

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491093 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.12(22) Дата подачи заявки
2022.12.22

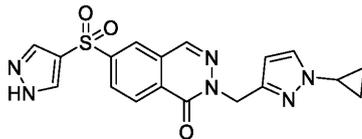
(51) Int. Cl. C07D 237/30 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФТАЛАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПИРУВАТКИНАЗЫ

(31) 21216843.9; 22177827.7;
PCT/GV2022/052781
(32) 2021.12.22; 2022.06.08; 2022.11.04
(33) EP; EP; GB
(86) PCT/GV2022/053355
(87) WO 2023/118875 2023.06.29
(71) Заявитель:
СИТРИКС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Казин Дэвид, Барба Оскар (GB)(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



которое представляет собой 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он или его соль и/или сольват; и к его применению в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови.

A1

202491093

202491093

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ФТАЛАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПИРУВАТКИНАЗЫ

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению и его применению в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови, и к связанным с ним композициям, способам и промежуточным соединениям.

Уровень техники изобретения

Пируваткиназа (PK) представляет собой фермент, отвечающий за последний лимитирующий скорость этап гликолиза, катализирующий превращение фосфоэнолпировиноградной кислоты (PEP) и АДФ в пируват и АТФ. У млекопитающих существует четыре изоформы PK из двух отдельных генов (Alves-Filho *et al.*, 2016). PKL и PKR, продукты гена Pklg, экспрессируются в печени и эритроцитах, соответственно. PKM1 и 2 представляют собой продукты гена Pkm с альтернативным сплайсингом. PKM1 экспрессируется в тканях с высокими энергетическими потребностями, таких как сердце, мышцы и головной мозг, а PKM2 экспрессируется в эмбриональных тканях, раковых и нормально пролиферирующих клетках, таких как лимфоциты и эпителиальные клетки кишечника. В то время как PKM1 является конститутивно активным ферментом, PKM2 представляет собой низкоактивный фермент, который зависит от аллостерической активации множеством эндогенных регуляторов, например, вышележащего гликолитического промежуточного соединения фруктозо-1,6-бисфосфат (ФБФ). Связывание этих аллостерических регуляторов индуцирует конформационные изменения, которые способствуют тетрамеризации PKM2, что приводит к увеличению последнего лимитирующего скорость этапа гликолиза. Пируват будет попадать в цикл ТСА в митохондриях, где он используется для производства АТФ посредством окислительного фосфорилирования. Без аллостерической активации PKM2 принимает димерную или мономерную форму с низкой ферментативной активностью, что приводит к накоплению гликолитических промежуточных соединений, которые соответствуют требованиям биосинтетических предшественников активированной или пролиферирующей клетки. Димерная PKM2 также может транслоцироваться в ядро, где она может дополнительно способствовать аэробному гликолизу и регулировать транскрипционную активность,

действуя как протеинкиназа для нацеливания на транскрипционные факторы и гистоны.

Раковые клетки в основном используют гликолиз для получения клеточной энергии и промежуточных продуктов биосинтеза, что называется эффектом Варбурга, при этом PKM2 играет доминирующую роль в гликолизе для обеспечения потребностей раковых клеток в питательных веществах, необходимых для их пролиферации (Chhira *et al.*, 2018). PKM2 сверхэкспрессируется почти при всех видах рака и, как было показано, способствует пролиферации и метастазированию опухолевых клеток. Помимо контроля гликолитического притока, неметаболическая роль PKM2 как коактиватора и протеинкиназы вносит свой вклад в онкогенез (Dong *et al.*, 2016). PKM2 напрямую связывается с гистоном H3 и фосфорилирует его, что приводит к экспрессии c-Myc и циклина D1 и пролиферации раковых клеток. Активация тетрамера PKM2 малыми молекулами может стать привлекательным видом терапии при раке для сдерживания роста опухоли путем предотвращения неметаболических функций димерной PKM2.

После активации или воспалительного стимула регуляция PKM2 повышается во многих иммунных клетках, включая макрофаги и Т-клетки (Pålsson-McDermott *et al.*, 2020). Было показано, что неметаболические функции димерной PKM2 регулируют иммунные реакции: PKM2 действует как транскрипционный коактиватор Hif-1 α , b-катенина и STAT3, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF α . Активация PKM2 малыми молекулами для предотвращения ядерной транслокации может принести терапевтическую пользу при ряде воспалительных и аутоиммунных состояний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, воспалительные патологии кожи, ишемическая болезнь сердца и рассеянный склероз.

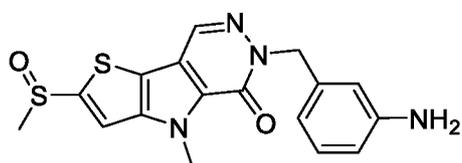
При диабете PKM2 регулирует чувствительную к глюкозе функцию бета-клеток поджелудочной железы и защищает от метаболического стресса (Abulizi *et al.*, 2020; Lewandowski *et al.*, 2020). Димерная PKM2 играет роль в aberrантном гликолизе, способствуя накоплению HIF-1 α , а при диабетической нефропатии PKM2 связана с патогенной ролью в гломерулярном повреждении и переходе эпителия в мезенхиму, приводящем к фиброзу (Liu *et al.*, 2020). Было показано, что активация PKM2 усиливает высвобождение инсулина, улучшает чувствительность к инсулину и защищает от прогрессирования диабетической гломерулярной патологии и фиброза почек (Liu *et al.*, 2020; Abulizi *et al.*, 2020; Lewandowski *et al.*, 2020; Qi *et al.*, 2017).

Ожирение определяется как ненормальное или избыточное накопление жира, представляющее риск для здоровья и связанное с более высокой частотой развития диабета 2 типа и сердечно-сосудистого заболевания. Это метаболическое расстройство тесно связано с инсулинорезистентностью и негативным влиянием на метаболизм и утилизацию глюкозы у субъектов с ожирением (Barazzoni *et al.*, 2018). Исследования на адипоцитах 3T3-L1, подвергнутых воздействию варьирующихся уровней инсулина, привели к значительному повышению уровней мРНК РКМ2, независимо от уровней глюкозы в среде (Puckett *et al.*, 2021). Работы по изучению влияния изменения статуса фосфорилирования РКМ2 и, как следствие, снижения каталитической активности, идентифицировали РКМ2 как потенциальный фактор, способствующий инсулинорезистентности в жировой ткани, и установили связь с метаболическим статусом у людей (Bettaieb *et al.*, 2013). Было показано, что восстановление активности РКМ2 с помощью низкомолекулярного аллостерического активатора улучшает чувствительность к инсулину (Abulizi *et al.* 2020; Lewandowski *et al.* 2020) и заслуживает дальнейшего изучения в качестве новой мишени для фармакологического вмешательства при ожирении.

Дефицит пируваткиназы (PKD) является одним из наиболее распространенных связанных с ферментами дефектов в эритроцитах, который проявляется в виде гемолитической анемии, ускоренного разрушения красных кровяных клеток (Bianchi *et al.*, 2020). Зрелые красные кровяные клетки полностью зависят от гликолиза для поддержания целостности и функции клеток, и поэтому пируваткиназа играет решающую роль в метаболизме эритроцитов и их выживаемости. Наследственные мутации в ферменте PKR приводят к нарушению регуляции его каталитической активности и вызывают дефицит клеточной энергии в красной кровяной клетке, о чем свидетельствуют снижение ферментативной активности пируваткиназы, снижение уровней АТФ и накопление последующих метаболитов. Снижение активности PKR также связывали с изменениями в морфологии эритроцитов и поверхности клеточной мембраны, что позволяет предположить более широкое вовлечение этого фермента на протяжении всего жизненного цикла этих клеток (Cançado *et al.*, 2018). PK-дефицитные эритроциты преждевременно выводятся из циркуляции селезенкой за счет ускоренного гемолиза, что приводит к накоплению железа. Считается, что повышение и/или восстановление активности PKR до квазибазовых уровней потенциально может помочь в лечении осложнений, связанных с дефицитом PK. В настоящее время стандартом лечения PKD является поддерживающая терапия, включающая переливания крови, спленэктомия, хелатную терапию для устранения перенасыщения железом и/или вмешательство для лечения других патологических

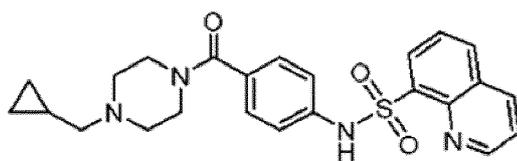
проявлений, связанных с лечением и заболеванием. Не существует одобренной терапии для лечения основной причины дефицита РК. Активация фермента PKR низкомолекулярным аллостерическим активатором повышает ферментативную активность РК и усиливает гликолиз в эритроцитах пациентов с дефицитом РК (Kung *et al.*, 2017).

Фармакологическое вмешательство с использованием низкомолекулярных агонистов, таких как TEPP-46 и DASA-58, широко использовали в *in vitro* и *in vivo* биологических условиях, чтобы продемонстрировать ряд потенциальных преимуществ, обеспечиваемых усилением активности РК за счет аллостерической модуляции (Yi *et al.*, 2021). Хотя эти соединения демонстрируют хороший уровень *in vitro* активности, их ADME и фармакокинетические/фармакодинамические профили не позволили провести их разработку для лечения заболеваний человека. Структура TEPP-46 является следующей:



TEPP-46

Наиболее распространенным активатором РК, широко изученным в клинических условиях, является митапиват (AG-348), активатор PKM2 и PKLR, исследуемый для лечения нескольких нарушений крови, возникающих из-за мутантных форм РК, которые проявляют более низкую каталитическую активность, чем соответствующие красные кровяные клетки дикого типа (Kung *et al.*, 2017). Это средство продемонстрировало адекватный уровень эффективности при введении пациентам с дефицитом РК за счет повышения базальных уровней гемоглобина. Однако, несмотря на многообещающие результаты, режим введения высоких доз и высокая частота введения доз BID (два раза в день), необходимые для обеспечения эффективности, подчеркнули необходимость разработки более эффективных соединений с более благоприятным фармакокинетическим профилем и улучшенным профилем безопасности (Grace *et al.*, 2019). Структура митапивата является следующей:



Митапиват

В WO2020/167976A1 (Agiros Pharmaceuticals, Inc.) описаны соединения, которые, как утверждается, регулируют активность РК, для лечения рака, ожирения и нарушений,

связанных с диабетом.

Сохраняется потребность в идентификации и разработке новых модифицирующих заболевание модуляторов РК для удовлетворения нескольких неудовлетворенных медицинских потребностей, связанных с нарушением функции РК, в частности, потребность в разработке соединений, которые демонстрируют подходящую активность и при этом имеют благоприятные физико-химические параметры. Соединение, описанное в данном документе как модулятор РК, в частности, модулятор РКМ2 и/или РКLR, в частности, активатор РКМ2 и/или РКLR, удовлетворяет вышеупомянутые неудовлетворенные потребности, проявляя подходящую аффинность и функциональную активность в отношении ферментов РК, в частности, РКМ2 и/или РКLR, при этом обладая лучшими общими физическими/химическими свойствами с улучшенными профилями ADME и РК, что делает его подходящим для лечения заболеваний человека, связанных с изменением функции экспрессии и/или активности ферментов пируваткиназы.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлено соединение формулы (I):

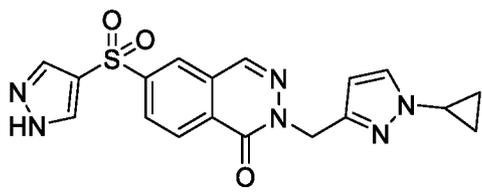


которое представляет собой 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он,
или его соль и/или сольват.

Подробное описание сущности изобретения

Варианты осуществления и предпочтения, изложенные в данном документе в отношении соединения формулы (I), одинаково применимы к фармацевтической композиции, соединению для применения, применению, способу и аспектам процессов по настоящему изобретению.

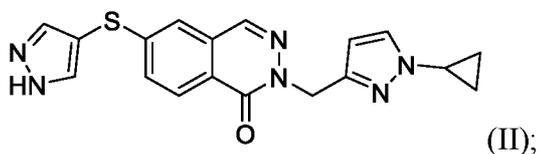
Представлено соединение формулы (I):



которое представляет собой 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он.

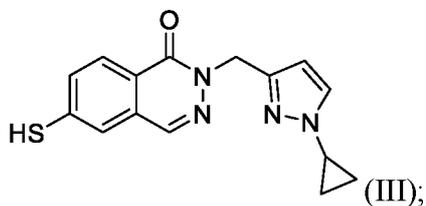
Соединение формулы (I) может быть синтезировано, как показано в разделе Примеры ниже.

В частности, представлено соединение формулы (II):



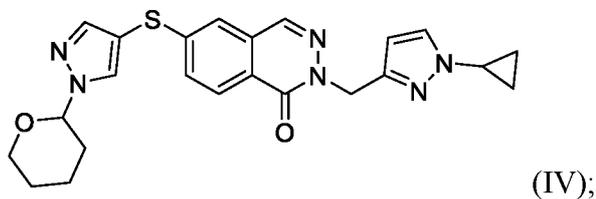
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

Также представлено соединение формулы (III):



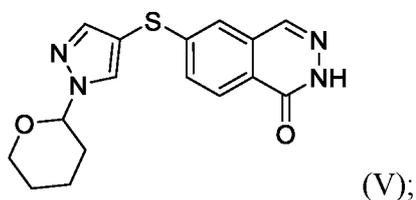
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

Также представлено соединение формулы (IV):



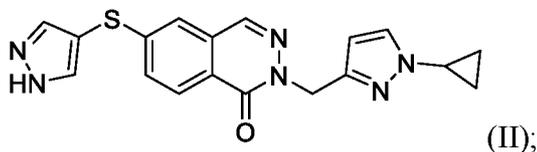
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

Также представлено соединение формулы (V):



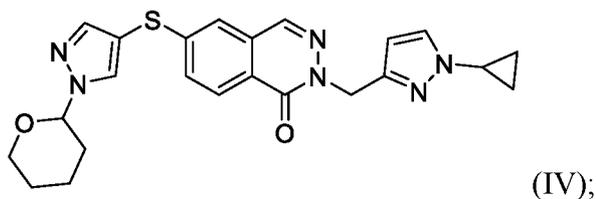
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

Также представлен способ получения соединения формулы (I) или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата, как описано в данном документе, который включает окисление соединения формулы (II):



или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата.

