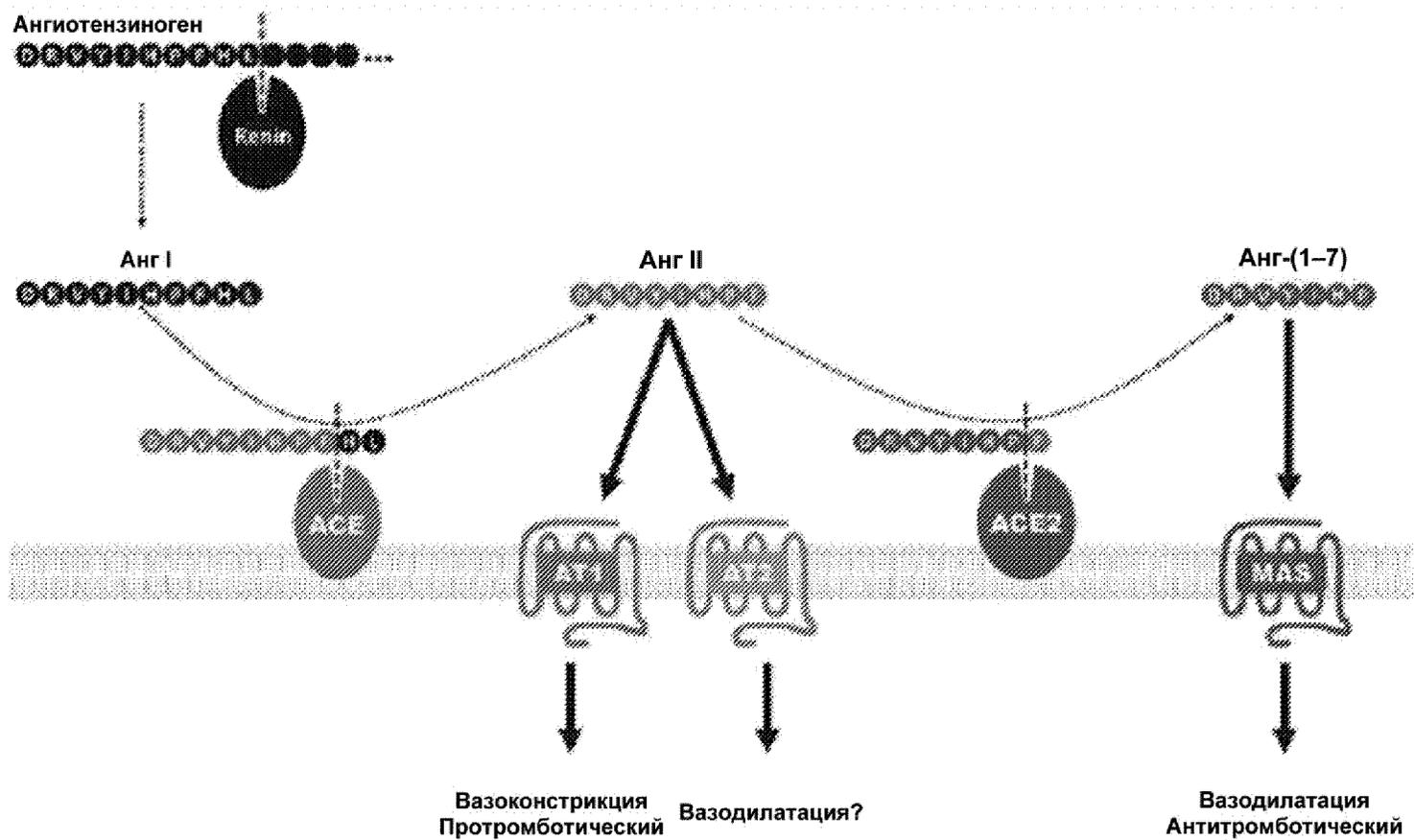
22. Способ по любому из пп. 1–6, в котором вещество, запускающее эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, представляет собой вещество, запускающее эндогенную продукцию ангиотензина(1–7).

23. Способ по п. 22, в котором вещество, запускающее эндогенную продукцию ангиотензина(1–7), представляет собой любое из

ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2);

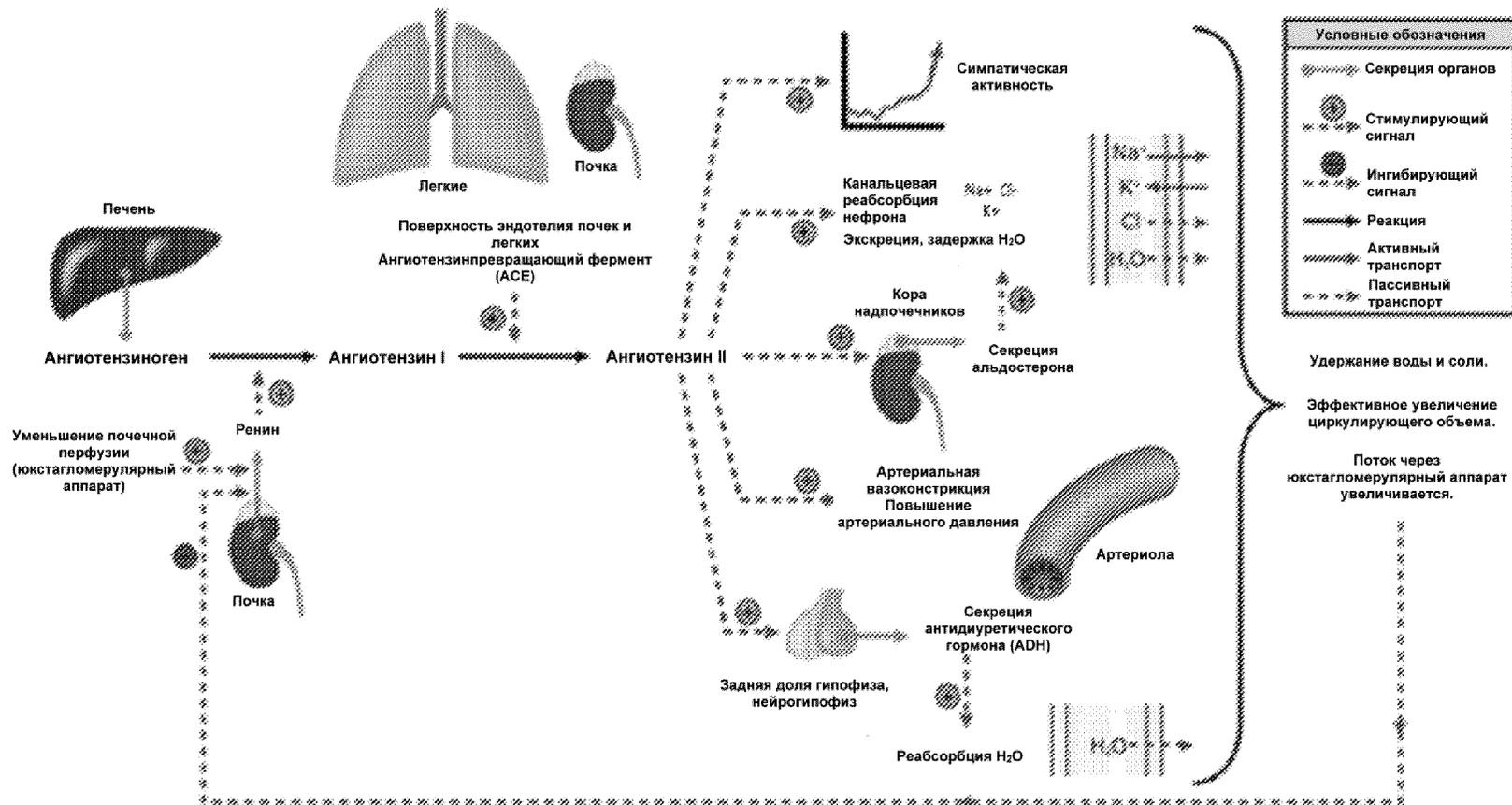
активатора ACE2;
ингибитора ACE; или
любой их комбинации.

24. Способ по п. 23, в котором фермент ACE2 представляет собой рекомбинантный человеческий фермент ACE2.
25. Способ по п. 23, в котором активатор ACE2 представляет собой ксантенон или диминазена ацетурат.
26. Способ по п. 23, в котором ингибитор ACE представляет собой эназеприл; капторил; эналаприл; фозиноприл; лизиноприл; мозексиприл; периндоприл; хинаприл; рамиприл; трандолаприл; или любую их комбинацию.
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный агонист MAS-рецептора или вещество, которое запускает эндогенную продукцию агониста MAS-рецептора, вводят в виде фармацевтической композиции.
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, причем субъекту ставят диагноз с использованием по меньшей мере митофагического анализа.
29. Способ по п. 28, в котором митофагический анализ используют для оценки митохондриальной функции, и он представляет собой анализ, в котором измеряют: потребление кислорода; количество мутаций или делеций либо мутаций и делеций митохондриальной ДНК (мтДНК); количество копий мтДНК; или активность митохондриального фермента.



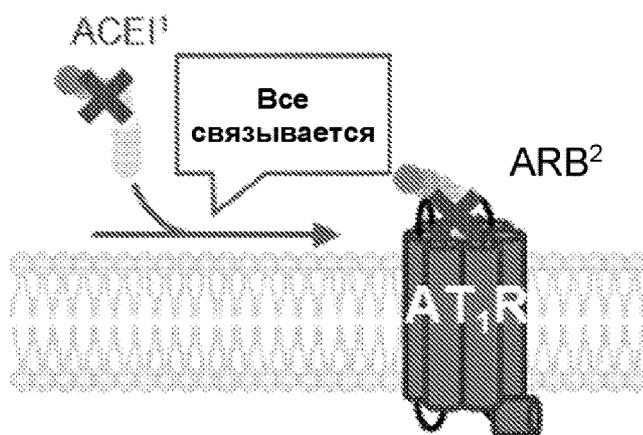
ФИГ. 1А

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)



ФИГ. 1В

Классический/Патологический



Физиологический результат

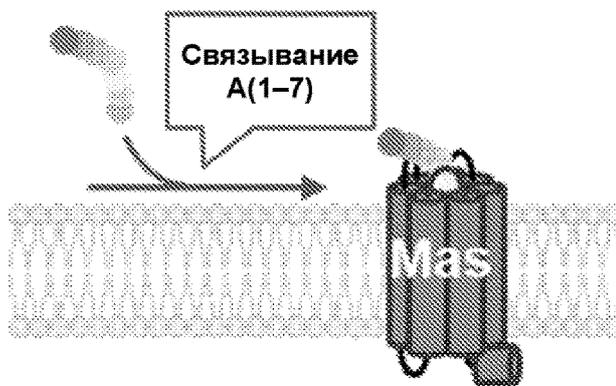
- Вазоконстрикция
- Провоспалительный эффект
- Профибротический эффект
- Способствование эпителиальному заживлению
- Способствование регенерации тканей
- Активирует стволовые клетки

