

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

021818

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2015.09.30**

(21) Номер заявки: **200800819**

(22) Дата подачи: **2006.09.15**

(51) Int. Cl. **A61K 31/122** (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/055 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(54) ВАРИАНТЫ ХВОСТОВОЙ ЧАСТИ РЕДОКС-АКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И МОДУЛЯЦИЯ БИОМАРКЕРА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА Q10

(31) **60/717,678**

(32) **2005.09.15**

(33) **US**

(43) **2008.08.29**

(86) **PCT/US2006/036052**

(87) **WO 2007/035496 2007.03.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭДИСОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Миллер Гай М., Хехт Сидней М. (US)

(74) Представитель:
Агуреев А.П. (RU)

(56) EP-A-0134198
JP-A-01209445
US-A1-2003119054
US-A1-2005186518

SHI, JI-LIANG ET AL.: "Hydrophobic Acceleration of Electron Transfer Processes" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY; CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, vol. 61, no. 14, 1996, pages 4698-4702, XP002417070 compounds 2-12 and 2-16 of scheme 1

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SPOYALOV, A.P. ET AL.: "ENDOR and ESEEM studies of ion radicals of artificial dimethoxy- or halo-1,4-benzoquinones with an alkyl side chain of differing length", XP002417078 retrieved from STN Database accession no. 1993:21870 compounds with CAS registry numbers: 129332-66-7, 129332-68-9, 144963-96-2 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2: PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999), (9), 1519-24 CODEN: JCPKBH; ISSN: 0300-9580, 1992

GU, LIANQUAN ET AL.: "Synthesis and inhibitory activity of bromoquinone derivatives" TETRAHEDRON; CODEN:

TETRAB; ISSN: 0040-4020, vol. 46, no. 9, 1990, pages 3199-3210, XP002417071 page 3206 - page 3210, page 3207, paragraph 2

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MYAGKOV, I.V.: "Monomolecular layers of octadecyl-substituted quinone and hydroquinone, and their charge transfer complexes" XP002417079 retrieved from STN Database accession no. 1985:621368 abstract & KOLLOIDNYI ZHURNAL, 47(5), 967-71 CODEN: KOZHAG; ISSN: 0023-2912, 1985

CRESSMAN, H.W.J. ET AL.: "One-step synthesis of polyalkyl-2-iodo-p-benzoquinones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY; CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, vol. 31, no. 4, 1966, pages 1279-1281, XP002417072 compound with CAS registry number 7345-96-2 in table 1 compound with CAS registry number 309-00-4 in table 2

PILENI, MARIE PAULE ET AL.: "Zinc porphyrin sensitized reduction of simple and functional quinones in micellar systems" JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY; CODEN: JPCHAX; ISSN: 0022-3654, vol. 84, no. 14, 1980, pages 1822-1825, XP002417073 compound "C11DQ" on page 1834, right-hand column

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GU, LIANQUAN ET AL.: "Synthesis, oxidation-reduction potentials and biological activity of 1,4-benzoquinone derivatives", XP002417080 retrieved from STN Database accession no. 1992:58878 abstract & YOUJI HUAXUE, 11(5), 481-7 CODEN: YCHHDX; ISSN: 0253-2786, 1991

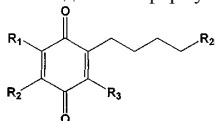
US-A-2398418

GU, LIANQUAN ET AL.: "Effect of substituents of the benzoquinone ring on electron-transfer activities of ubiquinone derivatives" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, BIOENERGETICS; CODEN: BBBEB4; ISSN: 0005-2728, vol. 1015, no. 3, 1990, pages 482-492, XP002417074 abstract compound 5-Me-PQOC10 in table 1 table 2

WO-A-2005032544

WO-A-0050043

(57) Раскрыты способы лечения митохондриальных болезней, таких как атаксия Фридриха (FRDA), наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера (LHON), митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз, инсульт (MELAS) или синдром Кернса-Сейра (KSS), а также соединения формулы



где R₁ и R₂ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I; R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -CN, -F, -Cl и -I; R₂₀ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₂₀-алкила, -C₂-C₂₀-алкенила, -C₂-C₂₀-алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь, и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов, которые полезны в способах изобретения. Также раскрыты биомаркеры, в частности Co Q10, энергетического обмена, полезные для оценки метаболического состояния субъекта и эффективности лечения.

B1**021818****021818****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение раскрывает композиции и способы, полезные для лечения или подавления заболеваний, связанных с митохондриальными нарушениями, такими как атаксия Фридриха, наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера, синдром Кернса-Сейра и митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз, инсульт (MELAS), и для модулирования у субъекта биомаркеров энергетического обмена.