Также представлен способ получения соединения формулы (I) или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата, как описано в данном документе, который включает окисление соединения формулы (IV):



или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата, при этом тетрагидропирановое кольцо удаляется при указанных условиях окисления.

Специалисту будет понятно, что защитные группы могут использоваться в схемах синтеза, описанных в данном документе, для получения защищенных производных любого из вышеуказанных соединений. Защитные группы и способы их удаления описаны в «*Protective Groups in Organic Synthesis*», by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, published by John Wiley & Sons Inc; 4th Rev Ed., 2006, ISBN-10: 0471697540. Примеры азотсодержащих защитных групп включают тритил (Tr), трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-фторенилметилоксикарбонил (Fmoc), ацетил (Ac), бензил (Bn) и пара-метокси-бензил (PMB). Примеры кислородсодержащих защитных групп включают ацетил (Ac), метоксиметил (MOM), пара-метоксибензил (PMB), бензил, трет-бутил, метил, этил, тетрагидропиранил (THP), а также силиловые эфиры и сложные эфиры (такие как триметилсилиловые (TMS), трет-бутилдиметилсилиловые (TBDMS), три-изо-пропилсилилоксиметилловые (TOM) и триизопропилсилиловые (TIPS) эфиры и сложные эфиры). Конкретные примеры содержащих карбоновые кислоты защитных групп включают сложные алкиловые эфиры (такие как C₁₋₆алкиловые, например, сложные C₁₋₄алкиловые эфиры), бензиловые сложные эфиры и силиловые сложные эфиры.

Следует понимать, что для применения в терапии соли соединения формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, предпочтительно соли соединения по настоящему изобретению, включающие основную группу, такую как аминогруппа, образованные неорганическими кислотами, например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой или фосфорной кислотой. Также включены соли, образованные органическими кислотами, например, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, бензойной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, нафталинсульфоновой кислотой и 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой. Другие соли, например, оксалаты или формиаты, могут быть использованы, например, при выделении соединения формулы (I), и входят в объем настоящего изобретения, также как и соли присоединения оснований, такие как соли натрия, калия, кальция, алюминия, цинка, магния и других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли также могут быть образованы с органическими основаниями, такими как основные амины, например, с аммиаком, меглумином, трометамином, пиперазином, аргинином, холином, диэтиламином, бензатином или лизином.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) в форме соли, такой как фармацевтически приемлемая соль. В качестве альтернативы, представлено соединение формулы (I) в форме свободной кислоты. Если соединение содержит основную группу, а также свободную кислоту, оно может быть цвиттерионным.

Предпочтительно, соединение формулы (I) не находится в форме соли, например, не находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительно, если соединение формулы (I) находится в форме соли, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, например, аммониевую соль (например, образованную с помощью неорганической кислоты, такой как HCl).

Соединение формулы (I) может быть получено в кристаллической или некристаллической форме и, если оно кристаллическое, необязательно может быть сольватировано, например, в виде гидрата. Настоящее изобретение включает в свой объем стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также сольваты, содержащие переменные количества растворителя (например, воды). Предпочтительно, соединение формулы (I) не является сольватом, например, фармацевтически приемлемым сольватом.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) в форме сольвата, такого как фармацевтически приемлемый сольват.

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемое его производное, например, фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I). Таким образом, в одном варианте осуществления соединение формулы (I) представлено в виде фармацевтически приемлемого пролекарства. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) не представлено в виде фармацевтически приемлемого пролекарства

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомеры соединения формулы (I). В частности, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также включает все изотопные формы соединения, представленного в данном документе, будь то в форме (i), в которой все атомы данного атомного числа имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (именуемой в данном документе «природная изотопная форма»), или (ii) в которой один или несколько атомов заменены атомами, имеющими то же атомное число, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которые преобладают в природе (именуемой в данном документе «неприродная вариантная изотопная форма»). Подразумевается, что атом в природе может существовать в виде смеси массовых чисел. Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты осуществления, в которых доля атома с данным атомным числом, имеющего массовое число, встречающееся в природе реже (именуемого в данном документе «редкий изотоп»), была увеличена по сравнению со встречающимся в природе, например, до уровня > 20%, > 50%, > 75%, > 90%, > 95% или > 99% количества атомов с данным атомным числом (последний вариант осуществления называется «изотопно обогащенной вариантной

формой»). Термин «неприродная вариантная изотопная форма» также включает варианты осуществления, в которых доля редкого изотопа была уменьшена по сравнению с тем, который встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формулы (т. е. они включают радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно являются изотопно обогащенными вариантными формами.

Таким образом, неприродная вариантная изотопная форма соединения может содержать один или несколько искусственных или редких изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), в одном или нескольких атомах или может содержать повышенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, преобладающей в природе в одном или нескольких атомах.

Неприродные вариантные изотопные формы, содержащие радиоизотопы, могут быть использованы, например, для исследований распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду простоты их введения и наличия готовых средств выявления. Неприродные изотопные формы, включающие дейтерий, т. е. ^2H или D , могут давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, повышенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Кроме того, могут быть получены неприродные вариантные изотопные формы, включающие изотопы, испускающие позитроны, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , которые могут быть применимы в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецептора субстратом.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представлено в природной изотопной форме. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представлено в неприродной вариантной изотопной форме. В конкретном варианте осуществления неприродная вариантная изотопная форма представляет собой форму, в которой дейтерий (т. е. ^2H или D) включен там, где водород указан в химической структуре, в один или несколько атомов соединения формулы (I). В другом варианте осуществления атомы соединения формулы (I) находятся в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В одном варианте осуществления один или несколько атомов соединения

формулы (I) находятся в изотопной форме, которая является радиоактивной. Предпочтительно радиоактивные изотопы являются стабильными изотопами. Предпочтительно, неприродная вариантная изотопная форма представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в котором один атом соединения существует в неприродной вариантной изотопной форме. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), в котором два или более атомов соединения существуют в неприродной вариантной изотопной форме.

Неприродные изотопные варианты формы, как правило, могут быть получены обычными методиками, известными специалистам в данной области, или способами, описанными в данном документе, например, способами, аналогичными описанным в сопроводительных примерах для получения природных изотопных форм. Таким образом, неприродные изотопные варианты формы могут быть получены с использованием соответствующих изотопно-вариантных (или меченых) реагентов вместо обычных реагентов, используемых в примерах. Поскольку соединение формулы (I) предназначено для применения в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно представлено в практически чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, предпочтительнее с чистотой по меньшей мере 75% и еще предпочтительнее с чистотой по меньшей мере 85%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% указаны в пересчете на массу). Примесные препараты соединения могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Терапевтические показания

Соединение формулы (I) предназначено для применения в терапии, в частности, для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. Как показано ниже в биологическом примере 1, соединение примера 1 продемонстрировало улучшенную модулирующую активность в отношении РКМ2 по сравнению с митапиватом. Как показано в биологическом примере 2 ниже, соединение примера 1 продемонстрировало улучшенную модулирующую активность в отношении РКLR, опять же с использованием митапивата в качестве препарата сравнения. Как

показано в биологическом примере 3 ниже, соединение примера 1 продемонстрировало улучшенную активность в отношении пируваткиназы в анализе пируваткиназы CD4+ T-клеток, опять же с использованием митапивата в качестве препарата сравнения.

Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение представляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в качестве медикамента. Также представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе. Такая фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соль и/или сольват как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения или предотвращения симптома,

связанного с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой модулятор РКМ2. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой активатор РКМ2. В одном варианте осуществления, соединение формулы (I) представляет собой модулятор PKLR. В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой активатор PKLR. Соединение является «активатором» РК (например, РКМ2 и/или PKLR), если оно повышает активность фермента, которая может быть количественно определена, например, путем определения концентрации образующегося АТФ, в подходящем анализе (например, в биологическом примере 1 для РКМ2 и биологическом примере 2 для PKLR).

В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В следующем аспекте в настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови. В

следующем аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови. В следующем аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

Для всех аспектов настоящего изобретения соединение предпочтительно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, при этом субъектом предпочтительно является субъект-человек.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением,

диабетическим заболеванием или нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в предотвращении симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для предотвращения симптома, связанного с воспалительным

заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ предотвращения симптома, связанного с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении воспаления, связанного с воспалительным заболеванием. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено

применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения воспаления, связанного с воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения воспаления, связанного с воспалительного заболевания, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для

применения в лечении или предотвращении воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения воспаления, связанного с заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении рака. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения рака. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения рака, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с раком, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении ожирения. В одном варианте осуществления

настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения ожирения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения ожирения, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с ожирением. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с ожирением. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с ожирением, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении диабетического заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения диабетического заболевания. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения диабетического заболевания, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с диабетическим заболеванием. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения

или предотвращения симптома, связанного с диабетическим заболеванием. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с диабетическим заболеванием, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения нарушения крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения нарушения крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват, как определено в данном документе, для применения в лечении или предотвращении симптома, связанного с нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, как определено в данном документе, в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения симптома, связанного с нарушением крови. В одном варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения симптома, связанного с нарушением крови, который включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата, как определено в данном документе.

Нежелательный иммунный ответ, как правило, представляет собой иммунный ответ, который приводит к патологии, т. е. является патологическим иммунным ответом или реакцией.

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, является аутоиммунным заболеванием.

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из псориаза (включая хронический бляшечный, эритродермический, пустулезный, каплевидный, инверсный и ногтевой варианты), астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечную недостаточность (включая недостаточность левого желудочка), инфаркт миокарда, стенокардию, другие нарушения, связанные с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевания периферических сосудов и ишемический инсульт), митохондриальное и нейродегенеративное заболевание (такое как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунную паранеопластическую ретинопатию, отторжение трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянный склероз, поперечный миелит, ишемию-реперфузионное повреждение (например, во время планового хирургического вмешательства, такого как искусственное кровообращение для аортокоронарного шунтирования или другого хирургического вмешательства на сердце, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартмент-синдрома), индуцированное AGE повреждение генома, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перекрестный синдром ПСХ-аутоиммунного гепатита, неалкогольную жировую болезнь печени (неалкогольный стеатогепатит), ревматизм, кольцевидную гранулему, кожную красную волчанку (ККВ), системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, индуцированную лекарственным средством волчанку, аутоиммунный миокардит или миоперикардит, синдром Дресслера, гигантоклеточный миокардит, постперикардиотомический синдром, индуцированные лекарственным средством синдромы гиперчувствительности (включая гиперчувствительный миокардит), экзему, саркоидоз, узловатую эритему, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), нейромиелинит зрительного нерва со спектральными расстройствами, ассоциированные с антителом нарушения MOG (миелин-олигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврит зрительного нерва, CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным усилением моста, отвечающим на стероиды), диффузный миелинокластический склероз, болезнь Аддисона, очаговую алопецию, анкилозирующий

спондилит, другие спондилоартриты (в том числе периферический спондилоартрит, который ассоциирован с псориазом, воспалительным заболеванием кишечника, реактивным артритом или ювенильными формами), синдром антител к фосфолипидам, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, пемфигоид (в том числе буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистой оболочки, рубцовый пемфигоид, герпес беременных или пемфигоид беременных, глазной рубцовый пемфигоид), IgA зависимый линейный дерматоз, целиакию, болезнь Чагаса, дерматомиозит, сахарный диабет I типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре и его подтипы (включая острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, AIDP, острую моторно-аксональную невропатию (AMAN), острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (AMSAN), глоточно-шейный-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и стволовой энцефалит Бикерстаффа), прогрессирующую воспалительную невропатию, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, миозит с тельцами включений, некротизирующую миопатию, болезнь Кавасаки, связанную с IgA нефропатию, пурпуру Геноха-Шенлейна, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Эванса, интерстициальный цистит, смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, очаговую склеродермию, миастению гравис (включая положительные по антителам к MuSK и серонегативные варианты), нарколепсию, нейромиотонию, обыкновенную пузырчатку, пернициозную анемию, псориазический артрит, полимиозит, первичный билиарный холангит (также известный как первичный билиарный цирроз), ревматоидный артрит, палиндромный ревматизм, шизофрению, аутоиммунные (менинго-)энцефалитные синдромы, склеродермию, синдром Шегрена, синдром ригидности лица, ревматическую полимиалагию, гигантоклеточный артериит (височный артериит), артериит Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки, гранулематоз с полиангитом (ГПА, ранее известный как гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; ранее известный как синдром Чарга-Стросса), микроскопический полиартериит/полангиит, гипокомплементемический уртикарный васкулит, гиперчувствительный васкулит, криоглобулинемию, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), васкулит, лейкоцитокластический васкулит, витилиго, острый рассеянный энцефаломиелит, аденолейкодистрофию, болезнь Александра, болезнь Альпера, концентрический склероз Бало или болезнь Марбурга, криптогенную организующую пневмонию (ранее известную как облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией), болезнь Канавана, васкулитный синдром центральной

нервной системы, болезнь Шарко-Мари-Тута, детскую атаксию с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), диабетическую ретинопатию, глобоидно-клеточную лейкодистрофию (болезнь Краббе), болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острую и хроническую формы, а также кишечную GVHD), инфекцию или осложнение гепатита С (HCV), инфекцию или осложнение вируса простого герпеса, инфекцию или осложнение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красный плоский лишай, мономелическую амиотрофию, фиброз, кистозный фиброз, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ), саркоидоз легких, идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, детскую астму, атопический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, аллергический ринит, ринит, синусит, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, сухость глаз, ксерофтальмию, глаукому, макулярный отек, диабетический макулярный отек, окклюзию центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерацию желтого пятна (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), воспаление после операции по поводу катаракты, увеит (включая задний, передний, промежуточный и панувеит), иридоциклит, склерит, отторжение трансплантата роговицы и трансплантата лимбальных клеток, глютенчувствительную энтеропатию (целиакию), герпетиформный дерматит, эозинофильный эзофагит, ахалазию, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аортит и периаортит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, болезнь Бехчета, (идиопатическую) болезнь Кастлемана, синдром Когана, заболевание, связанное с IgG4, забрюшинный фиброз, ювенильный идиопатический артрит, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезнь Стилла у взрослых, деревянистый конъюнктивит, язву Мурена, острый лихеноидный и вариолиформный параспориоз (PLEVA, также известный как болезнь Муха-Габермана), мультифокальную моторную нейропатию (MMN), детский острый нейropsychиатрический синдром (PANS) (включая педиатрические аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (PANDAS)), паранеопластические синдромы (включая паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, стволотомозговой энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус-атаксии, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, мультиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозный энцефаломиелит, рефлекторную симпатическую дистрофию, рецидивирующий полихондрит, аутоиммунитет спермы и яичек, синдром Сусака, синдром Толоса-Ханта, болезнь Фогта-Коянаги-Харада,

антисинтетазный синдром, аутоиммунную энтеропатию, X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), микроскопический колит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEX), подагру, псевдоподагру, амилоидоз (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильный фасциит (синдром Шульмана), гиперчувствительность к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), синдром периодической лихорадки, связанной с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D с периодической лихорадкой (HIDS), синдром PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелые кистозные угри), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэллса, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание [NOMID]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, мутантную аденозиндезаминазу 2 и моногенные интерферонопатии (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, васкулопатию, связанную со STING [стимулятором генов интерферона], с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку, дисхроматоз симметричный наследственный), синдром Шницлера; семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, ассоциированный с OTULIN аутовоспалительный синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая связанное с ожирением воспаление), атеросклеротические нарушения (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевание периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое повреждение почек, трансплантация почки).