¹Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

²Блокаторы рецептора ангиотензина II

ФИГ. 2А

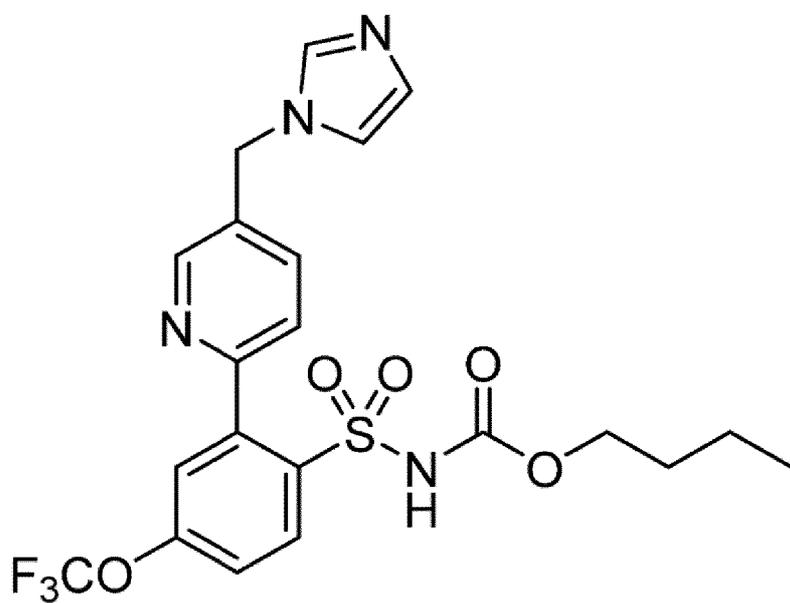
Регенеративный/Защитный



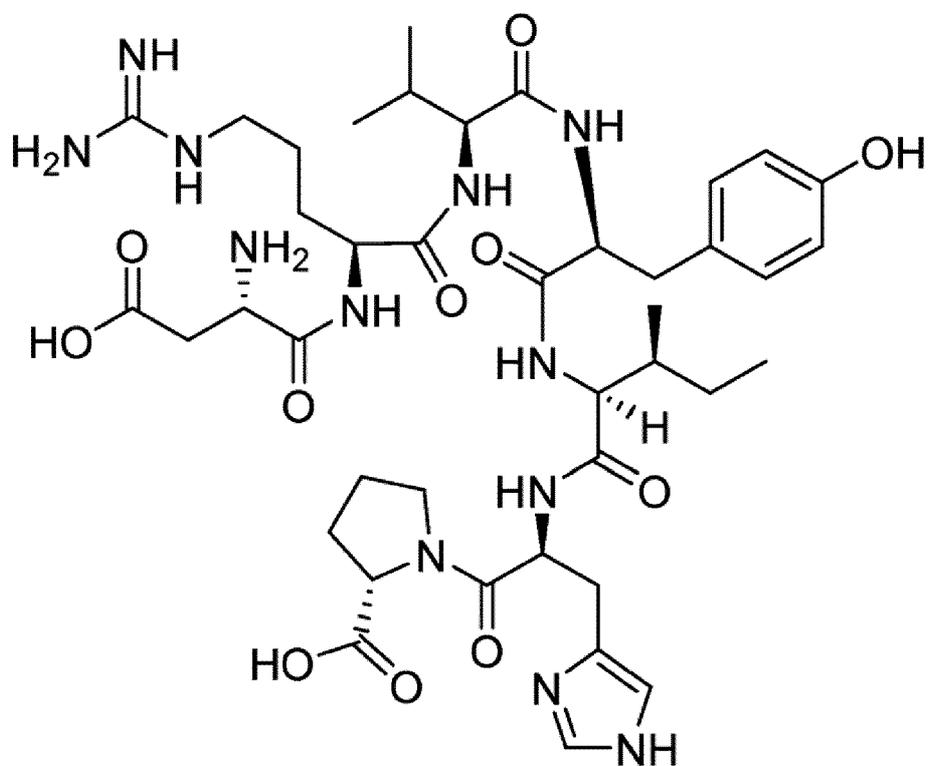
Физиологический результат

- Вазодилатация
- Противовоспалительный эффект
- Антифибротический эффект
- Способствование эпителиальному заживлению
- Способствование регенерации тканей
- Активирует стволовые клетки