Предшествующий уровень техники

Митохондрии представляют собой органеллы в эукариотических клетках, которые принято называть "электростанцией" клетки. Молекула аденозинтрифосфата (АТФ) функционирует в качестве энергетической "валюты" или переносчика энергии в клетке, и эукариотические клетки получают большую часть своей АТФ в результате биохимических процессов, протекающих в митохондриях. Эти биохимические процессы включают цикл лимонной кислоты (цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса), в котором из окисленного никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+) образуется восстановленный никотинамидадениндинуклеотид ($\text{NADH}+\text{H}^+$), и окислительное фосфорилирование, во время которого $\text{NADH}+\text{H}^+$ окисляется обратно до NAD^+ . (Цикл лимонной кислоты также восстанавливает флавинадениндинуклеотид или FAD до FADH_2 ; FADH_2 также участвует в окислительном фосфорилировании).

Электроны, высвобождаемые при окислении $\text{NADH}+\text{H}^+$, переносятся через серию белковых комплексов (комплекс I, комплекс II, комплекс III и комплекс IV), известных как дыхательная цепь. Эти комплексы погружены во внутреннюю мембрану митохондрий. Комплекс IV, концевая часть дыхательной цепи, переносит электроны на кислород, который восстанавливается до воды. Энергия, которая высвобождается при переносе электронов через комплексы, используется для генерации протонного градиента на мембране митохондрий, который создает электрохимический потенциал на внутренней мембране. Другой белковый комплекс, комплекс V (который не связан непосредственно с комплексами I, II, III и IV), использует энергию, запасаемую в виде электрохимического градиента, для превращения ADP в АТФ.

Циклу лимонной кислоты и окислительному фосфорилированию предшествует гликолиз, в котором молекула глюкозы распадается на две молекулы пирувата с суммарным образованием двух молекул АТФ на молекулу глюкозы. Молекулы пирувата затем входят в митохондрии, где они полностью окисляются до CO_2 и H_2O через окислительное фосфорилирование (в целом процесс известен как аэробное дыхание). Полное окисление двух молекул пирувата до двуокиси углерода и воды дает по меньшей мере 28-29 молекул АТФ, в добавление к 2 молекулам АТФ, образованным в результате превращения глюкозы в две молекулы пирувата. Если кислород недоступен, молекула пирувата не входит в митохондрии, а предпочтительно превращается в лактат в процессе анаэробного дыхания.

Общий итоговый выход на молекулу глюкозы составляет, таким образом, приблизительно по меньшей мере 30-31 молекулу АТФ. В клетке АТФ в качестве источника энергии, прямо или косвенно, используется почти в каждой биохимической реакции. Поэтому дополнительные по меньшей мере (приблизительно) 28 или 29 молекул АТФ, которые обеспечиваются окислительным фосфорилированием во время аэробного дыхания, важны для правильного функционирования клетки. Недостаток кислорода мешает аэробному дыханию и приводит затем к смерти почти всех аэробных организмов, некоторые организмы, такие как дрожжи, способны выживать, используя или аэробное, или анаэробное дыхание.

Если клетки в организме временно лишаются кислорода, используется анаэробное дыхание до тех пор, пока кислород снова не станет доступным или пока клетка не погибнет. Пируват, образующийся в гликолизе, превращается в лактат во время анаэробного дыхания. Полагают, что образование молочной кислоты является причиной мышечного утомления во время интенсивных периодов активности, когда кислород не может поставляться в мышечные клетки. Если кислород снова становится доступным, лактат снова превращается в пируват для использования в окислительном фосфорилировании.

Генетические дефекты в белках, составляющих дыхательную цепь, приводят к тяжелым болезненным состояниям. Одним из таких состояний является атаксия Фридриха (FRDA или FA). Атаксия Фридриха представляет собой аутосомное рецессивное нейродегенеративное и кардиодегенеративное нарушение, вызываемое пониженным уровнем белка фратаксина. Фратаксин важен для сборки железосерных кластеров в митохондриальных комплексах дыхательной цепи. Оценка распространенности FRDA в Соединенных Штатах Америки колеблется от 1 случая на каждые 22000-29000 человек (см. адрес в Интернете: www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001411.htm) до 1 случая на 50000 человек (адрес в Интернете: www.unc-ohsu.edu/health_info/ADAM/Articles/001411.asp). Заболевание вызывает прогрессирующую потерю сознательной координации движений (атаксию) и осложнения сердечной деятельности. Симптомы обычно появляются в детстве, и заболевание прогрессивно усугубляется по мере того, как пациент становится старше; пациенты в конце концов становятся прикованными к инвалидному креслу-каталке в силу неспособности двигаться.