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих аутовоспалительных заболеваний: семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром периодической лихорадки, связанной с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D с периодической лихорадкой (HIDS), синдром PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелые кистозные угри), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэллса, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание [NOMID]), NLRP12-ассоциированные аутовоспалительные нарушения (NLRP12AD), периодический лихорадочный афтозный стоматит (PFAPA), хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдром Маджида, синдром Блау (также известный как ювенильный системный гранулематоз), синдром активации макрофагов, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), семейный холодовой аутовоспалительный синдром, мутантная аденозиндезаминаза 2 и моногенные интерферопатии (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, васкулопатию, связанную со STING [стимулятором генов интерферона], с началом в младенчестве, ассоциированные с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейная ознобленная волчанка, дисхроматоз симметричный наследственный) и синдром Шницлера

В одном варианте осуществления воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из следующих заболеваний, опосредованных избытком NF-κB или усилением функции сигнального пути NF-κB, или при которых это является основным фактором, способствующим аномальному патогенезу (включая неканоническую передачу сигнала NF-κB): семейный цилиндроматоз, врожденный В-клеточный лимфоцитоз, ассоциированный с OTULIN аутовоспалительный синдром, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром (включая связанное с ожирением воспаление), атеросклеротические нарушения (например, инфаркт миокарда, стенокардия, ишемическая сердечная недостаточность, ишемическая нефропатия, ишемический инсульт, заболевание периферических сосудов, аневризма аорты), воспалительные заболевания почек (например, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия,

болезнь минимальных изменений, серповидный гломерулонефрит, острое повреждение почек, трансплантация почки), астма, ХОБЛ, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая, например, язвенный колит и болезнь Крона) и SLE.

В одном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза, воспалительного заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона), атопического дерматита, фиброза, увеита, связанных с криопирином периодических синдромов, синдрома Макла-Уэллса, ювенильного идиопатического артрита, хронической обструктивной болезни легких и астмы.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой псориаз.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой астму.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона).

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой атопический дерматит.

В одном варианте осуществления заболевание представляет собой фиброз.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза детского возраста; острого миелоидного лейкоза взрослого возраста; аденокарциномы; аденокарциномы детского возраста; лимфомы, связанной со СПИДом; злокачественных опухолей, связанных со СПИДом; рака анального канала; астроцитомы, детской мозжечковой; астроцитомы, детской церебральной; пищевода Барретта (предзлокачественного синдрома); рака желчных протоков, внепеченочного; рака мочевого пузыря; рак мочевого пузыря детского возраста; рака кости, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы; глиомы ствола головного мозга детского возраста; опухоли головного мозга взрослого возраста; опухоли головного мозга, глиомы головного мозга детского возраста; опухоли головного мозга, астроцитомы мозжечка детского возраста; опухоли головного мозга, астроцитомы/злокачественной глиомы головного мозга детского возраста; опухоли головного мозга, эпендимомы детского возраста; опухоли головного мозга, медуллобластомы детского возраста; опухоли головного мозга, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей детского возраста; опухоли головного мозга, глиомы зрительного пути и гипоталамуса детского возраста; опухоли головного мозга детского возраста (другой); рака молочной железы; рака молочной железы и беременности; рака молочной железы детского возраста; рака молочной железы мужчин; бронхиальных аденом/карциноидов детского возраста; карциноидной опухоли детского возраста; желудочно-кишечной карциноидной опухоли; аденокарциномы; карциномы островковых клеток; первичной карциномы неизвестного происхождения; первичной лимфомы центральной нервной системы; астроцитомы мозжечка детского возраста; церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы детского возраста; рака шейки матки; детских видов рака; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза; хронических миелопролиферативных нарушений; светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ; рака толстой кишки; колоректального рака; колоректального рака детского возраста; подкожной Т-клеточной лимфомы; рака эндометрия; эпендимомы детского возраста; эпителиального рака яичника; рака пищевода; рака пищевода детского возраста; семейства опухолей Юинга; экстракраниальной герминогенной опухоли детского возраста; экстрагонадальной герминогенной опухоли; рака внепеченочных желчных протоков; рака глаза, внутриглазной меланомы; рака глаза, ретинобластомы; рака желчного пузыря; гастрального рака (желудка); гастрального рака (желудка) детского возраста; карциноидной

опухоли желудочно-кишечного тракта; экстракраниальной герминогенной опухоли детского возраста; внегоданой герминогенной опухоли; герминогенной опухоли яичника; гестационной трофобластической опухоли; глиомы ствола головного мозга детского возраста; глиомы зрительного пути и гипоталамуса детского возраста; волосатоклеточного лейкоза; рака головы и шеи; гепатоклеточного рака (печени); гепатоклеточного рака (печени) взрослого возраста (первичного); гепатоклеточного рака (печени) детского возраста (первичного); рака пищевода; лимфомы Ходжкина; лимфомы Ходжкина взрослого возраста; лимфомы Ходжкина детского возраста; лимфомы Ходжкина во время беременности; рака гипоталамической области; глиомы гипоталамуса и зрительного пути детского возраста; внутриглазной меланомы; карциномы островковых клеток (эндокринной, поджелудочной железы); рака эндокринной системы (например, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидных желез или надпочечников); саркомы Капоши; рака почки; рака гортани; рака гортани детского возраста; острого лимфобластного лейкоза взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза детского возраста; острого миелоидного лейкоза взрослого возраста; острого миелоидного лейкоза детского возраста; хронического лимфоцитарного лейкоза; хронического миелоидного лейкоза; волосатоклеточного лейкоза; лимфоцитарной лимфомы; рака губы и полости рта; рака печени взрослого возраста (первичного); рака печени детского возраста (первичного); рака легкого; немелкоклеточного рака легкого; мелкоклеточного рака легкого; острого лимфобластного лейкоза взрослого возраста; острого лимфобластного лейкоза детского возраста; хронического лимфоцитарного лейкоза; лимфомы, связанной со СПИДом; лимфомы центральной нервной системы (первичной); кожной Т-клеточной лимфомы; лимфомы Ходжкина взрослого возраста; лимфомы Ходжкина детского возраста; лимфомы Ходжкина при беременности; неходжкинской лимфомы взрослого возраста; неходжкинской лимфомы детского возраста; неходжкинской лимфомы во время беременности; лимфомы центральной нервной системы (первичной); макроглобулинемии Вальденстрема; рака молочной железы мужчин; злокачественной мезотелиомы взрослого возраста; злокачественной мезотелиомы детского возраста; злокачественной тимомы; медуллобластомы детского возраста; меланомы; внутриглазной меланомы; карциномы клеток Меркеля; злокачественной мезотелиомы; метастатического сквамозного рака шеи с оккультной первичной опухолью; синдрома множественной эндокринной неоплазии детского возраста; множественной миеломы/плазмноклеточного новообразования; фунгоидной гранулемы; миелодиспластических синдромов; хронического миелоидного лейкоза; острого миелоидного лейкоза детского возраста; множественной миеломы; хронических миелолиферативных нарушений; рака полости носа и околоносовых пазух;

рака носоглотки; рака носоглотки детского возраста; неопластического заболевания кожи; нейробластомы; неходжкинской лимфомы взрослого возраста; неходжкинской лимфомы детского возраста; неходжкинской лимфомы при беременности; немелкоклеточного рака легкого; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиом ствола головного мозга или аденом гипофиза); овсяноклеточного рака; рака полости рта детского возраста; рака полости рта и губ; рака ротоглотки; остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости; рака яичника; рака яичника детского возраста; эпителиального рака яичника; герминогенной опухоли яичника; опухоли яичника с низким злокачественным потенциалом; педиатрической злокачественной опухоли; рака поджелудочной железы; рака поджелудочной железы детского возраста; рака поджелудочной железы из островковых клеток; рака околоносовых пазух и полости носа; рака паращитовидной железы; рака полового члена; феохромоцитомы; опухолей шишковидной железы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей детского возраста; опухоли гипофиза; плазмноклеточного новообразования/множественной миеломы; плевропульмональной бластомы; рака молочной железы при беременности; лимфомы Ходжкина при беременности; неходжкинской лимфомы при беременности; первичной лимфомы центральной нервной системы; первичного рака печени взрослого возраста; первичного рака печени детского возраста; рака предстательной железы (особенно гормонорефрактерного); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; рака прямой кишки; почечноклеточного рака (почки); почечноклеточного рака детского возраста; рака переходных клеток почечной лоханки и мочеточника; ретинобластомы; рабдомиосаркомы детского возраста; рака слюнных желез; рака слюнных желез детского возраста; саркомы семейства опухолей Юинга; саркомы Капоши; саркомы (остеосаркомы)/злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости; саркомы, рабдомиосаркомы детского возраста; сарком мягких тканей; саркомы мягкой ткани взрослого возраста; саркомы мягкой ткани детского возраста; синдрома Сезари; рака кожи; рака кожи детского возраста; рака кожи (меланомы); карциномы кожи клеток Меркеля; мелкоклеточного рака легкого; возвышающейся дерматофибросаркомы; рака тонкой кишки; саркомы мягких тканей взрослого возраста; саркомы мягких тканей детского возраста; рака головы и шеи; метастатического сквамозного рака шеи с оккультной первичной опухолью; гастриального рака (желудка); гастриального рака (желудка) детского возраста; супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей детского возраста; кожной Т-клеточной лимфомы; рака яичка; тимомы детского возраста; злокачественной тимомы; рака щитовидной железы; рака щитовидной железы

детского возраста; переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника; гестационной трофобластической опухоли; рака неизвестного первичного очага детского возраста; необычных видов рака детского возраста; переходно-клеточного рака мочеточника и почечной лоханки; рака уретры; рака мочеточника (например, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); рака полового члена; гинекологических опухолей; рака матки; саркомы матки; карциномы фаллопиевых труб; карциномы эндометрия; рака влагалища; карциномы влагалища; карциномы вульвы; глиомы зрительного пути и гипоталамуса детского возраста; рака вульвы; макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легкого; немелкоклеточного рака легкого (NSCLC); овсяноклеточного рака; рака костей; рака поджелудочной железы; рака кожи; возвышающейся дерматофибросаркомы; рака головы и шеи; кожной или внутриглазной меланомы; рака матки; рака яичника; колоректального рака; рака анального канала; рака желудка; рака толстой кишки; рака молочной железы; гинекологических опухолей (например, саркомы матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища или карциномы вульвы); болезни Ходжкина; гепатоклеточного рака; рака пищевода; рака тонкой кишки; рака эндокринной системы (напр, рака щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников); сарком мягких тканей; рака уретры; рака полового члена; рака предстательной железы (особенно гормонорефрактерного); хронического или острого лейкоза; солидных опухолей детского возраста; гиперэозинофилии; лимфоцитарных лимфом; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника (например, почечноклеточной карциномы, карциномы почечной лоханки); педиатрической злокачественной опухоли; новообразований центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, медуллобластомы, глиом ствола головного мозга или аденомы гипофиза); пищевода Барретта (предзлокачественного синдрома) и неопластического заболевания кожи.

«Ожирение» относится к состоянию, при котором индекс массы тела субъекта больше или равен 30. Индекс массы тела (ИМТ) определяется в соответствии с “NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults” (1998).

В одном варианте осуществления введение субъекту соединения формулы (I)

снижает ИМТ субъекта до менее чем 30, например, менее чем 29, менее чем 28, менее чем 27, менее чем 26, менее чем 25, менее чем 24, менее чем 23, менее чем 22, менее чем 21 или менее чем 20. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют для лечения или предотвращения аберрантного или несоответствующего увеличения массы, скорости метаболизма или отложения жира, например, используют для лечения анорексии, булимии, ожирения, диабета или гиперлипидемии (например, повышенных триглицеридов и/или повышенного холестерина), а также нарушений жирового или липидного метаболизма. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют для лечения или предотвращения метаболического синдрома.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют для лечения ожирения, связанного с синдромом Прадера-Вилли (PWS). В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют для снижения содержания жира в организме, предотвращения увеличения содержания жира в организме, снижения уровня холестерина (например, общего холестерина и/или соотношений общего холестерина и холестерина ЛПВП), и/или снижения аппетита у индивидуумов с ожирением, связанным с PWS и/или снижения сопутствующих заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистое заболевание и инсульт.

