

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047256**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.25

(51) Int. Cl. **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190247

(22) Дата подачи заявки
2019.07.11

(54) ПРИМЕНЕНИЕ рГЦ СТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/696,582; 62/697,671

(32) 2018.07.11; 2018.07.13

(33) US

(43) 2021.06.10

(86) PCT/US2019/041437

(87) WO 2020/014504 2020.01.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТИСЕНТО ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Хэдкок Джон Р. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2017116776
US-A1-2016256460

RHODES C J ET AL.: "Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 121, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 69-88, XP025816760, ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2008.10.002 [retrieved on 2008-10-28], page 73, page 79, paragraph 1

DROGALIS-KIM DIANA ET AL.: "Right sided heart failure and pulmonary hypertension: New insights into disease mechanisms and treatment modalities", PROGRESS IN PEDIATRIC CARDIOLOGY, vol. 43, 2016, pages 71-80, XP029840051, ISSN: 1058-9813, DOI: 10.1016/J.PPEDCARD.2016.05.002, page 77, last paragraph; tables 2, 3

(57) Настоящее изобретение относится к способам, применениям, фармацевтическим композициям, содержащим рГЦ стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, для лечения митохондриального заболевания.

047256
B1

047256
B1

Родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет даты подачи по 35 U.S.C. §119(e) предварительной заявки США No. 62/696582, поданной 11 июля 2018 г., и предварительной заявки США No. 62/697671, поданной 13 июля 2018 г. Полное содержание каждой из упомянутых выше заявок включено в настоящее изобретение посредством ссылки.

Уровень техники

Митохондрии представляют собой органеллы, которые генерируют энергию для клетки посредством окислительного фосфорилирования с образованием трифосфата аденозина (АТФ), который необходим для нормальной клеточной функции. Соответственно, правильная функция митохондрий имеет решающее значение для поддержания здоровья и жизни.

Митохондриальные заболевания представляют собой группу заболеваний, вызванных дисфункциональными митохондриями. Митохондриальные заболевания могут быть вызваны мутациями (приобретенными или унаследованными) в митохондриальной ДНК или ядерных генах, которые кодируют митохондриальные компоненты. Они также могут быть результатом приобретенного митохондриального заболевания из-за побочных эффектов лекарств, инфекций или других экзогенных причин. Данные заболевания могут присутствовать при рождении или развиваться в более позднем возрасте.

Помимо снижения выработки АТФ при митохондриальном заболевании, также наблюдаются лактоацидоз из-за снижения превращения пирувата в ацетил-СоА, снижение синтеза оксида азота (N₀), приводящее к дефициту N₀, усиление клеточного повреждения из-за повышенного содержания активных форм кислорода и снижение реактивности сосудов. Они вызывают изнурительные физические нарушения, нарушения развития и когнитивные нарушения с симптомами, включающими плохой рост; потерю мышечной координации; мышечную слабость и боль; судороги; потерю зрения и/или слуха; желудочно-кишечные проблемы; неспособность к обучению; и органную недостаточность. Продолжительность жизни сильно сокращается. Подсчитано, что 1 из 4000 человек имеет митохондриальное заболевание. Митохондриальные заболевания, как правило, прогрессируют, и лечения или одобренной терапии не существует.

Необходима разработка способов лечения митохондриальных заболеваний.

Сущность настоящего изобретения

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения митохондриального заболевания, включающему введение терапевтически эффективного количества рГЦ стимулятора, или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов нуждающемуся пациенту.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим рГЦ стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении митохондриального заболевания у нуждающегося пациента.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим рГЦ стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, для применения в лечении митохондриального заболевания у нуждающегося пациента.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А, 1В и 1С представляют собой графики уровней генной экспрессии PGC1 α в (А) белой жировой ткани (WAT) ZSF1 крыс, (В) ткани печени ZSF1 крыс и (С) гипоталамусе мышей с алиментарным ожирением (DIO).

Фиг. 2А, 2В и 2С представляют собой графики уровней генной экспрессии (А) AMPK α 1 в eWAT мышей с алиментарным ожирением, (В) Pparg в ткани eWAT мышей с алиментарным ожирением, и (С) Pparg в ткани печени крыс, обработанных тетрахлоридом углерода (CCl₄).

Фиг. 3А, 3В и 3С представляют собой графики, показывающие, что соединение Е в комбинации с DETA значительно активировало образование цГМФ в клетках пациента LHON GM11605 (А) и GM10742 (В) и клетках пациента Лея GM13740 (С), подтверждая функциональную экспрессию рГЦ в данных клетках пациента.

Фиг. 4А, 4В, 4С и 4D представляют собой графики, показывающие, что уровень АТФ в клетках пациента LHON, GM11605 и GM 10742, и клетках пациента Лея GM13740 был значительно ниже, чем в здоровых клетках, GM 00333 (А); стимуляция GM11605 и GM13740 соединением Е (отдельно или в комбинации с DETA) значительно повышала уровень АТФ (В); стимуляция GM11605 и GM13740 соединением В (отдельно или в комбинации с DETA) повышала уровень АТФ (С). Соединение В также тестировали в других клетках пациента LHON, GM10742, наблюдали аналогичные результаты, как в GM 11605 (данные не показаны); стимуляция GM13740 клеток соединением D (отдельно или в комбинации с DETA) значительно повышала уровни АТФ (D).

Фиг. 5А и 5В представляют собой графики, показывающие эффекты соединения В на уровни экспрессии (А) TFAM и (В) DDAH2 генов в клетках пациента LHON, GM11605.

Фиг. 6А и 6В представляют собой графики, показывающие эффекты соединения В на уровни экс-

прессии (A) TFAM и (B) DDAH2 генов в клетках пациента Лея, GM13740.

Подробное описание

Далее будут подробно ссылаться на определенные варианты осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в связи с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, настоящее изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и материалами, описанными в настоящем изобретении, но включает любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем изобретении, которые можно применять на практике настоящего изобретения. В случае, если одна или несколько включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от данной заявки или противоречат ей, включая, но не ограничиваясь, определенные термины, применение терминов, описанные способы и подобные, данная заявка является определяющей. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть определены их химическими структурами и/или химическими названиями. Когда соединение упоминается как по химической структуре, так и по химическому названию, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющим фактором идентичности соединения.

Недавно было обнаружено, что биогенез и функция митохондрий усиливаются оксидом азота (NO). В клетках NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами синтаза оксида азота (NOS) и путем последовательного восстановления неорганического нитрата. Растворимая гуанилатциклаза (pGC) является первичным рецептором или мишенью для NO in vivo. pGC может быть активирована NO-зависимыми и NO-независимыми механизмами. В ответ на данную активацию pGC превращает гуанозинтрифосфат (ГТФ) во вторичный мессенджер, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Повышенный уровень цГМФ, в свою очередь, модулирует активность нижестоящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

NO-независимые гем-зависимые pGC-стимуляторы имеют несколько важных отличительных характеристик по сравнению с другими типами модуляторов pGC, включая критическую зависимость их активности от присутствия восстановленного простетического гемового фрагмента, сильную синергетическую активацию ферментов в сочетании с NO и стимуляцию синтеза цГМФ прямой стимуляцией pGC, независимо от NO.

Терапевтические способы.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения митохондриального заболевания, включающему введение терапевтически эффективного количества pGC стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов нуждающемуся пациенту.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим pGC стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении митохондриального заболевания у нуждающегося пациента.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим pGC стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, для применения в лечении митохондриального заболевания у нуждающегося пациента.

Термин "заболевание", как применяют в настоящем изобретении, относится к любому отклонению или нарушению нормальной структуры или функции любой части тела, органа или системы, которое проявляется характерным набором симптомов и признаков, и чья этиология, патология и прогноз могут быть известными или неизвестными. Термин расстройство включает другие родственные термины, такие как заболевание и состояние (или медицинское состояние), а также синдромы, которые определяют как комбинация симптомов, возникающих в результате одной причины или так часто встречающихся вместе, что они составляют отдельную клиническую картину. В некоторых вариантах осуществления термин "заболевание" относится к митохондриальному заболеванию.

"Митохондриальные заболевания" относятся к группе состояний, которые влияют на митохондрии (структуры в каждой клетке тела, которые отвечают за выработку энергии). Заболевание может проявляться в любом возрасте практически в любом пораженном органе, включая мозг, мышцы, сердце, печень, нервы, глаза, уши и почки. Некоторые заболевания затрагивают только один орган или ткань, многие затрагивают несколько систем органов, включая мозг, мышцы, сердце, печень, нервы, глаза, уши и/или почки.

В некоторых вариантах осуществления, митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальное заболевание, которое возникает в результате мутаций в митохондриальных генах или белках, кодируемых митохондриальной или ядерной ДНК, делеций митохондриальной ДНК или истощения митохондриальной ДНК, что приводит к дисфункции митохондрий, приводящей в результате к дефициту АТФ и перепроизводству активных форм кислорода (ROS) (Renkema GH et al. 2017 human genetics; Chin-

nergy PF and Hudson G, 2013 british medical bulletin; Iizuka 2005, Pitkanen 1996, Esposito 1999). Митохондриальные заболевания проявляются в первую очередь из-за хронической потери клеточного АТФ, что приводит к разнообразным клиническим фенотипам и синтоматологии (Chinnery PF and Hudson G, 2013 british medical bulletin). Соответственно, дефицит АТФ описан при множественных митохондриальных заболеваниях, таких как MERFF (Chang JC et al. 2013), KSS (Mahato B et al. 2011), MELAS (Seo KS et al. 2018; Uittenbogaard M et al. 2019), атрофия зрительного нерва Лебера (LHON) (Van Bergen NJ et al. 2015; Zhang J et al. 2016 и Uittenbogaard M et al. 2019), дефицит комплекса II (Mbaya E et al. 2010), дефицит комплекса III (Tegelberg, S et al. 2017), митохондриальная энцефаломиопатия (Gai, X et al. 2013, *american journal of human genetics*), синдром Барта (Dudek, J et al. 2013 *stem cell research*), NARP (Rak, M et al. 2007, JBC), синдром Лея и дефицит комплекса I (Moran, M et al. 2010 *Biochimica et Biophysica Acta*; Barca, E et al. 2018 *Human molec genetics*). Считается, что повышение уровня АТФ улучшает симптоматику данных заболеваний (Webb M et al. 2019). Обработка клеток пациента с митохондриальным заболеванием, дефицитных по АТФ, рГЦ стимулятором (отдельно или в комбинации с DETA) повышает уровни АТФ для всех различных клеток пациентов с митохондриальным заболеванием (фиг. 4A-D).

В дополнение к АТФ кризису, дисфункция дыхательной цепи митохондрий также вызывает чрезмерную продукцию ROS и повышенный окислительный стресс, что приводит к повреждению клеток (Iizuka et al. 2005, Pitkanen et al. 1996, Esposito et al. 1999, Blankenberg, FG 2012 *Molecular genetics and metabolism*, Turrens JF et al. 1997). Глутатион (GSH) играет критически важную роль в защите клеток от окислительного стресса (Forman et al. 2008 PMID 18796312), и снижение соотношения GSH или GSH:GSSG (восстановленный глутатион:окисленный глутатион) указывает на окислительный стресс (Enns et al 2017, J, *Clin Medicine*). Низкие уровни iGSH, которые указывают на системный окислительный стресс, обнаружены в клетках крови пациентов с различными митохондриальными заболеваниями, такими как: 4tRNA^{Leu3243} AG, 4 дефицит комплекса I, 2 дефицит комплекса IV, 2 комбинированный дефицит комплексов I/III, 1 комбинированный дефицит комплексов I/IV (tRNA^{Leu3243}AT), 1 комбинированный дефицит комплексов II/III, 1 дефицит комплекса III, 1 синдром делеции мтДНК, 1 синдром истощения мтДНК (дефицит TK2) и 3 с неустановленным заболеванием, но с клиническими признаками, включая синдром Лея или вовлечение мультиорганной системы, и биохимические данные, соответствующие митохондриальному заболеванию (Atkuri, KR et al, 2009). Следовательно, окислительный стресс участвует в различных митохондриальных заболеваниях, и терапии, которые защищают от окислительного стресса, были бы желательны для пациентов с митохондриальным заболеванием (Webb M et al, 2019). Уровень мРНК TFAM, которая кодирует белок, который защищает мтДНК от окислительного стресса путем связывания с ней неспецифическим для последовательности способом (Kanki et al., 2004), повышается при обработке рГЦ стимулятором (Фиг. 5A и 6A). Кроме того, обработка клеток пациентов с митохондриальным заболеванием рГЦ стимулятором увеличивает уровень мРНК DDAN2. Ожидается, что усиленная регуляция пути DDAN снизит уровни ADMA у пациентов с митохондриальными заболеваниями и уменьшит пагубные эффекты окислительного стресса у данных пациентов (фиг. 5B и 6B).

Как описано выше, митохондриальные генетические нарушения могут быть вызваны мутациями либо в митохондриальной ДНК, либо в ядерной ДНК, которые приводят к дисфункции митохондрий и недостаточному производству клеточного АТФ. Нарушения, вызванные мутациями в митохондриальной ДНК, передаются по наследству от матери, в то время как нарушения, вызванные мутациями в ядерной ДНК, могут следовать аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или X-сцепленному типу наследования (смотри: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7048/mitochondrial-genetic-disorders>, последний доступ 10 июля 2018 г., содержание которого включено в настоящее изобретение с помощью ссылки).

Конкретные митохондриальное заболевание, которые можно лечить и/или предотвращать введением рГЦ стимулятора настоящего изобретения (например, рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли), включают, но не ограничиваются:

болезнь Альперса, аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва (ADOA), синдром Барта/LIC (летальная детская кардиомиопатия), дефекты бета-окисления, системный первичный дефицит карнитина, дефицит транспорта длинноцепочечных жирных кислот, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы, дефицит карнитин/ацилкарнитинтрансферазы, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы I (CPT I), дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II (CPT II), дефицит очень длинноцепочечной ацил-СоА-дегидрогеназы (VLCAD), дефицит длинноцепочечной ацил-СоА-дегидрогеназы (LCAD), дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы (LCHAD), множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы (MAD/глутаровая ацидемия II типа), дефицит митохондриального трифункционального белка, дефицит среднецепочечной ацил-СоА-дегидрогеназы (MCAD), дефицит короткоцепочечной ацил-СоА-дегидрогеназы (SCAD), глутаровую ацидемию II типа, (SCHAD) дефицит, дефицит коротко-/среднецепочечной 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы (S/MCHAD), дефицит среднецепочечной 3-кетоацил-СоА-тиолазы, дефицит 2,4-диеноил-СоА-редуктазы, нейродегенерацию, связанную с митохондриальным эноил-СоА-редуктазным белком (MEPAN), дефицит карнитина, синдромы дефицита креатина, дефицит коэнзима Q10, дефицит комплекса I, II, III, IV, V, хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию (CPEO), атаксию Фридрейха, синдром Кернса-Сайра, лейкодистрофию, болезнь или

синдром Лея, LHON, LHON Plus, болезнь Люффа, MELAS (митохондриальную миопатию, энцефаломиопатию, лактоацидоз, симптомы, похожие на инсульт), миоклоническую эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERRF), синдром митохондриальной рецессивной атаксии (MIRAS), митохондриальную цитопатию, истощение митохондриальной ДНК, митохондриальную энцефалопатию, митохондриальную миопатию, синдром множественной митохондриальной дисфункции, MNGIE (мионеврогенную желудочно-кишечную энцефалопатию), NARP (невропатию, атаксию, пигментный ретинит и птоз), синдром Пирсона, недостаточность пируваткарбоксилазы, дефицит пируватдегидрогеназы или дефицит комплекса пируватдегидрогеназы (PDCD/PDH) и мутации POLG.

В одном варианте осуществления, митохондриальное заболевание выбрано из болезни Альперса, карнитин-ацилкарнитиновой недостаточности, карнитиновой недостаточности, дефицита комплекса I, II, III, IV, CPEO, дефицита CPT II, синдрома дефицита креатина, KSS, LCHAD, синдрома Лея, лейкодистрофии, LHON, MELAS, MEPAN, MERRF, MIRAS, истощения митохондриальной ДНК, MNGIE, NARP, синдрома Пирсона и мутации POLG.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений выше, рГЦ стимулятор вводят до того, как у указанного пациента полностью разовьется симптом митохондриальной дисфункции или нарушения (или заболевания). В других вариантах осуществления способов и применений выше, рГЦ стимулятор вводят после того, как у указанного пациента развиваются один или несколько симптомов митохондриального расстройства (или заболевания).

В другом аспекте, настоящее изобретение также относится к способу лечения митохондриального расстройства (или заболевания) у нуждающегося субъекта, включающему введение, отдельно или в виде комбинационной терапии, терапевтически эффективного количества рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

Как применяют в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления, термин "нуждающийся пациент" применяют для ссылки на пациента, страдающего от одного из митохондриальных нарушений (или заболеваний), описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления, "нуждающийся пациент" представляет собой пациента с митохондриальным нарушением (или заболеванием) или которому был поставлен его диагноз или кто генетически предрасположен к развитию указанного расстройства. В других вариантах осуществления нуждающийся пациент представляет собой человека, который был генетически протестирован и у которого обнаружена мутация в гене, которая предрасполагает его или ее к развитию указанного расстройства (или заболеваний), даже если он или она может пока не проявлять каких-либо физических симптомов расстройства (или заболеваний). В других вариантах реализации "нуждающийся пациент" проявляет симптомы расстройства (или заболевания), даже если формальный диагноз еще не установлен. Наиболее частые признаки и симптомы митохондриального расстройства (или заболевания) включают: замедленный рост, потерю мышечной координации, мышечную слабость, утомляемость, непереносимость физических упражнений, лактацидоз, судороги, когнитивные нарушения, умственную усталость, аутизм, проблемы со зрением и/или слухом, задержку развития, нарушения обучаемости, болезни сердца, печени и/или почек, желудочно-кишечные расстройства, диабет, повышенный риск инфекции, нарушения щитовидной железы и/или надпочечников, вегетативную дисфункцию и деменцию.

В некоторых вариантах осуществления, митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную дисфункцию, вызванную немитохондриальным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления, нуждающийся пациент представляет собой пациента с митохондриальной дисфункцией, который страдает от немитохондриального заболевания. В некоторых вариантах осуществления, нуждающийся пациент представляет собой пациента, страдающего от митохондриальной дисфункции, вызванной немитохондриальным заболеванием. В определенных вариантах осуществления, немитохондриальное заболевание представляет собой заболевание, которое может приводить в результате к митохондриальной дисфункции у некоторых пациентов, страдающих от данного заболевания. В определенных вариантах осуществления, немитохондриальное заболевание выбрано, например, из ALS, мышечной дистрофии Дюшенна, синдрома хронической усталости, кардиомиопатий, саркопении, кахексии, атаксических расстройств, старения и физиологического старения, серповидноклеточной анемии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, рака, рассеянного склероза, склероза гиппокампа/эпилепсии, эпилепсии, синдрома Хардинга, диабета (тип I и тип II), сахарного диабета и глухоты (DAD), деменции, биполярного расстройства, шизофрении, тревожных расстройств, сердечнососудистых заболеваний, галактосиалидоза, мигренозных головных болей, инсульта, нейропатической боли, транзиторной ишемической атаки, заболевания коронарной артерии, фибромиалгии, пигментного ретинита, гепатита С, первичного билиарного цирроза и X-аденолейкодистрофии. (смотри *Experimental and Molecular Pathology* том 83, выпуск 1, August 2007, страницы 84-92, идеи которых включены в настоящее изобретение с помощью ссылки).

Как таковой, один аспект настоящего изобретения представляет собой лечение пациента, страдающего от ALS, мышечной дистрофии Дюшенна, синдрома хронической усталости, кардиомиопатий, саркопении, кахексии, атаксических расстройств, старения и физиологического старения, серповидноклеточной анемии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, рака, рассеянного

склероза, склероза гиппокампа/эпилепсии, эпилепсии, синдрома Хардинга, диабета (тип I и тип II), сахарного диабета и глухоты (DAD), деменции, биполярного расстройства, шизофрении, тревожных расстройств, сердечнососудистых заболеваний, галактосиалидоза, мигренозных головных болей, инсульта, нейропатической боли, транзиторной ишемической атаки, заболевания коронарной артерии, фибромиалгии, пигментного ретинита, гепатита С, первичного билиарного цирроза и X-аденолейкодистрофии, где пациент страдает от митохондриальной дисфункции, включающее введение терапевтически эффективного количества рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, нуждающемуся пациенту.

Термин "терапевтически эффективное количество", как применяют в настоящем изобретении, обозначает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет определяться данными соображениями, и оно представляет собой минимальное количество, необходимое для облегчения, излечения или лечения расстройства или одного или нескольких его симптомов, или для предотвращения или существенного уменьшения шансов приобретения расстройства или симптома, или для уменьшения тяжести расстройства или одного или нескольких его симптомов до того, как оно будет приобретено, или до того, как симптомы разовьются дальше или разовьются полностью. В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, нуждающийся пациент является взрослым. В других вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка. В еще других вариантах осуществления нуждающийся пациент представляет собой младенца.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, введение рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом, приводит к улучшению измеримого физического или физиологического параметра или обоих.

Как применяют в настоящем изобретении, термины "субъект" и "пациент" применяют взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птице, такой как курица, перепел или индейка, или млекопитающему), причем "млекопитающее" включает неprimатов (например, корову, свинью, лошадь, овца, кролика, морскую свинку, крысу, кошку, собаку и мышь) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), и более конкретно человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой животное, отличное от человека, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корову, свинью или овцу), или животное-компаньон или домашнее животное (например, собаку, кошку, мышь, крысу, хомяка, песчанку, морскую свинку или кролика). В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из митохондриальных заболеваний выше у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении субъекту. Альтернативно, настоящее изобретение относится к применению рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли в лечении одного из данных митохондриальных заболеваний у субъекта, нуждающегося в лечении. Также включенным в настоящее изобретение является применение рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения одного из митохондриальных заболеваний выше у субъекта, нуждающегося в лечении. Настоящее изобретение также относится к способу получения или изготовления лекарственного средства, пригодного для лечения одного из данных митохондриальных заболеваний, включающему применение рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять отдельно или в виде комбинационной терапии для лечения митохондриального заболевания, опосредованного, регулируемого или под влиянием рГЦ, цГМФ и/или NO.