Другое заболевание, связанное с митохондриальной дисфункцией, - наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера (LHON). Это заболевание характеризуется слепотой, которая наступает между 27 и 34 годами жизни (адрес в Интернете: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=535000); слепота может развиваться в обоих глазах одновременно или последовательно (слепота развивается в одном гла-

зе, а затем, в среднем, спустя два месяца - во втором глазе). Также могут появляться другие симптомы, такие как аномалии сердца и неврологические осложнения.

Еще одним изнуряющим синдромом, связанным с митохондриальными дефектами, является митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз и инсульт (MELAS). Заболевание может быть обнаружено у младенцев, детей или молодых людей. Инсульты, сопровождающиеся рвотой и конвульсиями, представляют собой наиболее серьезные симптомы; утверждают, что к клеточной смерти и неврологическим повреждениям скорее приводит метаболическое повреждение митохондрий в определенных областях мозга, чем нарушение кровообращения, которое происходит при ишемическом инсульте. Также часто возникают другие тяжелые осложнения, включающие неврологические симптомы, и происходит повышение уровня молочной кислоты в крови.

Другое митохондриальное заболевание - синдром Кернса-Сейра (KSS). KSS характеризуется триадой признаков, включающих: (1) обычное начало заболевания у лиц моложе 20 лет; (2) хроническую, прогрессирующую, экстернальную офтальмоплегию и (3) пигментную дегенерацию сетчатки. Кроме того, KSS может включать дефекты сердечной проводимости, мозжечковую атаксию и повышенный уровень белков (например, >100 мг/дл) в цереброспинальной жидкости (CSF). Дополнительные характеристики, ассоциированные с KSS, могут включать миопатию, дистонию, эндокринные аномалии (например, диабет, задержку роста или короткую фигуру и гипопаратиреоидизм), двухстороннюю перцептивную глухоту, деменцию, катаракту и проксимальный почечноканальцевый ацидоз. Таким образом, KSS может влиять на многие системы органов.

Оказалось, что четыре заболевания, указанные выше, вызваны дефектами в комплексе I дыхательной цепи. Транспорт электронов от комплекса I на конец дыхательной цепи опосредуется соединением коэнзимом Q (также известным как убихинон). Окисленный коэнзим Q (CoQ^{ox} или убихинон) восстанавливается комплексом I до восстановленного коэнзима Q (CoQ^{red} или убихинол). Восстановленный коэнзим Q затем переносит электроны на комплекс III дыхательной цепи (минуя комплекс II), где он реокисляется до CoQ^{ox} (убихинон). CoQ^{ox} может затем участвовать в дальнейших циклах переноса электронов.

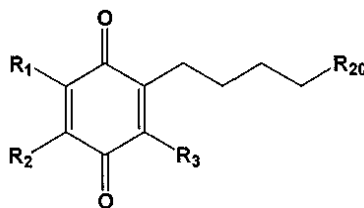
Для пациентов, страдающих этими заболеваниями, в распоряжении имеется лишь незначительное количество способов лечения. Недавно для лечения атаксии Фридриха было предложено соединение идебенон. Хотя клинические эффекты идебенона были относительно скромными, осложнения митохондриальных заболеваний могут быть настолько тяжелы, что даже незначительно эффективные способы терапии более предпочтительны, чем нелеченное течение заболевания. Для лечения митохондриальных нарушений предлагали другое соединение, митоQ (см. патентную заявку U.S. Patent Application Publication No. 2005/0043553); клинические результаты применения митоQ пока еще не опубликованы. Для KSS введение коэнзима Q10 (CoQ10) и витаминных добавок показало в отдельных случаях лишь временные полезные эффекты.

Поэтому существует серьезная и неудовлетворенная необходимость в эффективных способах лечения митохондриальных болезней, таких как атаксия Фридриха, наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера, MELAS и синдром Кернса-Сейра.

Способность модулировать биологическую выработку энергии имеет практическое применение, выходящее за рамки заболеваний, описанных выше. Другие различные заболевания могут приводить к субоптимальным уровням биомаркеров энергетического обмена (иногда также называемым индикаторами энергетической функции), таким как уровень АТФ. Лечение таких нарушений также необходимо, чтобы модулировать один или более биомаркеров энергетического обмена для улучшения состояния здоровья пациента. В других применениях может быть желательным модулировать определенные биомаркеры энергетического обмена так, чтобы их уровень отличался от нормальных значений у субъекта, который не страдает заболеванием. Например, если субъект подвергается очень сильным воздействиям, требующим усилий, может быть желательным повысить у такого субъекта уровень АТФ.