«Диабетическое заболевание» относится к сахарному диабету («диабету») или диабетическому осложнению. Существуют два основных типа диабета: (i) диабет 1 типа, возникающий из-за того, что поджелудочная железа не продуцирует инсулин, для лечения которого обычно используется инсулинозаместительная терапия, и (ii) диабет 2 типа, при котором пациенты либо вырабатывают недостаточное количество инсулина, либо имеют инсулинорезистентность. Диабетические осложнения включают микрососудистые и макрососудистые осложнения и включают ишемическую болезнь сердца, болезнь периферических артерий, инсульт, диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическую болезнь почек и NASH.

В одном варианте осуществления «нарушение крови» выбрано из группы, состоящей из талассемии (например, бета-талассемии), наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза, абеталипопротеинемии (или синдрома Бассена-Корнцвейга), пароксизмальной ночной гемоглобинурии, приобретенной гемолитической анемии (например, врожденных анемий (например, энзимопатий)) и анемии при хронических заболеваниях.

Введение

Соединение формулы (I) обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Таким образом, в одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

Соединение формулы (I) может быть введено любым удобным способом, например, пероральным, парентеральным, буккальным, сублингвальным, назальным, ректальным, интратекальным или трансдермальным введением, и фармацевтические композиции адаптированы соответствующим образом.

Соединение формулы (I) может быть введено местным путем в орган-мишень, например, в глаз, легкое, нос или кожу. Таким образом, настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), необязательно в комбинации с одним или несколькими приемлемыми для местного применения разбавителями или носителями.

Соединение формулы (I), активное при пероральном приеме, может быть составлено в жидком или твердом виде, например, в виде сиропа, суспензии, эмульсии, таблетки, капсулы или пастилки.

Жидкий состав обычно будет представлять собой суспензию или раствор соединения формулы (I) в подходящем(их) жидком(их) носителе(ях). Предпочтительно, чтобы носитель был неводным, например, полиэтиленгликоль или масло. Состав может также содержать суспендирующее средство, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Композиция в форме таблетки может быть получена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), обычно используемого(ых) для получения твердых составов, например, стеарата магния, крахмала, лактозы, сахарозы и целлюлозы.

Композиция в форме капсулы может быть получена с использованием обычных процедур инкапсуляции, например, гранулы, содержащие активный ингредиент, могут

быть получены с использованием стандартных носителей и затем помещены в твердую желатиновую капсулу; в качестве альтернативы, дисперсия или суспензия может быть получена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), например, водных камедей, целлюлоз, силикатов или масел, и дисперсия или суспензия затем помещается в мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции представляют собой раствор или суспензию соединения формулы (I) в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например, полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. В качестве альтернативы, раствор может быть лиофилизирован, а затем восстановлен подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения могут быть легко составлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно включают раствор или тонкодисперсную суспензию соединения формулы (I) в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или может быть повторно заполнен для применения с распылительным устройством. В качестве альтернативы, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор на одну дозу или аэрозольный дозатор, оснащенный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма включает аэрозольный дозатор, он будет содержать пропеллент, который может быть сжатым газом, например, воздухом, или органическим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC). Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму насосов-распылителей.

Местное введение в легкое может быть достигнуто путем применения аэрозольного состава. Аэрозольные составы обычно включают активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC).

Местное введение в легкое также может быть достигнуто путем применения состава, не находящегося под давлением, такого как водный раствор или суспензия. Они могут вводиться с помощью небулайзера, например, портативного, переносного или предназначенного для домашнего или больничного применения (т. е. непортативного).

Состав может содержать вспомогательные вещества, такие как вода, буферы, средства, регулирующие тоничность, средства, регулирующие рН, поверхностно-активные вещества и сорастворители.

Местное введение в легкое также может быть достигнуто путем применения сухого порошкового состава. Состав обычно будет содержать приемлемый для местного применения разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза).

Соединение по настоящему изобретению можно также вводить ректально, например, в виде суппозитория или клизмы, которые включают водные или масляные растворы, а также суспензий, эмульсий и пен. Такие композиции получают согласно стандартным процедурам, хорошо известным специалистам в данной области. Например, суппозитории могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с обычной основой для суппозитория, такой как масло какао или другие глицериды. В этом случае лекарственное средство смешивают с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао и полиэтиленгликоли.

Как правило, для композиций, предназначенных для местного введения в глаза в виде глазных капель или глазных мазей, общее количество соединения по настоящему изобретению будет составлять от около 0,0001 до менее 4,0% (масс./масс.).

Предпочтительно, чтобы для местного глазного введения композиции, вводимые согласно настоящему изобретению, были составлены в виде растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм.

Композиции, вводимые согласно настоящему изобретению, могут также включать различные другие ингредиенты, включая без ограничения средства, регулирующие тоничность, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие полимеры, консерванты, сорастворители и средства, повышающие вязкость. Подходящие фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают соединение по настоящему изобретению, составленное со средством, регулирующим тоничность, и буфером. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут

дополнительно необязательно включать поверхностно-активное вещество, и/или паллиативное средство, и/или стабилизирующий полимер.

Различные средства, регулирующие тоничность, могут быть использованы для регулировки тоничности композиции, предпочтительно до уровня естественной слезы, для офтальмологических композиций. Например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза, и/или простые многоатомные спирты, такие как сахарные спирты маннит, сорбит, ксилит, лактитол, изомальтит, мальтит, и гидрогенизированные гидролизаты крахмала могут быть добавлены в композицию для приближения к физиологической тоничности. Такое количество средства, регулирующего тоничность, будет варьироваться в зависимости от конкретного добавляемого средства. В целом, однако, композиции будут содержать средство, регулирующее тоничность, в количестве, достаточном для того, чтобы конечная композиция имела офтальмологически приемлемую осмоляльность (обычно около 150-450 мОсм, предпочтительно 250-350 мОсм и наиболее предпочтительно около 290 мОсм). Как правило, средства, регулирующие тоничность, по настоящему изобретению присутствуют в диапазоне от 2 до 4% масс./масс. Предпочтительные средства, регулирующие тоничность, по настоящему изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

В композиции может быть добавлена соответствующая буферная система (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борная кислота) для предотвращения смещения pH в условиях хранения. Конкретная концентрация будет варьироваться в зависимости от используемого средства. Предпочтительно, однако, чтобы буфер поддерживал целевой pH в диапазоне pH от 5 до 8, и более предпочтительно целевой pH от 5 до 7.

Поверхностно-активные вещества могут быть использованы для доставки более высоких концентраций соединения по настоящему изобретению. Поверхностно-активные вещества выполняют функцию солюбилизации соединения и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые необязательно могут быть использованы, включают полисорбат, полуксамер, полиозил 40 стеарат, полиоксил-касторовое масло, тилоксапол, Triton и сорбитана монолаурат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, используемые в настоящем изобретении, имеют

гидрофильный/липофильный баланс «HLB» в диапазоне от 12,4 до 13,2 и приемлемы для офтальмологического применения, такие как TritonX114 и тилоксапол.

Дополнительными средствами, которые могут быть добавлены в офтальмологические композиции соединения по настоящему изобретению, являются демульценты, которые функционируют как стабилизирующий полимер. Стабилизирующий полимер должен быть ионным/заряженным примером, имеющим прецедент для местного глазного применения, более конкретно, полимером, несущим отрицательный заряд на своей поверхности, который может демонстрировать дзета-потенциал (-)10-50 мВ для физической стабильности и способен образовывать дисперсию в воде (т. е. растворим в воде). Предпочтительным стабилизирующим полимером по настоящему изобретению является полиэлектролит или полиэлектролиты, если их несколько, из семейства сшитых полиакрилатов, таких как карбомеры и Pemulen(R), в частности, Carbomer 974p (полиакриловая кислота), при 0,1-0,5% масс./масс.

Другие соединения также могут быть добавлены в офтальмологические композиции соединения по настоящему изобретению для повышения вязкости носителя. Примеры средств, повышающих вязкость, включают без ограничения полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты.

Офтальмологические продукты местного применения обычно упаковываются в многодозовые формы. Таким образом, консерванты необходимы для предотвращения микробного загрязнения во время применения. Подходящие консерванты включают бензалкония хлорид, хлорбутанол, бензододециния бромид, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатрия эдентат, сорбиновую кислоту, поликватерниум-1 или другие средства, известные специалистам в данной области. Такие консерванты обычно используются на уровне от 0,001 до 1,0% масс./об. Композиции единичных доз по настоящему изобретению будут стерильными, но, как правило, без консервантов. Поэтому такие композиции, как правило, не содержат консервантов.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, пастилки и лепешки, в которых соединение формулы (I) составлено с носителем, таким как сахар и акациевая камедь, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

Композиция может содержать от 0,1% до 100% по массе, например, от 10 до 60% по массе, соединения формулы (I), в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0% до 99,9% по массе, например, от 40% до 90% по массе, носителя, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 мг до 1000 мг, например, от 1,0 мг до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, около 10 мг соединения формулы (I), в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например, от 100 мг до 400 мг носителя, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого для лечения вышеупомянутых нарушений, как правило, варьируется в зависимости от тяжести нарушений, массы пациента и других подобных факторов. Однако в качестве общего руководства подходящие единичные дозы могут составлять от 0,05 до 1000 мг, более предпочтительно от 1,0 до 500 мг, например, от 1,0 мг до 50 мг, например, около 10 мг, и такие единичные дозы могут вводиться более одного раза в день, например, два или три раза в день. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) применяют в комбинации с другим терапевтическим средством или средствами. Когда соединение формулы (I) используется в комбинации с другими терапевтическими средствами, соединения могут вводиться последовательно или одновременно любым удобным путем. В качестве альтернативы, соединения могут вводиться отдельно.

Когда соединение формулы (I) используется для лечения или предотвращения воспалительного заболевания или заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, терапевтические средства, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы (I), включают кортикостероиды (глюкокортикоиды), ретиноиды (например, ацитретин, изотретиноин, тазаротен), антралин, аналоги витамина D (например, кацитриол, кальцитриол), ингибиторы кальциневрина (например, такролимус, пимекролимус), фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален и ультрафиолетовое облучение, PUVA) или другую форму терапии ультрафиолетовым облучением, циклоспорин, тиопурины (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин), метотрексат, средства на основе антитела к TNF α (например, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб и биоаналоги), ингибиторы фосфодиэстеразы-4

(PDE4) (например, апремиласт, кризаборол), средства на основе антитела к IL-17 (например, бродалумаб, иксекизумаб, секукинумаб), средства на основе антитела к IL12/IL-23 (например, устекинумаб, бриакинумаб), средства на основе антитела к IL-23 (например, гуселькумаб, тилдракизумаб), ингибиторы JAK (Янус-киназы) (например, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб), обмен плазмы, внутривенный иммуноглобулин (IVIG), циклофосфамид, истощающие В-клетки средства на основе антитела к CD20 (например, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб), аналоги антрациклина (например, митоксантрон), кладрибин, модуляторы рецепторов сфингозин-1-фосфата или аналоги сфингозина (например, финголимод, сипонимод, озанимод, этрасимод), препараты интерферона бета (в том числе интерферона бета 1b/1a), глатирамер, терапию на основе антитела к CD3 (например, ОКТ3), таргетные препараты на основе антитела к CD52 (например, алемтузумаб), лефлуномид, терифлуномид, соединения золота, лаквинимод, блокаторы калиевых каналов (например, дальфампридин/4-аминопиридин), микофеноловую кислоту, микофенолат мофетил, аналоги пуринов (например, пентостатин), ингибиторы пути mTOR (механическая мишень рапамицина) (например, сиролимус, эверолимус), антитимоцитарный глобулин (ATG), ингибиторы рецептора IL-2 (CD25) (например, базиликсимаб, даклизумаб), средства на основе антитела к рецептору IL-6 или антитела к IL-6 (например, тоцилизумаб, силтуксимаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) (например, ибрутиниб), ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб), урсодезоксихолевую кислоту, гидроксихлорохин, хлорохин, ингибиторы фактора активации В-клеток (BAFF, также известный как BlyS, стимулятор В-лимфоцитов) (например, белимумаб, блисибимод), другую направленную на В-клетки терапию, включая белки слияния, нацеленные на APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) и BlyS (например, атацицепт), ингибиторы PI3K, включая панингибиторы или нацеленные на изоформы, содержащие p110 δ и/или p110 γ (например, идеалалисиб, копанлисиб, дувелисиб), ингибиторы рецепторов интерферона α (например, анифролумаб, сифалимумаб), блокаторы костимуляции Т-клеток (например, абатацепт, белатацепт), талидомид и его производные (например, леналидомид), дапсон, клофазимин, антагонисты лейкотриенов (например, монтелукаст), теофиллин, терапию на основе антитела к IgE (например, омализумаб), средства на основе антитела к IL-5 (например, меполизумаб, реслизумаб), мускариновые средства длительного действия (например, тиотропий, аклидиний, умеклидиний), ингибиторы PDE4 (например, рофлумиласт), рилузол, поглотители свободных радикалов (например, эдаравон), ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб), ингибиторы каскада комплемента, в том числе направленные против C5 (например, экулизумаб), иммуноадсорбент, антитимоцитарный глобулин, 5-

аминосалицилаты и их производные (например, сульфасалазин, бальзалазид, месаламин), средства на основе антитела к интегринам, включая средства, нацеленные на $\alpha 4\beta 1$ и/или $\alpha 4\beta 7$ интегрины (например, натализумаб, ведолизумаб), средства на основе антитела к CD11- α (например, эфализумаб), нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), включая салицилаты (например, аспирин), пропионовые кислоты (например, ибупрофен, напроксен), уксусные кислоты (например, индометацин, диклофенак, этодолак), оксикамы (например, мелоксикам) и фенаматы (например, мефенамовую кислоту), селективные или относительно селективные ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб, этроксикоксиб, вальдекоксиб и этодолак, мелоксикам, набуметон), колхицин, ингибиторы рецепторов IL-4 (например, дупилумаб), местную/контактную иммунотерапию (например, дифенилциклопропенон, дибутиловый эфир сквариковой кислоты), терапию на основе антитела к рецептору IL-1 (например, анакинра), ингибитор IL-1 β (например, канакинумаб), терапию, нейтрализующую IL-1 (например, рилонасепт), хлорамбуцил, специфические антибиотики с иммуномодулирующими свойствами и/или способностью модулировать NRF2 (например, тетрациклины, включая миноциклин, клиндамицин, макролидные антибиотики), антиандрогенную терапию (например, ципротерон, спиронолактон, финастерид), пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту, обетихоловую кислоту, фибрат, модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), ингибиторы VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) (например, бевацизумаб, ранибизумаб, пегаптаниб, афлиберцепт), пирфенидон и мизорибин.