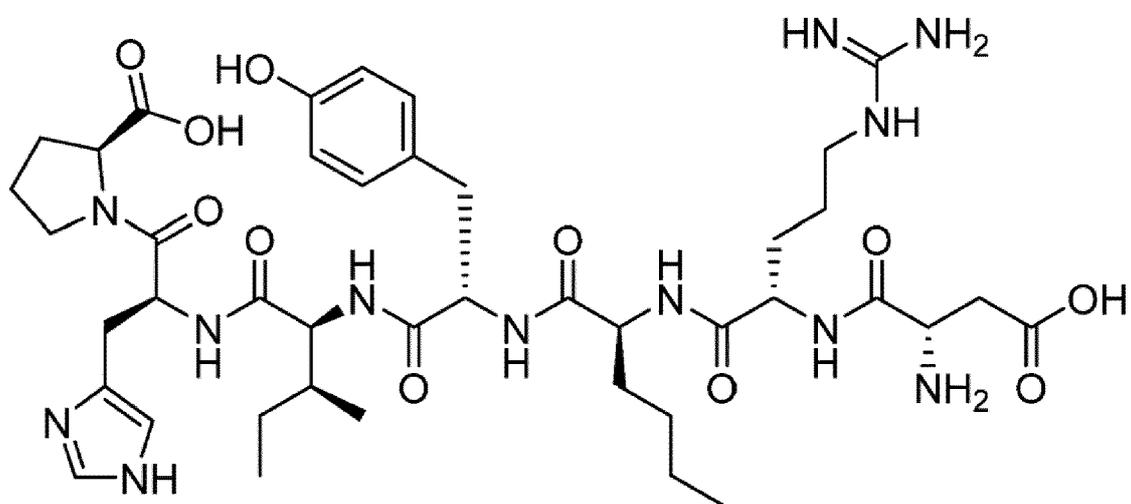
ФИГ. 2В



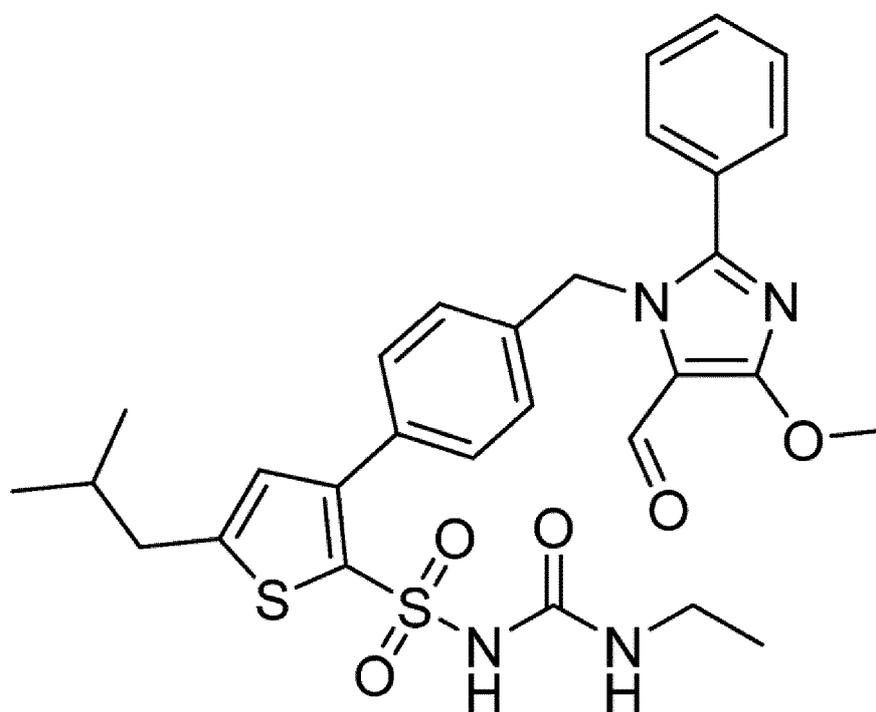
ФИГ. 3А



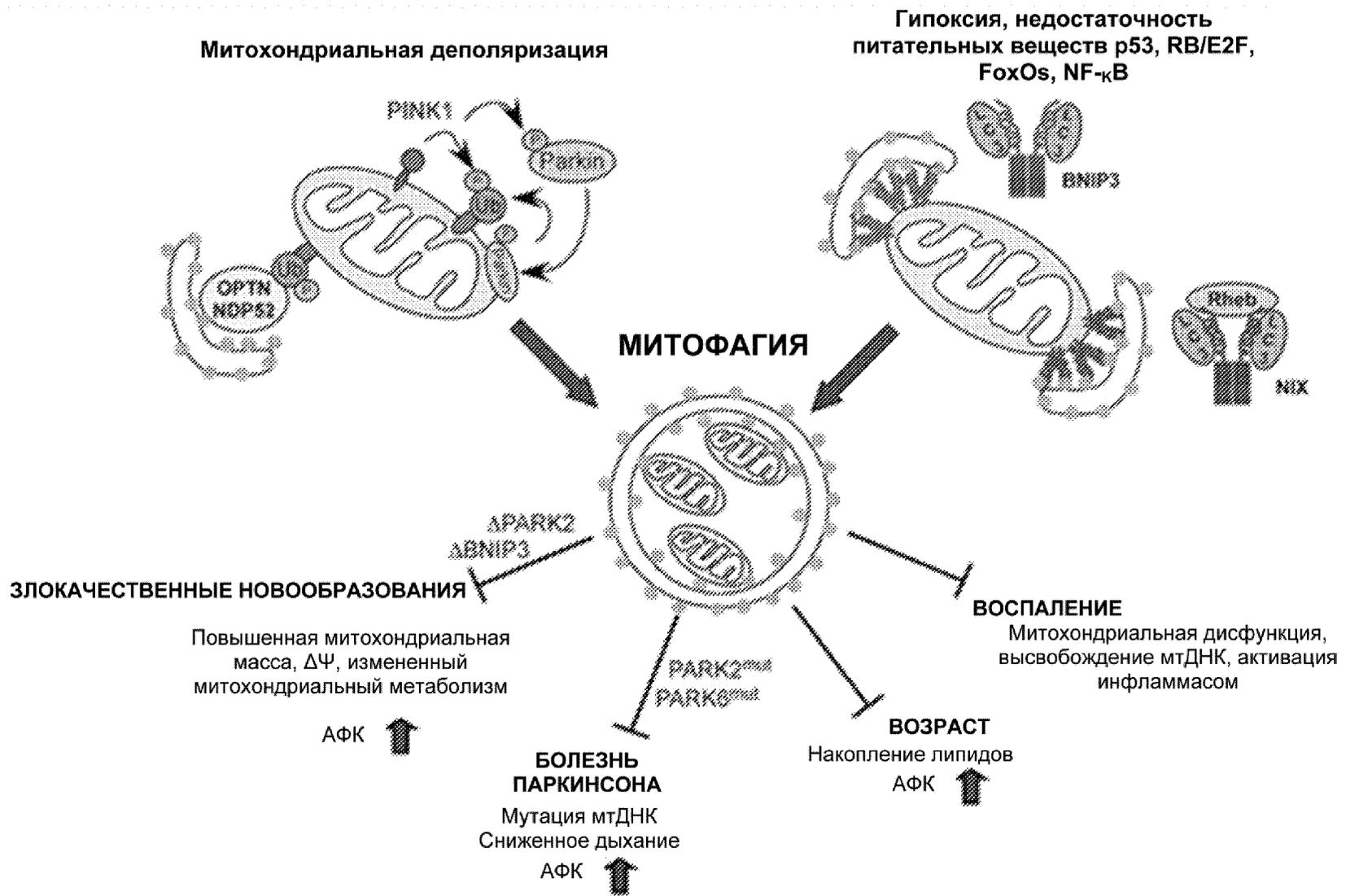
ФИГ. 3В



ФИГ. 3С



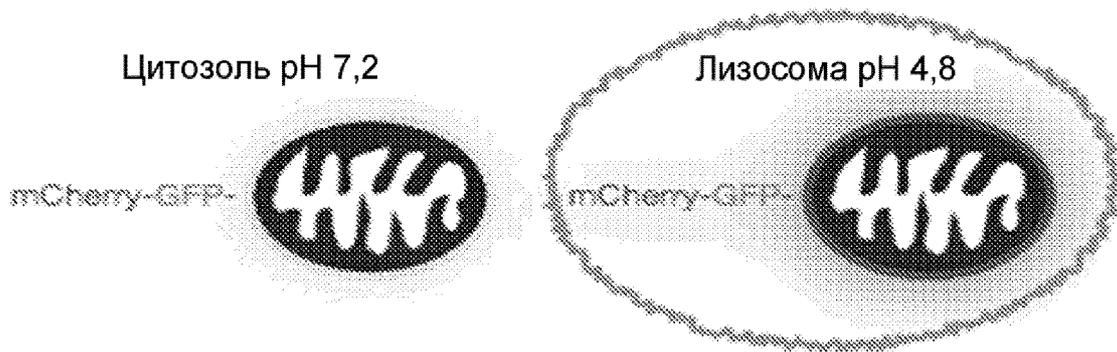
ФИГ. 3D



ФИГ. 4

Зонд mChr-GFP-Fis1

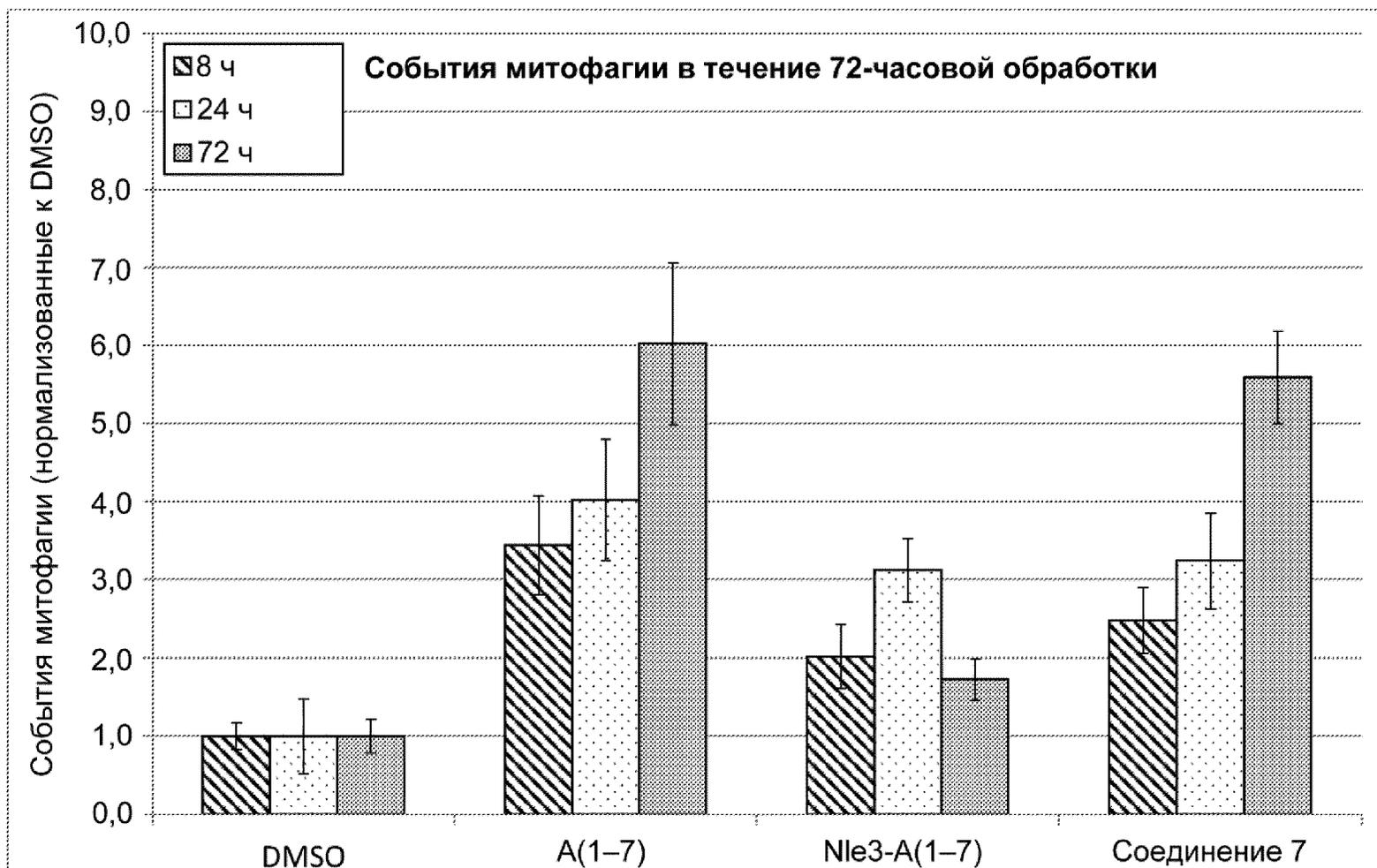
mCherry-GFP-FIS1₁₀₁₋₁₅₂



ФИГ. 5

Активность митофагии

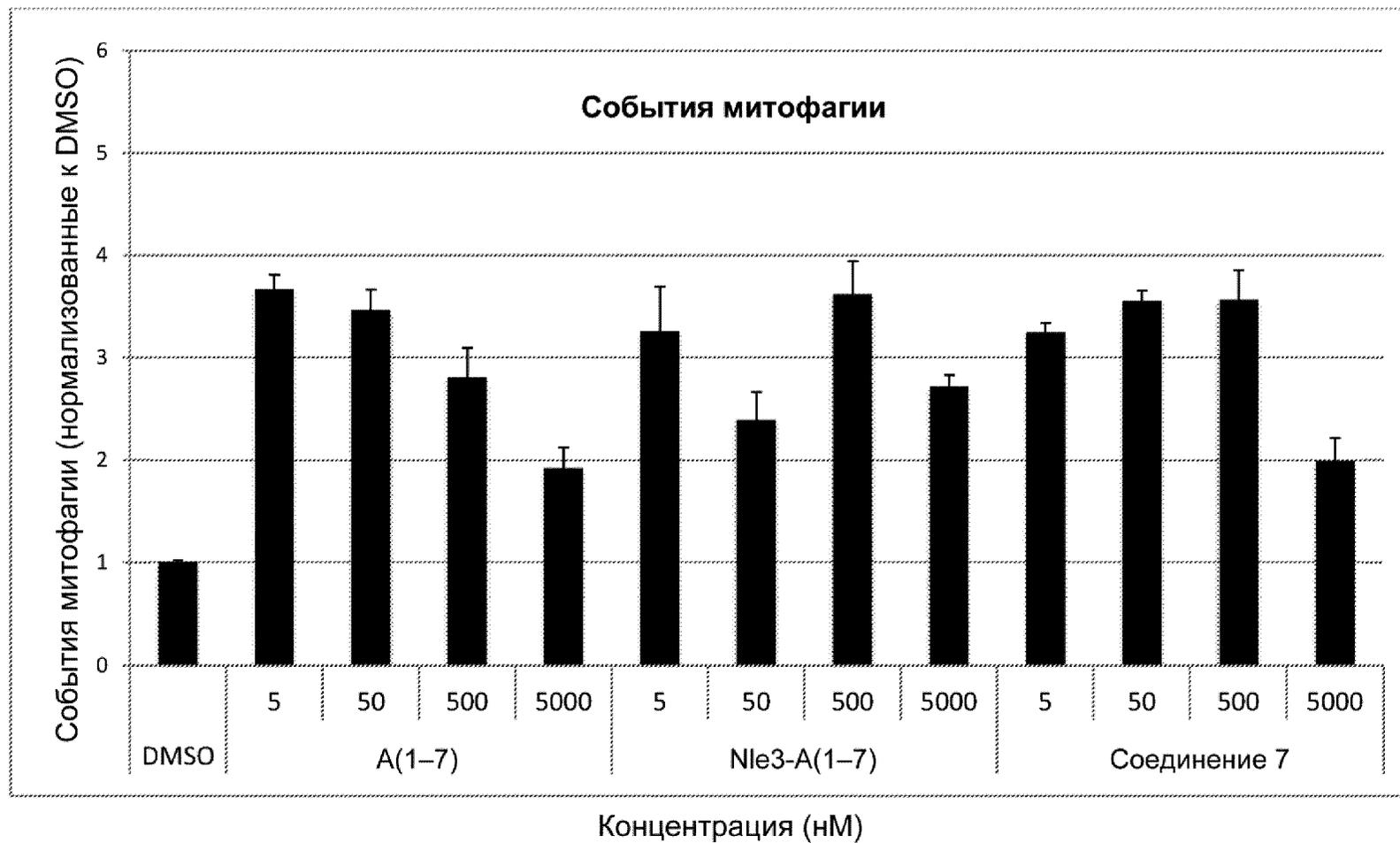
(Активация митофагии в течение 72-часовой непрерывной обработки)