Раскрытие изобретения

В одном из воплощений изобретение касается соединения, имеющего формулу



где R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$ и $-Br$;

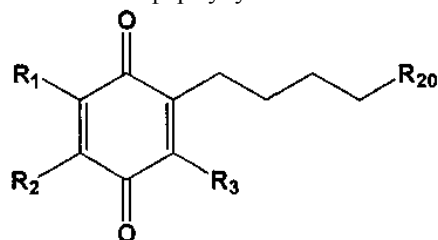
R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают группы, состоящей из $-C_2-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь; при условии, что R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом, когда R_1 , R_2 и R_3 все являются метилом, и

все его соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, сольваты и гидраты.

В другом воплощении соединение имеет формулу



где R_1 , независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$ и $-Br$;

R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь; при условии, что R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом, когда R_1 , R_2 и R_3 все являются метилом, и

все его стереоизомеры или смеси стереоизомеров.

В соединении по изобретению R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом при любом выборе групп R_1 , R_2 и R_3 .

В соединении по изобретению R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_1 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_2 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента; и где R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этил, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_3 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента.

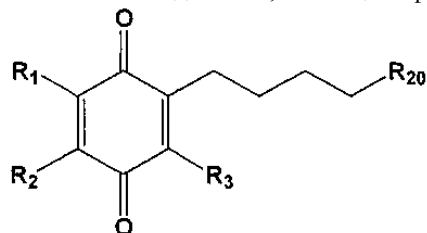
В соединении по изобретению по меньшей мере одна из групп R_1 , R_2 и R_3 не является метилом, или группы R_1 , R_2 и R_3 независимо выбирают из C_2-C_4 -алкила, или только одна группа из R_1 , R_2 и R_3 является метилом, или только две группы из R_1 , R_2 и R_3 являются метилом, или все группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

Предпочтительно в соединении R_{20} представляет собой линейный $-C_1-C_{20}$ -алкил.

В некоторых вариантах в соединении R_1 , R_2 и R_3 являются метилом, а R_{20} представляет собой линейный $-(CH_2)_3-CH_3$.

Другим объектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте изобретение касается способа лечения митохондриальных болезней, включающего введение субъекту одного или более соединения, имеющего формулу



где R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

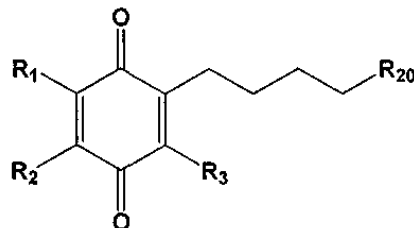
R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -

алкинила и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов.

В другом варианте способ лечения включает введение соединения, имеющего формулу



где R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их стереоизомеров и смесей стереоизомеров.

Причем во вводимом соединении R_{20} не может быть C_6 - n -алкилом, C_7 - n -алкилом или C_{11} - n -алкилом.

В соединении R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, циклопропила, n -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_1 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_2 независимо выбирают группы, состоящей из метила, этила, n -пропила, изопропила, циклопропила, n -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_2 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этил, n -пропила, изопропила, циклопропила, n -бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_3 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь.

В одном варианте соединения по меньшей мере одна из групп R_1 , R_2 и R_3 не является метилом; в другом варианте любая одна из групп R_1 , R_2 и R_3 является метилом; в следующем варианте любые две из групп R_1 , R_2 и R_3 являются метилом; в еще одном варианте все группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

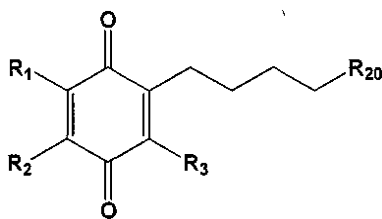
Предпочтительно группа R_{20} представляет собой линейный $-C_1-C_{20}$ -алкил.

В еще одном варианте группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом, а R_{20} представляет собой $-CH_2CH_3$; в еще одном варианте группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом и R_{20} представляет собой $-(CH_2)_3CH_3$.