Когда соединение формулы (I) используют для лечения или предотвращения рака, терапевтические средства, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы (I), включают активные средства, которые используются в сочетании с терапией рака, например, средства, используемые в качестве паллиативных видов лечения для ослабления нежелательных побочных эффектов. Таким образом, в одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, используемое в качестве паллиативного лечения, например, выбранное из группы, состоящей из противорвотных средств, препаратов, предназначенных для облегчения боли, таких как опиоиды, препаратов, используемых для снижения высоких уровней мочевой кислоты в крови, таких как аллопуринол или расбуриказа, антидепрессантов, седативных средств, противосудорожных лекарственных средств, слабительных средств, противодиарейных лекарственных средств и/или антацидов.

В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство

представляет собой дополнительный вид лечения рака, такой как химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и гормональная терапия.

Примеры химиотерапевтических средств включают антиметаболиты (например, фолиевую кислоту, производные пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотные иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топосимеразы и другие). В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство и выбрано из группы, состоящей из акларубицина, актиномицина, алитретинона, альтретамина, аминоптерина, аминолевулиновой кислоты, амрубицина, амсакрина, анагрелида, триоксида мышьяка, аспарагиназы, атрасентана, белотекана, бексаротина, эндамустина, блеомицина, бортезомиба, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, карбоквона, кармофура, кармустина, целекоксиба, хлорамбуцила, хлорметина, цисплатина, кладрибина, клофарабина, кризантаспазы, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, децитабина, демеколцина, доцетаксела, доксорубицина, эфапроксирала, элескломола, эльзамитрацина, эноцитабина, эпирубицина, эстрамустина, этоглуцида, этопозида, флоксуридина, флударабина, флуороурацила (5FU), фотемустина, гемцитабина, имплантатов глиадель, гидроксикарбамида, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ирофульвена, иксабепилона, ларотаксела, лейковорина, липосомального доксорубицина, липосомального даунорубицина, лонидамина, ломустина, лукантона, манносульфана, мазопрокола, мелфалана, меркаптопурина, месна, метотрексата, метиламинолевулината, митобронитола, митогуазона, митотана, митомицина, митоксантрона, недаплатина, нимустина, облимерсена, омацетаксина, ортатаксела, оксалиплатина, паклитаксела, пегаспаргазы, пеметрекседа, пентостатина, пирурубицина, пиксантрона, пликамицина, порфимера натрия, преднимустина, прокарбазина, ралтитрекседа, ранимустина, рубитекана, сапацитабина, семустина, ситимаген цераденовека, сатраплатина, стрептозоцина, талапорфина, тегафур-урацила, темопорфина, темозоломида, тенипозида, тесетаксела, тестолактона, тетранитрата, тиотепы, тиазофурина, тиогуанина, типифарниба, топотекана, трабектедина, триазиквона, триэтиленмеламина, триплатина, третиноина, тресульфана, трофосфамида, урамустина, валрубицина, вертепорфина, винбластина, винкристина, виндезина, винфхмина, винорельбина, вориноста и зорубицина.

Примеры видов таргетной терапии включают ингибиторы тирозинкиназы,

ингибиторы циклин-зависимой киназы, моноклональные антитела и белки слияния. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из акситиниба, босутиниба, цедираниба, дасатиниба, эрлотиниба, иматиниба, гефитиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, семаксаниба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, алвоцидиба, селициклиба, герцептина, ритуксимаба, тозитумомаба, цетуксимаба, панитумумаба, трастузумаба, алемтузумаба, бевацизумаба, эдреколомаба, гемтузумаба, афлиберцепта, денилейкин дифтитокса и бексксара.

Когда соединение формулы (I) используют для лечения или предупреждения ожирения, терапевтические средства, которые могут использоваться в комбинации с соединением формулы (I), включают ингибитор липазы желудка или поджелудочной железы (например, орлистат); средство для снижения уровня липидов (например, статин, фибрат, ниацин или его производное (например, аципимокс), лецитин, секвестрант желчных кислот, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавку омега-3, ингибитор PCSK9); антагонист СВ-1; ингибитор липоксигеназы; аналог сомостатина; соединение инсулина или аналог инсулина (например, человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); средство, повышающее чувствительность к инсулину, например, агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (например, метформин, пиоглитазон или росиглитазон); секретагог инсулина (например, натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевину, такую как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналог амилина (например, прамлинтид); ингибитор DPPIV (например, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонист GLP-1 (например, альбиглютид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитор альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитор фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин); ингибитор фосфорилазы гликогена; антагонист МСН-1; активатор глюкокиназы; антагонист глюкагона; агонист инсулина; ингибитор PTP1B; ингибитор глюконеогенеза; ингибитор GSK или агонист рецептора галанина.

Когда соединение формулы (I) используют для лечения или предупреждения диабетического заболевания, терапевтические средства, которые могут использоваться в комбинации с соединением формулы (I), включают ингибитор липазы желудка или поджелудочной железы (например, орлистат); средство для снижения уровня липидов (например, статин, фибрат, ниацин или его производное (например, аципимокс), лецитин,

секвестрант желчных кислот, эзетимиб, ломитапид, фитостерин, добавку омега-3, ингибитор PCSK9); антагонист СВ-1; ингибитор липоксигеназы; аналог сомостатина; соединение инсулина или аналог инсулина (например, человеческий инсулин, инсулин лиспро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин деглудек); средство, повышающее чувствительность к инсулину, например, агонист PPAR-гамма, агонист PPAR-альфа или смешанный агонист PPAR-гамма/альфа (например, метформин, пиоглитазон или росиглитазон); секретагог инсулина (например, натеглинид или репаглинид, или сульфонилмочевину, такую как гликлазид, глимеперид, лимепирид, глибурид); ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин); аналог амилина (например, прамлинтид); ингибитор DPPIV (например, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин или вилдаглиптин); агонист GLP-1 (например, альбиглютид, дулаглутид, эксенатид, лираглутид, семаглутид или ликсисенатид); ингибитор альфа-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол или воглибоза); ингибитор фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин); ингибитор фосфорилазы гликогена; антагонист МСН-1; активатор глюкокиназы; антагонист глюкагона; агонист инсулина; ингибитор РТР1В; ингибитор глюконеогенеза; ингибитор GSK или агонист рецептора галанина.

Соединение формулы (I) может проявлять одно или несколько из следующих желательных свойств:

- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения E_{max} для активации PKM2;
- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения E_{max} для активации PKLR;
- низкие значения EC_{50} и/или высокие значения E_{max} для активации PKM2 и PKLR;
- низкие значения IC_{50} для снижения клеточной пролиферации;
- снижение дозы и частоты введения доз за счет улучшения фармакокинетики;
- улучшенная пероральная системная биодоступность;
- снижение клиренса в плазме после внутривенного введения доз;
- повышенная клеточная проницаемость;
- низкая токсичность при соответствующей терапевтической дозе.

Сокращения

Ac ацетил

АДФ	аденозин дифосфат
ADME	абсорбция, распределение, метаболизм и выведение
водн.	водный
АТФ	аденозинтрифосфат
BBFO	широкополосный датчик для наблюдения за фтором
ВЕН	гибрид с этиленовым мостиком
Вп	бензил
Вос	трет-бутоксикарбонил
CB-1	каннабиноид-1
CSH	гибрид с заряженной поверхностью
DAD	детектор с диодной матрицей
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPIV	дипептидилпептидаза-4
ES ⁺	электрораспыление
экв.	эквиваленты
FBP	фруктозо-1,6-бисфосфат
Fmoc	9-флуоренилметилоксикарбонил
г	грамм(ы)
GLP-1	глюкагоноподобный пептид 1
GSK	киназа гликогенсинтазы
ч	час(ы)
HIF	гипоксия-индуцибельный фактор
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IL	интерлейкин
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
М	молярная концентрация/молярная масса
MCH	меланин-концентрирующий гормон
мм	миллиметр
(М)Гц	(мега)герц
мин	минута(ы)
мл	миллилитры

ммоль	миллимоль
МOM	метоксиметил
МС	масс-спектрометрия
Ms	метансульфонил
нм	нанометр
NASH	неалкогольная жировая болезнь печени
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
PDA	фотодиодная матрица
PEP	фосфоэнолпировиноградная кислота
PK	пируваткиназа
PMB	пара-метоксибензил
PPAR	рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
PTP1B	протеинтирозинфосфатаза 1B
об./мин	обороты в минуту
к. т.	комнатная температура
SGLT2	натрий-глюкозный транспортный белок 2
STAT3	переносчик сигнала и активатор транскрипции 3
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TCA	цикл трикарбоновых кислот
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиранил
TIPS	триизопропилсилил
TMS	триметилсилил
TNF	фактор некроза опухоли
ТОМ	триизо-пропилсилилоксиметил
Tr	третил
Ts	толуолсульфонил
мкл	микролитр
мкМ	микромольный
УЭЖХ	ультраэффективная жидкостная хроматография
масс.	масса
°С	градусы Цельсия

ПРИМЕРЫ

Аналитическое оборудование

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker 400 МГц Avance III™, оснащённом зондом BBFO 5 мм, или на спектрометре Bruker 500 МГц Avance III™ HD, оснащённом зондом Bruker 5 мм SmartProbe™. Спектры измеряли при 298 К, если не указано иное, с поправкой на резонанс растворителя. Химические сдвиги указаны в частях на миллион. Данные получали с использованием программного обеспечения Bruker TopSpin.

Анализ УЭЖХ/МС проводили на системе Waters™ Acquity UPLC с использованием колонки Waters™ Acquity CSH C18 или BEH C18 (2,1 x 30 мм) при поддерживаемой температуре 40 °С и элюировании линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 3 или 10 минут при постоянной скорости потока 0,77 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18) или 10 мМ бикарбонат аммония (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ регистрировали с использованием детектора Waters™ Acquity PDA при от 210 до 400 нм. Масс-спектры регистрировали с использованием детектора Waters™ Acquity Qda с электрораспылительной ионизацией, переключающейся между режимом положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для получения адекватного УФ-отклика.

Анализ ЖХМС проводили на системе Agilent LCMS с использованием колонки Waters™ Acquity CSH C18 (4,6 x 30 мм) или BEH C18 (4,6 x 30 мм) при поддерживаемой температуре 40 °С и элюировании линейным градиентом ацетонитрила, соответствующим липофильности соединения, в течение 4 или 15 минут при постоянной скорости потока 2,5 мл/мин. Водная часть подвижной фазы представляла собой 0,1% муравьиную кислоту (колонка CSH C18) или 10 мМ бикарбонат аммония (колонка BEH C18). Хроматограммы ЖХ-УФ регистрировали с использованием детектора Agilent VWD или DAD при 254 нм. Масс-спектры регистрировали с использованием детектора Agilent MSD с электрораспылительной ионизацией, переключающейся между режимом положительных и отрицательных ионов. Концентрацию образца регулировали для получения адекватного УФ-отклика.

Коммерческие материалы

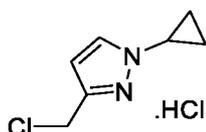
Все исходные материалы и растворители получали либо из коммерческих

источников, либо готовили в соответствии с литературными данными.

Пример 1. 6-((1H-Пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он

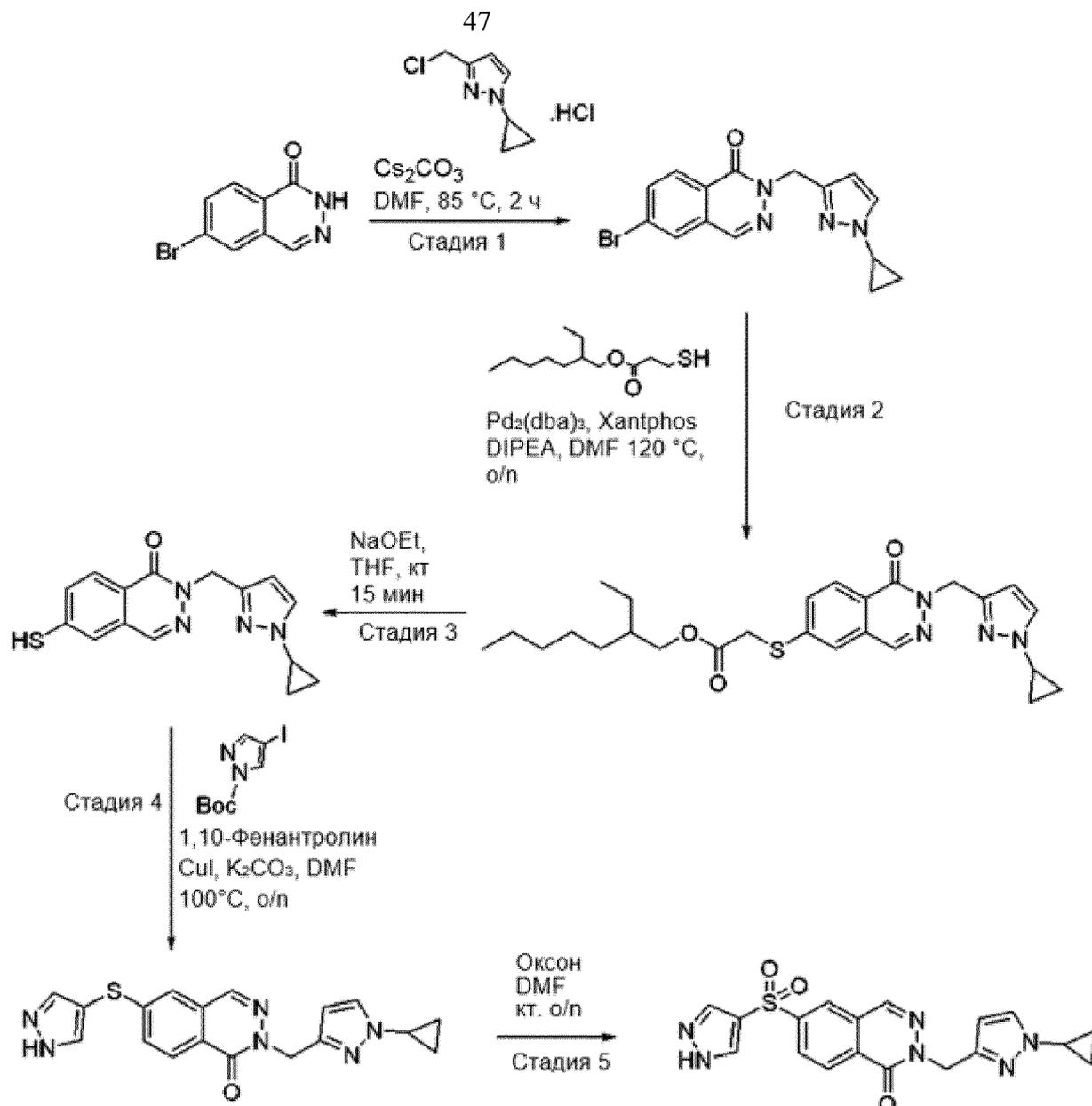
Путь синтеза 1

Синтез 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразола гидрохлорида



SOCl_2 (206 мкл, 2,82 ммоль, 3,00 экв.) каплями добавляли в перемешиваемый раствор коммерчески доступного 1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метанола (130 мг, 941 мкмоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре, затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом 3 раза с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г) в виде темно-оранжевого масла. MS (ES⁺): 157/159 (M+H)⁺. 1-Циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метанол также может быть получен, как описано в данном документе ниже.