ФИГ. 6А

Агонисты MAS-рецептора

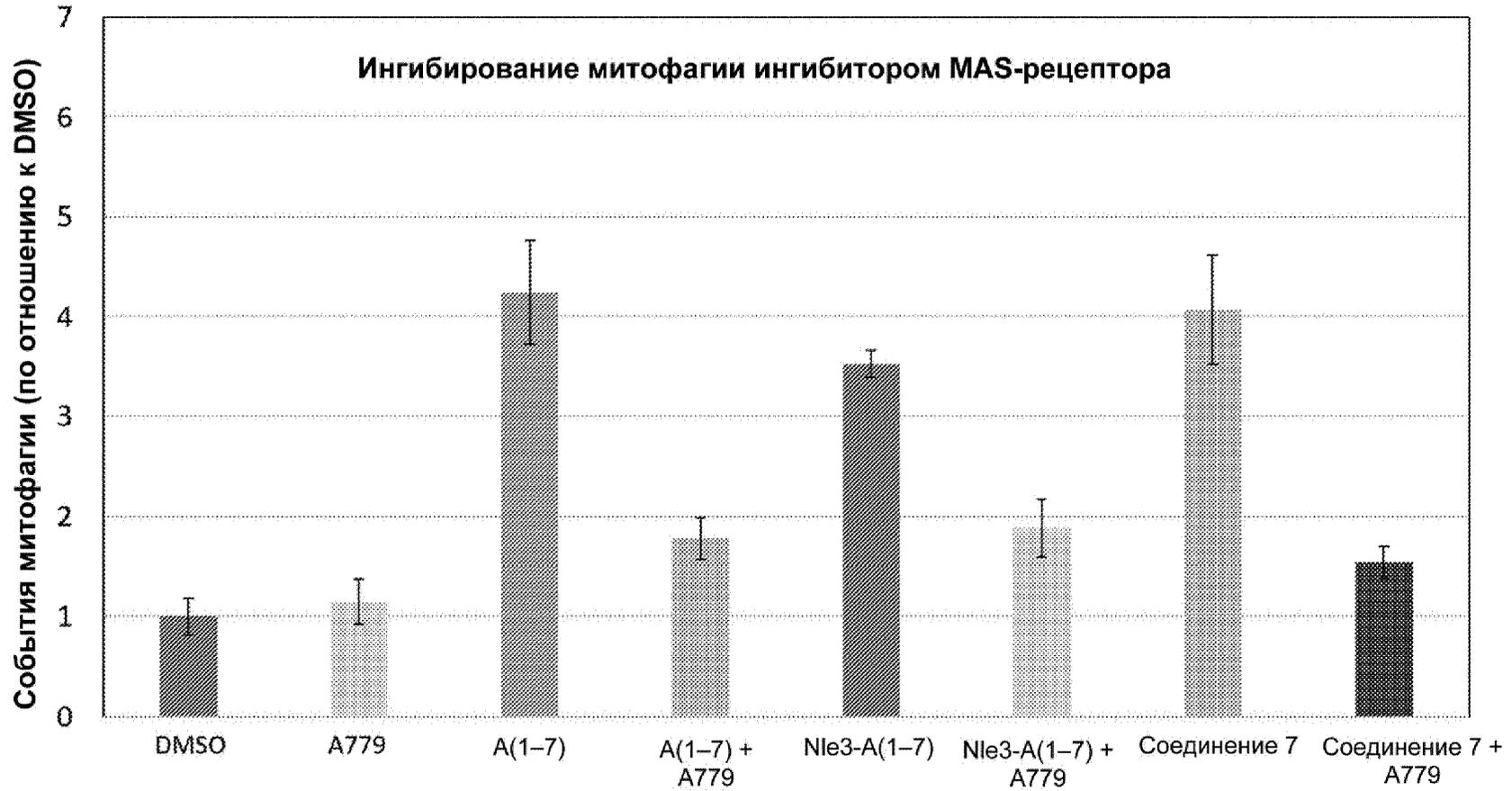
(Повышение дозы при митофагии через 8 часов)



ФИГ. 6В

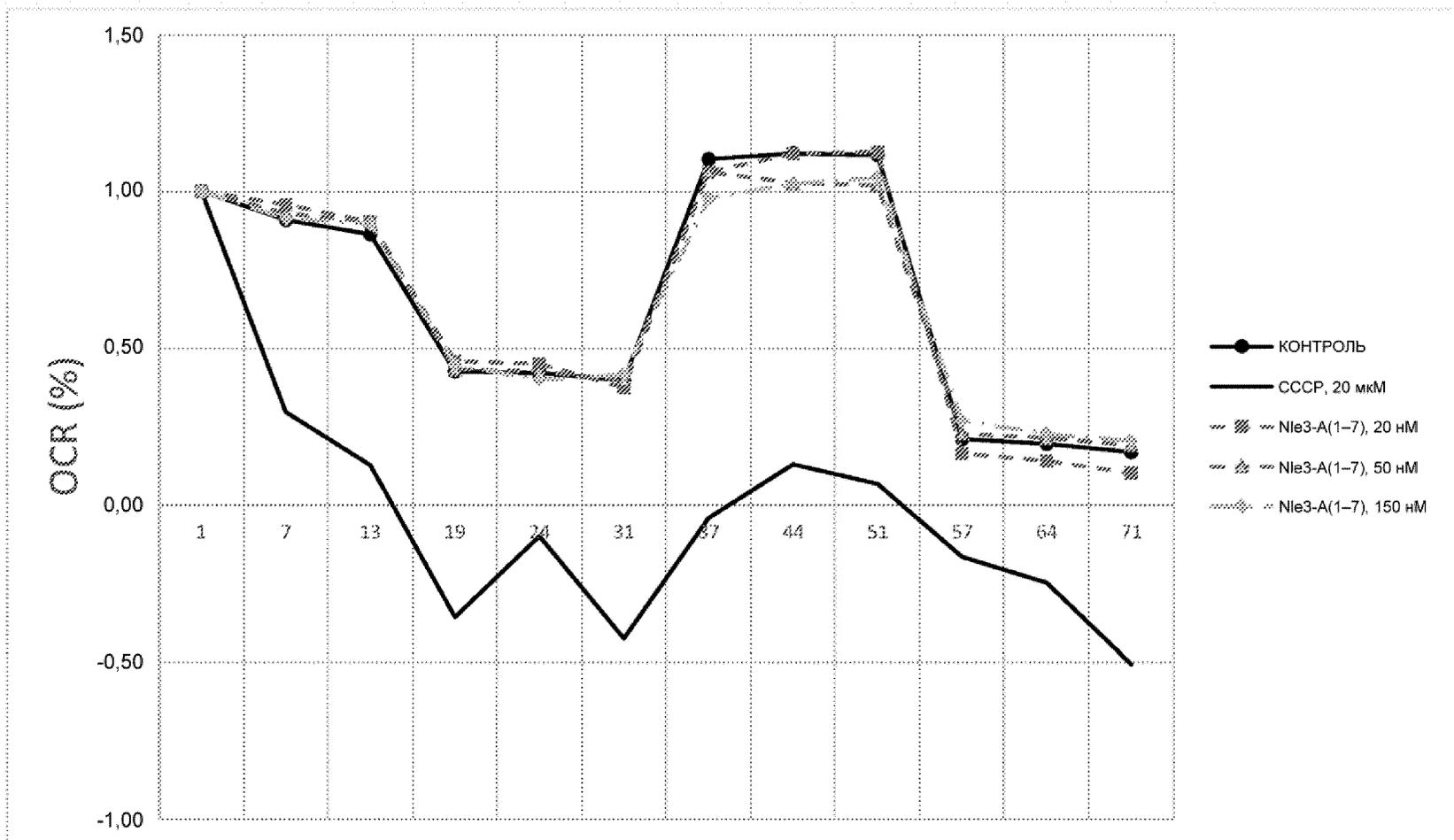
Ингибирование митофагии ингибитором MAS-рецептора