В других вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способу увеличения функции митохондрий в биологическом образце, включающему контактирование указанного биологического образца с соединением или композицией настоящего изобретения. Применение рГЦ стимулятора в биологическом образце полезно для множества целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры данных целей включают, без ограничения, биологические тесты и хранение биологических образцов.

Термин "биологический образец", как применяют в настоящем изобретении, относится к образцу *in vitro* или *ex vivo* и включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазную жидкость, стекловидное тело, спинномозговую жидкость (CSF) или другие жидкости организма или их экстракты.

"Лечить" или "лечение" относительно расстройства, относится к облегчению или устранению причины и/или последствий расстройства. В одном варианте осуществления термины "лечить" и "лечение"

относятся к уменьшению или смягчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности расстройства или к облегчению одного или нескольких симптомов расстройства (т.е. "меры" без "излечения" расстройства). В конкретных вариантах осуществления термины "лечить" и "лечение" относятся к улучшению, по меньшей мере, одного измеримого физического параметра расстройства. В других вариантах осуществления термины "лечить" и "лечение" относятся к замедлению прогрессирования расстройства либо физически, например, стабилизацией различимого симптома, либо физиологически, например, стабилизацией физиологического параметра, или обоими. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить" и "лечение" относятся к отсрочке появления симптома или набора симптомов или клинических проявлений или к отсрочке наступления потери определенной физической функции.

В некоторых вариантах осуществления, лечение приводит к улучшению, по меньшей мере, одного измеримого физического параметра митохондриального заболевания. В других вариантах осуществления лечение приводит к уменьшению, ингибированию или замедлению прогрессирования митохондриального заболевания либо физически, например, стабилизацией измеримого симптома или набора симптомов, либо физиологически, например, стабилизацией измеримого параметра, или обоих. Измеримые физические параметры мозга пациента с митохондриальным заболеванием включают задержку развития, частоту и тяжесть головной боли, мигрени, судороги, деменцию, аутичные признаки, атипичный церебральный паралич, нервно-психические расстройства, умственную отсталость, поражения мозга, нейроматалобитные изменения головного мозга (например, NAA, аминокислоты и лактат), частоту или тяжесть приступов инсульта, церебральный кровоток, цереброваскулярную реактивность, фракцию экстракции кислорода, когнитивные способности и усталость мозга. Измеримые физические параметры нервной системы пациента с митохондриальным заболеванием включают слабость (может быть периодической), обмороки, отсутствие рефлексов, невропатическую боль, дизавтономию, температурную нестабильность. Измеримые физические параметры в мышцах пациента с митохондриальным заболеванием включают утомляемость, выносливость, слабость, координацию движений, атаксию, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальный рефлюкс, спазмы, диарею или запор, гипотонию, желудочно-кишечные проблемы, псевдообструкцию, нарушение моторики. Измеримые физические параметры в почках пациента с митохондриальным заболеванием включают почечный канальцевый ацидоз или истощение. Измеримые физические параметры сердца пациента с митохондриальным заболеванием включают дефекты сердечной проводимости (блокады сердца) и кардиомиопатию. Измеримые физические параметры в печени пациента с митохондриальным заболеванием включают гипогликемию (низкий уровень сахара в крови) и печеночную недостаточность. Измеримые физические параметры в плазме крови пациента с митохондриальным заболеванием включают уровни оксида азота и лактата. Измеримые физические параметры в спинномозговой жидкости пациента с митохондриальным заболеванием включают уровни лактата и аминокислот. Специалист в данной области техники может применять обычные средства (например, включая, но не ограничиваясь, лабораторные тесты, физические осмотры, когнитивные тесты) для определения улучшения измеряемого физического параметра или набора физических параметров.

В других вариантах осуществления, лечение приводит к снижению, ингибированию или замедлению прогрессирования митохондриального заболевания, по меньшей мере, по одному измеримому параметру (например, физическому или физиологическому параметру). Измеримые параметры включают, но не ограничиваются, снижение уровня лактата в одной или нескольких из плазмы, крови, головном мозге и спинномозговой жидкости; нормализацию уровней ADMA в плазме и спинномозговой жидкости; повышение уровня NAA в головном мозге; снижение уровня пирувата в спинномозговой жидкости; увеличение 5-метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости; уменьшить тяжести и/или частоты приступов инсульта (СКВ) и/или эпилепсии; снижение тяжести и частоты миоклонических и эпилептических явлений; улучшение разрешения аномалий MPT у пациентов, перенесших СКВ или судороги; снижение степени, тяжести и прогрессирования поражений головного мозга; снижение умственной усталости и улучшение или сохранение когнитивных функций; снижение частоты и выраженности головных болей/мигрени и припадков; нормализацию мозгового кровотока, фракции экстракции кислорода, цереброваскулярной реактивности и реактивности периферических сосудов; улучшение двигательной функции или уменьшение двигательных нарушений, таких как мышечная слабость, мышечная усталость, атаксия, спастичность или миоклония; улучшение или уменьшение потери остроты зрения; и улучшение качества жизни пациента. В конкретном варианте осуществления лечение проводится на пациенте, страдающем от митохондриального заболевания, выбранного из группы Альперса, дефицита карнитин-ацилкарнитина, дефицита карнитина, дефицита комплекса I, II, III, IV, CPEO, дефицита CPT II, синдрома дефицита креатина, KSS, LCHAD, синдрома Лея, лейкодистрофии, LHON, MELAS, MEPAN, MERRF, MIRAS, истощения митохондриальной ДНК, MNGIE, NARP, синдрома Пирсона и мутаций POLG.

рГЦ стимуляторы.

Соединения настоящего изобретения определены в настоящем изобретении их химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение упоминается как по химической структуре, так и по химическому названию, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, химическая структура является определяющим фактором идентичности соединения.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно необязательно замещать одним или более

заместителями, такими как заместители, показанные в общем ниже, или на примере конкретных классов, подклассов и видов настоящего изобретения. Фразу "необязательно замещенный" применяют взаимозаменяемо с фразой "замещенный или незамещенный". В общем, термин "замещенный" относится к замещению одного или нескольких водородных радикалов в указанной структуре радикалом указанного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может содержать заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда более одного положения в данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении, если не указано иначе. Как будет очевидно специалисту в данной области техники, группы, такие как -H, галоген, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂ или -OCF₃, не будут замещаемыми группами.

Фраза "вплоть до", как применяют в настоящем изобретении, относится к нулю или любому целому числу, которое равно или меньше чем число после фразы. Например, "вплоть до 3" обозначает любое из 0, 1, 2 или 3. Как описано в настоящем изобретении, конкретный диапазон чисел включает любое целое в нем. Например, группа, содержащая 1-4 атома, может содержать 1, 2, 3 или 4 атома. Когда любая переменная встречается более одного раза в любой позиции, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого появления.

Выбор заместителей и комбинаций, предусмотренных настоящим изобретением, представляет собой только такой выбор, который приводит к образованию стабильных или химически возможных соединений. Данные варианты и комбинации будут очевидны специалистам в данной области техники и могут быть определены без излишнего экспериментирования. Термин "стабильное", как применяется в настоящем изобретении, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение представляет собой соединение, которое существенно не изменяется при хранении при температуре 25°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически реактивных условиях, по меньшей мере, в течение недели. Химически возможное соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области техники на основании описаний в настоящем изобретении, дополненных, при необходимости, соответствующими знаниями в данной области техники.

Если только один из изомеров не изображен или не назван конкретно, подразумевается, что структуры, изображенные в настоящем изобретении, включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, атропоизомерные и цис-транс-изомерные) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, конфигурации R_a и S_a для каждой асимметричной оси, конфигурации двойных связей (Z) и (E), и цис- и транс-конформационные изомеры. Следовательно, одиночные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров (по двойной связи или конформационные) настоящих соединений включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иначе, все таутомерные формы соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения.

Термин "алифатическая" или "алифатическая группа", как применяют в настоящем изобретении, обозначает нормальную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или содержит один или несколько элементов ненасыщенности. Если не указано иначе, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода и в еще других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но не ограничиваются: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетилен и подобные. Чтобы быть совершенно ясно, термин "алифатическая цепь" можно применять взаимозаменяемо с термином "алифатическая" или "алифатическая группа".

Термин "алкил", как применяют в настоящем изобретении, относится к насыщенному нормальному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу. Если не указано иначе, алкильная группа содержит 1-20 атомов углерода (например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 1-4 атомов углерода или 1-3 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и подобные.

Термин "алкенил" относится к нормальному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, по меньшей мере, с одним сайтом ненасыщенности, т.е., углерод-углеродной, sp двойной связью, где алкенильный радикал включает радикалы, имеющие "цис" и "транс" ориентации, или альтер-

нативно, "E" и "Z" ориентации. Если не указано иначе, алкенильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атомов углерода или 2-3 атомов углерода). Примеры включают, но не ограничиваются, винил, аллил и подобные.

Термин "алкинил" относится к нормальному или разветвленному моновалентному углеводородному радикалу, по меньшей мере, с одним сайтом ненасыщенности, т.е., углерод-углеродной sp тройной связью. Если не указано иначе, алкинильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атомов углерода или 2-3 атомов углерода). Примеры включают, но не ограничиваются, этинил, пропирил и подобные.

Термин "циклоалифатический" (или "неароматический карбоцикл", "неароматический карбоцикл", "неароматический карбоциклический") относится к циклическому углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит один или более сайтов ненасыщенности, но который не является ароматическим, и который содержит одно место присоединения к остатку молекулы. Если не указано иначе, циклоалифатическая группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спиро или мостиковой. В одном варианте осуществления, термин "циклоалифатический" относится к моноциклическому C_3 - C_{12} углеводороду или бициклическому C_7 - C_{12} углеводороду. В некоторых вариантах осуществления, любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит 3-7 членов. Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и подобные.

Термин "циклоалифатический" также включает полициклические кольцевые системы, в которых неароматическое карбоциклическое кольцо может быть "конденсировано" с одним или несколькими ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, если радикал или точка присоединения находится в неароматическом карбоциклическом кольце.

"Циклоалкил", как применяют в настоящем изобретении, относится к кольцевой системе, которая является полностью насыщенной и имеет единственное место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иначе, циклоалкильная группа может быть моноциклической, бициклической, трициклической, конденсированной, спиро- или мостиковой. В одном варианте осуществления термин "циклоалкил" относится к моноциклическому C_3 - C_{12} насыщенному углеводороду или бициклическому C_7 - C_{12} насыщенному углеводороду. В некоторых вариантах осуществления любое отдельное кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе содержит 3-7 членов. Подходящие циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и подобные.

"Гетероцикл" (или "гетероциклил" или "гетероциклический"), как применяют в настоящем изобретении, относится к кольцевой системе, в которой один или несколько кольцевых членов представляют собой независимо выбранный гетероатом, которая является полностью насыщенной или содержит один или несколько сайтов ненасыщенности, но не является ароматической, и которая имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иначе, в настоящем изобретении гетероцикл применяется как синоним "неароматического гетероцикла".

В некоторых случаях термин можно применять во фразе "ароматический гетероцикл", и в данном случае он относится к "гетероарильной группе", как определено ниже. Термин гетероцикл также включает конденсированные, спиро- или мостиковые гетероциклические кольцевые системы. Если не указано иначе, гетероцикл может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 3-18 кольцевых членов, в которых один или несколько кольцевых членов представляют собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы или азота, и каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В других вариантах осуществления гетероцикл может быть моноциклом, содержащим 3-7 кольцевых членов (2-6 атомов углерода и 1-4 гетероатома), или бициклом, содержащим 7-10 кольцевых членов (4-9 атомов углерода и 1-6 гетероатомов). Примеры бициклических гетероциклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются: адмантанил, 2-оксабицикло [2.2.2]октил, 1-азабицикло [2.2.2] октил.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "гетероцикл" также включает полициклические кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или с их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в гетероциклическом кольце.

Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-

тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил; и следующие бициклы: 3-Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)-бензимидазол-2-он, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "арил" (как в "арильном кольце" или "арильной группе"), применяемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в "аралкил", "аралкокси", "арилоксиалкил", относится к карбоциклической кольцевой системе, в которой, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим и имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иначе, арильная группа может быть моноциклической, бициклической или трициклической и может содержать 6-18 кольцевых членов. Термин также включает полициклические кольцевые системы, в которых арильное кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или с их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в арильном кольце. Примеры арильных колец включают, но не ограничиваются, фенил, нафтил, инданил, инденил, тетралин, флуоренил и антраценил.

Термин "аралкил" относится к радикалу, содержащему арильное кольцо, замещенное алкиленовой группой, где открытый конец алкиленовой группы позволяет аралкильному радикалу соединяться с другой частью соединения. Алкиленовая группа представляет собой двухвалентную нормальную или разветвленную насыщенную углеводородную группу. Как применяют в настоящем изобретении, термин "C₇₋₁₂ аралкил" обозначает аралкильный радикал, в котором общее объединенное количество атомов углерода в арильном кольце и алкиленовой группе составляет 7-12. Примеры "аралкила" включают, но не ограничиваются, фенильное кольцо, замещенное C₁₋₆ алкиленовой группой, например, бензил и фенилэтил, и нафтильную группу, замещенную C₁₋₂ алкиленовой группой.

Термин "гетероарил" (или "гетероароматическая" или "гетероарильная группа" или "ароматический гетероцикл"), применяемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в "гетероаралкил" или "гетероарилалкокси" относится к кольцевой системе, в которой, по меньшей мере, одно кольцо в системе является ароматическим и содержит один или несколько гетероатомов, при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов и имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иначе, гетероарильная кольцевая система может быть моноциклической, бициклической или трициклической и иметь в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов. В одном варианте осуществления все кольца в гетероарильной системе являются ароматическими. В это определение также включены гетероарильные радикалы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с одним или более ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами или их комбинациями, при условии, что радикал или точка присоединения находится в гетероарильном кольце. Бициклическая 6,5-гетероароматическая система, как применяют в настоящем изобретении, например, представляет собой шестичленное гетероароматическое кольцо, конденсированное со вторым пятичленным кольцом, где радикал или точка присоединения находится на шестичленном кольце.

Гетероарильные кольца включают, но не ограничиваются, следующие моноциклы:

2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиазинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, бензопиазинил, бензопиранонил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил), и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

Как применяют в настоящем изобретении, "цикло" (или "циклический" или "циклический фрагмент") включает моно-, би- и трициклические кольцевые системы, включая циклоалифатическую группу, гетероциклическую группу, арил или гетероарил, каждая из которых определена ранее.

"Конденсированные" бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют два смежных кольцевых атома.

"Мостиковые" бициклические кольцевые системы содержат два кольца, которые имеют три или четыре соседних кольцевых атома. Как применяют в настоящем изобретении, термин "мостик" относится к атому или цепи атомов, соединяющих две разные части молекулы. Два атома, которые соединены через мостик (обычно, но не всегда, два третичных атома углерода), называются "головками мостика". Помимо мостика, две головки мостика соединены, по меньшей мере, двумя отдельными атомами или цепочками атомов. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются, адмантанил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицик-

ло[3.2.3]нонил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диоксатрицикло[3.3.1.03.7]нонил. "Спиро" бициклические кольцевые системы имеют только один общий кольцевой атом (обычно четвертичный атом углерода) между двумя кольцами.

Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как С, N, O или S, который является частью кольца ароматического кольца, циклоалифатического кольца, гетероциклического или гетероарильного кольца. "Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, соединенный, по меньшей мере, с одним атомом водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей замещающей группой. Таким образом, "замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевой атом азота или атом углерода, которые являются общими, когда конденсируют два кольца. Кроме того, "замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда структура показывает, что они уже соединены с одним или несколькими фрагментами, отличным от водорода, и нет доступных для замещения атомов водорода.

"Гетероатом" относится к одному или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Как применяют в настоящем изобретении, термины "алкокси" или "алкилтио" относятся к алкильной группе, как определено ранее, соединенной с молекулой или с другой цепью или кольцом через атом кислорода ("алкокси", т.е. -О-алкил) или серы ("алкилтио", т.е. -S-алкил).

Как применяют в настоящем изобретении, термины "галоген" или "гало" обозначают F, Cl, Br или I.

Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галоеналифатический" и "галогеналкокси" обозначают алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от случая, замещенные одним или более атомами галогена. Например, галогеналкил C1-3 может представлять собой -CFHCH₂CHF₂, и C₁₋₂галогеналкокси может представлять собой -OC(Br)HCHF₂. Данный термин включает перфторированные алкильные группы, такие как -CF₃ и -CF₂CF₃.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "циано" относится к -CN или -C≡N.

Термины "цианоалкил", "цианоалкенил", "цианоалифатический", и "цианоалкокси" обозначает алкил, алкенил, алифатическую группу или алкокси, в зависимости от случая, замещенные одним или более цианогруппами. Например, C₁₋₃цианоалкил может представлять собой -C(CN)₂CH₂CH₃, и C₁₋₂цианоалкенил может представлять собой =CHC(CN)H₂.

Как применяют в настоящем изобретении, "оксо" относится к =O, где оксо обычно, но не всегда, соединена с атомом углерода (например, она также может быть соединена с атомом серы). Алифатическая цепь может быть необязательно прервана карбонильной группой или может быть замещена оксогруппой, и оба выражения относятся к одному и тому же: например, -CH₂-C(O)-CH₃.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой стимулятор, выбранный из стимуляторов, описанных в публикациях патентных заявок WO 2013101830 (например, любое из соединений I-122), WO 2012064559 (например, любое из соединений I-1-I-68), WO 2012003405 (например, любое из соединений I-1-I-312), WO 2011115804 (например, любое из соединений I-1-I-63), WO 2014047111 (например, любое из соединений I-1-I-5), WO 2014047325 (например, любое из соединений I-1-I-10); WO 2014144100 (например, любое из соединений I-1-I-634); WO 2015089182 (например, любое из соединений I-1-I-72), WO 2016044447 (например, любое из соединений I-217), WO 2016044446 (например, любое из соединений I-1-I-94), WO 2016044445 (например, любое из соединения I-1-I-39), WO 2016044441 (например, любое из соединения I-1-I-20), WO 2018/009596 (например, любое из соединения I-1-I-5), WO 2018045276 (например, любое из соединения I-1-I-72), WO 2018/089328 (например, любое из соединения I-1-I-16), WO 2018/089330 (например, любое из соединения I-1-I-135), WO 2019/126354 (например, любое из соединения I-1-I-16), или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: WO 2012165399 и WO 2014084312.

В других вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: WO9816507, WO9823619, WO9816223, WO 2003004503, WO 2003095451, WO 2004009589, WO 2004009590, WO 2007124854, WO 2008031513, WO 2007128454, WO 2008061657, WO 2010078900, WO 2010079120, WO 2011147809, WO 2011147810, WO 2013104598, WO 2012004259, WO 2012059549, WO 2012143510, WO 2012004258, WO 2012152629, WO 2012152630, WO 2012010577, WO 2012028647, WO 2013104597, WO 2013131923, WO 2013104703, WO 2013004785, WO 2013030288, WO 2014068095, WO 2014068099, WO 2009025888, WO 2014068104, WO 2014131741, WO 2014131760, WO 2011064156, WO 2011073118, WO1998023619, WO 2000006567, WO 2000006569, WO 2000021954, WO 2000066582, WO 2001083490, WO 2001083490, WO 2002042300, WO 2002042301, WO 2002042302, WO 2002092596, WO 2003097063, WO 2004031186, WO 2004031187, WO 2014195333, WO 2015018814, WO 2015082411, WO 2015124544, WO0006568, WO 2001017998, WO 2001047494, WO 2002036120, WO 2011064171, WO

2014128109, WO 2012010578, WO 2013076168, WO 2015124544, WO 2015150366, WO 2015150364, WO 2015150363, WO 2015150362, WO 2015140199, WO 2015150350 и WO 2015140254.

В других вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: WO 2009032249, WO 2015088885, WO 2015088886, WO 2010065275, WO 2009094242, WO 2010099054, WO 2010065275, WO 2011119518, WO 2011149921 и WO 2012058132.

В других вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в WO 2013086935.