Синтез 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она



Стадия 1

Перемешиваемую суспензию коммерчески доступного 6-бромфталазин-1(2H)-она (407 мг, 1 экв., 1,81 ммоль) и карбоната цезия (2,36 г, 4,0 экв., 7,24 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали до 85 °C в течение 2 ч, а затем обеспечивали охлаждение до к. т. Добавляли раствор 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразола гидрохлорида (349 мг, 100 масс. % 1 экв., 1,81 ммоль) в DMF (2 мл) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли воду (50 мл) и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой с получением 6-бром-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (500 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 345 (M+H)⁺

Стадия 2

Суспензию 6-бром-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (500 мг, 79 масс. % 1 экв., 1,14 ммоль) в DMF (8 мл) барботировали с помощью N₂ в течение 10 минут. Последовательно добавляли DIPEA (223 мг, 300 мкл, 1,51 экв., 1,72 ммоль), Хантфос (84 мг, 0,13 экв., 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (66 мг, 0,063 экв., 72 мкмоль) и 2-этилгексил-3-меркаптопропаноат (384 мг, 400 мкл, 1,54 экв., 1,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °С под N₂ в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., а затем делили между EtOAc (50 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл). Органический слой собирали и водный экстрагировали с EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью 50% рассола (50 мл), рассола (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил-3-((2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (630 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 483 (M+H)⁺

Стадия 3

Раствор 2-этилгексил-3-((2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-оксо-1,2-дигидрофталазин-6-ил)тио)пропаноата (630 мг, 88 масс. % 1 экв., 1,15 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали этоксидом натрия (1,04 г, 1,20 мл, 21 масс. % 2,80 экв., 3,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут, а затем добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли с помощью 1 М HCl (водн.), а затем экстрагировали с EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (40 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (379 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 299 (M+H)⁺

Стадия 4

Азот продували через смесь 2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-меркаптофталазин-1(2H)-она (100 мг, 1 экв., 335 мкмоль), трет-бутил-4-йод-1H-пиразол-1-карбоксилата (123 мг, 1,25 экв., 419 мкмоль), 1,10-фенантролина (24,2 мг, 0,4 экв., 134 мкмоль) и карбоната калия (92,6 мг, 2 экв., 670 мкмоль) в DMF (1,5 мл) в течение 5 минут. Добавляли йодид меди(I) (12,8 мг, 0,2 экв., 67,0 мкмоль) и смесь перемешивали при 100 °С под азотом на протяжении ночи, затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Добавляли воду и DCM и слои разделяли посредством фазового сепаратора.

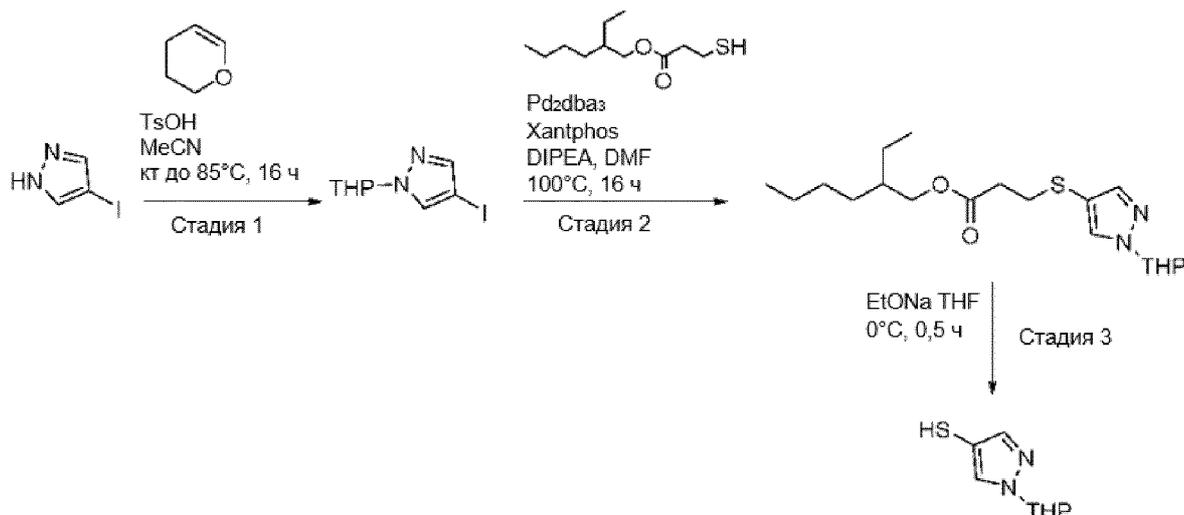
Органический слой промывали рассолом и абсорбировали на оксиде кремния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г картридж, 0-100% 10% MeOH/DCM:DCM) с получением 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она в виде белого твердого вещества (38 мг). Водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl и опять экстрагировали с DCM. Органический слой промывали рассолом, затем абсорбировали на оксиде кремния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-100% 10% MeOH/DCM:DCM). Обе партии объединяли с получением 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (74 мг, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 365 (M+H)⁺

Стадия 5

Смесь 6-((1H-пиразол-4-ил)тио)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (74 мг, 1 экв., 0,20 ммоль) и оксона (0,26 г, 2,1 экв., 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в течение 3,5 ч. Добавляли воду и DCM и слои разделяли посредством фазового сепаратора. Органический слой промывали рассолом, затем абсорбировали на оксиде кремния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-75% 10% MeOH/DCM:DCM) с получением 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-она (32,3 мг, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO) δ: 13,90 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,0 Гц, 2H), 8,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,07 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 1,01 – 0,85 (m, 4H). МС (ИЭР+): 397 (M+H)⁺.

Путь синтеза 2

Синтез 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-тиола



Стадия 1

В раствор 4-йод-1Н-пиразола (200 г, 1031 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (130 г, 1546 ммоль) в MeCN (3 л) добавляли TsOH (1,77 г, 10,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г × 8, петролейный эфир/трет-бутил-метиловый эфир = 100:00~83:17) с получением 4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол (200г, 92,32% чистота) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 279,2 (M+N)⁺

Стадия 2

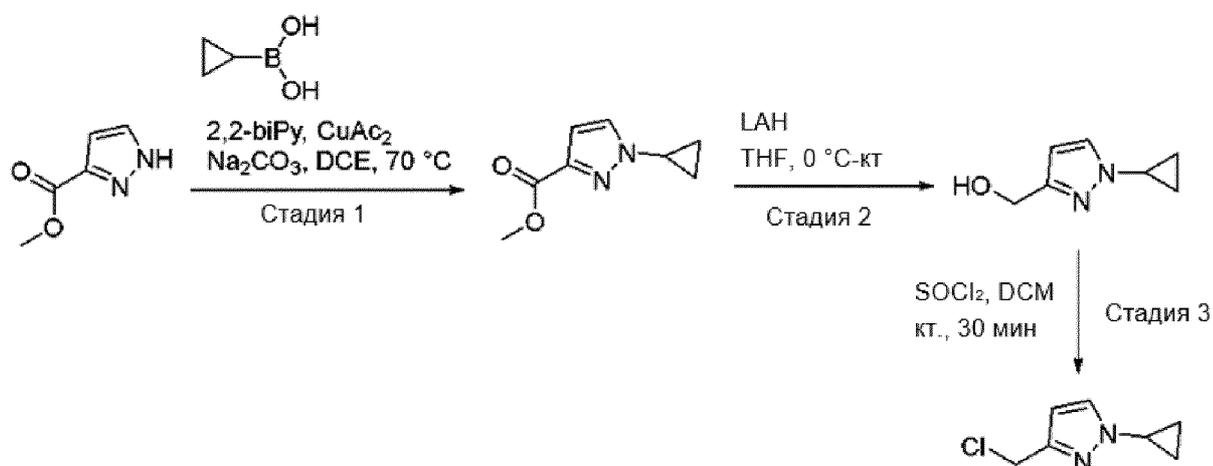
В раствор 4-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола (200 г, 719 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропаноата (204 г, 935 ммоль), Pd2dba3 (16 г, 18 ммоль) и Xantphos (21 г, 36 ммоль) в DMF (3 л) добавляли DIPEA (278 г, 2157 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь гасили водой (2 л) и экстрагировали с EtOAc (1600 мл × 3). Объединенные органические слой промывали водн. раствором NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г × 10, петролейный эфир/трет-бутил-метиловый эфир = 100:00~80:20) с получением 2-этилгексил-3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)пропаноата (140 г, 91,91% чистота) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 369,3 (M+N)⁺

Стадия 3

Смесь 2-этилгексил-3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-

ил)тио)пропаноата (90 г, 244 ммоль) в THF (1,2 л) добавляли EtONa (195 мл, 488 ммоль, 2,5 М раствора EtOH) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь гасили с помощью HCl (1 М) до pH 6. Смесь экстрагировали с EtOAc (500 мл × 3). Органические слои концентрировали при 40 °С при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г × 3, петролейный эфир/трет-бутил-метилловый эфир = 100:0-63:37) с получением 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-тиола (40 г, 80,54% чистота) в виде масла. МС (ИЭР⁺): 185,3 (M+H)⁺

Синтез 3-(хлорметил)-1-циклопропил-1Н-пиразола



Стадия 1

В смесь метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (100 г, 793,65 ммоль) в дихлорэтане (DCE) (2000 мл) добавляли циклопропилборную кислоту (137,9 г, 1587,30 ммоль), карбонат натрия (133,3 г, 1587,30 ммоль), 2,2'-бипиридин (2,2-biPy) (123,8 г, 793,65 ммоль) и ацетат меди (144,2 г, 793,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере кислорода в течение 40 часов. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь концентрировали при 45 °С при пониженном давлении, затем гасили водой (1000 мл), экстрагировали с EtOAc (1000 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором HCl (водн.) (1000 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г картридж, 0~70% петролейный эфир/*трет*-бутил-метилловый эфир, элюирование при 55%) с получением метил-1-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (48,0 г, 95,20% чистота) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР⁺): 167,4 (M+H)⁺

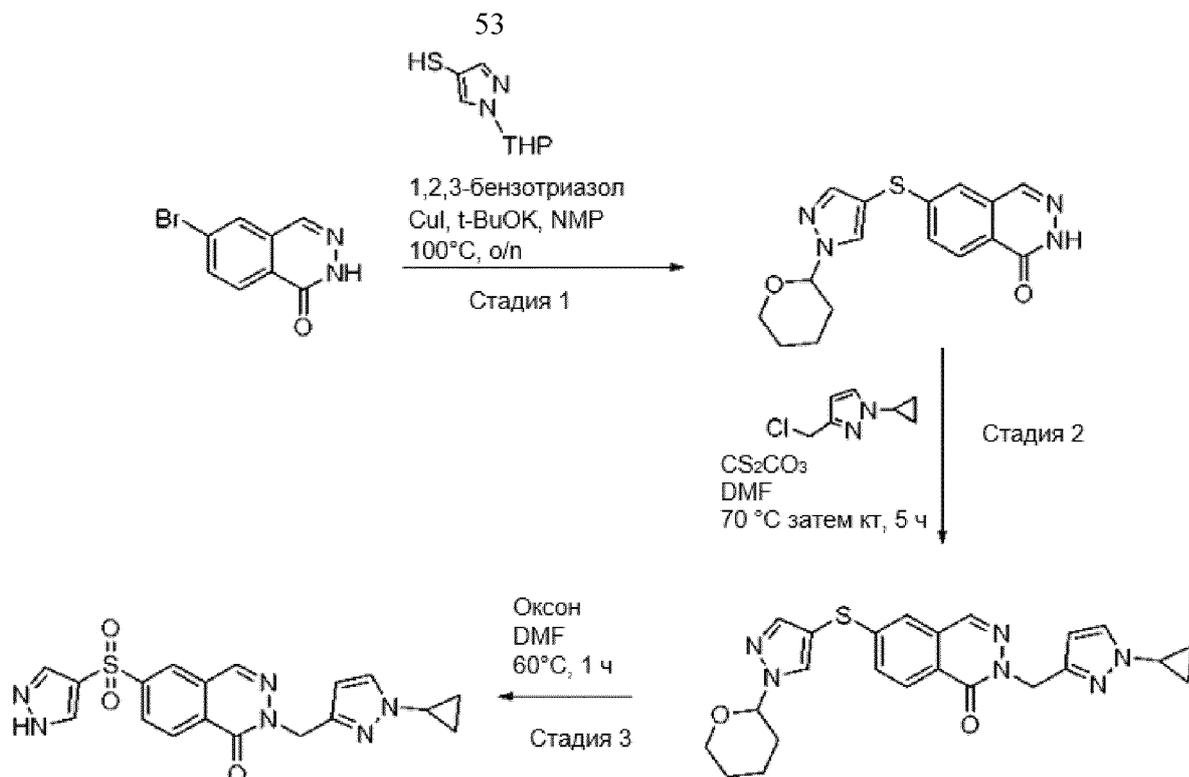
Стадия 2

В раствор метил-1-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (48,0 г, 289,16 ммоль) в THF (400 мл) добавляли алюмогидрид лития (LAH) (138,8 мл, 346,99 ммоль, 2,5 М) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь гасили с помощью $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, фильтровали и концентрировали при 45 °С при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г, 0~100% петролейный эфир/*трет*-бутилметилэфир, элюирование при 100%) с получением (1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (28,12 г, 100% чистота) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР⁺): 139,3 (М+Н)⁺ 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,39 (д, $J = 2,4$ Гц, 1Н), 6,21 (д, $J = 2,0$ Гц, 1Н), 4,66 (с, 2Н), 3,57-3,53 (м, 1Н), 2,59 (ушир., 1Н), 1,10-1,07 (м, 2Н), 1,02-0,99 (м, 2Н).