Активация митофагии агонистами MAS непосредственно опосредована MAS-рецептором

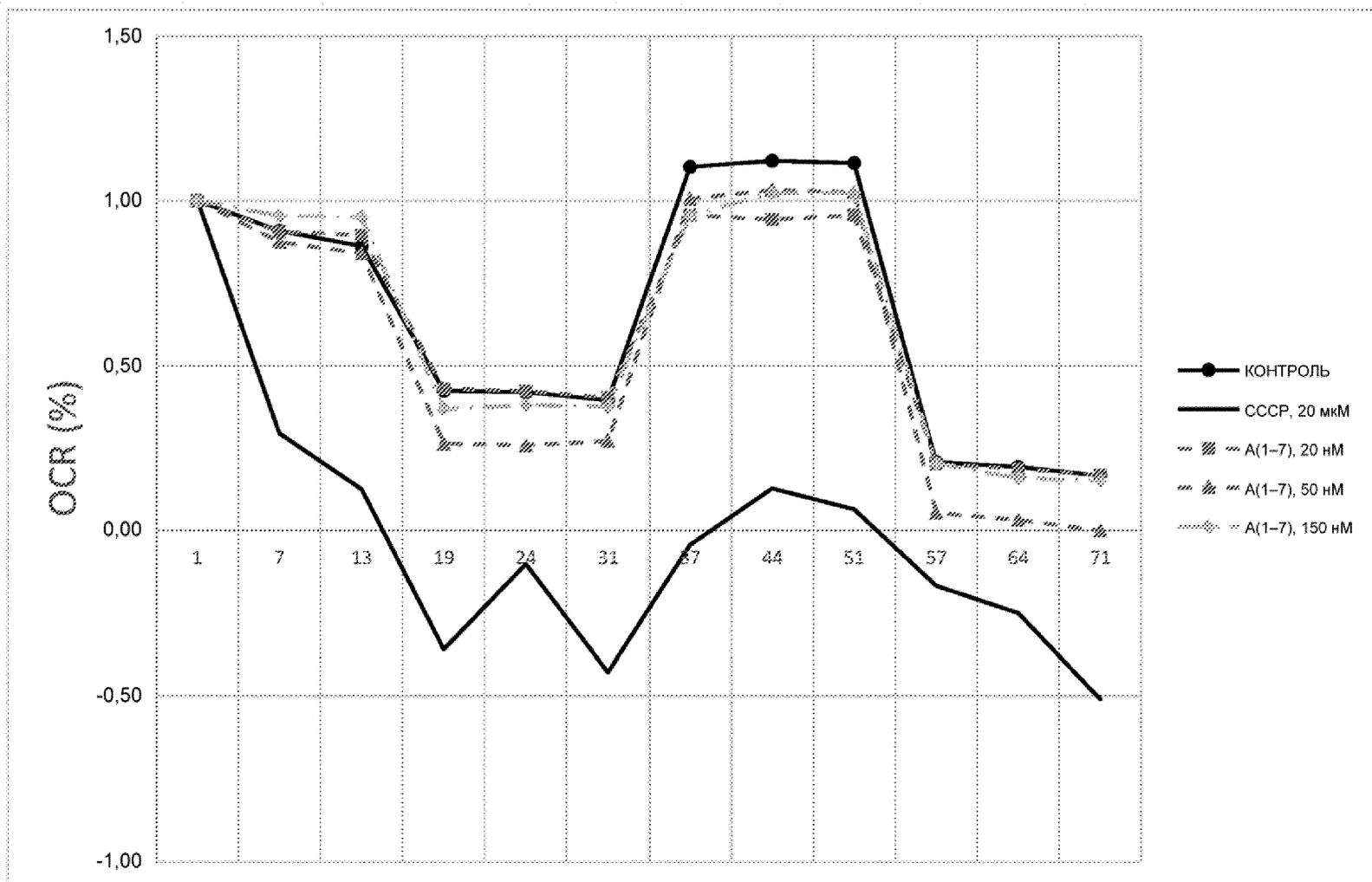


Обработку ингибитором A779 (1 мкМ) совместно инкубируют с агонистами (50 нМ) в течение 24 часов