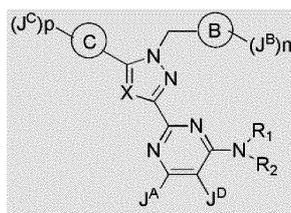
В некоторых дополнительных вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: WO 2000006568, WO 2001017998, WO 2001047494 и WO 2002036120.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: US20110131411, WO 2011064156 и WO 2011073118.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: US20140315926, WO 2013076168, WO 2003095451, WO 2011064171, WO 2013086935 и WO 2014128109.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, описанное в одной или более из следующих публикаций: WO 2011147809, WO 2011147810, WO 2012010578, WO 2012059549 и WO 2013076168.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы IA или его фармацевтически приемлемые соли



формула IA;

где X выбран из N, CH, C(C₁₋₄алкила), C(C₁₋₄галогеналкила), CCl и CF;

кольцо B представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота, или кольцо B представляет собой тиофен;

p равно 0 или целому, выбранному из 1-3;

каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C₁₋₆алифатическую группу, -OR или C₃₋₈циклоалифатическое кольцо; где каждая из указанной C₁₋₆алифатической группы и каждая из указанной C₃₋₈циклоалифатической группы необязательно замещена вплоть до 3 галогенов;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₆алифатическое или C₃₋₈циклоалифатическое кольцо; где каждый из указанного R^B, который представляет собой C₁₋₆алифатическую группу, и каждый из указанного R^B, который представляет собой C₃₋₈циклоалифатическое кольцо, необязательно замещена вплоть до 3 галогенов;

J^A представляет собой водород, галоген, метил, метокси, трифторметил, трифторметокси или -NR^aR^b, где каждый из R^a и R^b независимо выбрана из водорода, C₁₋₆алкила или 3-6 циклоалкильного кольца;

J^D представляет собой водород, галоген, -CN, -CF₃, метокси, трифторметокси, нитро, amino или метил;

R¹ и R², вместе с атомом азота, с которым они соединения, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит в добавление к атому азота, с которым соединены R¹ и R², вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно замещено вплоть до 5 R⁵; или

альтернативно, каждый R¹ и R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила и C₁₋₆алкил-R^Y; где каждый из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца содержит вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанной C₁₋₆алкила, каждое из указанного C₃₋₈циклоалкильного кольца, каждая из указанной 4-8-членной гетероциклической кольцевой группы, каждый из указанного 5- или 6-членного гетероарила и каждая из указанной C₁₋₆алкильной части каждого указанного C₁₋₆алкил-R^Y необязательно и независимо замещена вплоть до 5 R^{5a}; при условии, что R¹ и

R^2 не представляют одновременно водород; и при условии, что когда X представляет собой один из СН, $C(C_{1-4}$ алкила), $C(C_{1-4}$ галогеналкила), CCl или CF , ни один из R^1 и R^2 не представляет собой пиридин или пиримидин; или альтернативно, J^D и один из R^1 или R^2 могут образовывать 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее вплоть до двух гетероатомов, выбранных из O, N и S и необязательно замещенное вплоть до 3 оксо или $-(Y)-R^9$;

где Y или отсутствует или представляет собой соединение в виде C_{1-6} алкильной цепи, необязательно замещенной вплоть до 6 фторами;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, $-CN$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и где каждое указанное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено вплоть до 3 R^{11} ;

каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, $-CN$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-COR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)N(R^{12})SO_2R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$, $-N(R^{12})_2$, $-SO_2R^{12}$, $-SO_2N(R^{12})_2$, $-SO_2N(R^{12})COOR^{12}$, $-SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})SO_2R^{12}$ и $-N=OR^{12}$; где каждый из указанного C_{1-6} алкила необязательно и независимо замещен вплоть до 3 фторами, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ алкилами), фенилами или $-O(C_{1-4}$ фторалкилами) где каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждая из указанной C_{1-6} алкильной, каждая указанная фенильная, каждая указанная бензильная, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, C_{1-4} (фторалкилами), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами)_2, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ фторалкилами) или оксо; и где каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждая из указанной C_{1-6} алкильной, каждая указанная фенильная, каждая указанная бензильная, каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, C_{1-4} (фторалкилами), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами)_2, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ фторалкилами) или оксо;

R^Y выбран из группы, состоящей из C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила и 5-6-членного гетероароматического кольца; где каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца, каждый из указанного фенила, и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца необязательно замещено вплоть до 5 R^{5c} ;

каждый R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклической группы; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждая из указанной бензильной и каждая из указанной фенильной группы необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами)_2, $-CN$, $-COOH$, $-COO(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ алкил), $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами) или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фе-

нильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шестью галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо;

каждый R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо; или

два R^{5c}, соединенные с одним и различными кольцевыми атомами R^y, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами, могут образовывать C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членный гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, оксо, -C(O)O(C₁₋₄алкилами), -C(O)OH, -NR"(CO)CO(C₁₋₄алкилами), -OH или галогенами; где R" представляет собой водород или C₁₋₂алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)OR^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂N(R^{6a})₂, -SO₂N(R^{6a})COOR^{6a}, -SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -(C=O)NHOR^{6a}, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещен вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит кольцо один и кольцо два в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шестью галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо;

каждый R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C₃₋₈циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -C(O)NH₂, -C(O)N(C₁₋₆алкилами)₂, -C(O)NH(C₁₋₆алкилами), -C(O)N(C₁₋₆галогеналкилами)₂, -C(O)NH(C₁₋₆галогеналкилами), C(O)N(C₁₋₆алкил)(C₁₋₆галогеналкилами), -COO(C₁₋₆алкилами), -COO(C₁₋₆галогеналкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; или

когда один из R¹ или R² представляет собой C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил замещен вплоть до 5 R^{5a}, два R^{5a}, соединенные с одним и различными кольцевыми атомами указанных R¹ или R², вместе с указанным атомом или атомами, могут необязательно образовывать C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенильное или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещен вплоть до 2 C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, оксо, -(CO)CO(C₁₋₄алкилами),

$-\text{NR}^1(\text{CO})\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$ или галогенами; где R^1 представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{COR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{COOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHOR}^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанной C_{1-6} алкила, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждая указанная бензильная или каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{галогеналкилами})$ или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит кольцо один и кольцо два в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шести галогенами, C_{1-4} алкилами, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{галогеналкилами})$ или оксо;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{галогеналкилами})$ или оксо; или

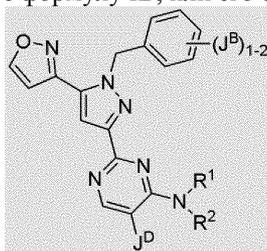
когда R^1 и R^2 , соединенные с атомом азота, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное вплоть до 5 R^5 , два R^5 , соединенные с одним или разными атомами указанного кольца, вместе с указанным атомом или атомами, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, указанный фенил или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NR}(\text{CO})\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{OH}$ или галогенами; где R представляет собой водород или C_{1-2} галкил;

p представляет собой целое, выбранное из 0, 1 или 2;

кольцо C представляет собой моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S; где указанное моноциклическое 5-членное гетероарильное кольцо не является 1,3,5-триазилильным кольцом;

каждый J независимо представляет собой галоген или C_{1-4} алифатическую группу, необязательно и независимо замещенную вплоть до 3 C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NR}(\text{CO})\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкилами})$, $-\text{OH}$ или галогенами.

В других вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, имеющее формулу IV, или его фармацевтически приемлемую соль



Формула IV;

где J^D представляет собой водород или галоген; J^B представляет собой галоген и R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединения, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-

членное гетероарильное кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит, в добавление к атому азота, с которым соединены R^1 и R^2 , вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещено вплоть до 5 R^c ;

каждый R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}$ алкила)- R^6 , C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^6$, $-SR^6$, $-OCOR^6$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, бензила, фенила и оксо группы; где каждое указанное фенильное кольцо и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами) $_2$, $-CN$, C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, $-O(C_{1-4}$ алкилами) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами); и где каждый указанное C_{1-6} алкил, каждая C_{1-4} алкильная часть указанного $-(C_{1-4}$ алкил)- R^6 фрагмента, и каждое указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами;

где каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-4} алкенила, фенила, бензила и C_{3-8} циклоалкильного кольца; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами;

два R^{5c} , соединенные с одним или разными атомами указанного кольца, образованного R^1 , R^2 и азотом, с которым соединены R^1 и R^2 , вместе с указанным атомом или атомами, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до трех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкилами), $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}$ алкилами), $-OH$ или галогенами; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

альтернативно, каждый R^1 и R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарила, фенила и C_{1-6} алкил- R^Y ; где каждый из указанного 4-10-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца содержит вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждая из указанной C_{1-6} алкильной части каждого указанного C_{1-6} алкил- R^Y фрагмента, каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-10-членного гетероциклического кольца, каждый из указанного 5- или 6-членного гетероарила, каждый из указанного фенила необязательно и независимо замещен вплоть до 5 R^{5f} ; при условии, что ни один из R^1 ; или

R^2 не представляет собой пиридин или пиримидин;

R^Y представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо; где каждый из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5-6-членного гетероароматического кольца содержит 1-4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждое из указанного C_{3-8} циклоалкильного кольца, каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца, каждый из указанного фенила, и каждое из указанного 5-6-членного гетероарильного кольца необязательно замещено вплоть до 5 R^{5g} ;

каждый R^{5f} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-4}$ алкила)- R^{6a} , C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, C_{1-4} цианоалкила, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-OCOR^{6a}$, $-COR^{6a}$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$, $-N(R^{6a})_2$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_2N(R^{6a})_2$, $-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6a})COR^{6a}$, фенила и оксо группы;

где каждая указанная фенильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N((C_{1-4}$ алкилами) $_2$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, $-O(C_{1-4}$ алкилами) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами); и где каждый указанный C_{7-12} аралкил, каждый указанный C_{1-6} алкил, каждая указанная C_{1-4} алкильная часть каждого указанного $-(C_{1-4}$ алкил)- R^{6a} и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до трех галогенами;

каждый R^{6a} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-4} алкенил, фенил, бензил или C_{3-8} циклоалкильное кольцо; где каждый указанный C_{1-6} алкил, каждый указанный C_{2-4} алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C_{3-8} циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами;

когда один из R^1 или R^2 представляет собой C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членный гетероарил, замещенный вплоть до 5 R^{5f} , два R^{5f} , соединенные с одним и различными кольцевыми атомами указанных R^1 или R^2 , вместе с указанным атомом или атомами, образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца нахо-

дятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до двух кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C₃₋₈ циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено вплоть до 2 C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами оксо, -(CO)O(C₁₋₄алкилами), -NR'(CO)O(C₁₋₄алкилами) или галогенами; где R' представляет собой водород или C₁₋₂алкил;

каждый R^{5g} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₄алкила)-R^{6b}, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, C₁₋₄цианоалкила, -OR^{6b}, -SR^{6b}, -OCOR^{6b}, -COR^{6b}, -C(O)OR^{6b}, -C(O)N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})C(O)R^{6b}, -N(R^{6b})₂, -SO₂R^{6b}, -SO₂N(R^{6b})₂, -N(R^{6b})SO₂R^{6b}, -SO₂OH, -SO₂NHOH, -SO₂N(R^{6b})COR^{6b}, фенила и оксо группы; где каждая указанная фенильная и каждая указанная бензильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -NO₂, -CN, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, -O(C₁₋₄алкилами) или -O(C₁₋₄галогеналкилами); и где каждый указанный C₁₋₆алкил, C₁₋₄алкильная часть каждого указанного (C₁₋₄алкил)-R^{6b} фрагмента и каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами;

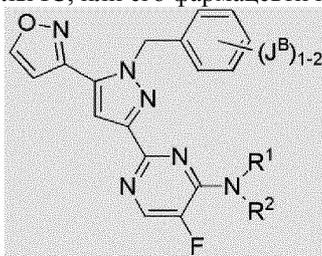
каждый R^{6b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₂₋₄алкенила, фенила, бензила и C₃₋₈циклоалкильного кольца; где каждый указанный C₁₋₆алкил, каждый указанный C₂₋₄алкенил, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил и каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами;

альтернативно, два R^{5g}, соединенные с одним и различными кольцевыми атомами R^Y, вместе с указанным кольцевым атомом или атомами, образуют C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до трех гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и

где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, C₁₋₄алкоксо, C₁₋₄галогеналкоксо, оксо, -C(O)O(C₁₋₄алкилами), -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NR''(CO)O(C₁₋₄алкилами), -OH или галогенами; и

R'' представляет собой водород или C₁₋₂алкил.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы IC, или его фармацевтически приемлемую соль



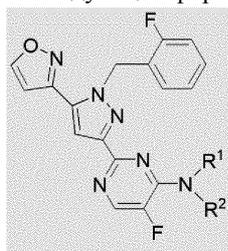
формула IC;

где J^B представляет собой галоген;

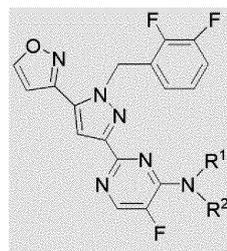
R¹ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R² представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно и независимо замещенную вплоть до трех R^{5a}, где R^{5a} определен в предыдущем параграфе как часть описания формулы IA.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение следующей формулы:



формула IC-a



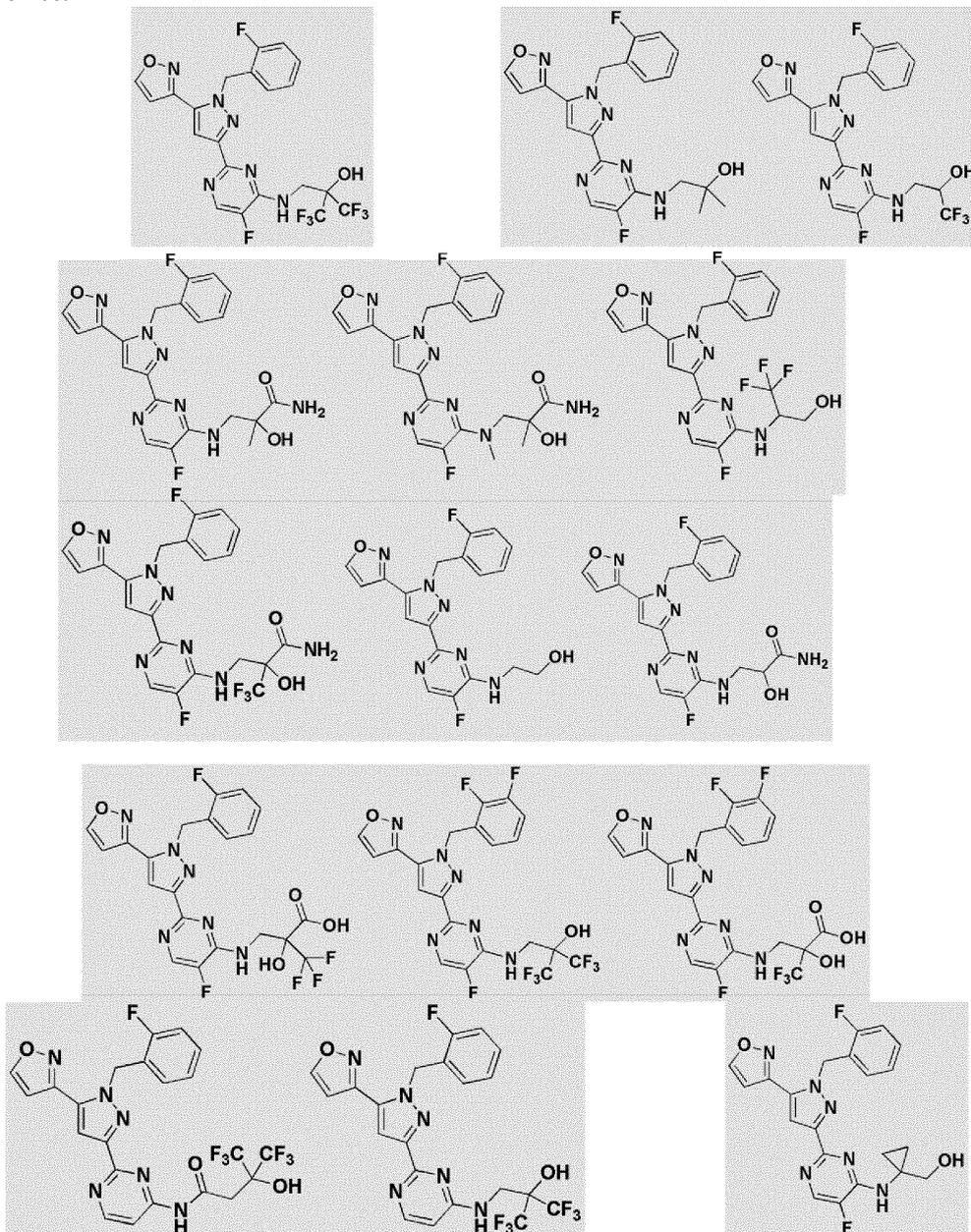
формула IC-b

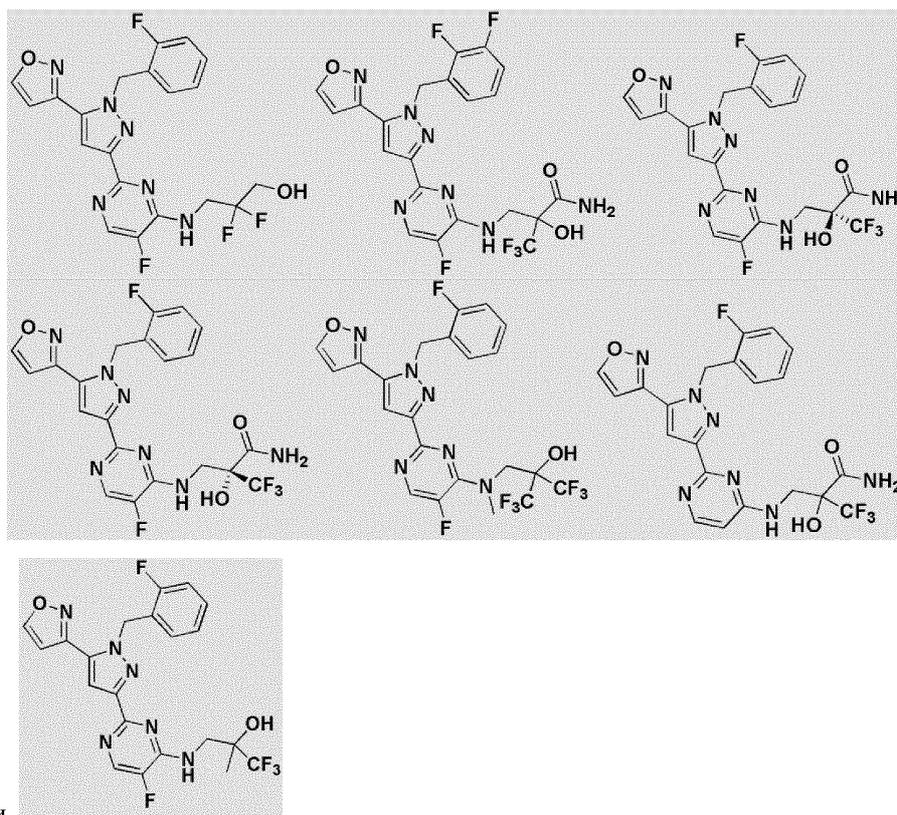
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные представляют собой, как определено для формулы IC.

В одном варианте осуществления, для соединений формулы IC, формулы IC-a или формулы IC-b, R¹ представляет собой водород.

В одном варианте осуществления, для соединений формулы IC, формулы IC-a или формулы IC-b, R^{5a} представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, -OH или -C(=O)NH₂. В некоторых вариантах осуществления, для соединений формулы IC, формулы IC-a или формулы IC-b, R^{5a} представляет собой метил, CF₃, -OH или -C(=O)NH₂.

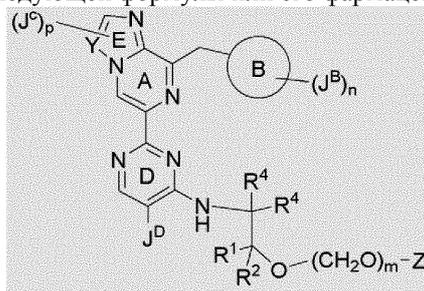
В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, выбранное из соединений, показанных ниже, или их фармацевтически приемлемой соли





и

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль



формула II;

где Y независимо представляет собой N или C;

кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

n представляет собой целое, выбранное из 0-3; и каждый J^B независимо представляет собой галоген, -CN, C_{1-6} алифатическую группу, $-OR^B$ или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо;

где каждый J^B , который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, и каждый J^B , который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 R^3 ;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо; указанный R^B необязательно и независимо замещен вплоть до 3 R^{3a} ;

каждый R^3 и R^{3a} независимо представляет собой, в каждом случае, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

Z выбран из группы, состоящей из водорода, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O^- M^+$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$ и $-P(O)(O^-)$ -бензила); где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый моновалентный катион, и D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

m равно 0 или 1;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $-C(O)NH_2$ или водород; и

R представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или водород;

оба R^4 одновременно представляют собой водород, или оба R^4 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют карбонильную группу;

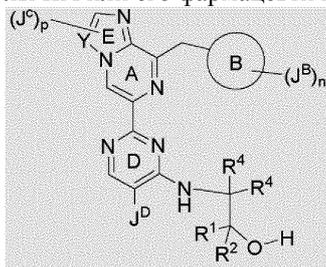
J^D представляет собой водород, галоген, метокси или -CN;

r равно 1, 2 или 3; и

каждый J независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алифатическую группу, C_{1-4} алкокси

или -CN; где каждая указанная C₁₋₄алифатическая группа и каждый указанный C₁₋₄алкокси необязательно и независимо замещен вплоть до 3 C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, -ОН или галогенами.

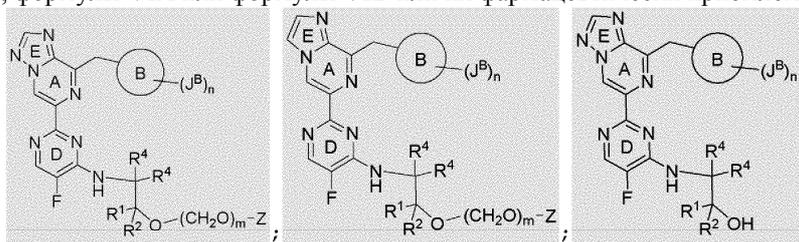
В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы IIА или его фармацевтически приемлемую соль



формула IIА;

для формулы IIА, формулы II.