Стадия 3

В раствор (1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (22,2 г, 161 ммоль) в DCM (0,5 л) добавляли SOCl_2 (19 мл, 225 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь концентрировали и разбавляли водой (100 мл). Смесь подщелачивали с помощью K_2CO_3 до pH 8 и экстрагировали с DCM (100 мл \times 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при 40 °С при пониженном давлении с получением этил-3-(хлорметил)-1-циклопропил-1Н-пиразола (25 г, 96% чистота) в виде желтого масла. МС (ИЭР⁺): 157,3 (М+Н)⁺

Синтез 6-((1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2Н)-она



Стадия 1

В смесь 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-тиола (40 г, 217 ммоль), коммерчески доступного 6-бромфталазин-1(2H)-она (34,9 г, 155 ммоль), CuI (4,1 г, 21,7 ммоль) и 1,2,3-бензотриазола (5,1 г, 43,4 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (1,3 л) добавляли t-BuOK (34,7 г, 310 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С на протяжении ночи в атмосфере азота. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь добавляли в воду (3 л), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и фильтровали. Остаток лиофилизировали с получением 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (45 г, 97% чистота) в виде зелено-серого твердого вещества. MS (ES⁺): 329,2 (M+H)⁺

Стадия 2

Смесь 6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тио)фталазин-1(2H)-она (45 г, 137 ммоль) и Cs₂CO₃ (89 г, 274 ммоль) в DMF (150 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этил-3-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-пиразол (25 г, 159 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с EtOAc (600 мл × 3). Объединенный органический экстракт промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (800 мл × 2), концентрировали при 45 °С при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г × 8, петролейный эфир/этилацетат = 100:0~30:70)

с получением 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фалазин-1(2Н)-она (38 г, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР⁺): 449,2 (М+Н)⁺

Стадия 3

Смесь 2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-6-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тио)фалазин-1(2Н)-она (38 г, 84,72 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли оксон (156,3 г, 245,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc до исчезновения остатка. Фильтрат разбавляли насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (800 мл), разделяли и экстрагировали с EtOAc (700 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (800 мл × 2), концентрировали при 45 °С при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (120 г × 3, дихлорметан/метанол = 100:00~97:3) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт сначала растирали с MeCN (2×300 мл) с получением белого твердого вещества. Остаток растворяли в DMSO и соответствующий раствор добавляли в H₂O при перемешивании. Осадок собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (25,5 г, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,92 (с, 1H), 8,60-8,29 (м, 6H), 7,65 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,92-0,88 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ и TFA-d₁) δ: 8,62-8,61 (м, 2H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,32 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,65-3,62 (м, 1H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 2H). МС (ИЭР⁺): 397,1 (М+Н)⁺

Биологический пример 1. Анализ активации PKM2 человека

Измерение in vitro активации рекомбинантного PKM2 человека

Активацию соединениями активности рекомбинантной пируваткиназы PKM2 человека определяли с помощью биохимического анализа. Меченную N-концевым His hPKM2 получали от R&D Systems, а ее субстраты фосфоэнолпируват (PEP) и АДФ получали от Sigma-Aldrich и 2Bscientific Ltd, соответственно. Реагенты для люминесцентного анализа Kinase-Glo[®] Plus были от компании Promega. Все остальные реагенты были от Sigma-Aldrich. Тестируемые соединения получали в виде исходных растворов 10 мМ DMSO и серий разведений в DMSO для непосредственного разведения в

аналитическом буфере, состоящем из 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01% Tween20, 0,05% BSA (pH 7,2).

Процедура анализа

PKM2 человека разводили в аналитическом буфере, состоящем из 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01% Tween20, 0,05% BSA (pH 7,2), до конечной концентрации 5 пМ. Буферную смесь для ферментативного анализа распределяли в 384-луночный мелколуночный планшет с белыми стенками (PerkinElmer) и добавляли тестируемые соединения с помощью акустического дозатора (Echo[®], Labcyte Inc.). После 10 минут инкубации при комнатной температуре ферментную реакцию инициировали акустическим дозированием субстрата АДФ + PEP до конечных концентраций 254 мкМ АДФ и 53 мкМ АДФ.

После 60 минут инкубации на орбитальном шейкере (300 об./мин, 26 °C) активность фермента определяли по выявлению люминесценции образующегося АТФ. В каждую лунку добавляли реагент Kinase-Glo[®] Plus и планшеты инкубировали еще 15 минут на орбитальном шейкере в темноте (300 об./мин, 26 °C) перед измерением люминесценции на устройстве для считывания планшетов (PHERAstar[®] FSX, BMG Labtech).

Процент активации рассчитывали путем нормализации сигналов флуоресценции по отношению к планшетам с контролями LOW (среда-носитель DMSO) и HIGH (5 мкМ ТЕРР-46). Значения EC₅₀ и E_{max} определяли по 4-параметрическим логистическим кривым зависимости ответа от концентрации соединения.

Тестировали соединение примера 1, и результаты представлены в таблице 1 ниже. Митапиват тестировали в качестве соединения сравнения.

Таблица 1. Значения EC₅₀ (мкМ) и E_{max} (%) для PKM2

Соединение	EC ₅₀ hPKM2 (мкМ)	E _{max} hPKM2 (%)
Митапиват	0,3208	55,05
Соединение примера 1	0,0645	114,1
	0,107*	107,0*

*Данные повторных экспериментов.

Соединение примера 1 продемонстрировало улучшенную PKM2-модулирующую

активность по сравнению с митапиватом, о чем свидетельствуют его более низкие значения EC_{50} и более высокие значения E_{max} для активации PKM2.

Биологический пример 2. Анализ активации PKLR человека

Измерение in vitro активации рекомбинантного PKLR человека

Активацию соединениями активности рекомбинантной пируваткиназы PKLR человека определяли с помощью биохимического анализа. Меченный N-концевым His фермент получали от R&D Systems, а его субстраты фосфоэнолпируват (PEP) и АДФ получали от Sigma-Aldrich и 2Bscientific Ltd, соответственно. Реагенты для люминесцентного анализа Kinase-Glo[®] Plus были от компании Promega. Все остальные реагенты были от Sigma-Aldrich. Тестируемые соединения получали в виде исходных растворов 10 мМ DMSO и серий разведений в DMSO для непосредственного разведения в аналитическом буфере, состоящем из 50 мМ имидазола, 50 мМ KCl, 7 мМ MgCl₂, 0,01% Tween20, 0,05% BSA (pH 7,2).

Процедура анализа

PKLR человека разбавляли аналитическим буфером до конечной концентрации 5 пМ. Буферную смесь для ферментативного анализа распределяли в 384-луночный мелколуночный планшет с белыми стенками и добавляли тестируемые соединения с помощью акустического дозатора (Echo[®], Labcyte Inc.). После 10 минут инкубации при комнатной температуре ферментную реакцию инициировали акустическим дозированием субстрата АДФ + PEP до конечных концентраций 254 мкМ АДФ и 53 мкМ АДФ.

После 60 минут инкубации на орбитальном шейкере (300 об./мин, 26 °C) активность фермента определяли по выявлению люминесценции образующегося АТФ. В каждую лунку добавляли реагент Kinase-Glo[®] Plus и планшеты инкубировали еще 15 минут на орбитальном шейкере в темноте (300 об./мин, 26 °C) перед измерением люминесценции на устройстве для считывания планшетов (PHERAstar[®] FSX, BMG Labtech).

Процент активации рассчитывали путем нормализации сигналов флуоресценции по отношению к планшетам с контролями LOW (среда-носитель DMSO) и HIGH (5 мкМ ТЕРР-46). Значения EC_{50} и E_{max} определяли по 4-параметрическим логистическим кривым зависимости ответа от концентрации соединения.

Тестировали соединение примера 1, и результаты представлены в таблице 2 ниже. Митапиват тестировали в качестве соединения сравнения.

Таблица 2. Значения EC_{50} (мкМ) и E_{max} (%) для PKLR

Соединение	EC_{50} hPKLR (мкМ)	E_{max} hPKLR (%)
Митапиват	0,0321	107,2
	0,0234*	
Соединение примера 1	0,0103	134

*Данные повторных экспериментов.

В этом анализе тестировали соединение примера 1, которое продемонстрировало улучшенную PKLR-модулирующую активность по сравнению с митапиватом, о чем свидетельствуют его более низкие значения EC_{50} и более высокие значения E_{max} для активации PKLR.

Биологический пример 3. Анализ пируваткиназы CD4+ Т-клеток

Измерение активности пируваткиназы (PK) в лизатах CD4+ Т-клеток человека.

Активаторы PKM2 повышают пируваткиназную активность как рекомбинантного белка PKM2 человека, так и PKM2 в лизатах клеток человека (Kung et al., 2012). Активацию соединением пируваткиназы в лизатах CD4+ Т-клеток человека определяли с помощью биохимического анализа. Первичные CD4+ Т-клетки использовали вместо линий раковых клеток, чтобы повысить релевантность анализа в отношении заболевания. Реагенты для анализа PK были получены от компании Abcam. Все остальные реагенты были получены от ThermoFisher. Тестируемые соединения получали в виде исходных растворов 10 мМ DMSO и серий разведений в DMSO для добавления к интактным CD4+ Т-клеткам, культивируемым в среде RPMI, содержащей 10% FBS.

Процедура анализа

CD4+ Т-клетки человека инкубировали с соединением в течение 20 минут, а затем дважды промывали в 1xPBS, после чего повторно суспендировали в буфере для лизиса Abcam PK для приготовления клеточных лизатов. В каждую лунку добавляли 10 мкл реакционной смеси для анализа PK, включая OXIRED™ PROBE. Планшеты считывали с помощью устройства для считывания планшетов BMG Labtech Pherastar при OD570 нм в кинетическом режиме в течение 48 минут (25 циклов по 2 минуты) при 25 °C, защищая от

света.

Анализ данных

Из данных планшетов вычитали данные холостого образца и рассчитывали Δ поглощения путем вычитания первого показания планшета в пределах линейного диапазона от показания планшета в представляющий интерес момент времени. Активность РК выражали как Δ поглощения и наносили на график против \log [соединение].

Тестировали соединение примера 1, и результаты представлены в таблице 3 ниже. Митапиват тестировали в качестве соединения сравнения.

Таблица 3. Активность пируваткиназы CD4+ Т-клеток

Соединение	Активность РК EC ₅₀ (мкМ)
Митапиват	0,311
Соединение примера 1	0,0825

Соединение примера 1 тестировали в этом анализе, и оно продемонстрировало улучшенную активность в отношении пируваткиназы, о чем свидетельствует его значение EC₅₀, по сравнению с митапиватом.

Ссылки

- Abulizi *et al.* *Cell Metab.* **2020**, 32(5):751-766.e11.
- Alves-Filho *et al.* *Front Immunol.* **2016**, 7(145), 1-7.
- Barazzoni *et al.* *Eating and Weight Disorders – Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* **2018**, 23, 149-157.
- Bettaieb *et al.* *The Journal of Biological Chemistry* **2013**, 288(24), 17360-17371.
- Bianchi *et al.* *Haematologica* **2020**, 105(9), 2218-2228.
- Cançado *et al.*, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, **2018**, 40 (1), 1-2.
- Chhipa *et al.* *Life Sciences* **2018**, 280, DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119694.
- Dong *et al.* *Oncol Lett.* **2016**, 11(3), 1980–1986.
- Grace *et al.* *N. Engl. J. Med.* **2019**, 381(10), 933-944
- Kung *et al.* *Chemistry & Biology* **2012**, 19, 1187-1198
- Kung *et al.* *Blood* **2017**, 14;130(11), 1347-1356.

Lewandowski *et al. Cell Metab.* **2020**, 32(5):736-750.e5.

Liu *et al. J. Diabetes Investig.* **2020**, 12(5):697-709.

Pålsson-McDermott *et al. Cell Research* **2020**, 30:300–314.

Puckett *et al. International Journal of Molecular Sciences* **2021**, 22, 1171.

Qi *et al. Nat Med.* **2017**, 23(6), 753-762

Yi *et al. Front. Immunol.* **2021**, DOI: 10.3389/fimmu.2020.595316.

Прочая информация

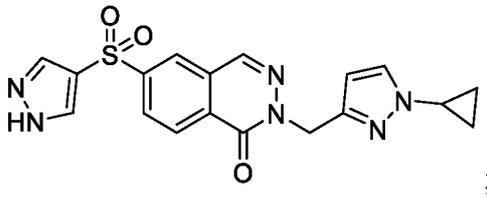
Все ссылки, упомянутые в настоящей заявке, включая патенты и патентные заявки, включены в данный документ посредством ссылки в максимально возможной степени.