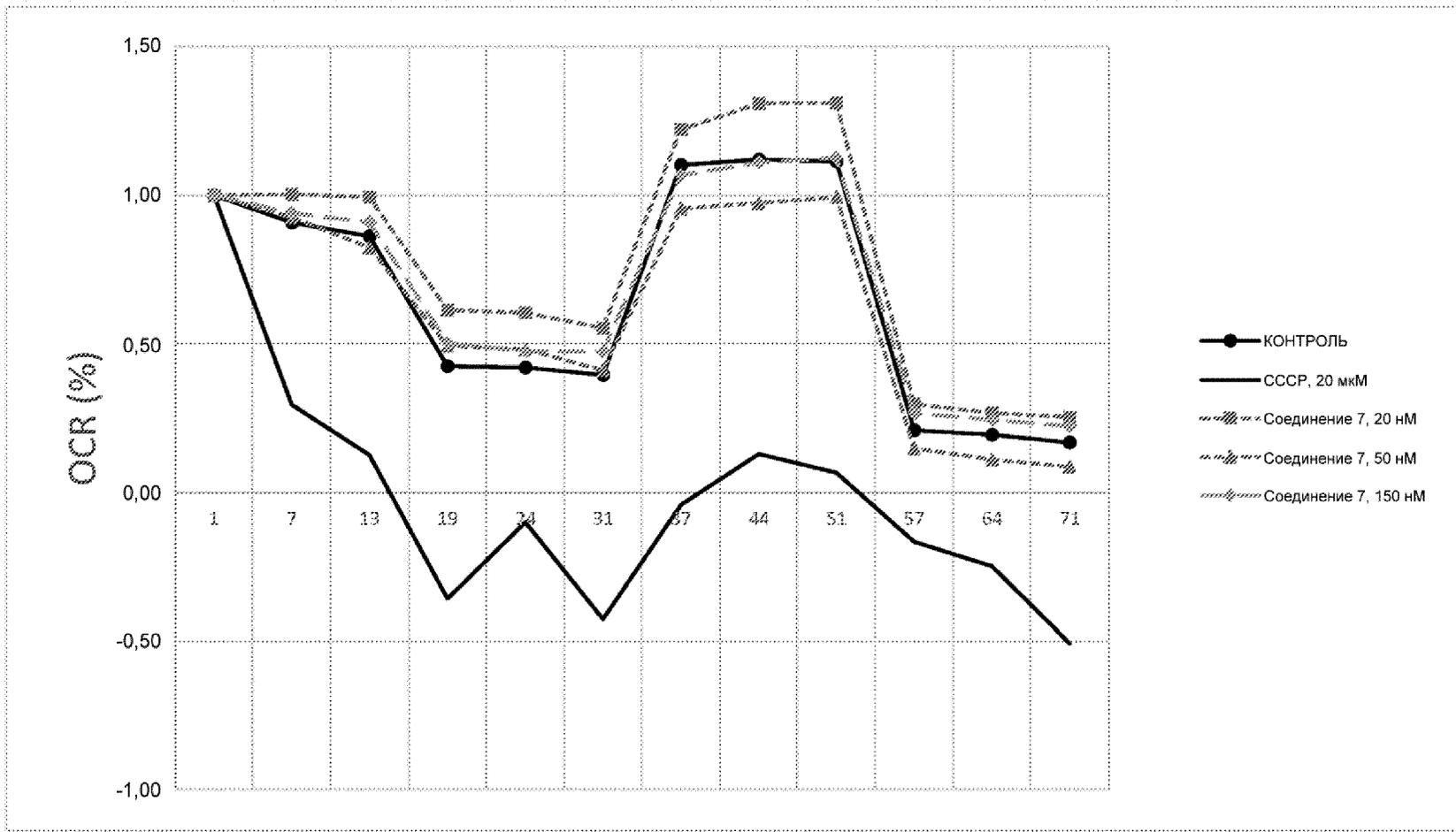
ФИГ. 6С



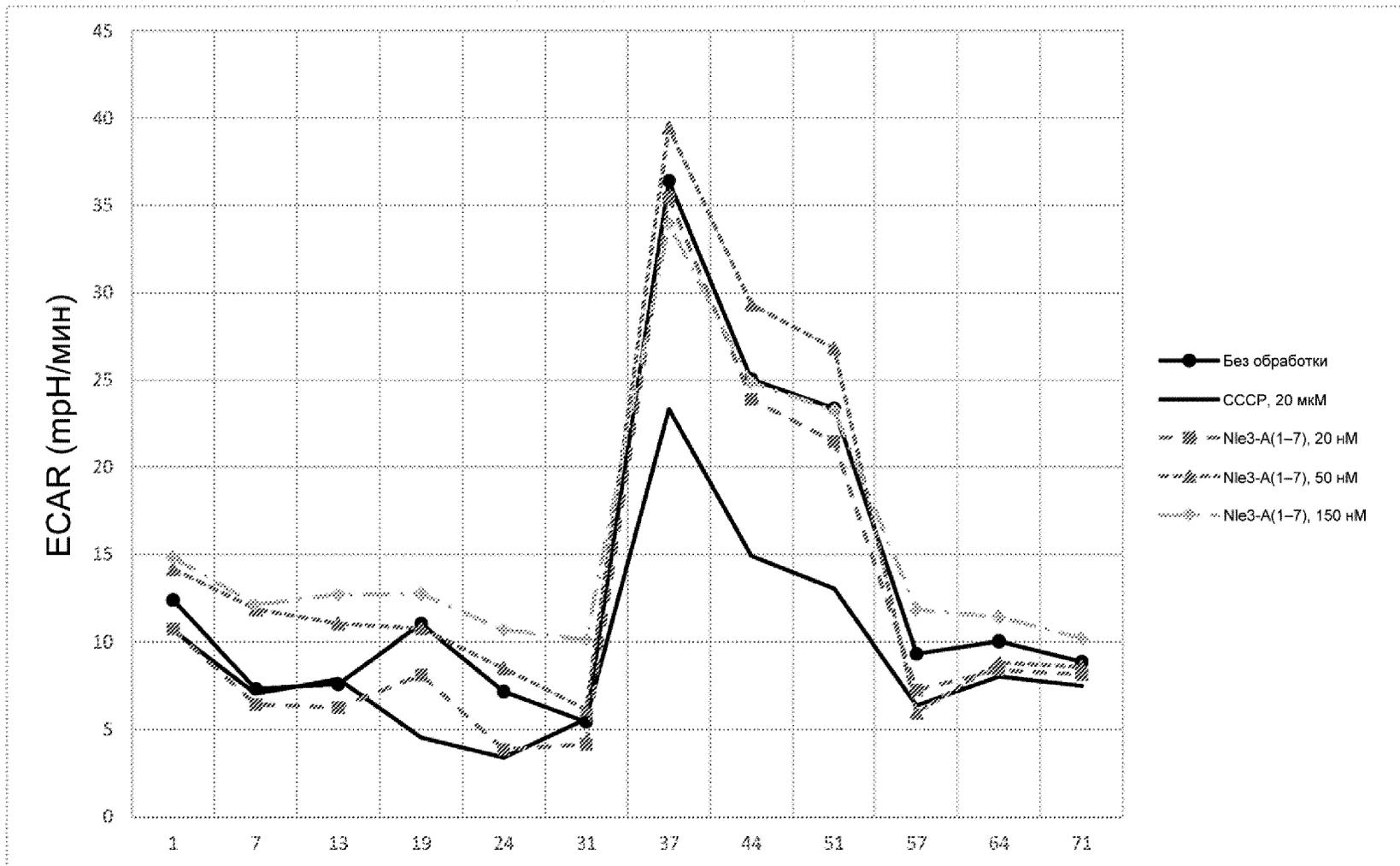
ФИГ. 7А



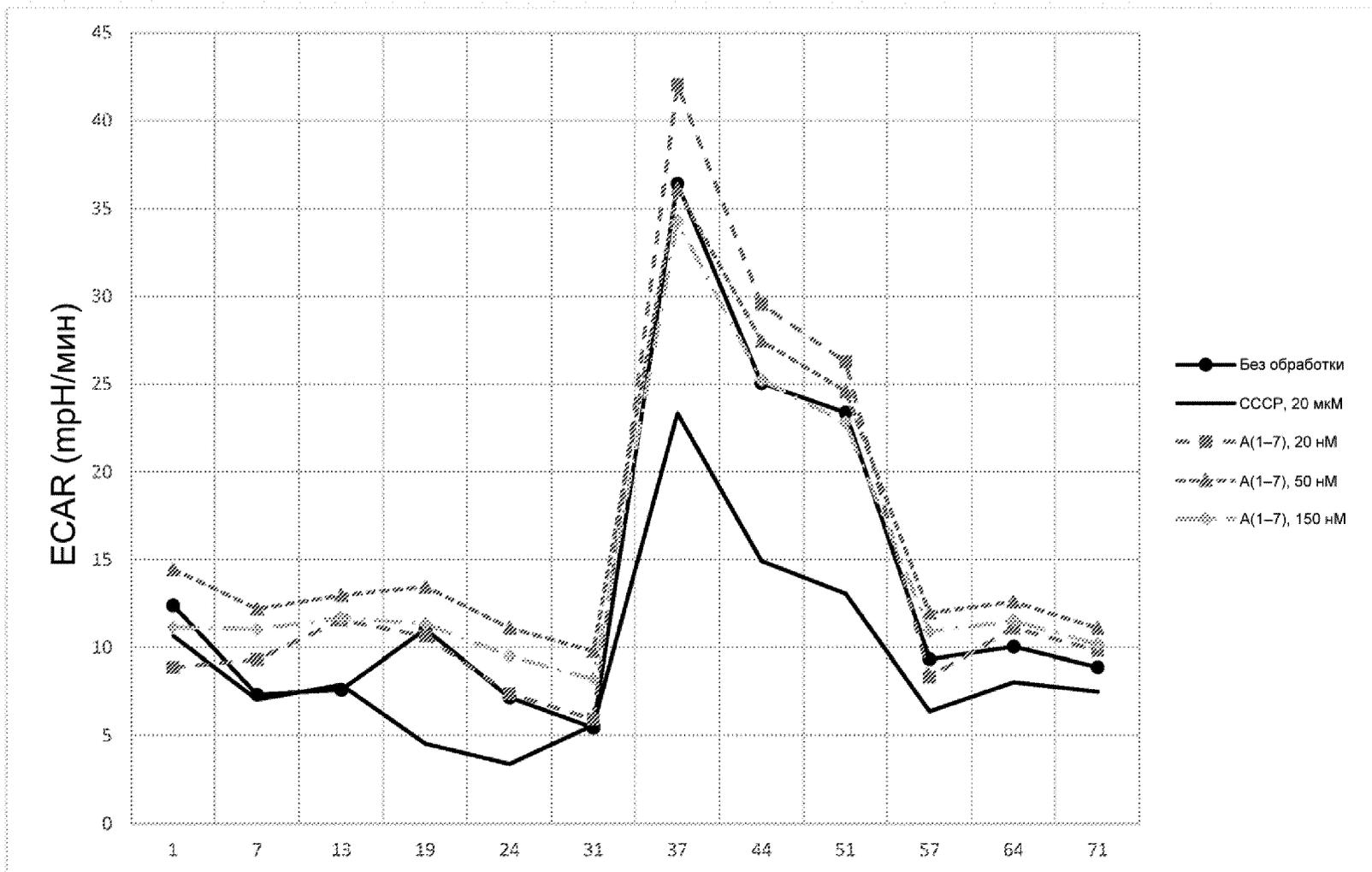
ФИГ. 7В



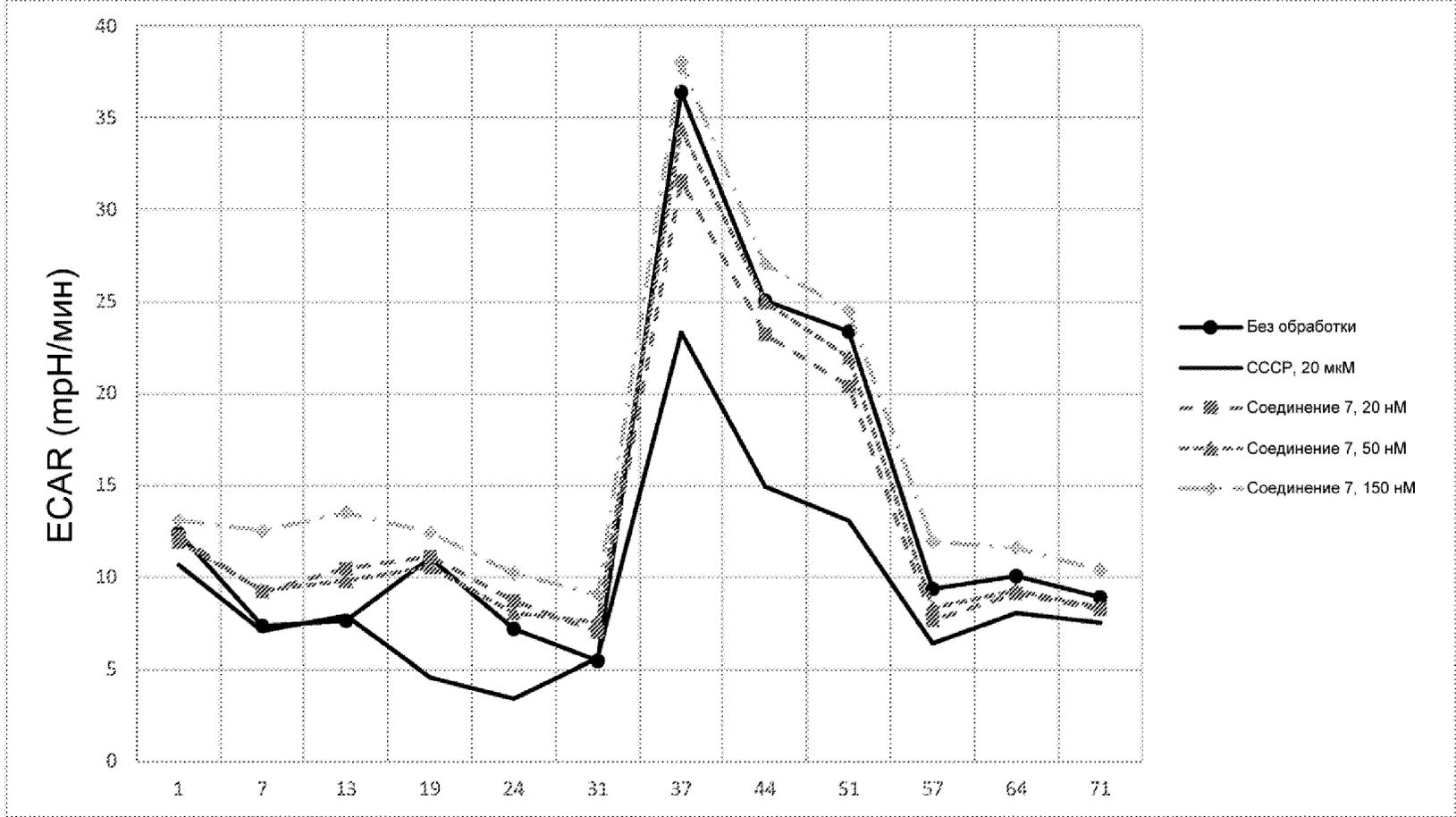
ФИГ. 7С



ФИГ. 8А



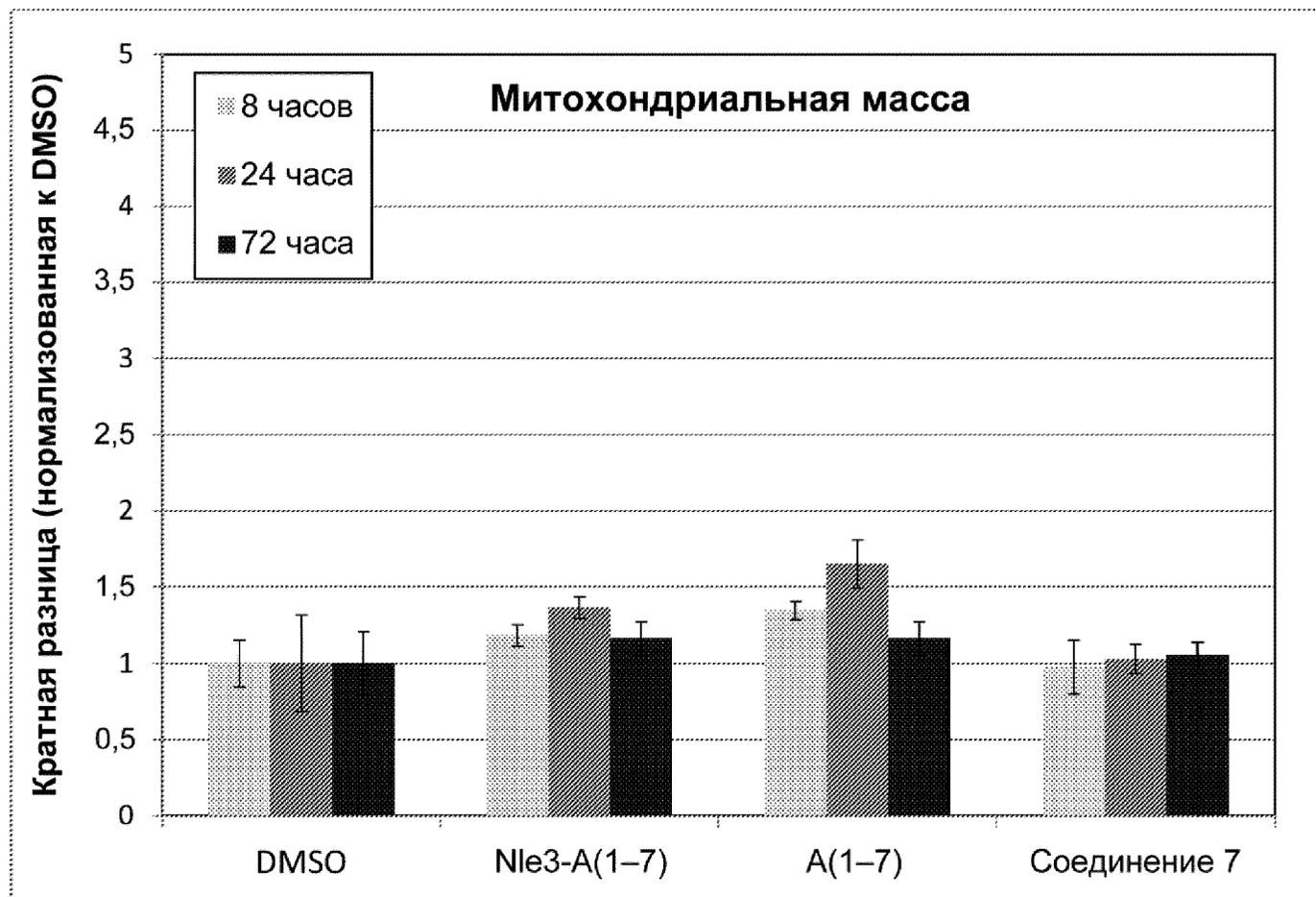
ФИГ. 8В



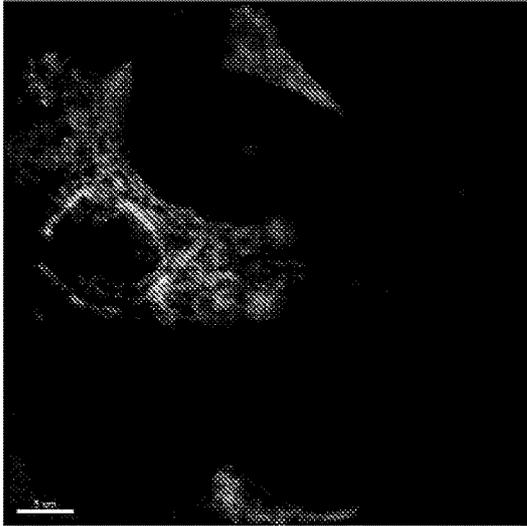
ФИГ. 8С

Содержимое митохондрий

Митохондриальная масса

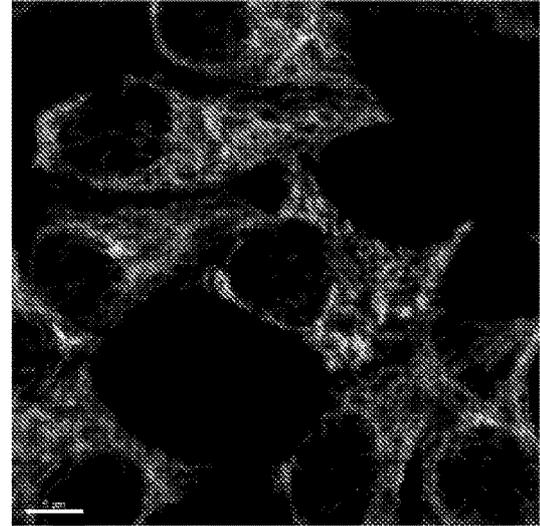


ФИГ. 9



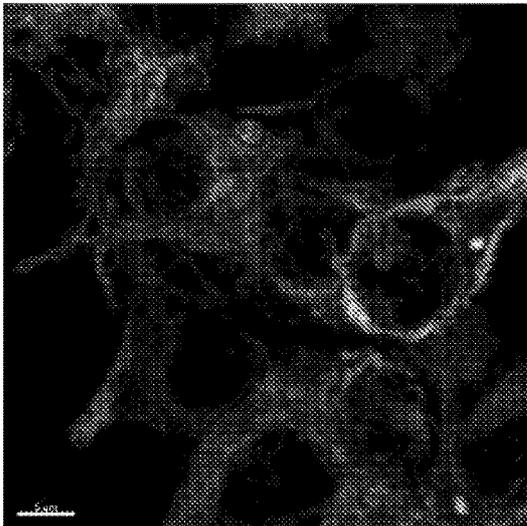
DMSO

ФИГ. 10А



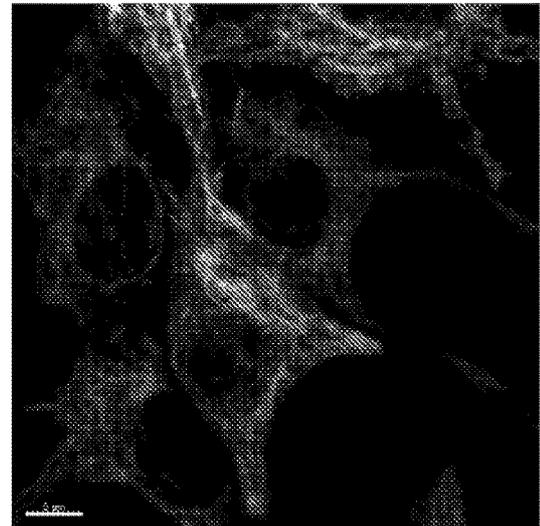
A(1-7) 5 нМ

ФИГ. 10В



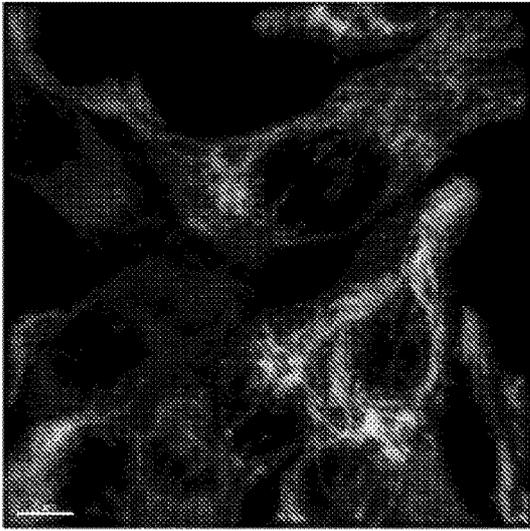
Nle³-A(1-7) 5 нМ

ФИГ. 10С



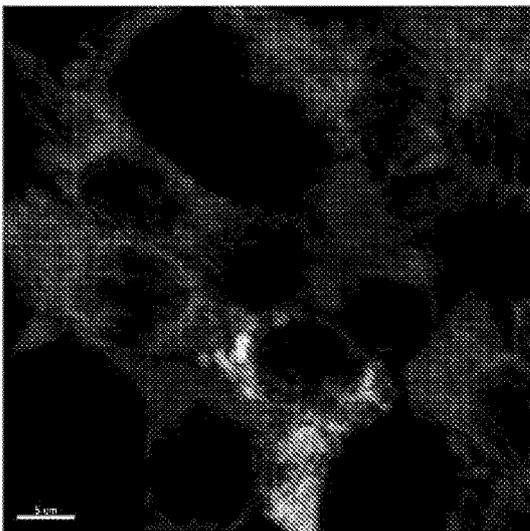
Соединение 7 5 нМ

ФИГ. 10D



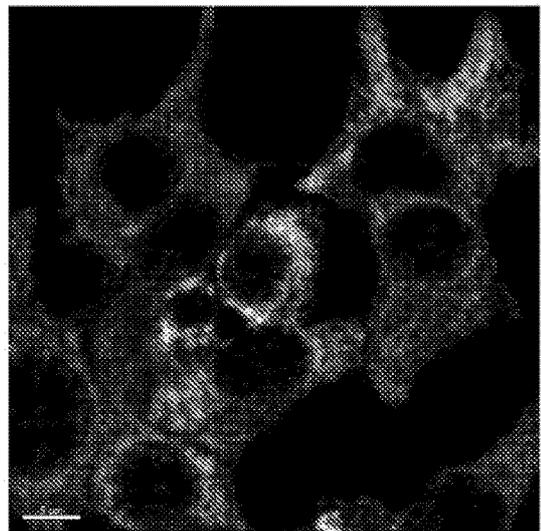