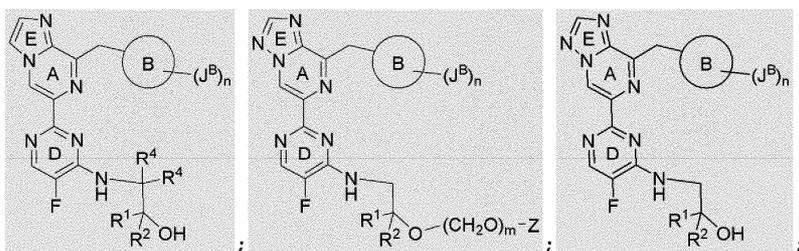
В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы IIIА, формулы IIIВ, формулы IVА, формулы IVВ, формулы VА, формулы VВ, формулы VIА или формулы VIВ или их фармацевтически приемлемую соль



формула IIIА

формула IIIВ

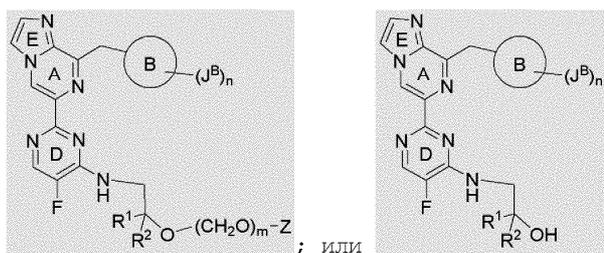
формула IVА



формула IVВ

формула VА

формула VIА

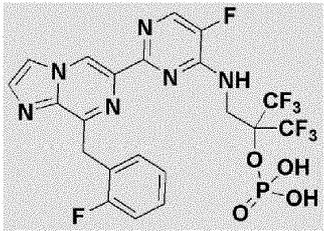
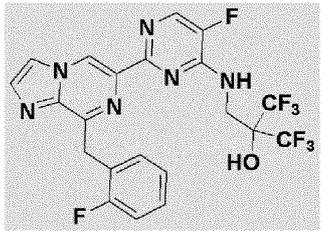
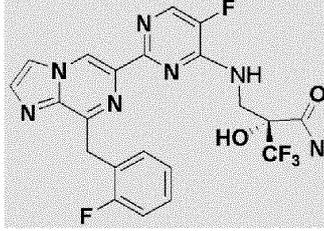
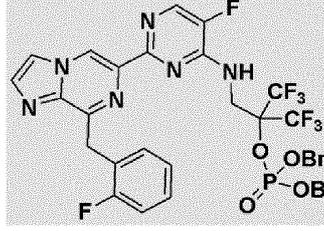
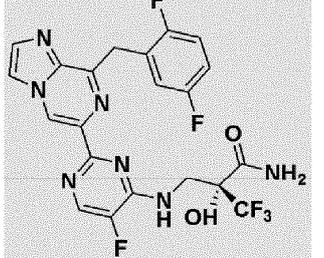
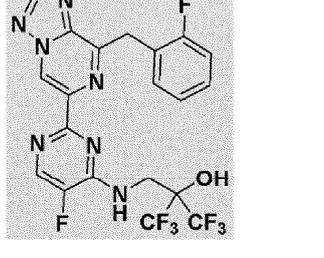
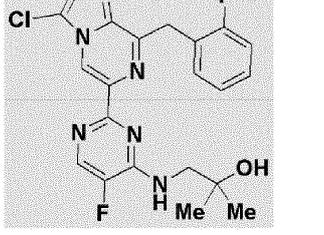
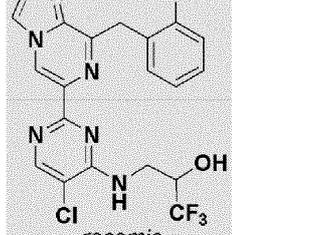
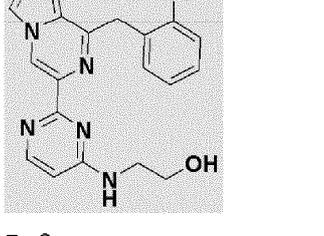
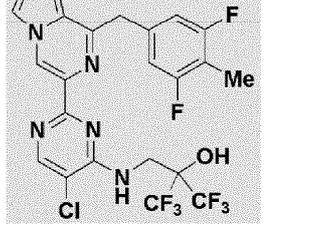


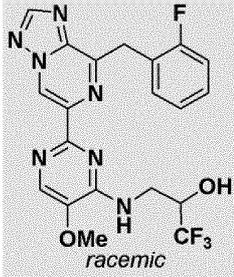
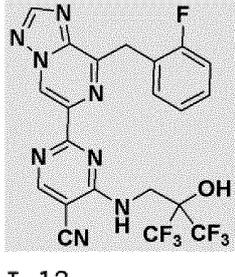
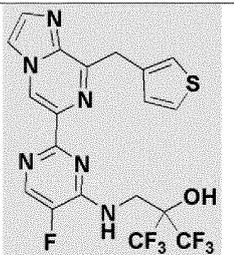
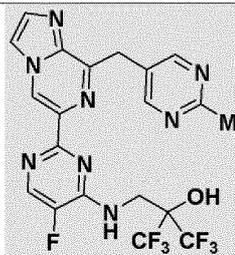
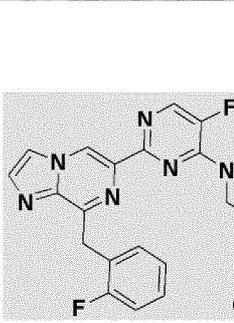
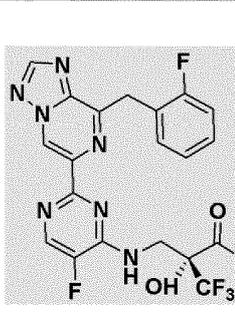
формула VВ

формула VIВ

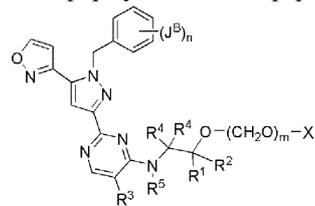
где определения всех переменных являются такими же как определения, описанные для формулы II.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы II и выбран из соединений, перечисленных в таблице ниже.

 <p>I-1</p>	 <p>I-2</p>
 <p>I-3</p>	 <p>I-4</p>
 <p>I-5</p>	 <p>I-6</p>
 <p>I-7</p>	 <p>I-8</p>
 <p>I-9</p>	 <p>I-10</p>

 <p>I-11</p>	 <p>I-12</p>
 <p>I-13</p>	 <p>I-14</p>
 <p>I-15</p>	 <p>I-16</p>

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль



Формула L

где X выбран из $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)O^+M^+$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ или $-P(O)(O^-)_2D^{2+}$; где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый моновалентный катион, и D^{2+}

представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

каждый J^B независимо выбран из галогена;

m выбран из 0 или 1;

n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, $-C(O)NH_2$ или водорода; и

R^2 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила или водорода; или, альтернативно:

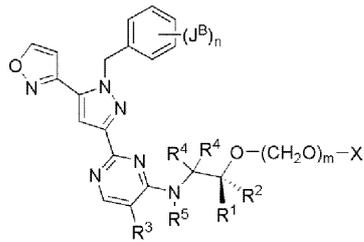
R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют ненасыщенное C_{3-7} циклоалифатическое кольцо или ненасыщенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее вплоть до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

R^3 выбран из галогена, водорода, $-CN$ или $-NH_2$; и

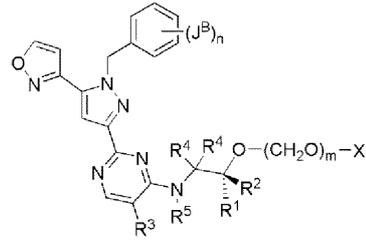
оба R^4 одновременно представляют собой водород, или оба R^4 , вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют карбонильную группу; и

R^5 выбран из водорода или метила.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы LA или LB или его фармацевтически приемлемую соль



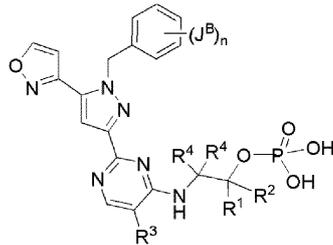
формула LB



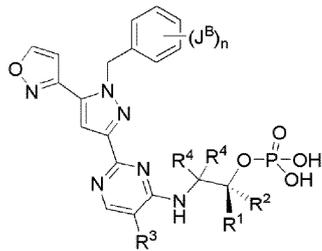
формула LC

где R^1 и R^2 являются отличными, и величины переменных представляют собой, как определено для формулы L.

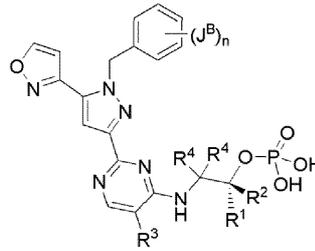
В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы LL, LLA, LLB, LLL, LLLA или LLLB или его фармацевтически приемлемую соль



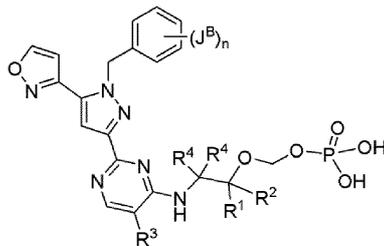
формула LL



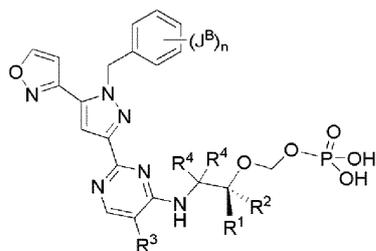
формула LLA



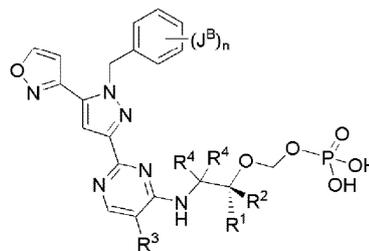
формула LLB



формула LLL



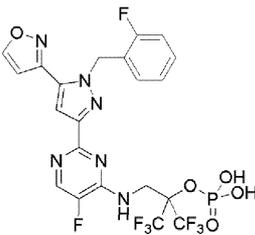
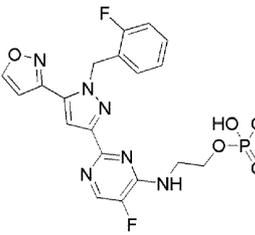
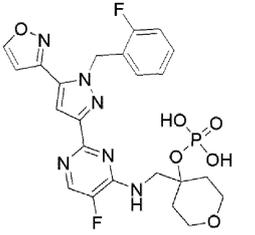
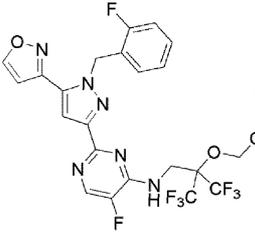
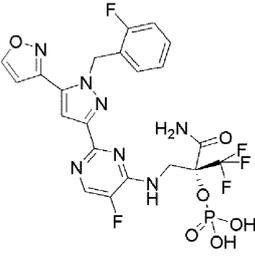
формула LLLA



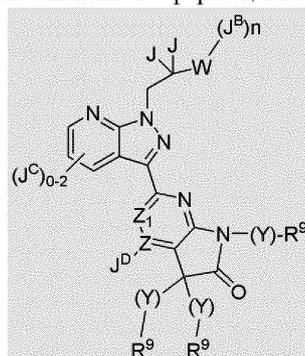
формула LLLB

и величины переменных представляют собой, как определено для формулы L.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы II и выбран из соединений, перечисленных в таблице

	I-1
	I-2
	I-3
	I-4
	I-5

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы XZ или его фармацевтически приемлемую соль



Формула XZ;

где W является, или

i) отсутствующим, и J^B соединен непосредственно с атомом углерода, несущим две J группы; каж-

дый J независимо выбран из водорода или метила, n равно 1, и J^B представляет собой C₂₋₇-алкильную цепь, необязательно замещенную 2-9 фторами; где необязательно одно -CH₂- звено указанной C₂₋₇-алкильной цепи может быть замещено -O- или -S-;

ii) представляет собой кольцо В, выбранное из группы, состоящей из фенила, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, C₃₋₇-циклоалкильного кольца и 4-7-членного гетероциклического соединения, содержащего вплоть до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S;

где когда W представляет собой кольцо В;

каждый J представляет собой водород;

n равно 0 или целому, выбранному из 1, 2 или 3;

каждый J независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, C₁₋₆ алифатической группы, -OR^B или C₃₋₈-циклоалифатической группы; где каждая указанная C₁₋₆-алифатическая и каждая указанная C₃₋₈-циклоалифатическая группа необязательно и независимо замещена вплоть до 3 R³;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁₋₆-алифатическую группу или C₃₋₈-циклоалифатическую группу; где каждый из указанного R^B, который представляет собой C₁₋₆-алифатическую группу, и каждый из указанного R^B, который представляет собой C₃₋₈-циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен вплоть до 3 R^{3a};

каждый R³ независимо представляет собой галоген, -CN, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-галогеналкил, -O(C₁₋₄-алкил) или -O(C₁₋₄-галогеналкил);

каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген, -CN, C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-галогеналкил, -O(C₁₋₄-алкил) или -O(C₁₋₄-галогеналкил);

Z¹ в кольце D представляет собой CH или N; Z представляет собой C или N; где, если Z¹ представляет собой CH, то Z должен представлять собой C; и если Z¹ представляет собой N, то Z может представлять собой C или N;

каждый J^D независимо выбран из группы, состоящей из J^A, -CN, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -OC(O)R^D, -C(O)N(R^D)₂, -N(R^D)₂, -N(R^d)C(O)R^D, -N(R^d)C(O)OR^D, -N(R^d)C(O)N(R^D)₂, -OC(O)N(R^D)₂, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^d)SO₂R^D, -N(R^d)SO₂NHR^D, -N(R^d)SO₂NHC(O)OR^D, -N(R^d)SO₂NHC(O)R^D, C₁₋₆-алифатической группы, -(C₁₋₆-алифатической группы)-R^D, C₃₋₈-циклоалифатического кольца, 6-10-членного арильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца и 5-10-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и где каждая указанная C₁₋₆-алифатическая группа, каждая указанная C₁₋₆-алифатическая часть -(C₁₋₆-алифатического)-R^D фрагмента, каждое указанное C₃₋₈-циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 6-10-членное арильное кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-10-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^{5d};

J^A выбран из группы, состоящей из неподеленной пары на азоте, водорода, галогена, оксо, метила, гидроксила, метокси, трифторметила, трифторметокси и -NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, C₁₋₆-алкил или 3-6 циклоалкильное кольцо; или где R^a и R^b, вместе с атомом азота, с которым они оба соединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, или 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно содержащее вплоть до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где каждое из указанного 4-8-членного гетероциклического кольца и 5-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 6 фторами;

каждый R^D независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алифатической группы, -(C₁₋₆-алифатической группы)-R^f, C₃₋₈-циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и где каждая указанная C₁₋₆-алифатическая группа, каждая указанная C₁₋₆-алифатическая часть -(C₁₋₆-алифатического)-R^f фрагмента, каждое указанное C₃₋₈-циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^{5a}; где когда любой R^D представляет собой одно из C₁₋₆-алифатической или -(C₁₋₆-алифатической)-R^f группы, одно или два -CH₂- звена, которые образуют указанные C₁₋₆-алифатические цепи, можно необязательно, замещать независимо группой -N(R^d), -CO- или -O-;

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆-алифатической группы, -(C₁₋₆-алифатической группы)-R^f, C₃₋₈-циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и где каждая указанная C₁₋₆-алифатическая группа, каждая указанная C₁₋₆-алифатическая часть -(C₁₋₆-алифатического)-R^f фрагмента, каждое указанное C₃₋₈-циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^{5b}; где

когда любой R^d представляет собой один из C_{1-6} алифатической или $-(C_{1-6}алифатической)-R^f$ группы, одно или два $-CH_2-$ звена, которые образуют указанные C_{1-6} алифатические цепи, можно необязательно, замещать группой, независимо выбранной из $-N(R^{dd})-$, $-CO-$ или $-O-$;

каждый R^{dd} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-(C_{1-6}алифатической группы)-R^f$, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенила и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и где каждая указанная C_{1-6} алифатическая группа, каждая указанная C_{1-6} алифатическая часть $-(C_{1-6}алифатического)-R^f$ фрагмента, каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^{5b} ;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{3-8} циклоалифатического кольца, 4-10-членного гетероциклического кольца, фенила или 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; и где каждое указанное C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, каждое указанное 4-10-членное гетероциклическое кольцо, каждый указанный фенил и каждое указанное 5-6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^{5c} ;

когда J^D представляет собой $-C(O)N(R^D)_2$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, $-OC(O)N(R^D)_2$ или $-SO_2N(R^D)_2$, две R^D группы вместе с атомом азота, соединенным с двумя R^D группами, могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит вплоть до 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в добавление к атому азота, с которым соединены две R^D группы; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)R^D$, R^D группа вместе с атомом углерода, соединенным с R^D группой, с атомом азота, соединенным с R^d группой, и с R^d группой могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, в добавление к атому азота, с которым соединена R^d группа; и где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)OR^D$, R^D группа вместе с атомом кислорода, соединенным с R^D группой, с атомом углерода- $C(O)-$ части $-N(R^d)C(O)OR^D$ группы, с атомом азота, соединенным с R^d группой, и с указанной R^d группой могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, и необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)C(O)N(R^D)_2$, одна из R^D групп, соединенных с атомом азота, вместе с указанным атомом азота, и с N атомом, соединенным с R^d группой, и указанной R^d группой могут образовывать 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^5 ;

когда J^D представляет собой $-N(R^d)SO_2R^D$, R^D группу вместе с атомом серы, соединенным с R^D группой, с атомом азота, соединенным с R^d группой, и с указанной группой R^d можно комбинировать, получая 4-8-членное гетероциклическое кольцо; где указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно и независимо замещено вплоть до 5 R^5 ;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)SO_2R^6$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2N(R^6)COOR^6$, $-SO_2N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)SO_2R^6$, $-(C=O)NHO R^6$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части $-(C_{1-6}алкильного)-R^6$ фрагмента, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензила или фенильной группы необязательно и независимо замещен вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкилами)$, $-N(C_{1-4}алкилами)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}галогеналкилами)$ или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит кольцо один и кольцо два в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное кольцо один

представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шестью галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо;

два R⁵, соединенные с одним или различными атомами J^D, вместе с указанным атомом или атомами, с которыми они соединены, могут необязательно образовывать C₃₋₈ циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении, где указанное 4-6-членное гетероцикл или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, оксо, -C(O)O(C₁₋₄алкилами), -C(O)OH, -NR(CO)O(C₁₋₄алкилами), -CONH₂, -OH или галогенами; где R представляет собой водород или C₁₋₂алкил;

каждый R^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкила)R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)OR^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NHOH, -SO₂N(R^{6a})₂, -SO₂N(R^{6a})COOR^{6a}, -SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -(C=O)NHOR^{6a}, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкильной части -(C₁₋₆алкил)R^{6a} фрагмента, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещен вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит кольцо один и кольцо два в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шестью галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо;

каждый R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкила)R^{6a}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -COR^{6a}, -OC(O)R^{6a}, -C(O)OR^{6a}, -C(O)N(R^{6a})₂, -C(O)N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})C(O)OR^{6a}, -N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})₂, -N(R^{6a})₂, -SO₂R^{6a}, -SO₂OH, -SO₂NHOH, -SO₂N(R^{6a})₂, -SO₂N(R^{6a})COOR^{6a}, -SO₂N(R^{6a})C(O)R^{6a}, -N(R^{6a})SO₂R^{6a}, -(C=O)NHOR^{6a}, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкильной части -(C₁₋₆алкил)R^{6a} фрагмента, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, бензильной или фенильной группы необязательно и независимо замещен вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄галогеналкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит кольцо один и кольцо два в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное кольцо один представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное кольцо два представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шестью галогенами, C₁₋₄алкилами, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄галогеналкилами) или оксо;

два R^{5a} или два R^{5b}, соединенные с одним или различными атомами R^D или R^d, соответственно, вместе с указанным атомом или атомами, с которыми они соединены, могут необязательно образовывать C₃₋₈циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении относительно друг друга; где указанное 4-6-членное гетероциклическое или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное

C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкилами)$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкилами)$, $-OH$ или галогенами; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкила)-R^{6b}$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-COR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})_2$, $-C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$, $-N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$, $-N(R^{6b})_2$, $-SO_2R^{6b}$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^{6b})_2$, $-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$, $-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$, $-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$, $-(C=O)NHOR^{6b}$, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила, бензила, оксо группы и бициклического кольца; где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца и каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части указанного $-(C_{1-6}алкил)-R^{6b}$ фрагмента, каждая из указанных C_{3-8} циклоалкильное кольцо, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца, каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца, каждый из указанного бензила и каждая из указанной фенильной группы необязательно и независимо замещена вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкилами)$, $-N(C_{1-4}алкилами)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}галогеналкилами)$ или оксо; где указанное бициклическое кольцо содержит первое кольцо и второе кольцо в конденсированном или мостиковом виде, причем указанное первое кольцо представляет собой 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, фенил или бензил, и указанное второе кольцо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S; и где указанное бициклическое кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до шести галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкилами)$, $-N(C_{1-4}алкилами)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}галогеналкилами)$ или оксо;

два R^{5c} , соединенные с одним или различными атомами R^f , вместе с указанным атомом или атомами, с которым он соединен, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении относительно друг друга; где указанное 4-6-членное гетероциклическое или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкилами)$, $-C(O)OH$, $-CONH_2$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкилами)$, $-OH$ или галогенами; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^{5d} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкила)-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-OC(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(O)R^6$, $-N(R^6)C(O)OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHOH$, $-SO_2N(R^6)COR^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2R^6$, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца, фенила и оксо группы; где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкильной части $-(C_{1-6}алкил)-R^6$ фрагмента, C_{7-12} аралкила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца, 5- или 6-членного гетероарильного кольца или фенильной группы необязательно и независимо замещен вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, C_{1-4} (галогеналкилами), $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкилами)$, $-N(C_{1-4}алкилами)_2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COO(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}алкилами)$, $-O(C_{1-4}галогеналкилами)$ или оксо;

два R^{5d} , соединенные с одним или различными атомами J^d , вместе с указанным атомом или атомами J^d , с которыми они соединены, могут необязательно образовывать C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо; фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, приводя в результате к бициклической системе, где два кольца бициклической системы находятся в спиро, конденсированном или мостиковом расположении относительно друг друга; где указанное 4-6-членное гетероциклическое или указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до четырех кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где указанное C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-6-членное гетероциклическое кольцо, фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно и независимо замещено вплоть до 3 C_{1-4} алкилами, C_{1-4} галогеналкилами, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, оксо, $-C(O)O(C_{1-4}алкилами)$, $-C(O)OH$, $-NR(CO)O(C_{1-4}алкилами)$, $-C(O)NH_2$, $-OH$ или галогенами; где R представляет собой водород или C_{1-2} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного

бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами) или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, фенила, бензила, C_{3-8} циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-6}$ алкилами) $_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкилами), $-C(O)N(C_{1-6}$ галогеналкилами) $_2$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ галогеналкилами), $C(O)N(C_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} галогеналкилами), $-COO(C_{1-6}$ алкилами), $-COO(C_{1-6}$ галогеналкилами), $-O(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами) или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{6b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, фенил, бензил, C_{3-8} циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, где каждый из указанного C_{1-6} алкила, каждый из указанного фенила, каждый из указанного бензила, каждая из указанной C_{3-8} циклоалкильной группы, каждое из указанного 4-7-членного гетероциклического кольца и каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца необязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C_{1-4} алкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкилами), $-N(C_{1-4}$ алкилами) $_2$, $-CN$, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, $-COO(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ алкилами), $-O(C_{1-4}$ галогеналкилами) или оксо, где каждое из указанного 5- или 6-членного гетероарильного кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

два R^6 , соединенные с одним атомом азота R^5 или R^{5d} , вместе с указанным атомом азота R^5 или R^{5d} , соответственно, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

два R^{6a} , соединенные с атомом азота R^{5a} или R^{5b} , вместе с указанным азотом, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

два R^{6b} соединенные с атомом азота R^{5c} , вместе с указанным азотом, могут образовывать 5-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо; где каждое указанное 5-8-членное гетероциклическое кольцо и каждое указанное 5-членное гетероарильное кольцо необязательно содержит вплоть до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

Y или отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, необязательно замещенную вплоть до 6 фторами; и где в указанном Y, который представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, вплоть до 3 метиленовых звеньев данной алкильной цепи, можно заместить группой, выбранной из $-O-$, $-C(O)-$ и $-N((Y^1)-R^{90})-$;

где Y^1 или отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкильную цепь, необязательно замещенную вплоть до 6 фторами; и:

Когда Y^1 отсутствует, каждый R^{90} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-COR^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$ а C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждое из указанных C_{3-6} циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец необязательно и независимо замещено вплоть до 3 R^{11} ; и

когда Y^1 присутствует, каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CN$, $-OR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})_2$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2N(R^{10})_2$, $-SO_2N(R^{10})COOR^{10}$, $-SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})SO_2R^{10}$, $-(C=O)NHOR^{10}$, C_{3-6} циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждое из указанных C_{3-6} циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каж-

до 3 из указанных 5-6-членных гетероарильных колец обязательно и независимо замещено вплоть до 3 R¹¹,

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, -CN, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -C(O)N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)OR¹⁰, -N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)₂, -N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)₂, -SO₂N(R¹⁰)COOR¹⁰, -SO₂N(R¹⁰)C(O)R¹⁰, -N(R¹⁰)SO₂R¹⁰, -(C=O)NHOR¹⁰, C₃₋₆ циклоалкильного кольца, 4-8-членного гетероциклического кольца, фенильного кольца и 5-6-членного гетероарильного кольца; где каждое указанное 4-8-членное гетероциклическое кольцо или 5-6-членное гетероарильное кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждое из указанных C₃₋₆циклоалкильных колец, каждое из указанных 4-8-членных гетероциклических колец, каждый из указанного фенила и каждое из указанных 5-6-членных гетероарильных колец обязательно и независимо замещено вплоть до 3 R¹¹;

каждый R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкила)-R¹³, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца и 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкильной части указанного -(C₁₋₆алкил)-R¹³ фрагмента, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо обязательно и независимо замещено вплоть до 3 R^{11a};

каждый R¹³ независимо представляет собой фенил, бензил, C₃₋₆циклоалкильное кольцо, 4-7-членное гетероциклическое кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый указанный фенил, каждый из указанного бензила, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо обязательно и независимо замещено вплоть до 3 R^{11b};

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆алкила, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂ и -N(R¹²)SO₂R¹²; где каждый из указанного C₁₋₆алкила обязательно и независимо замещен вплоть до 6 фторами и/или 3 R¹²¹;

каждый R^{11a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂ и -N(R¹²)SO₂R¹²; где каждый из указанного C₁₋₆алкила обязательно и независимо замещен вплоть до 6 фторами и/или 3 R¹²¹; и

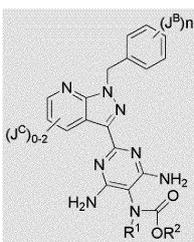
каждый R^{11b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, оксо, -CN, -OR¹², -COR¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)OR¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹²)₂, -N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -SO₂N(R¹²)₂ и -N(R¹²)SO₂R¹²; где каждый из указанного C₁₋₆алкила обязательно и независимо замещен вплоть до 6 фторами и/или 3 R¹²¹;

каждый R¹² выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо обязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄(фторалкилами), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄ алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄фторалкилами) или оксо;

каждый R¹²¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, фенила, бензила, C₃₋₈циклоалкильного кольца, 4-7-членного гетероциклического кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, где каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и 4-7-членное гетероциклическое кольцо содержит вплоть до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; и где каждый из указанного C₁₋₆алкила, каждый указанный фенил, каждый указанный бензил, каждая указанная C₃₋₈циклоалкильная группа, каждое указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо и каждое 5- или 6-членное гетероарильное кольцо обязательно и независимо замещено вплоть до 3 галогенами, C₁₋₄алкилами, C₁₋₄(фторалкилами), -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкилами), -N(C₁₋₄алкилами)₂, -CN, -COOH, -CONH₂, -COO(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄алкилами), -O(C₁₋₄фторалкилами) или оксо; и

каждый J^C независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение формулы XY или его фармацевтически приемлемую соль



Формула XY

где n равно 0 или целому, выбранному из 1-3;

каждый J^B независимо представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-6} алифатическую группу, $-OR$ или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо; где каждая из указанной C_{1-6} алифатической группы и каждая из указанной C_{3-8} циклоалифатической группы необязательно замещена вплоть до 3 галогенами;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C_{1-4} алифатическую группу или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо; где каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{1-6} алифатическую группу и каждый из указанного R^B , который представляет собой C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно замещен вплоть до 3 галогенами;

каждый J^C , при наличие, независимо представляет собой галоген;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY, n равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, n равен 1.

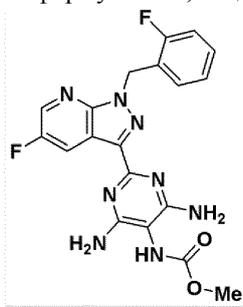
В некоторых вариантах осуществления формулы XY, каждый J^B представляет собой галоген. В некоторых из данных вариантов осуществления, каждый J^B представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы XY, n равно 1, и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY, присутствуют один или два J^C . В других вариантах осуществления, присутствует только один J^C . В некоторых из данных вариантов осуществления, J^C представляет собой фтор.

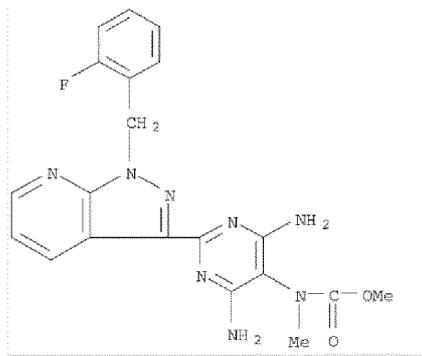
В некоторых вариантах осуществления формулы XY, R^1 представляет собой водород, метил или этил. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород. В еще других вариантах осуществления, R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY, R^2 представляет собой метил или этил. В еще других вариантах осуществления, R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы XY, соединение представляет собой

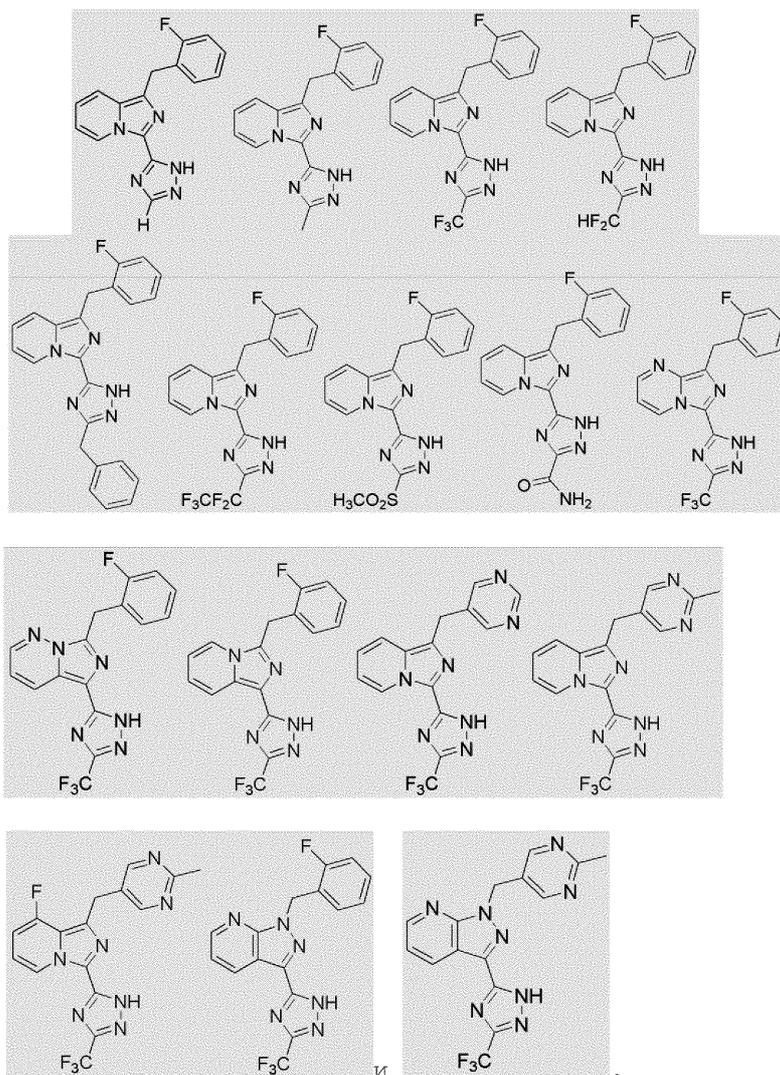


верицигуат или

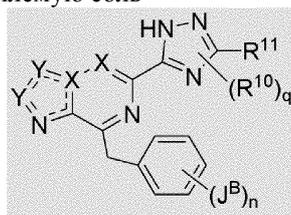


Рицигуат.

В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор выбран из



В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор представляет собой рГЦ стимулятор формулы А или его фармацевтически приемлемую соль



формула А;

где каждый Y независимо выбран из N, NJ^C, CH или CJ^C;

каждый X представляет собой N, NJ^C, CH или CJ^C;

где максимум 3 X и Y одновременно представляют собой N или NJ^C;

J^C представляет собой галоген, CN, или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный 1-3 галогенами;

каждый J^B независимо выбран из галогена или C₁₋₄алкила;

n равно 0, 1, 2, или 3;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₄алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, -C(O)R^{b2}, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где фенил и 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами или C₁₋₄алкилами, где гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

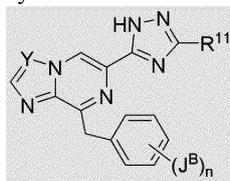
q равно 0 или 1;

R¹¹ представляет собой H, галоген, -NR^{a2}R^{b2}, C₁₋₄алкил, 5-6-членный гетероарил или C₃₋₆циклоалкил, где каждый C₁₋₄алкил, 5-6-членный гетероарил и C₃₋₆циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, где гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S;

R^a представляет собой водород или C₁₋₄алкил; и

R^{b2} представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор представляет собой рГЦ стимулятор формулы В или его фармацевтически приемлемую соль



Формула В

где Y представляет собой N или CH;

каждый J^B независимо выбран из галогена или C_{1-4} алкила;

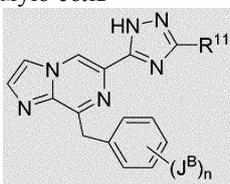
n равно 0, 1, 2 или 3;

R^{11} представляет собой H, галоген, $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена;

R^a представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

R^{b2} представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор представляет собой рГЦ стимулятор формулы С или его фармацевтически приемлемую соль



Формула С

где Y представляет собой N или CH;

каждый J^B независимо выбран из галогена или C_{1-4} алкила;

n равно 0, 1, 2, или 3;

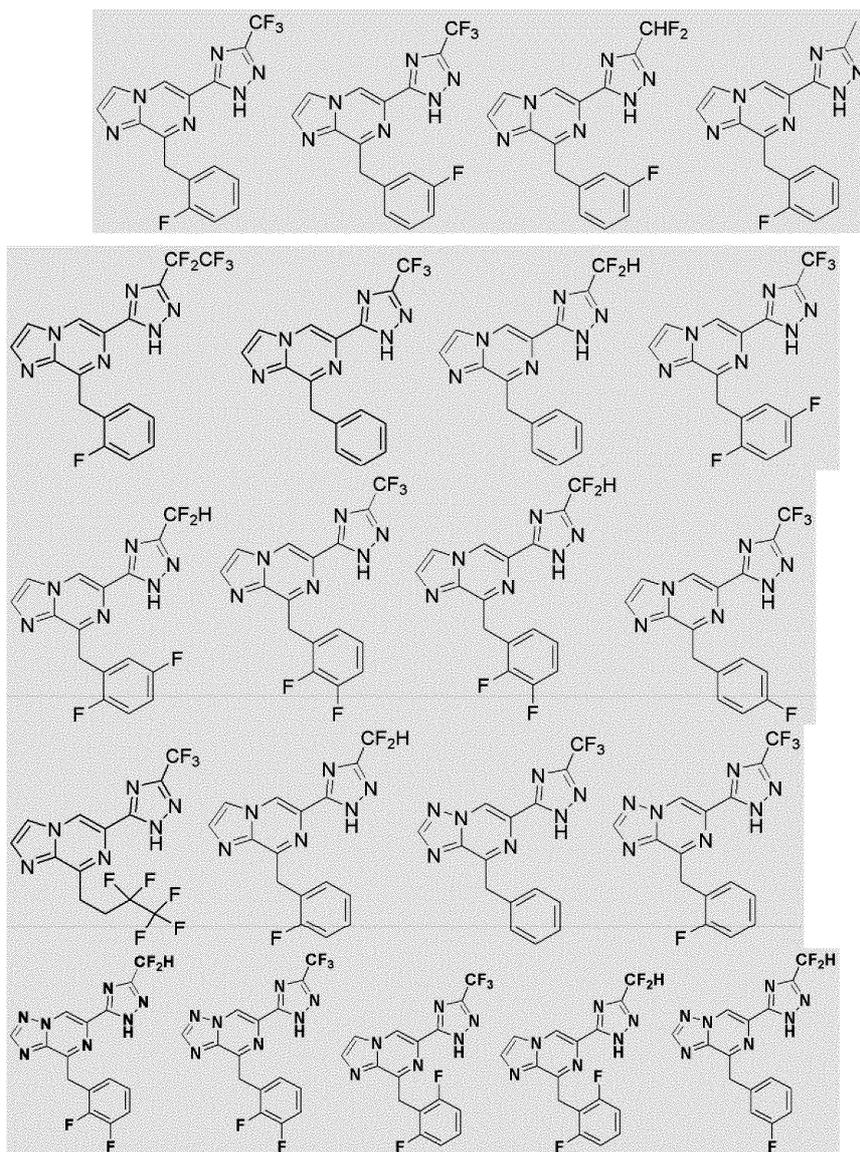
R^{11} представляет собой H, галоген, $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил и C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена;

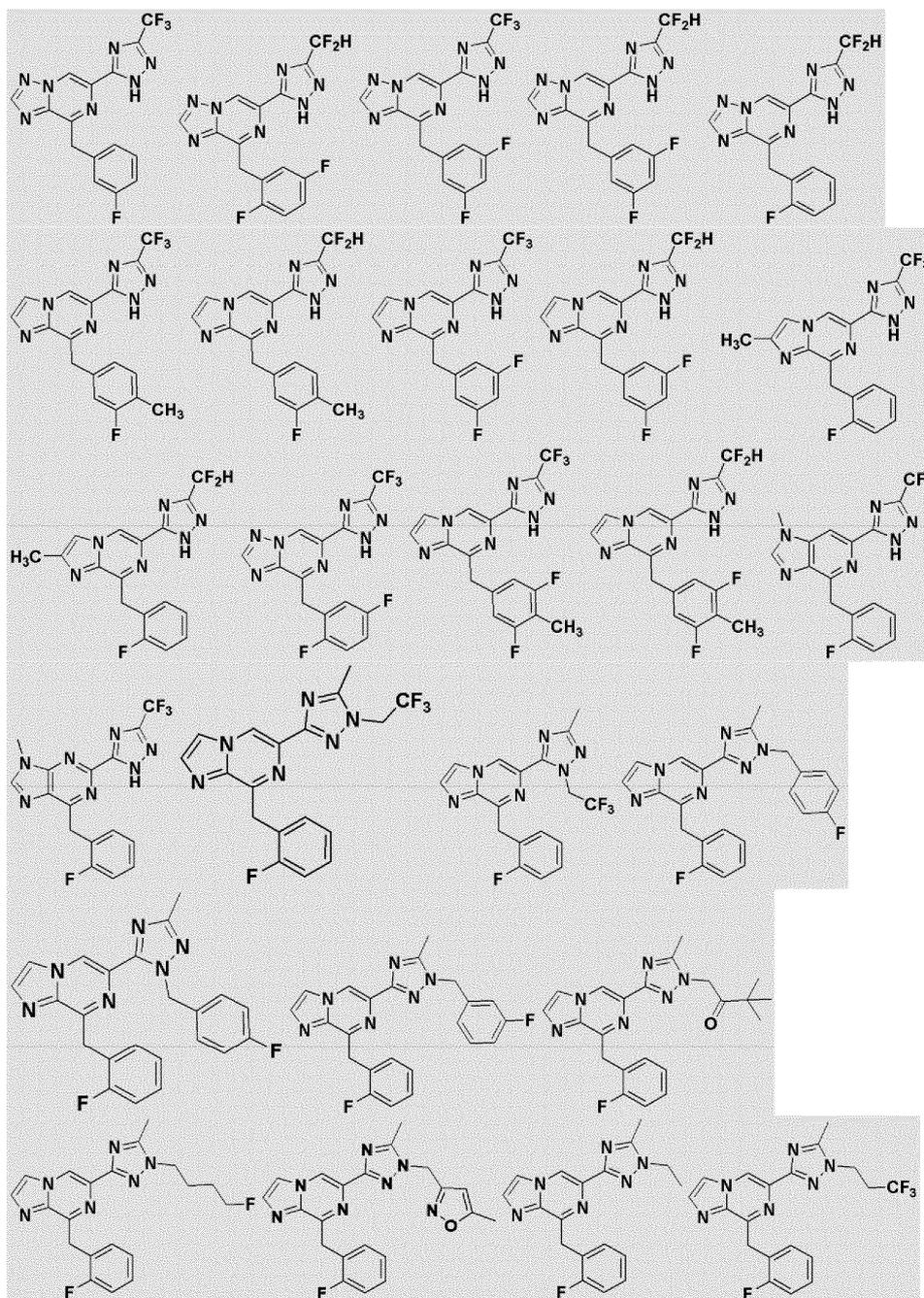
R^{a2} представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

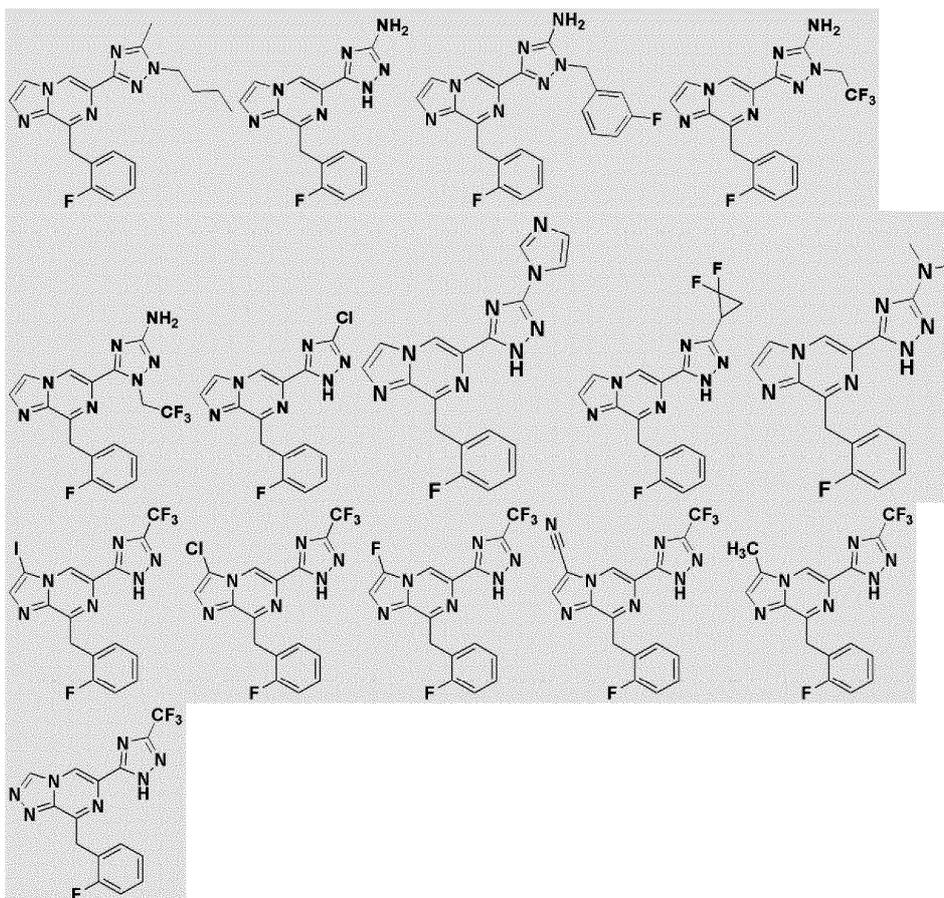
R^{b2} представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул А, В и С, R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1, 2, или 3 галогенами.