По всему описанию и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «включать» и его вариации, такие как «включает» и «включающий», будут пониматься как подразумевающие включение указанных целого числа, этапа, группы целых чисел или группы этапов, но не исключение любых других целого числа, этапа, группы целых чисел или группы этапов.

Настоящая заявка, частью которой является настоящее описание и формула изобретения, может быть использована в качестве основы для установления приоритета в отношении любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может быть направлена на любой признак или комбинацию признаков, описанных в данном документе. Они могут иметь форму заявления продукта, композиции, способа или применения и могут предусматривать, в качестве примера и без ограничения, следующие пункты формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



которое представляет собой 6-((1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)метил)фталазин-1(2H)-он,
или его соль и/или сольват.

2. Соединение или его соль и/или сольват по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват.

3. Фармацевтически приемлемые соль и сольват по п. 2.

4. Фармацевтически приемлемая соль по п. 2.

5. Фармацевтически приемлемый сольват по п. 2.

6. Соединение по п. 1.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват по любому из пп. 2-6 и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей или носителей.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват по любому из пп. 2-6 или фармацевтическая композиция по п. 7 для применения в качестве медикамента.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват по любому из пп. 2-6 или фармацевтическая композиция по п. 7 для применения в лечении или предотвращении заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или РКLR.

10. Применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата

по любому из пп. 2-6 или фармацевтической композиции по п. 7 в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния, связанного с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR.

11. Способ лечения субъекта с заболеванием, нарушением или состоянием, связанным с функцией РК, в частности, РКМ2 и/или PKLR, который включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата по любому из пп. 2-6 или фармацевтической композиции по п. 7.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват по любому из пп. 2-6 или фармацевтическая композиция по п. 7 для применения в лечении или предотвращении воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови.

13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата по любому из пп. 2-6 или фармацевтической композиции по п. 7 в изготовлении медикамента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания, заболевания, связанного с нежелательным иммунным ответом, рака, ожирения, диабетического заболевания или нарушения крови.

14. Способ лечения субъекта с воспалительным заболеванием, заболеванием, связанным с нежелательным иммунным ответом, раком, ожирением, диабетическим заболеванием или нарушением крови, который включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата по любому из пп. 2-6 или фармацевтической композиции по п. 7.

15. Соединение для применения, фармацевтическая композиция для применения, применение или способ по любому из пп. 12-14, при этом воспалительное заболевание или заболевание, связанное с нежелательным иммунным ответом, представляет собой или связано с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из псориаза (включая хронический бляшечный, эритродермический, пустулезный, каплевидный, инверсный и ногтевой варианты), астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему), сердечной недостаточности (включая недостаточность левого желудочка), инфаркта миокарда, стенокардии, других нарушений, связанных с атеросклерозом и/или атеротромбозом (включая заболевания периферических сосудов и

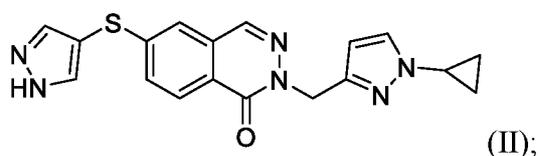
ишемический инсульт), митохондриального и нейродегенеративного заболевания (такого как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит или митохондриальная энцефаломиопатия), аутоиммунной паранеопластической ретинопатии, отторжения трансплантата (включая формы, опосредованные антителами и опосредованные Т-клетками), рассеянного склероза, поперечного миелита, ишемически-реперфузионного повреждения (например, во время планового хирургического вмешательства, такого как искусственное кровообращение для аортокоронарного шунтирования или другого хирургического вмешательства на сердце, после чрескожного коронарного вмешательства, после лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или ишемического инсульта, трансплантации органов или острого компартмент-синдрома), индуцированного AGE повреждения генома, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона или язвенного колита), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), перекрестного синдрома ПСХ-аутоиммунного гепатита, неалкогольной жировой болезни печени (неалкогольного стеатогепатита), ревматизма, кольцевидной гранулемы, кожной красной волчанки (ККВ), системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, индуцированной лекарственным средством волчанки, аутоиммунного миокардита или миоперикардита, синдрома Дресслера, гигантоклеточного миокардита, постперикардиотомического синдрома, индуцированных лекарственным средством синдромов гиперчувствительности (включая гиперчувствительный миокардит), экземы, саркоидоза, узловатой эритемы, острого диссеминированного энцефаломиелита (ADEM), нейромиелита зрительного нерва со спектральными расстройствами, ассоциированных с антителом нарушений MOG (миелин-олигодендроцитарного гликопротеина) (включая MOG-EM), неврита зрительного нерва, CLIPPERS (хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным усилением моста, отвечающим на стероиды), диффузного миелинокластического склероза, болезни Аддисона, очаговой алопеции, анкилозирующего спондилита, других спондилоартритов (в том числе периферический спондилоартрит, который ассоциирован с псориазом, воспалительным заболеванием кишечника, реактивным артритом или ювенильными формами), синдрома антител к фосфолипидам, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, пемфигоида (в том числе буллезного пемфигоида, пемфигоида слизистой оболочки, рубцового пемфигоида, герпеса беременных или пемфигоида беременных, глазного рубцового пемфигоида), IgA зависимого линейного дерматоза, болезни Бехчета, целиакии, болезни Чагаса, дерматомиозита, сахарного диабета I типа, эндометриоза, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре и его

подтипов (включая острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, AIDP, острую моторно-аксональную невропатию (AMAN), острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (AMSAN), глоточно-шейный-плечевой вариант, вариант Миллера-Фишера и стволовой энцефалит Бикерстаффа), прогрессирующей воспалительной невропатии, болезни Хашимото, гнойного гидраденита, миозита с тельцами включений, некротизирующей миопатии, болезни Кавасаки, IgA нефропатии, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), синдрома Эванса, интерстициального цистита, смешанного заболевания соединительной ткани, недифференцированного заболевания соединительной ткани, очаговой склеродермии, миастении гравис (включая положительные по антителам к MuSK и серонегативные варианты), нарколепсии, нейромиотонии, обыкновенной пузырчатки, пернициозной анемии, псориазического артрита, полимиозита, первичного билиарного холангита (также известного как первичный билиарный цирроз), ревматоидного артрита, палиндромного ревматизма, шизофрении, аутоиммунных (менинго-)энцефалитных синдромов, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома ригидности лица, ревматической полимиалгии, гигантоклеточного артериита (височного артериита), артериита Такаясу, узелкового полиартериита, болезни Кавасаки, гранулематоза с полиангитом (ГПА, ранее известного как гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА; ранее известного как синдром Чарга-Стросса), микроскопического полиартериита/полангиита, гипокомплементемического уртикарного васкулита, гиперчувствительного васкулита, криоглобулинемии, облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера), васкулита, лейкоцитокластического васкулита, витилиго, острого рассеянного энцефаломиелита, аденолейкодистрофии, болезни Александера, болезни Альпера, концентрического склероза Бало или болезни Марбурга, криптогенной организующейся пневмонии (ранее известной как облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией), болезни Канавана, васкулитного синдрома центральной нервной системы, болезни Шарко-Мари-Тута, детской атаксии с гипомиелинизацией центральной нервной системы, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), диабетической ретинопатии, глобоидно-клеточной лейкоцитозии (болезни Краббе), болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD) (включая острую и хроническую формы, а также кишечную GVHD), инфекции или осложнения гепатита С (HCV), инфекции или осложнения вируса простого герпеса, инфекции или осложнения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), красного плоского лишая, мономелической амиотрофии, фиброза, кистозного фиброза, легочной

артериальной гипертензии (ЛАГ, включая идиопатическую ЛАГ), саркоидоза легких, идиопатического легочного фиброза, фиброза почек, детской астмы, атопического дерматита, аллергического дерматита, контактного дерматита, аллергического ринита, ринита, синусита, конъюнктивита, аллергического конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита, сухости глаз, ксерофтальмии, глаукомы, макулярного отека, диабетического макулярного отека, окклюзии центральной вены сетчатки (CRVO), дегенерации желтого пятна (включая сухую и/или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна, AMD), воспаления после операции по поводу катаракты, увеита (включая задний, передний, промежуточный и панувеит), иридоциклита, склерита, отторжения трансплантата роговицы и трансплантата лимбальных клеток, глютен-чувствительной энтеропатии (целиакии), герпетиформного дерматита, эозинофильного эзофагита, ахалазии, аутоиммунной вегетативной дистонии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аортита и периаортита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, болезни Бехчета, (идиопатической) болезни Кастлемана, синдрома Когана, заболевания, связанного с IgG4, абдоминального фиброза, ювенильного идиопатического артрита, включая системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла), болезнь Стилла у взрослых, деревянистого конъюнктивита, язвы Мурена, острого лихеноидного и вариолиформного параспориоза (PLEVA, также известного как болезнь Муха-Габермана), мультифокальной моторной нейропатии (MMN), детского острого нейropsychиатрического синдрома (PANS) (включая педиатрические аутоиммунные нейropsychиатрические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией (PANDAS)), паранеопластических синдромов (включая паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, миастенический синдром Ламберта-Итона, лимбический энцефалит, стволомозговой энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус-атаксии, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, мультиорганный аутоиммунитет, связанный с тимомой), перивенозного энцефаломиелита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, аутоиммунитета спермы и яичек, синдрома Сусака, синдрома Толоса-Ханта, болезни Фогта-Коянаги-Харада, антисинтетазного синдрома, аутоиммунной энтеропатии, X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (PEX), микроскопического колита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS), синдрома аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APEX), подагры, псевдоподагры, амилоидоза (включая AA или вторичный амилоидоз), эозинофильного фасциита (синдрома Шульмана), гиперчувствительности к прогестерону (включая прогестероновый дерматит), семейной средиземноморской лихорадки (FMF),

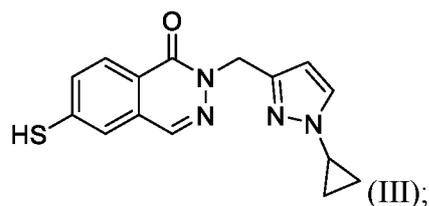
синдрома периодической лихорадки, связанной с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) (TRAPS), синдрома гипериммуноглобулинемии D с периодической лихорадкой (HIDS), синдрома PAPA (гнойный артрит, гангренозная пиодермия, тяжелые кистозные угри), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дефицита антагониста рецептора интерлейкина-36 (DITRA), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) (включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром [FCAS], синдром Макла-Уэллса, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание [NOMID]), NLRP12-ассоциированных аутовоспалительных нарушений (NLRP12AD), периодического лихорадочного афтозного стоматита (PFAPA), хронического атипичного нейтрофильного дерматоза с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), синдрома Маджида, синдрома Блау (также известного как ювенильный системный гранулематоз), синдрома активации макрофагов, хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (CRMO), семейного холодового аутовоспалительного синдрома, мутантной аденозиндезаминазы 2 и моногенных интерферопатий (включая синдром Айкарди-Гутьера, васкулопатию сетчатки с церебральной лейкодистрофией, спондилоэнхондродисплазию, васкулопатию, связанную со STING [стимулятором генов интерферона], с началом в младенчестве, ассоциированных с протеасомами аутовоспалительные синдромы, семейную ознобленную волчанку, дисхроматоз симметричный наследственный), синдрома Шницлера; семейного цилиндроматоза, врожденного В-клеточного лимфоцитоза, ассоциированного с OTULIN аутовоспалительного синдрома, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности и метаболического синдрома (включая связанное с ожирением воспаление), атеросклеротических нарушений (например, инфаркта миокарда, стенокардии, ишемической сердечной недостаточности, ишемической нефропатии, ишемического инсульта, заболевания периферических сосудов, аневризмы аорты), воспалительных заболеваний почек (например, диабетической нефропатии, мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений, серповидного гломерулонефрита, острого повреждения почек, трансплантации почки).

16. Соединение формулы (II):



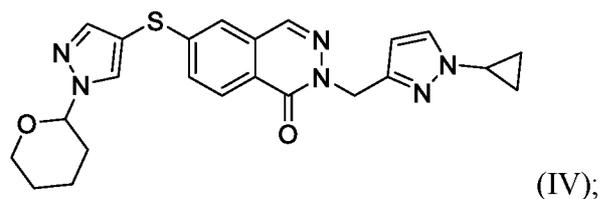
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

17. Соединение формулы (III):



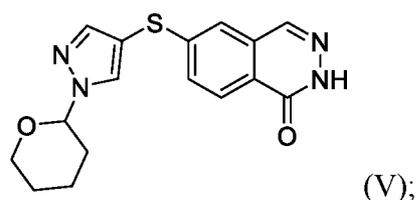
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

18. Соединение формулы (IV):



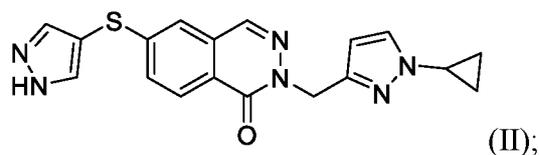
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

19. Соединение формулы (V):



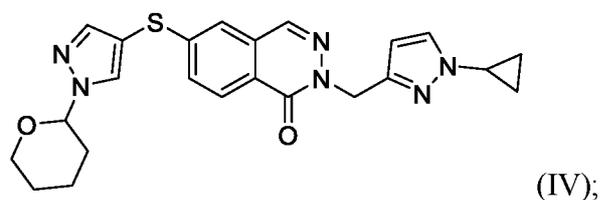
или его соль (такая как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольват.

20. Способ получения соединения формулы (I) или его соли и/или сольвата по любому из пп. 1-6, который включает окисление соединения формулы (II):



или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата.

21. Способ получения соединения формулы (I) или его соли и/или сольвата по любому из пп. 1-6, который включает окисление соединения формулы (IV):



или его соли (такой как фармацевтически приемлемая соль) и/или сольвата, при этом

тетрагидропирановое кольцо удаляют при указанных условиях окисления.