A(1-7) 50 нМ

ФИГ. 10Е



Nle³-A(1-7) 50 нМ

ФИГ. 10F



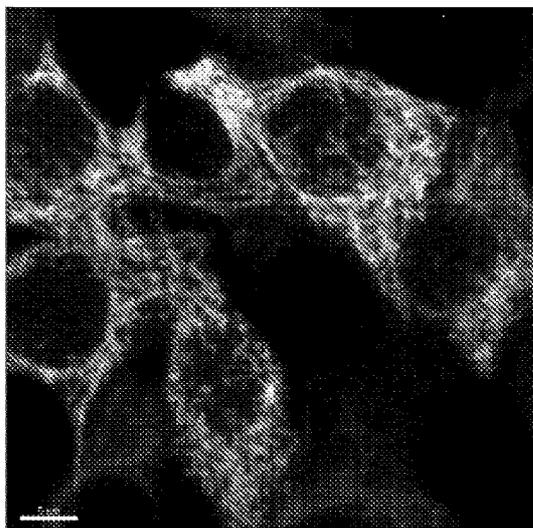
Соединение 7 50 нМ

ФИГ. 10G



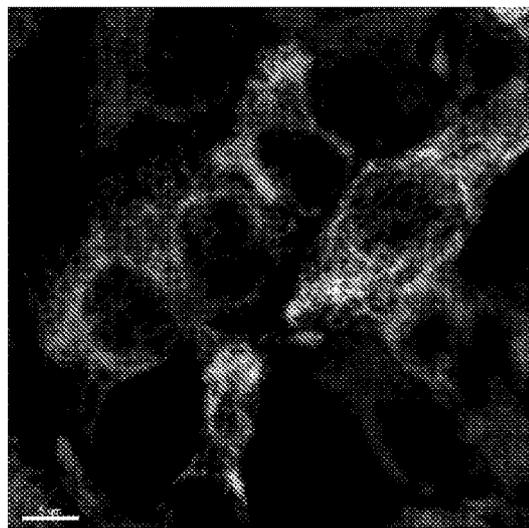
A(1-7) 500 нМ

ФИГ. 10И



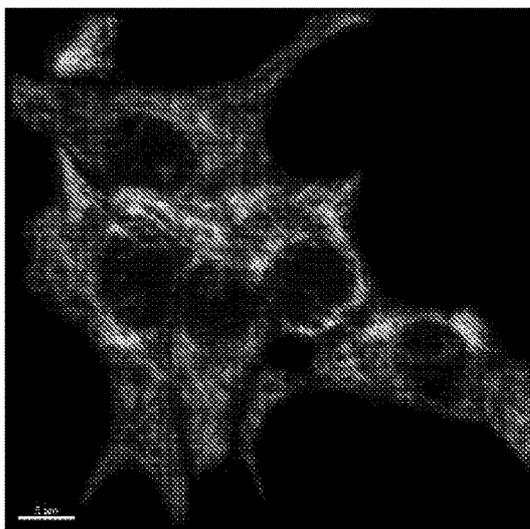
Nle³-A(1-7) 500 нМ

ФИГ. 10И



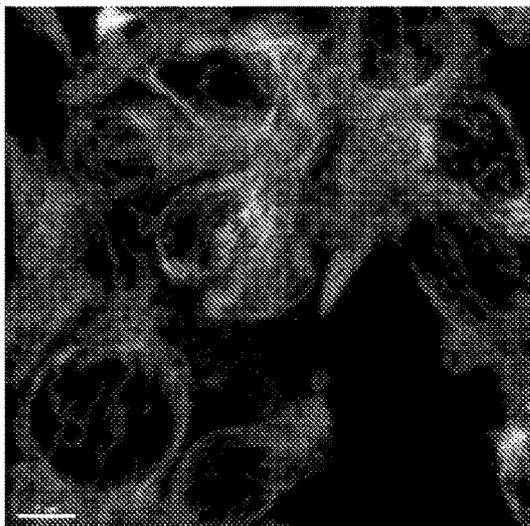
Соединение 7 500 нМ

ФИГ. 10Ж



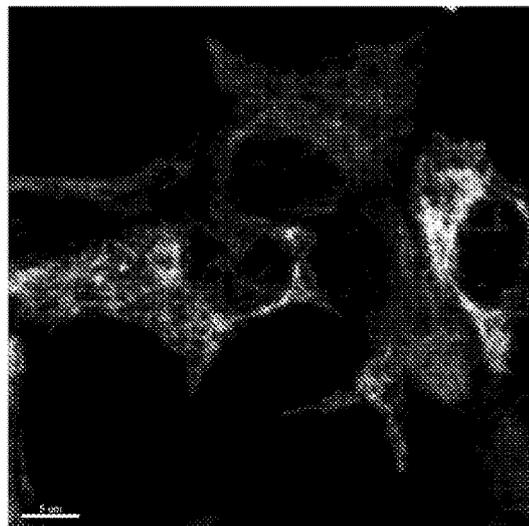
A(1-7) 5 мкМ

ФИГ. 10К



Nle³-A(1-7) 5 мкМ

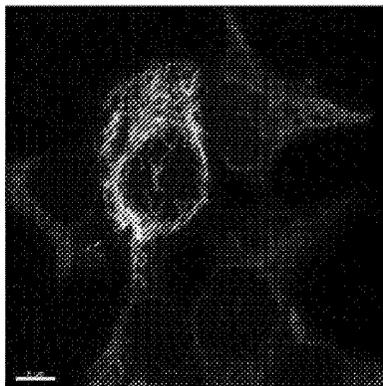
ФИГ. 10L



Соединение 7 5 мкМ

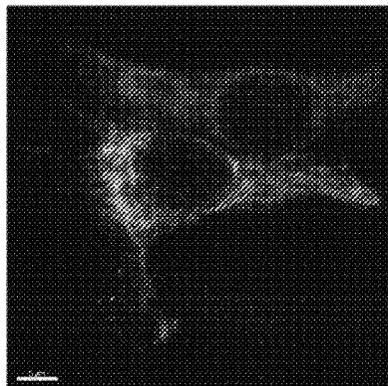
ФИГ. 10М

DMSO



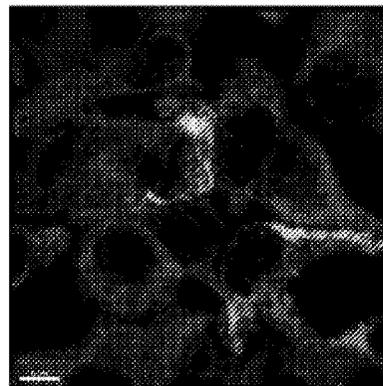
ФИГ. 11А

A779



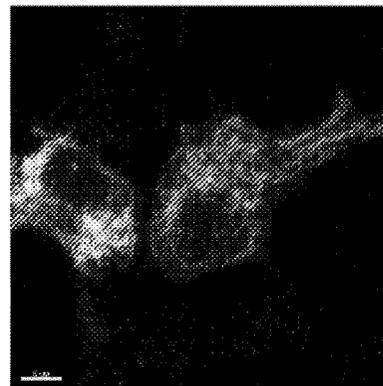
ФИГ. 11В

Ангиотензин(1-7)

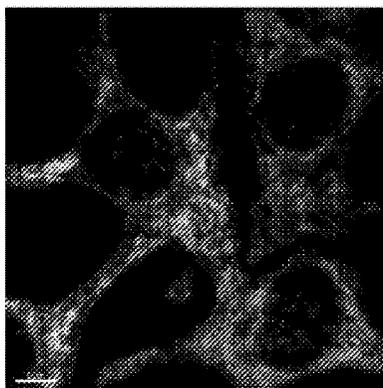