В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор имеет формулу А, В или С, и представляет собой рГЦ стимулятор из следующих



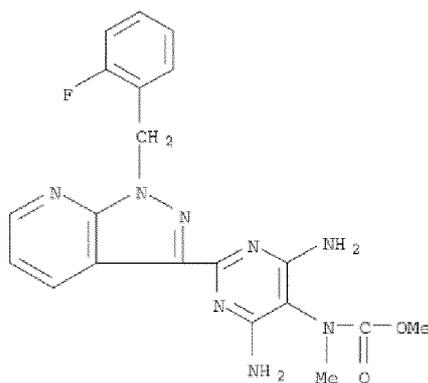




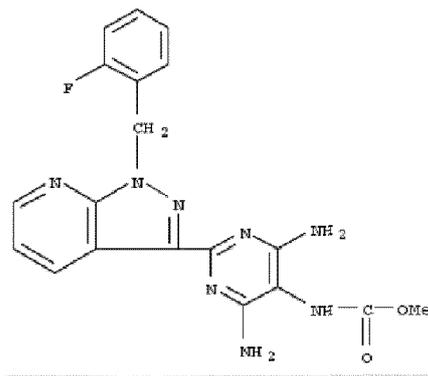
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы А, В или С находится или в нейтральной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления способов, применений и фармацевтических композиций выше, рГЦ стимулятор представляет собой соединение, показанное ниже:

риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas®, лекарственное средство, одобренное FDA, описанное в DE19834044)



нелицигуат (BAY 60-4552, описанное в WO 2003095451)



дополнительный терапевтический агент можно обеспечивать в виде (i) самого соединения (например, в виде свободного основания); (ii) фармацевтически приемлемой соли соединения; или (iii) части фармацевтической композиции.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединений, описанных в настоящем изобретении, включает соли, полученные из указанных соединений при смешивании с неорганическими или органическими кислотами или основаниями. В некоторых вариантах осуществления соли можно получить *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения. В других вариантах осуществления соли можно получить из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19, включенной полностью в настоящее изобретение с помощью ссылки. Фармацевтически приемлемые соли рГЦ стимулятора представляют собой соли, которые можно применять в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть пригодны в получении рГЦ стимуляторов или их фармацевтически приемлемых солей.

Когда рГЦ стимулятор является кислым, подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и подобных. Конкретные варианты осуществления включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов, аргинина, бетаина, кофеина, холина, N,N¹-дибензилэтилендиамин, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамин, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминовых смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина и подобных.

Когда рГЦ стимулятор является основным, соли можно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. К данным кислотам относятся ацетат, уксусная кислота, кислый цитрат, кислый фосфат, аскорбат, бензолсульфоновая кислота, бензолсульфонат, бензойная кислота, бензоат, бромид, бисульфат, битартрат, камфорсульфоновая кислота, хлорид, цитрат, лимонная кислота, этансульфонат, этансульфоновая кислота, формиат, фумарат, фумаровая кислота, гентизинат, глюконат, глюконовая кислота, глюкуронат, глутамат, глутаминовая кислота, бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, йодид, изетионовая кислота, изоникотинатная кислота, лактат, молочная кислота, малеат, малеиновая кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, метансульфонат, муциновая кислота, нитрат, азотная кислота, олеат, оксалат, памовая кислота, памоат (т.е. 1,1'-метилбис(2-гидрокси-3-нафтоат)), пантотеновая кислота, пантотенат, фосфат, фосфорная кислота, сахарат, салициловая кислота, янтарная кислота, сукцинат, серная кислота, сульфат, таннат, тартрат, винная кислота, п-толуолсульфонат, п-толуолсульфоновая кислота и подобные. Конкретные варианты осуществления включают лимонную, бромистоводородную, хлористоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты.

В добавление к рГЦ стимулятору, его фармацевтически приемлемые соли можно также применять в композициях для лечения или предотвращения расстройства, указанного в настоящем изобретении.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли можно формулировать в виде фармацевтических композиций или "составов".

Стандартный состав получают смешением рГЦ стимулятора или его фармацевтически приемлемой соли и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Подходящие носители, разбавители и вспомогательные вещества являются хорошо известными специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и подобные. Конкретный применяемый носитель, разбавитель или наполнитель будет зависеть от средств и цели, для которой разрабатывают рГЦ стимулятор. Растворители обычно выбирают, исходя из растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными (GRAS-обычно считается безопасными) для введения млекопитающим. В общем, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода, и другие нетоксичные растворители, которые растворимы или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Составы могут также содержать другие типы вспомогательных веществ, такие как один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивных агентов, поверхностно-активных веществ, смазывающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих, суспендирующих агентов, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, для энтеросолюбильного или медленного высвобождения), консервантов, антиоксидантов, опаке-

ров, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, красителей, подсластителей, парфюмерных агентов, ароматизаторов и других известных добавок для обеспечения элегантного представления лекарственного средства (например, рГЦ стимулятора или его фармацевтической композиции) или для помощи в производстве фармацевтического продукта (например, лекарственного средства).

Приемлемый разбавители, носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы представляют собой разбавители, носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы, которые нетоксичны для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях, включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или межфазной полимеризацией, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и микрокапсулы из поли(метилметакрилата), соответственно; в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Данные способы описаны в Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington's").

Составы можно получить, применяя общепринятые способы растворения и смешения. Термин "терапевтически эффективное количество", как применяют в настоящем изобретении, обозначает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, которое требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет определяться данными соображениями и будет представлять собой минимальное количество, необходимое для облегчения, излечения или лечения нарушения или одного или нескольких его симптомов.

Термины "вводить" или "введение" применительно к соединению, композиции или лекарственной форме настоящего изобретения обозначает введение соединения в систему субъекта или пациента, нуждающегося в лечении. Когда соединение настоящего изобретения представлено в виде комбинации с одним или более другими активными агентами, каждый из "введения" и его вариантов понимают как включающий одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

Композиции, описанные в настоящем изобретении, можно вводить системно или местно, например перорально (включая, но не ограничиваясь, твердые лекарственные формы, включая твердые или мягкие капсулы (например, желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки, сублингвальные таблетки, троше, пастилки и гранулы; и жидкие лекарственные формы, включая, но не ограничиваясь, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, водные или масляные растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, путем ингаляции (например, с помощью аэрозоля, газа, ингалятора, небулайзера или подобных) в ухо (например, применяя ушные капли), местно (например, применяя кремы, гели, ингаляторы, линименты, лосьоны, мази, пластыри, пасты, порошки, растворы, спреи, трансдермальные пластыри и т.д.), офтальмологически (например, с помощью глазных капель, офтальмологических гелей, офтальмологических мазей), ректально (например, применяя клизмы или суппозитории), назально, буккально, вагинально (например, применяя спринцевание, внутриматочные средства, вагинальные свечи, вагинальные кольца или таблетки и т.д.), с помощью ушных капель, через имплантированный резервуар или подобные, или парентерально в зависимости от степени тяжести и типа заболевания, которое лечится. Термин "парентеральный", как применяют в настоящем изобретении, включает, но не ограничивается, подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудные, интра-текальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные способы инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

Составы соединения, предназначенные для перорального применения, можно получить любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций.

В твердых лекарственных формах, активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажняющими агентами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар, карбонат кальция,

картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такие как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть без покрытия или могут быть покрыты оболочкой известными способами, включая микроинкапсулирование для маскировки неприятного вкуса или для замедления распада и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно применять материал, обеспечивающий замедленное действие, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина, отдельно или с воском. Можно применять водорастворимый материал, маскирующий вкус, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

В добавление к активным соединениям, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также содержать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Пероральные композиции (или твердые или жидкие) могут также содержать вспомогательные вещества и адъюванты, такие как диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана); эмульгирующие и суспендирующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; подсластители, ароматизаторы и отдушки; и/или один или более консервантов, таких как этил или n-пропил p-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции можно также вводить назальным аэрозолем или ингаляцией. Данные композиции получают согласно способам, хорошо известным в области фармацевтических составов, и их можно получить в виде растворов в физиологическом растворе, применяя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для повышения биодоступности, фторуглероды и/или другие обычные солюбилизующие или диспергирующие агенты. Составы, пригодные для внутривенного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с шагом мкм, такие как 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д.), которые вводят быстрым вдохом через носовой ход или вдохом через рот, чтобы достичь альвеолярных мешочков.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно также вводить местно, особенно когда цель лечения включает области или органы, легкодоступные для местного применения, включая заболевания глаз, ушей, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Для каждой из этих областей или органов легко получить подходящие составы для местного применения. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться.

Для местного применения фармацевтические композиции можно получить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного применения соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваются, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции можно формулировать в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Альтернативно, активные ингредиенты можно формулировать в виде крема с кремовой основой масло-в-воде. При необходимости, водная фаза кремовой основы может содержать многоатомный спирт, то есть спирт, имеющий две или более гидроксильных группы, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400) и их смеси. Составы для местного применения могут желательным образом содержать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникно-

вание активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры данных усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляную фазу эмульсий, полученных, применяя рГЦ стимулятор, можно составлять из известных ингредиентов известным способом. Хотя фаза может содержать просто эмульгатор (иначе известный как эмульгент), желательнее, чтобы она содержала смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Гидрофильный эмульгатор можно включать вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает и масло, и жир. Вместе эмульгатор (эмульгаторы) со стабилизатором (стабилизаторами) или без них составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульгенты и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе рГЦ стимулятора, включают Tween™-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Данные лекарственные формы можно получить растворением или распределением соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно применять для увеличения прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо обеспечением мембраны, регулирующей скорость, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Для офтальмического применения, фармацевтические композиции можно формулировать в виде мкмизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным рН, либо с или без консерванта, такого как хлорид бензилалкония. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно формулировать в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других внешних тканей, например, рта и кожи, составы можно наносить в виде мази или крема для местного применения, содержащего активный ингредиент (ингредиенты) в количестве, например, 0,075-20% мас./мас. При формулировании в виде мази активные ингредиенты можно применять с любой из масляной, парафиновой и смешивающейся с водой мазевой основы.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получить смешиванием соединений, описанных в настоящем изобретении, с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или полости влагалища и высвободят активное соединение. Другие составы, подходящие для вагинального введения, могут быть в виде pessaries, tampons, creams, gels, pastes, пен или спреев.

Стерильные инъекционные формы композиций, описанных в настоящем изобретении (например, для парентерального введения) могут представлять собой водную или масляную суспензию. Данные суспензии можно формулировать согласно способам, известным в данной области техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты (включая агенты, которые описаны в предыдущем абзаце). Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно применять, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются пригодными в получении инъекционных препаратов, а также натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как растительное масло, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, особенно в их полиоксиэтилированной версии, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Данные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяют в составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют в получении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также можно применять для целей инъекционных составов. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащивающие агенты, такие как указанные выше, и ароматизаторы можно добавлять для обеспечения приятного на вкус перорального препарата. Данные композиции можно консервировать добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксанизол или альфа-токоферол.

В другом аспекте, рГЦ стимулятор или его фармацевтически приемлемую соль можно формулировать в виде ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, пригодные для цели введения композиции и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные материалы, которые в остальном являются инертными в ветеринарной области техники и совместимыми с активным ингредиентом. Данные ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим требуемым путем.

Комбинационные терапии.

Как применяют в настоящем изобретении, термины "в комбинации" или "совместное введение" можно применять взаимозаменяемо для ссылки на применение более одной терапии (например, рГЦ стимулятор и один или более дополнительных терапевтических агентов). Применение терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, рГЦ стимулятор и дополнительные терапевтические агенты) осуществляют для пациента.

В некоторых вариантах осуществления, рГЦ стимулятор вводят перед, одновременно или после начала терапии другим терапевтическим агентом.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений выше, дополнительный терапевтический агент и рГЦ стимулятор вводят одновременно. В других вариантах осуществления способов и применений выше, дополнительный терапевтический агент и рГЦ стимулятор вводят последовательно или раздельно.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции выше содержат (а) рГЦ стимулятор, как обсуждается выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) фармацевтически приемлемый носитель, среду или адъювант. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит (а) один или более дополнительных терапевтических агентов, как обсуждается выше, или их фармацевтически приемлемую соль, и (b) фармацевтически приемлемый носитель, среду или адъювант. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит (i) рГЦ стимулятор, как обсуждается выше, или его фармацевтически приемлемую соль, (ii) один или более дополнительных терапевтических агентов, как обсуждается выше, или их фармацевтически приемлемую соль, и (iii) фармацевтически приемлемый носитель, среду или адъювант.

рГЦ стимуляторы и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Для комбинированной терапии с более чем одним активным агентом дополнительные активные агенты могут быть в той же лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах. Когда дополнительные активные агенты присутствуют в отдельных лекарственных формах, активные агенты можно вводить отдельно или вместе с рГЦ стимулятором. Кроме того, введение одного агента может происходить перед, одновременно или после введения другого агента.

При применении в комбинированной терапии с другими агентами, "терапевтически эффективное количество" рГЦ стимулятора и другого агента или агентов будет зависеть от типа применяемого лекарственного средства. Подходящие дозировки для утвержденных агентов являются известными и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в зависимости от состояния субъекта, типа состояния (состояний), которое лечат, и количества применяемого соединения, описанного в настоящем изобретении. В случаях, когда количество явно не указано, следует предполагать эффективное количество.

В некоторых вариантах осуществления, совместное введение или комбинированная терапия включает введение первого и второго количеств соединения, по существу, одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, например, в капсуле или таблетке с фиксированным соотношением первого и второго количеств, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого. Кроме того, данное совместное введение также включает последовательное применение каждого соединения в любом порядке.

Когда совместное введение включает раздельное введение первого количества рГЦ стимулятора и второго количества дополнительного терапевтического агента, соединения вводят достаточно близко по времени для получения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, который может привести к желаемому терапевтическому эффекту, может составлять от мин до часов и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полуразрушения в плазме и кинетический профиль. Например, рГЦ стимулятор и второй терапевтический агент можно вводить в любом порядке в пределах приблизительно 24 ч друг от друга, в пределах приблизительно 16 ч друг от друга, в пределах приблизительно 8 ч друг от друга, в пределах приблизительно 4 ч друг от друга, в течение приблизительно 1 ч друг от друга или в пределах 30 мин друг от друга.

Примеры других терапевтических агентов, которые можно комбинировать с рГЦ стимулятором или его фармацевтически приемлемой солью, вводимых или отдельно или в той же фармацевтической композиции включают, но не ограничиваются:

- (1) эндотелиальный релизинг-фактор (EDRF) или газообразный NO.
- (2) NO доноры, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOoAT, N-нитрозмин, N-

гидроксилнитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диоксид диазетина, оксатриазол 5-имин, оксим, гидроксилламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевина или фуруксан. Некоторые примеры данных типов соединений включают: глицерилтринитрат (также известный как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), где молекула оксида азота координирована с металлическим железом, образуя квадратный бипирамидный комплекс;

3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, образованное комбинацией морфолина и сиднонимина; S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), производное N-ацетилированной аминокислоты с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанного с диэтилентриамином; м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из данных классов доноров NO включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические нитратные и нитритные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбиддинитрат, изосорбид-5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®e, Monoket®), 3-морфолиносиднонимин; хлоргидрат линзидомина ("SIN-1"); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин ("SNAP"); S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, моно этиловый эфир S-нитрозоглутатиона (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-мети-нитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин или диэтиламин NONOaT.

(3) Другие вещества, которые повышают концентрацию цГМФ, такие как протопорфирин IX, арахиновая кислота и производные фенилгидразина.

(4) Субстраты синтазы оксида азота: например, L-аргинин, аналоги на основе N-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин, и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон-гуанидинкарповая кислота, агматин, гидроксиллагматин, и L-тирозил-L-аргинин); N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, которые несут -F, -Cl, -метил, -ОН заместители, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин.

(5) Соединения, которые повышают транскрипцию eNOS.

(6) NO независимые гем-независимые активаторы рГЦ, включая, но не ограничиваясь:

BAУ 58-2667 (описанный в патентной публикации DE19943635); HMR-1766 (атацигуат натрия, описанный в патентной публикации WO 2000002851); S 3448 (2-(4-хлор-фенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (описанный в патентных публикациях DE19830430 и WO 2000002851); и HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Гем-зависимые, NO-независимые рГЦ стимуляторы, включая, но не ограничиваясь:

УС-1 (смотри патентные публикации EP667345 и DE19744026); риоцигуат (BAУ 63-2521, Adempas®, описанный в DE19834044); нелицигуат (BAУ 60-4552, описанный в WO 2003095451); верицигуат (BAУ 1021189); BAУ 41-2272 (описанный в DE19834047 и DE19942809); BAУ 41-8543 (описанный в DE19834044); этрицигуат (описанный в WO 2003086407); CFM-1571 (описанный в патентной публикации WO 2000027394); А-344905, его акриламидный аналог А-350619 и аминопиримидиновый аналог А-778935;

другие рГЦ стимуляторы, описанные в одной из публикаций US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO 2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO 2009094242), US20100216764, US8507512, (WO 2010099054) US20110218202 (WO 2010065275), US20130012511 (WO 2011119518), US20130072492 (WO 2011149921), US20130210798 (WO 2012058132) и Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663; и

IW-1973 IW1701.

(8) Соединения, которые ингибируют разрушение цГМФ и/или цАМФ, такие как: PDE1 ингибиторы, PDE2 ингибиторы, PDE-3 ингибиторы, такие как, например, амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан, олпринон, PDE4 ингибиторы, такие как, например, ролумиласт, PDE5 ингибиторы, такие как, например, силденафил (Viagra®) и родственные агенты, такие как аванафил, лоденафил, мроденафил (цитрат силденафила Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; алпростадил; дипиридамом и PF-00489791; PDE6 ингибиторы, PDE9 ингибиторы, такие как, например, PF-04447943, PDE10 ингибиторы, такие как, например, PF-02545920 (PF-10), и PDE11 ингибиторы.

(9) Блокаторы кальциевых каналов следующих типов: дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как асамлодипин (Norvasc®), аранидипин (Sapresta®), азелнидипин (Calblock®), барнидипин (НуроСа®), бенидипин (Coniel®), цилнидипин (Atelec®, Cinalong®, Siscard®), клеvidипин (Cleviprex®), дилтиазем, эфонидипин (Landel®), фелодипин (Plendil®), лацидипин (Motens®, Lacipil®), лерканидипин (Zanidip®), манидипин (Calslot®, Madipine®), никардипин (Cardene®, Carden SR®), нифедипин (Procardia®, Adalat®), нилвадипин (Nivadol®), нимодипин (Nimotop®), низолдипин (Baymucard®),

Sular®, Syscor®), нитрендипин (Cardif®, Nitrepin®, Baylotensin®), пранидипин (Acalas®) и израдипин (Lomir®);

фенилалкиламиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (Calan®, Isoptin®); и галлопамил (Procorum®, D600);

бензотиазепины, такие как аздилтиазем (Cardizem®); и

неселективные ингибиторы кальциевых каналов, такие как мибефрадил, бепридил, флуспирилен и фендилин.

(10) Антагонисты рецептора эндотелина (ERA), такие как двойной (ET_A и ET_B) антагонист рецептора эндотелина бозентан (Tracleer®), ситаксентан (Thelin®) или амбризентан (Letairis®).

(11) Производные или аналоги простаглицина, такие как аспростаглицин (простаглицин I₂), эпопростенол (синтетический простаглицин, Flolan®), трепростинил (Remodulin®), илопрост (Iomedin®), илопрост (Ventavis®); и пероральные и ингаляционные формы Remodulin® в стадии разработки.

(12) Антигиперлипидемические агенты, такие как следующие типы: секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол, колестилан, колесевелам или севеламер;

статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин;

ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб;

другие липидоснижающие агенты, такие как этиловый эфир икозапента, этиловые эфиры омега-3-кислоты, редукол;

производные фиброевой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофибрат, ципрофибрат, фенофибрат холина;

производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин;

комбинации статинов, ниацина и добавок, ингибирующих всасывание холестерина в кишечнике (эзетимиб и другие), и фибратов; и

антиагрегантная терапия, такая как бисульфат клопидогреля.

(13) Антикоагулянты, такие как следующие типы:

кумарины (антагонисты витамина К), такие как варфарин (Coumadin®), ценокумарол, фенпрокумон и фениндион;

гепарин и производные, такие как низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и идрапаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин, бивалирудин, дабигатран и ксимелагатран (Exanta®); и

тканевые активаторы плазминогена, используемые для растворения бляшек и разблокировки артерий, такие как альтеплаза.

(14) Антитромбоцитарные лекарственные средства, такие как, например, топидогрел, тиклопидин, дипиридамола и аспирин.

(15) ACE ингибиторы, например следующих типов:

сульфгидрилсодержащие агенты, такие как каптоприл (Capoten®) и зофеноприл; агенты, содержащие дикарбоксилат, такие как эналаприл (Vasotec/Renitec®), рамиприл (Altace®/Tritace®/Ramace®/Ramiwin®), квинаприл (Accupril®), периндоприл (Coversyl®/Aceon®), лизиноприл (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®);

фосфонат-содержащие агенты, такие как фозиноприл;

природные ингибиторы АПФ, такие как казокинины и лактокинины, которые представляют собой продукты распада казеина и сыворотки, которые возникают естественным образом после употребления молочных продуктов, особенно кисломолочных;

лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, продуцируемые пробиотиком Lactobacillus helveticus, или полученные из казеина, также обладающие ингибирующими АПФ и антигипертензивными функциями;

другие ингибиторы АПФ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, моэксиприл и пираприл.

(16) Дополнительная кислородная терапия.

(17) Бета-блокаторы, такие как следующего типа:

неселективные агенты, такие как альпренолол, буциндолол, картеолол, карведилол, лабеталол, надолол, пенбутолол, пиндолол, окспренолол, ацебутолол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, тертатолол, амосулолол, нипрадилол, пропранолол и тимолол;

β1-селективные агенты, такие как цебутолол, ателолол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, гидрхлорид добутамина, малеат ирсогладина, карведилол, талинолол, эсмолол, метопролол и небиволол; и

β2-селективные агенты, такие как бутаксамин.