ФИГ. 11С

Ангиотензин(1-7) + A779

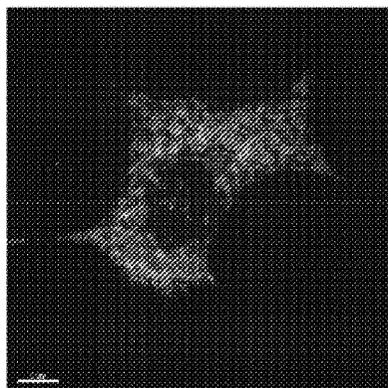


ФИГ. 11D



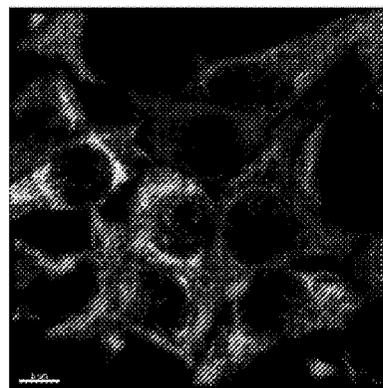
Nle³-A(1-7)

ФИГ. 11Е



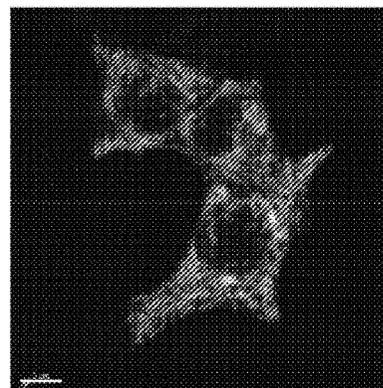
Nle³-A(1-7) + A779

ФИГ. 11F



Соединение 7

ФИГ. 11G



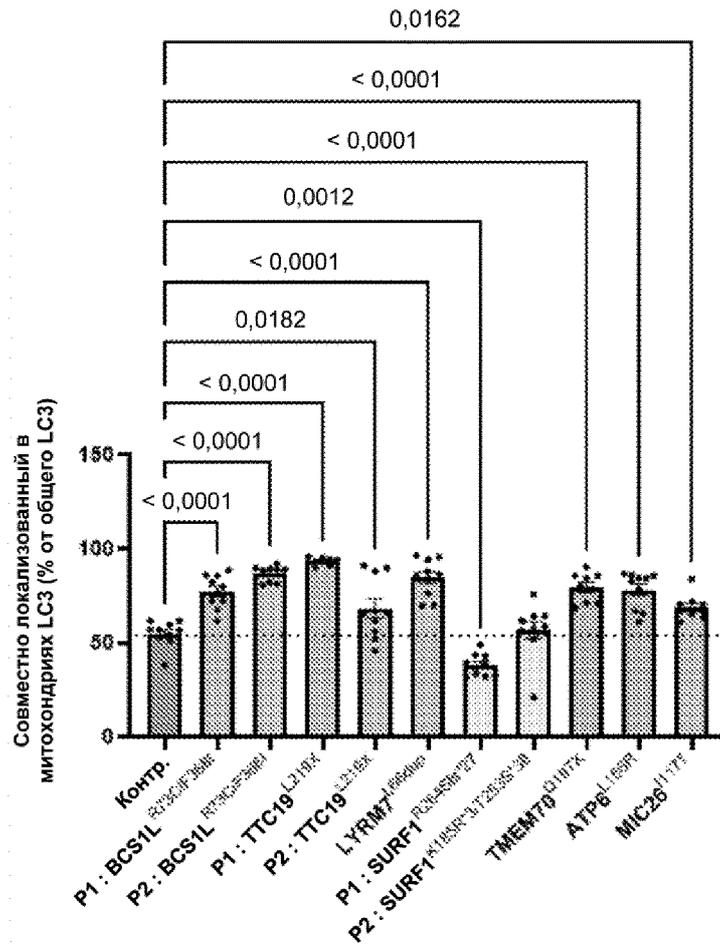
Соединение 7 + A779

ФИГ. 11H

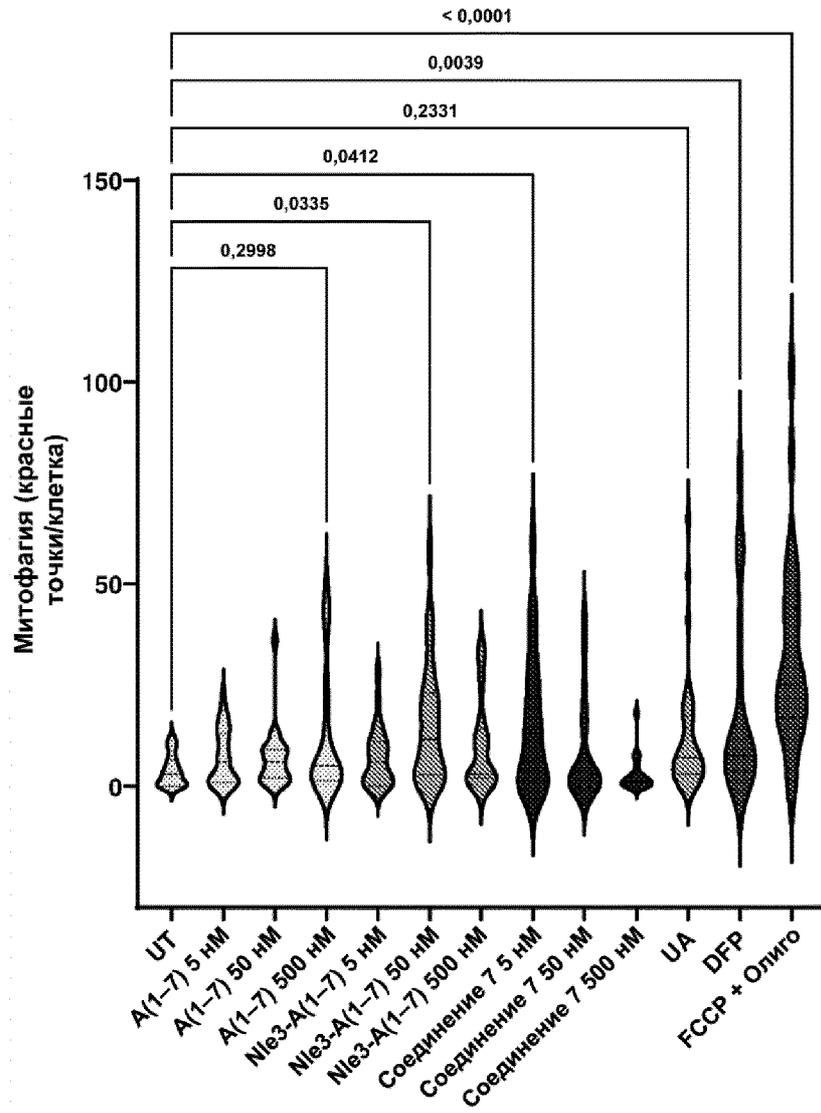
Морфология

Соединения	Концентрация	8 ч	24 ч	72 ч
A(1-7)	50 нМ	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии
Nle3-A(1-7)	50 нМ	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии
Соединение 7	50 нМ	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии	Удлиненные митохондрии

ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14