(18) Антиаритмические агенты, такие как следующих типов:

Тип I (блокаторы натриевых каналов), такие как хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон;

Тип III (блокаторы калиевых каналов), такие как амиодарон, дофетилид и соталол; и

Тип V, такой как аденозин и дигоксин.

(19) Диуретики, такие как тиазидные диуретики, например, хлортиазид, хлорталидон и гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, квинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торезамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации данных агентов; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид.

(20) Вазодилаторы прямого действия, такие как гидрохлорид гидралазина, диазоксид, нитропруссид натрия, кадразазин; другие вазодилаторы, такие как динитрат изосорбида и 5-мононитрат изосорбида.

(21) Экзогенные вазодилаторы, такие как Adenocard® и альфа-блокаторы.

(22) Антагонисты альфа-1-адренорецепторов, такие как празозин, индорамина, урапидил, буназозин, теразозин и доксазозин; предсердный натрийуретический пептид (ANP), этанол, гистаминовые индукторы, тетрагидроканнабинол (THC) и папаверин.

(23) Бронходилататоры следующих типов:

β_2 агонисты короткого действия, такие как альбутамол или альбутерол (Ventolin®) и тербуталин;

β_2 агонисты пролонгированного действия (LABA), такие как салметерол и формотерол;

холинолитики, такие как пратропий и тиотропий; и

теофиллин, бронхолитик и ингибитор фосфодиэстеразы.

(24) Кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолон, гидрокортизон, и аналоги кортикостероидов, такие как будесонид.

(25) Пищевые добавки, такие как, например, масла омега-3; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень корейского красного женьшеня, гинкго, сосновая кора, Tribulus terrestris, аргинин, Avena sativa, роговой козий сорняк, корень маки, муира пуама, пальма сереноа и пыльца шведских цветов; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостероновые добавки, тестостероновый трансдермальный пластырь; зораксель, налтрексон, бремеланотид и меланотан II.

(26) PGD2 рецепторные антагонисты.

(27) Иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамидин (Sirolimus®, Rapamune®) и другие иммуносупрессанты FK-506 типа, микофенолят, например, мофетил микофенолят (CellCept®).

(28) Нестероидные противоастматические средства, такие как β_2 -агонисты, такие как тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, салметерол, битолтерол и пирбутерол; Комбинации β_2 -агонистов и кортикостероидов, такие как салметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будезонид (Symbicort®), теофиллин, кромолин, кромолин натрия, недокромил, атропин, ипратропий, бромид ипратропия и ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон, BAY1005).

(29) Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), такие как производные пропионовой кислоты, такие как альминопрофен, беноксапрофен, буклоксическая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тioxкапрофен); производные уксусной кислоты, такие как индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак; производные фенамовой кислоты, такие как флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота; производные бифенилкарбоновой кислоты, такие как дифлунизал и флуфенизал; оксикамы, такие как изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан; салицилаты, такие как ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин; и пиразолоны, такие как апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон.

(30) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), валдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин;

(31) Антидиабетические агенты, такие как инсулин и миметики инсулина; сульфонилмочевины, такие как глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и олазамид; бигуаниды, такие как метформин (Glucophage®); ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол; тиазолидиноновые соединения, такие как розиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; сенсбилизаторы инсулина, такие как пиоглитазон и розиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретина, такие как экзанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; агенты, снижающие уровень глюкозы, такие как пиколинат хрома, необязательно в сочетании с биотином; ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин; агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, такие как лираглутид (Victoza®, Saxenda®) семаглутид (Ozempic®), экзанатид

(Byetta®/Bydureon®), ликсисенатид (Lyxumia®) албиглутид (Tanzeum®), дулаглутид (Trulicity®) и таспоглутид.

(32) Агенты, повышающие уровень холестерина ЛПВП, такие как анацетрапид и дальцетрапид.

(33) Агенты против ожирения, такие как гидрохлорид метамфетамина, гидрохлорид амфепрамона (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), гидрохлорид бензфетамина (Didrex®), тартрат фендиметразина (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanogex®) орлистат (Xenical®), моногидрат гидрохлорида сибутрамина (Meridia®, Reductil®), римонабант (Acomplia®), амфепрамон, пиколинат хрома; комбинация, такая как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонизамид SR, салметерол, ксинафоат/пропионат флутиказона; гидрохлорид лорказерина, фентермин/топирамат, цетилистат, экзенатид, лираглутид, семаглутид, гидрохлоридметформина, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонизамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, ксинафоат сальметерола/пропионат флутиказона, вольфрамат натрия, соматропин (рекомбинантный), тесаморелин, тезофенсин, велнеперит, зонизамид, гемиоксалат, инсулинотропин, ресвератрол, собетиром, тетрагидроканнабиварин и бета-лапахон.

(34) Блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как лозартан, валсартан, кандесартан, цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, медоксомил, азилсартан и медоксомил.

(35) Ингибиторы ренина, такие как гемифумарат алискирена.

(36) Центральные действующие агонисты альфа-2-адренорецепторов, такие как метилдопа, клонидин и гуанфацин.

(37) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин и гуанадрел.

(38) Агонисты рецептора имидазолина 1-1, такие как дигидрофосфат рименидина и гидрат гидрохлорида моксонидина.

(39) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон.

(40) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил.

(41) агонисты допамина D1, такие как мезилат фенолдопама; другие агонисты допамина, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин.

(42) Антагонисты 5-HT₂, такие как кетансерин.

(43) Антагонисты вазопрессина, такие как толваптан.

(44) Сенситивизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как никорандил.

(45) Активаторы аденилатциклазы, такие как гидрохлорид дапропата колфорзина.

(46) Положительные инотропные агенты, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические агенты, такие как убидекаренол; натрийуретические пептиды мозга, такие как несиригид.

(47) Лекарственные средства, применяемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил и мезилат фентоламина.

(48) Лекарственные средства, применяемые для лечения ожирения, включая, но не ограничиваясь, гидрохлорид метамфетамина (Desoxyn®), гидрохлорид амфепрамона (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), гидрохлорид бензфетамина (Didrex®), гидрохлорид фендиметразина (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanogex®) и орлистат (Xenical®).

(49) Лекарственные средства, применяемые для лечения болезни Альцгеймера и деменции, таких как следующие типы: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, включая галантамин (Razadyne®), ривастигмин (Exelon®), донепезил (Aricept®) и такрин (Cognex®); антагонисты рецептора NMDA, такие как мемантин (Namenda®); и ингибиторы оксидоредуктазы, такие как идебенон.

(50) Психиатрические препараты, такие как следующих типов:

зипразидон (Geodon™), рисперидон (Risperdal™), оланзапин (Zyprexa™), вальпроат;

антагонисты рецептора допамина D₄, такие как клозапин;

антагонисты рецептора допамина D₂, такие как немонаприд;

смешанные антагонисты рецепторов допамина D₁/D₂, такие как зуклопентиксол;

модуляторы рецепторов ГАМК А, такие как карбамазепин;

ингибиторы натриевых каналов, такие как ламотридин;

ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид и инделоксазин; и

примавансерин и пероспирон.

(51) Лекарственные средства, применяемые для лечения двигательных нарушений или симптомов, таких как следующих типов:

ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, такие как энтакапон; ингибиторы моноаминоксидазы В, такие как селегилин; модуляторы рецепторов допамина, такие как леводопа; агонисты рецептора допамина D₃, такие как прамипексол; ингибиторы декарбоксилазы, такие как карбидопа;

другие агонисты рецепторов допамина, такие как перголид, ропинирол, каберголин;

ритигонид, истрадефиллин, талипексол; зонизамид и сафинамид; и

ингибиторы синаптического везикулярного аминокислотного транспортера, такие как тетрабенезин.

(52) Лекарственные средства, применяемые для лечения расстройств настроения или аффективных расстройств или ОКР, такие как следующих типов:

трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (Elavil®), дезипрамин (Norpramin®), имипрамин (Tofranil®), амоксапин (Asendin®), нортриптилин и кломипрамин;

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как пароксетин (Paxil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®) и цитралопрам (Celexa®);

доксепин (Sinequan®), тразодон (Desyrel®) и агомелатин;

селективные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (SNRI), такие как венлафаксин, ребоксетин и атомоксетин; дофаминергические антидепрессанты, такие как бупропион и аминптин.

(53) Лекарственные средства для повышения синаптической пластичности, такие как следующих типов:

антагонисты никотиновых рецепторов, такие как мекамиламин; и смешанные агонисты допаминового и норэпинефринового рецепторов 5-НТ, такие как луразидон.

(54) Лекарственные средства, применяемые для лечения СДВГ, такие как амфетамин; модуляторы 5-НТ рецепторов, такие как вортиоксетин, и агонисты альфа-адренорецепторов, такие как клонидин.

(55) Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), такие как сакубитрил, омапатрилат; и метиленовый синий (МС).

(56) Кофакторы синтазы оксида азота, такие как тетрагидробиоптерин, дигидробиоптерин и сапроптерин (Kuvan®).

(57) Терапии митохондриальных заболеваний, включая, но не ограничиваясь, витамины и пищевые добавки, включая коэнзим Q10; витамины комплекса В, особенно тиамин (В1) и рибофлавин (В2); альфа-липоевую кислоту; L-карнитин (карнитор); креатин; цитруллин и L-аргинин.

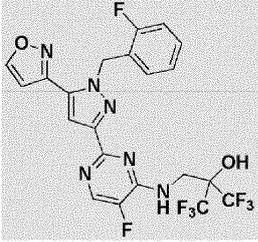
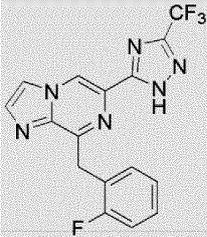
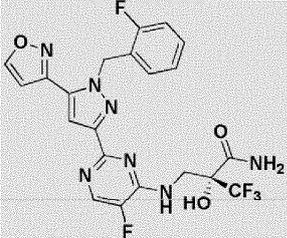
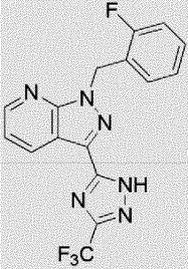
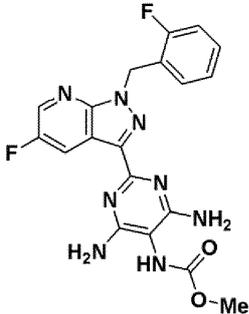
(58) Терапии эпилепсии или судорог, включая, но не ограничиваясь, фенитоин (Dilantin®), вальпроевую кислоту (Depakote®), фенобарбитал, ламотригин (Lamictal®), карбамазепин (Tegretol®), топирамат (Торатах®), окскарбазепин (Trileptal®), зонизамид (Zonegran®), габапентин (Neurontin®), леветир-ацетам (Керпра®), прегабалин (Lyrica®), клоназепам (Klonopin®), лакозамид (Vimpat®), руфинамид (Banzel®) и вигабатрин (Sabril®).

Упаковки и наборы.

Фармацевтическую композицию (или состав) для применения можно упаковывать различными способами в зависимости от способа, применяемого для введения лекарственного средства. Обычно изделие для распространения включает контейнер, в котором помещен фармацевтический состав в соответствующей форме. Подходящие контейнеры являются хорошо известными специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и подобные. Контейнер может также содержать защищенный от взлома блок для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, описывающая содержимое емкости. Этикетка может также включать соответствующие особые указания.

Соединения и фармацевтические составы, описанные в настоящем изобретении, могут содержаться в наборе. Набор может содержать одну или несколько доз двух или более агентов, каждый из которых упакован или составлен индивидуально, или одну или несколько доз двух или более агентов, упакованных или составленных в комбинациях. Таким образом, один или несколько агентов могут присутствовать в первом контейнере, и набор необязательно может содержать один или несколько агентов во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещают в упаковку, и упаковка может необязательно содержать инструкции по применению или дозировке. Набор может содержать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления препарата. Таким образом, наборы могут содержать а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно содержать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или нескольких способах, описанных в настоящем изобретении (например, предотвращении или лечении одного или нескольких расстройств, описанных в настоящем изобретении). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую один или несколько дополнительных агентов, описанных в настоящем изобретении для совместного лечения, фармацевтически приемлемый носитель, среду или разбавитель. Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем изобретении, и вторую фармацевтическую композицию, содержащуюся в наборе, можно необязательно объединять в одну фармацевтическую композицию.

Примеры

Номер соединения	Структура соединения
Соединение А	
Соединение В	
Соединение D	
Соединение Е	
Верицигуат	

Пример 1. In vivo модели.

Коактиватор рецептора α , активируемого пролифератором пероксисом 1 α (PGC1 α), представляет собой главный регулятор митохондриального биогенеза и медиатор метаболической и митохондриальной функции (смотри Journal of Cell Science 125 (21) 4964-4971 и Cardiovascular Research (2008) 79, 208-217, идеи которых включены в настоящее изобретение с помощью ссылки). Кроме того, PGC1 α оказывает влияние на последующие эффекторы, такие как PPAR α и PPAR γ , для модификации митохондриального энергетического метаболизма в различных физиологических условиях (смотри Journal of Clinical Investigation (2006) 116 (3): 615-622). При изменении соотношения АТФ к АМФ, АМПК активируется и

фосфорилирует нижестоящие мишени, перенаправляя метаболизм в сторону повышенного катаболизма и снижения анаболизма. АМПК функционирует как центральный медиатор клеточного ответа на энергетический стресс и митохондриальные инсульты и координирует множество функций аутофагии и митохондриальной биологии (смотри Nature Reviews Molecular Cell Biology volume 19, стр 121-135 (2018)). Плотность и/или функция митохондрий снижаются при митохондриальных заболеваниях и заболеваниях, связанных с митохондриальной дисфункцией.

Роль рГЦ-стимуляторов на биомаркеры митохондриального биогенеза (PGC1 α) и функции (АМПК, PPAR α и PPAR γ) оценивали в трех животных моделях митохондриальной дисфункции, крыса ZSF1 (смотри JASN (2007) 18 (11 2945-2952), мышь с ожирением, индуцированным диетой (DIO) (смотри PLoS ONE (2013) 8 (12): e81870), и крыса, обработанная четыреххлористым углеродом (СЦЦ) (смотри Hepatology (1990) 12(3) 526-532 и Liver International (2017) 37(7)). Животные модели ZSF1 и СЦЦ демонстрируют аномальные уровни экспрессии генов PGC1 α , АМПК, PPAR α и PPAR γ , и их уровни нормализовали обработкой рГЦ стимуляторами. Для каждой из данных моделей PGC1 α увеличивается при обработке соединением В по сравнению с болезненным состоянием.

Способы.

Модель 1: модель мыши с алиментарным ожирением (DIP).

Животных кормили либо кормом, либо пищей с высоким содержанием жиров (исследовательские диеты). Мышей без жировой диеты содержали на стандартной диете. Мышам с ожирением давали пищу с 60% высоким содержанием жиров (HFD), начиная с 6-недельного возраста. Всем животным обеспечивали свободный доступ к питьевой воде и корму. Исследование начинали, когда мышам исполнялось 12 недель, и завершали через 4 недели (возраст 16 недель). Контрольная группа с ожирением продолжала получать HFD. Группы, получавшие лечение соединениями, кормили HFD, содержащим 90 мг соединения А/кг пищи (приблизительная доза 6 мг/кг) или 45 мг веридигуата/кг пищи (приблизительная доза 3 мг/кг). Массу тела определяли дважды в неделю, и потребление пищи измеряли ежедневно в течение 28 дней. В последний день (28 дней) белую жировую ткань (WAT) и печень собирали, взвешивали и быстро замораживали в жидком азоте для дальнейшего анализа.

В отдельном исследовании с моделью мышей с алиментарным ожирением обрабатывали HFD, содержащим различные дозы соединения В в пище (38,8 мг, 128,6 мг или 386,2 мг/кг пищи, приблизительная доза 0,05 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг). В последний день собирали гипоталамус, быстро замораживали в жидком азоте для дальнейшего анализа.

Модель 2: модель ZSF1 крысы.

Было 4 группы животных при дизайне исследования:

1. ZSF1 без жировой диеты-среда (n=6);
2. ZSF1 ожирение-среда (n=9);
3. ZSF1 ожирение-соединение А 10 мг/кг/день (n=9);
4. ZSF1 ожирение-эналаприл 3 мг/кг/день+соединение А 10 мг/кг/день (n=9).

Животных в группе 4 помещали на питьевую воду, содержащую эналаприл, и содержали на корме для грызунов Purina 5008 (C13000).

Животных 1-3 групп содержали на корме для грызунов Purina 5008 и питьевой воде. Через десять дней после начала обработки эналаприлом группы 3 и 4 получали соединение А в дозе 10 мг/кг/день, соответственно, в течение 11 недель (монотерапия). Начиная с 10 дня, животные в группах 3 и 4 получали соединение А в дозе 10 мг/кг/день в дополнение к эналаприлу в течение дополнительных 11 недель (комбинированная терапия).

В отдельном исследовании с ZSF1 крысами, крас с ожирением обрабатывали только соединением D (монотерапия) или в комбинации с эналаприлом (комбинированная терапия), следуя тому же протоколу исследования выше с соединением А.

Модель 3: модель крыс с обработкой тетрахлоридом углерода (CCl $_4$).

Самцам крыс Спрег-Доули вводили 0,25 мл/кг CCl $_4$ перорально три раза в неделю, разведенный в кукурузном масле, на время исследования (8 недель). Контрольные животные получали эквивалентный объем кукурузного масла. Через две недели после начала введения CCl $_4$ животным давали кормовую смесь, содержащую соединение А, рассчитанную для достижения доз 3 мг/кг/день.

В-ДНК анализ.

Для анализа экспрессии генов 5-10 мг образцов ткани из печени крысы ZSF1, печени крысы, обработанной CCl $_4$, или гипоталамуса мозга мышей с алиментарным ожирением или примерно 50 мг белой жировой ткани (WAT) крысы ZSF1 гомогенизировали и обрабатывали, применяя набор для обработки образцов QuantiGene согласно инструкции производителя (Affymatrix, Fremont, CA). Экспрессию генов в образцах тканей измеряли, применяя набор QuantiGene 2.0 Plex Assay (Affymatrix) и мультиплексную генную панель, специально разработанную для каждой модели животного в соответствии с инструкциями производителя. Аналиты измеряли, применяя Luminex MAGPIX™ (Bio-Rad, Hercules, CA). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) генерировали для каждого гена-мишени и нормализовали к среднему геометрическому выражению выбранных генов домашнего хозяйства, которые были выбраны для

соответствия распространенности транскриптов-мишеней.

Результаты *In vivo* моделей животных.

Анализ профиля экспрессии генов анализом В-ДНК показал, что PGC1 α , "главный переключатель" в регулирующих генах, участвующих в энергетическом метаболизме, значительно снижается при болезненных состояниях крыс ZSF1 и мышей с алиментарным ожирением (фиг. 1). Обработка крыс с ожирением ZSF1 стимуляторами рГЦ, соединением А в дозе 10 мг/кг, или соединением D в дозе 30 мг/кг, в комбинации с эналаприлом в дозе 3 мг/кг, повышала уровни экспрессии гена PGC1 α в белой жировой ткани (WAT) и печени, соответственно (фигуры 1А и 1В). Кроме того, соединение В значительно увеличивало экспрессию PGC1 α в гипоталамусе мышей с алиментарным ожирением (фиг. 1С).

Помимо PGC1 α , три других гена, участвующих в биогенезе и функции митохондрий, AMPK, PPAR α и PPAR γ , также подавлялись болезненными условиями у мышей с алиментарным ожирением и крыс, обработанных CCl $_4$ (фиг. 2). Обработка мышей с алиментарным ожирением или крыс, обработанных CCl $_4$, соединением А в дозе 6 мг/кг увеличивала уровни экспрессии генов AMPK и PPAR α в WAT мышей с алиментарным ожирением (фигуры 2А и 2В; соединение А в дозе 3 мг/кг увеличивало PPAR γ в печени крыс, обработанных CCl $_4$ (фиг. 2С).

Заключение: соединения А, В и D увеличивали уровни экспрессии генов, необходимых для митохондриального биогенеза (PGC1 α) и функции (AMPK, PPAR α и PPAR γ) в нескольких доклинических моделях на животных, предполагая, что введение рГЦ стимулятора улучшило бы функцию митохондрий.

Пример 2 - клетки пациентов с митохондриальным нарушением.

Материалы.

Клеточная культура.

Клетки лимфоцитов пациента LHON (GM11605 и GM10742) и пациента Лея (GM13740) приобретали в институте Coriell и культивированы в соответствии с рекомендованными условиями роста от поставщика. Питательная среда RPMI-1640 (ATCC, № по каталогу 30-2006), содержащая 15% фетальную телячью сыворотку (Corning каталог №35-015-CV).

Способы.

Измерение цГМФ.

В день проведения анализа Coriell клетки высевали на 96-луночный культуральный планшет с V-образным дном (Corning каталог #3894) при плотности 200000 клеток на лунку в 100 мкл культуральной среды. Непосредственно перед анализом клетки центрифугировали центрифугированием в настольной центрифуге (Beckman модель #TJ-25) при 300 g в течение 5 мин, среду удаляли, и осадок клеток осторожно промывали один раз 200 мкл HBSS, содержащего Ca $^{2+}$ и Mg $^{2+}$ (Gibco каталог № 14025-075). Клетки центрифугировали, затем к клеткам добавляли 90 мкл на лунку HBSS, содержащего 0,5 мМ IBMX, и инкубировали при 37°C в течение 15 мин. Затем к клеткам добавляли 10 мкл на лунку 10X соединений (при его конечной концентрации), разведенных в растворе HBSS, содержащем IBMX плюс разные концентрации донора NO, DETA (конечная концентрация 0, 10 мкМ, 30 мкМ), и инкубировали при 37°C в течение следующих 20 мин. Осадки клеток центрифугировали и лизировали 0,1 N HCl (100 мкл/лунка). цГМФ измеряли, применяя набор cGMP Biotrak EIA (GE каталожный номер RPN226). Концентрации цГМФ в образцах рассчитывали по стандартной кривой.

АТФ анализ.

Клетки Coriell высевали на 96-луночный культуральный планшет с V-образным дном (Corning каталог #3894) при плотности 200000 клеток на лунку в 90 мкл среды RPMI-1640, содержащей 2% FBS. Через три часа к клеткам добавляли 10 мкл на лунку 10X соединений (при его конечной концентрации), разведенных в среде RPMI-1640, содержащей 2% FBS, и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. На следующий день уровень АТФ в клетках измеряли, применяя набор ATPlite (PerkinElmer кат #6016943).

Способ разветвленной ДНК-гибридизации.

Клетки Coriell высевали на 96-луночный культуральный планшет с V-образным дном (Corning каталог #3894) при плотности 200000 клеток на лунку в 90 мкл среды RPMI-1640, содержащей 2% FBS. Через три часа к клеткам добавляли 10 мкл на лунку 10X соединений (при его конечной концентрации), разведенных в среде RPMI-1640, содержащей 2% FBS, и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. На следующий день клетки центрифугировали в настольной центрифуге (Beckman модель #TJ-25) при 300 g в течение 5 мин, среду удаляли, и осадок клеток лизировали в 100 мкл/лунку смесью для лизиса, представленной набором для обработки образцов QuantiGene (Affymetrix каталожный номер QS010). Экспрессию генов в клеточных лизатах измеряли, применяя набор QuantiGene 2.0 Plex Assay (Affymetrix каталог #QP1013) и мультиплексную генную панель (Thermo/Fisher, plex набор #QGP-150-M19022101) в соответствии с протоколами производителя. Аналиты измеряли, применяя Luminex MAGPIX TM (Bio-Rad, Hercules, CA). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) получали для каждого гена-мишени и нормализовали к средней геометрической экспрессии трех генов домашнего хозяйства (Hprt1, Prib и Polr2a), которые были выбраны для соответствия распространению транскриптов-мишеней.

Результаты.

Стимуляция клеток пациентов LHON и Лея соединением E в комбинациях с DETA значительно ак-

тивировала образование цГМФ, подтверждая функциональную экспрессию рГЦ в данных клетках и то, что соединение E действовало как стимулятор рГЦ (фиг. 3A-C).

АТФ анализ.

Уровень АТФ в клетках пациента LHON, GM11605 и GM 10742, и клетках пациента Лея GM13740 были значительно ниже, чем в здоровых клетках, GM 00333 (фиг. 4A). Стимуляция GM11605 и GM13740 соединением E (отдельно или в комбинации с DETA) значительно повышало выработку АТФ (GM10742 не тестировали) (фиг. 4B). Стимуляция GM11605, GM10742 и GM13740 соединением B (отдельно или в комбинации с DETA) увеличивала продукцию АТФ (фиг. 4C). Соединение D тестировали только на клетках GM13740, и оно значительно увеличивало уровень АТФ (фиг. 4D). Данные результаты позволяют предположить, что стимуляторы рГЦ смогли улучшить кризис АТФ в клетках данных пациентов. PF-06409577 представляет собой активатор АМРК, служивший в качестве положительного контроля в данном анализе. FCCP представляет собой химический расщепитель электронной транспортной цепи (ETC), служащий в качестве отрицательного контроля в данном анализе.

Способ разветвленной ДНК-гибридизации.

Анализ профиля экспрессии генов B-DNA анализом определил уровни экспрессии множества митохондриальных генов, включая TFAM и DDAN2, в клетках пациента LHON (GM11605, фиг. 5A-B) и клетках пациента Лея (фиг. 6A-B). Данные гены кодируют важные компоненты митохондрий, которые отвечают за производство АТФ.

TFAM представляет собой обильно экспрессируемый белок, присутствующий в митохондриях, который необходим для митохондриальной транскрипции, и он регулирует количество копий мтДНК, таким образом, он важен для поддержания продукции АТФ (Alvarez, V et al. 2008 in intro). TFAM также защищает мтДНК от окислительного стресса, связываясь с ней неспецифическим образом (Kanki et al., 2004). Предыдущие эксперименты показали, что введение рекомбинантного TFAM в гибридные клетки, несущие мутацию G11778A LHON, улучшает базальное дыхание (Iyer, S et al. 2009 Mitochondrion). Кроме того, в *in vivo* исследовании Iyer и др. вводили рекомбинантный TFAM в хвостовую вену взрослых мышей и проводили анализ на двигательную выносливость и увеличение митохондриального дыхания. Значительное увеличение дыхания митохондриального комплекса I в митохондриях мозга и мышц наблюдали у обработанных мышей (Iyer S et al., 2009).

Одним из последствий повышенного окислительного стресса при митохондриальном заболевании является ингибирование активности DDAN2 (El-Hattab AW et al. 2012 review molecular genetics том 107), фермента, разрушающего асимметричный диметиларгинин (ADMA). Повышение ADMA может вызывать митохондриальную дисфункцию (Sud N et al, 2008), и повышенные уровни ADMA были обнаружены у пациентов с митохондриальным заболеванием (El-Hattab, AW et al 2012 Mol Genet metabolism том 105). Ингибирование DDAN2 еще больше усугубляет митохондриальное заболевание у данных пациентов.

Результаты.

Анализ профиля экспрессии генов B-DNA анализом показал, что уровни экспрессии двух митохондриальных генов, TFAM и DDAN2, были значительно снижены в клетках пациента LHON (GM11605) (фиг. 5A-B) и клетках пациента Лея (GM13740) (фиг. 6A-B).

TFAM увеличивался стимуляцией соединением B в присутствии DETA в клеточных линиях пациента LHON (фиг. 5A) и в линиях клеток пациента Лея (фиг. 6A).

DDAN2 увеличивался стимуляцией соединением B в присутствии DETA в линиях клеток пациента LHON (фиг. 5B) и в линиях клеток пациента Лея (фиг. 6B).

Заключение.

рГЦ стимуляторы повышают уровень мРНК в клетках пациентов. Фиг. 5A и 6A показывают, что мРНК TFAM снижена в клетках пациентов Лея и LHON, и обработка рГЦ-стимуляторами увеличивает уровни мРНК TFAM в данных клетках. Увеличение мРНК TFAM, измеренное в клетках пациентов, обработанных рГЦ стимулятором, указывает на то, что рГЦ стимуляторы могут повышать уровни TFAM в клетках пациентов с митохондриальным заболеванием и, вероятно, улучшать митохондриальное дыхание. Эти данные показывают, что повышенный TFAM может улучшить митохондриальное дыхание и облегчить энергетический кризис (то есть АТФ кризис), характерный для митохондриального заболевания.

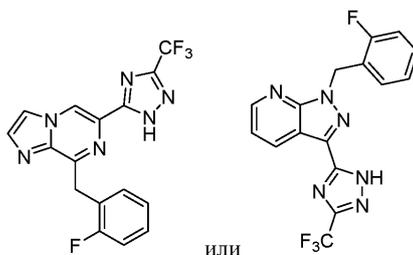
рГЦ стимуляторы увеличивают уровни мРНК DDAN2 в клетках пациентов. Фигуры 6B и 6B показывают, что в клетках пациентов с митохондриальным заболеванием обработка рГЦ стимулятором увеличивает уровень мРНК DDAN2. Ожидают, что усиление пути DDAN приведет к снижению уровня ADMA у пациентов с митохондриальным заболеванием и уменьшит пагубные эффекты окислительного стресса у данных пациентов. Результаты клинического исследования рГЦ стимулятора, пралицигуата (соединение A), показали, что обработка пралицигуатом пациентов с диабетом снижает уровни циркулирующего ADMA (Hanrahan JP et al, Fourteen-day study of praliciguat, soluble guanylate cyclase stimulator, in patients with diabetes and hypertension. Diabetes. 2018 July; 67 (Supplement 1). Abstract No. 74-OR).

Другие варианты осуществления

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение с помощью ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и индивидуально указана для включения с помощью ссылки. Если значение терминов в каком-либо из патентов или публикаций, включенных с помощью ссылки, противоречит значению терминов, применяемых в настоящем изобретении, предполагается, что значение терминов в настоящем изобретении является определяющим. Кроме того, предшествующее обсуждение раскрывает и описывает просто примерные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалист в данной области техники легко поймет из данного обсуждения и из прилагаемых чертежей и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения. Был описан ряд вариантов осуществления. Тем не менее, следует понимать, что различные модификации могут быть выполнены без выхода за пределы сущности и объема настоящего изобретения.

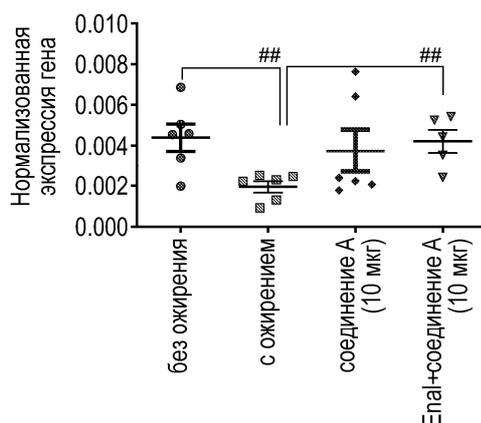
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения митохондриальных заболеваний, выбранных из болезни или синдрома Лея, наследственной оптической нейропатии Лебера (LHON), наследственной оптической нейропатии Лебера плюс (LHON Plus), MELAS (митохондриальная миопатия, митохондриальная энцефаломиопатия, лактоацидоз, симптомы, похожие на инсульт), митохондриальной миопатии и миоклонической эпилепсии с разорванными красными волокнами (MERRF) у нуждающегося пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества стимулятора растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) или его фармацевтически приемлемой соли, где стимулятор рГЦ представляет собой соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

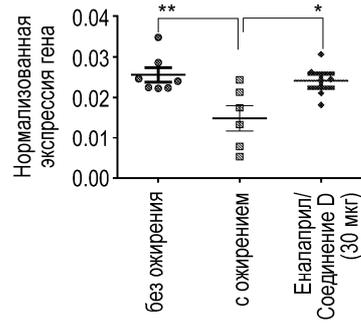
2. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой MELAS.
3. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой болезнь или синдром Лея.
4. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой LHON или LHON plus.
5. Способ по п.1, где митохондриальное заболевание представляет собой митохондриальную миопатию.



Статистический анализ основан на двустороннем непарном t-критерии по сравнению с группой с ожирением, ##p < 0,01

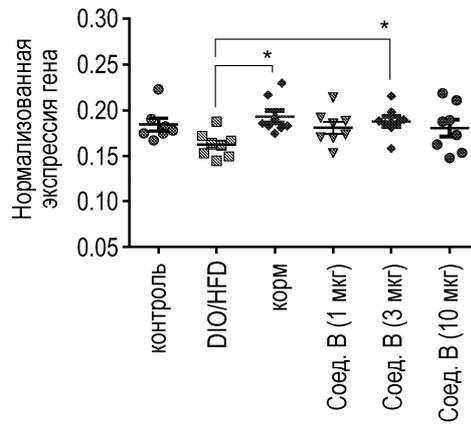
Фиг. 1А

047256



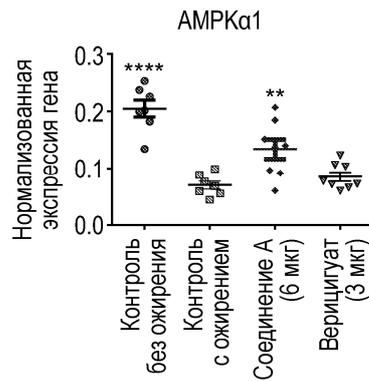
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе с последующим тестом множественных сравнений Даннета по сравнению с группой с ожирением, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Фиг. 1В



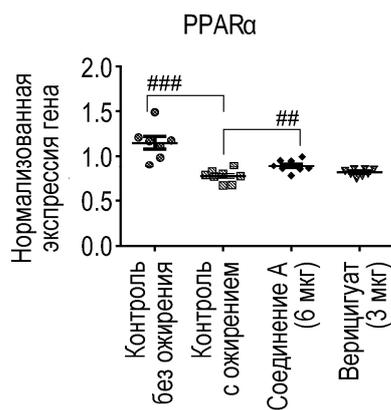
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе с последующим тестом множественных сравнений Даннета по сравнению с DIO/HFD группой, * $p < 0,05$

Фиг. 1С



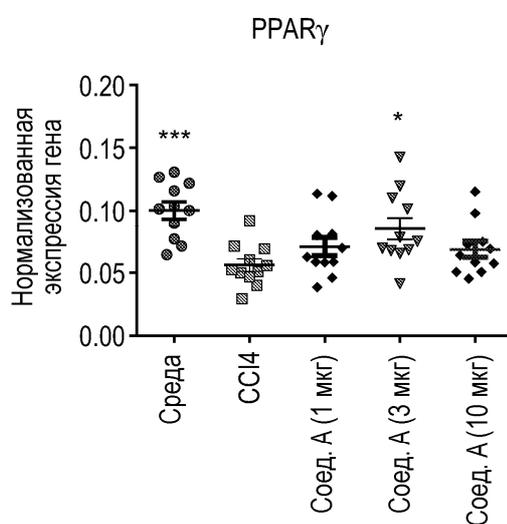
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе с последующим тестом множественных сравнений Даннета по сравнению с контрольной группой с ожирением, ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$

Фиг. 2А



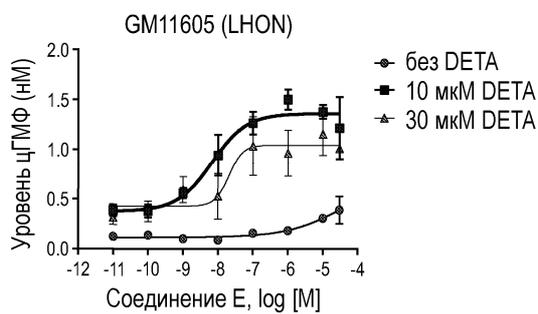
Статистический анализ основан на двустороннем непарном t-критерии по сравнению с группой с ожирением, ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$

Фиг. 2В

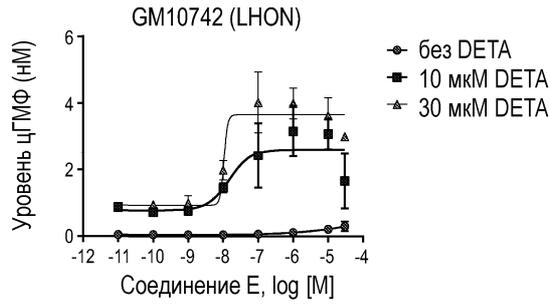


Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе с последующим тестом множественных сравнений Даннета по сравнению с DIO/HFD группой, * $p < 0,05$

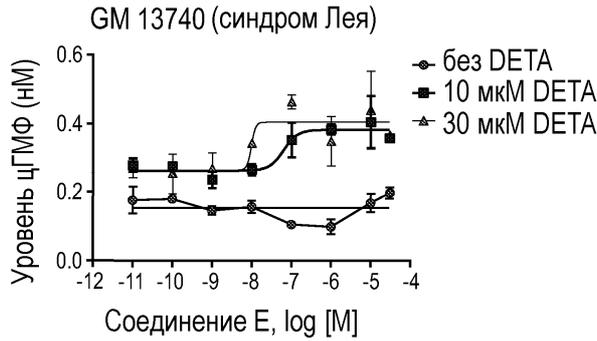
Фиг. 2С



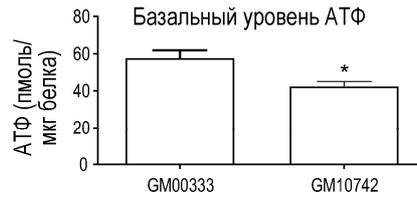
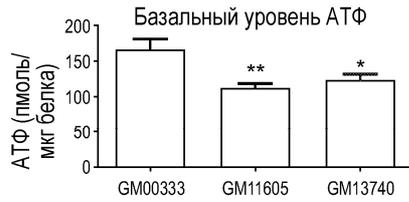
Фиг. 3А



Фиг. 3В



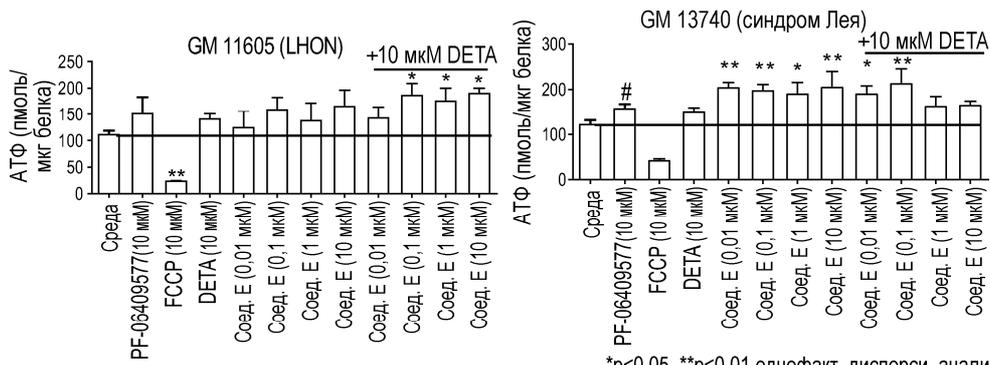
Фиг. 3С



Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректир. критерии Фишера * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

* $p < 0,05$ на основе непарного t-критерия

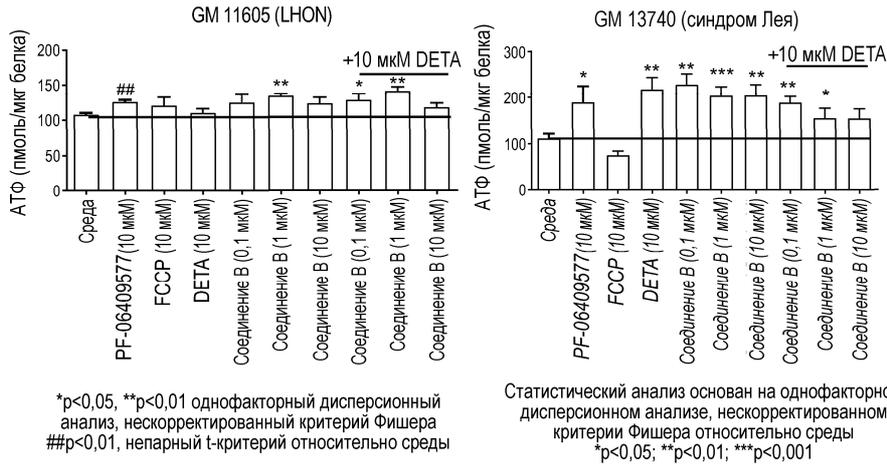
Фиг. 4А



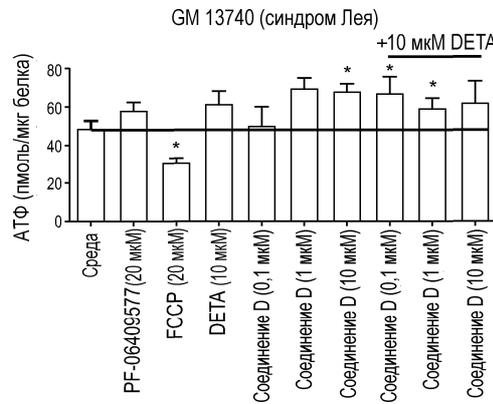
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ однофакт. дисперси. анализ, нескорректир. критерий Фишера # $p < 0,05$, непарный t-критерий относительно среды

Фиг. 4В

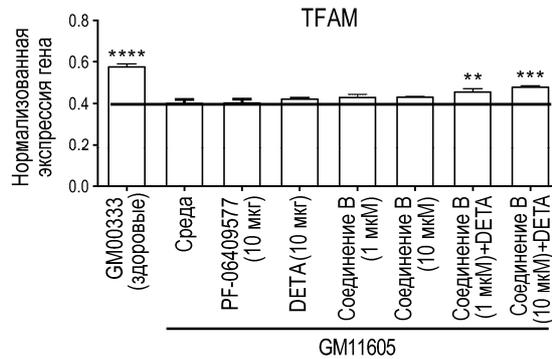


Фиг. 4С



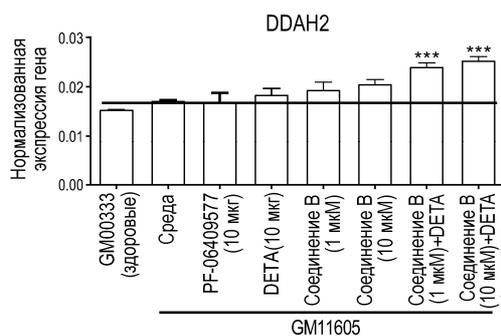
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера относительно среды *p<0,05

Фиг. 4D



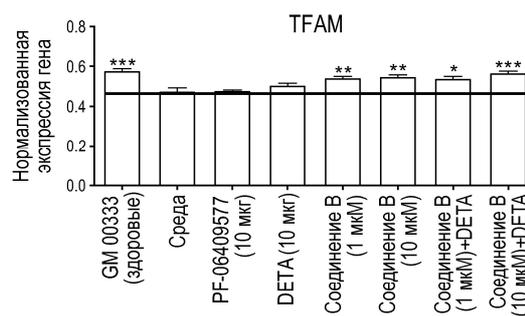
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера относительно среды
p <0,01; *p<0,001; ****p<0,0001

Фиг. 5А



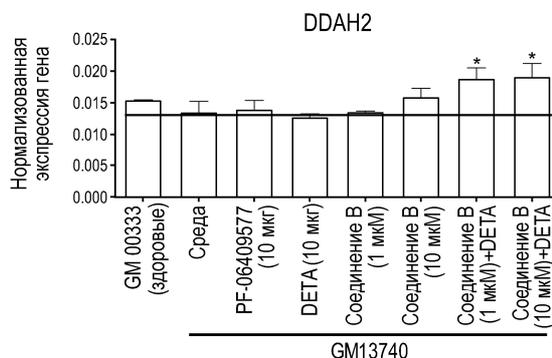
Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера относительно среды
*** $p < 0,001$

Фиг. 5В



Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера относительно среды
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Фиг. 6А



Статистический анализ основан на однофакторном дисперсионном анализе, нескорректированном критерии Фишера относительно среды
*** $p < 0,05$

Фиг. 6В