Митохондриальную болезнь выбирают из группы, состоящей из наследственных митохондриальных болезней; миоклонической эпилепсии с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактацидоза, инсульта (MELAS); наследственной нейропатии зрительного нерва Лебера (LHON); болезни Лея; синдрома Кернса-Сейра (KSS); атаксии Фридриха (FA); миопатии; кардиомиопатии; энцефаломиопатии; почечноканальцевого ацидоза; нейродегенеративных заболеваний; болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; амиотрофического латерального склероза (ALS); заболеваний моторных нейронов; неврологических заболеваний; эпилепсии; генетических заболеваний; болезни Хантингтона; аффективного расстройства; шизофрении; биполярного расстройства; заболеваний, ассоциированных с возрастом; макулярной дегенерации; диабета и рака.

Предпочтительно митохондриальную болезнь выбирают из группы, состоящей из наследственных митохондриальных болезней; миоклонической эпилепсии с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактацидоза, инсульта (MELAS); наследственной нейропатии зрительного нерва Лебера (LHON); болезни Лея; синдрома Кернса-Сейра (KSS) и атаксии Фридриха (FA).

Еще один аспект изобретения касается способа модулирования уровня коэнзима Q10, включающий введение субъекту одного или более соединений, имеющего формулу



где R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов.

Этот способ обеспечивает как нормализацию, так и повышение уровня коэнзима Q10.

Причем уровень коэнзима Q10 выбирают из группы, состоящей из уровня восстановленного коэнзима Q (CoQ^{red}); уровня окисленного коэнзима Q (CoQ^{ox}); уровня общего коэнзима Q (CoQ^{tot}).

Субъекта, которому вводят соединение по изобретению, выбирают из группы, состоящей из субъекта, страдающего митохондриальной болезнью; субъекта, подвергающегося физической нагрузке, требующей усилий, или продолжительной физической нагрузке; субъекта с хроническими проблемами энергетического обмена; субъекта с хроническими дыхательными проблемами; беременной женщины; беременной женщины в родах; новорожденного; недоношенного новорожденного; субъекта, подвергнутого воздействию экстремальных условий окружающей среды; субъекта, подвергнутого воздействию условий жаркого климата; субъекта, подвергнутого воздействию условий холодного климата; субъекта, подвергнутого воздействию окружающей среды с более низким по сравнению со средним уровнем содержанием кислорода; субъекта, подвергнутого воздействию окружающей среды с более высоким по сравнению со средним уровнем содержанием двуокиси углерода; субъекта, подвергнутого воздействию более высоких по сравнению со средним уровнем загрязнений воздуха в окружающей среде; субъекта с заболеванием легких; субъекта с более низким по сравнению со средним уровнем объемом легких; пациента, больного туберкулезом; пациента с раком легких; пациента с эмфиземой; пациента с кистозным фиброзом; субъекта, выздоравливающего после операции; субъекта, выздоравливающего после болезни; субъекта, подвергающегося острой травме; субъекта, находящегося в шоке; субъекта, которому необходимо срочное введение кислорода; субъекта, которому необходимо постоянное введение кислорода; субъекта пожилого возраста; субъекта пожилого возраста, испытывающего пониженную физическую активность и субъекта, страдающего хронической усталостью.

Осуществление изобретения

Изобретение включает соединения, полезные для лечения или подавления митохондриальных нарушений, и способы применения таких соединений для модуляции биомаркеров энергетического обмена. Редокс активные лекарственные средства для лечения или подавления митохондриальных болезней и связанные с ними аспекты изобретения описаны в этом документе более детально.

Под термином "субъект", "индивидуум" или "пациент" понимают индивидуальный организм, предпочтительно относящийся к позвоночным животным, более предпочтительно к млекопитающим, наиболее предпочтительно к человеку.

"Лечение" заболевания с помощью соединений и способов, обсуждаемых в этом документе, определяют как введение одного или более соединений, обсуждаемых в этой заявке, вместе с дополнительными терапевтическими средствами или без них, для снижения или устранения или заболевания, или одного или более симптомов заболевания, или для приостановки прогрессирования заболевания или одного или более симптомов заболевания, или для снижения тяжести заболевания или одного или более симптомов заболевания. "Подавление" заболевания с помощью соединений и способов, обсуждаемых в этом документе, определяют как введение одного или более соединений, обсуждаемых в этом документе, вместе с дополнительными терапевтическими средствами или без них для подавления клинического проявления заболевания или для подавления проявления неблагоприятных симптомов заболевания. Различие между лечением и подавлением состоит в том, что лечение проводят после того, как у субъекта проявляются неблагоприятные симптомы заболевания, тогда как подавление осуществляют до проявления у субъекта неблагоприятных симптомов заболевания. Подавление может быть частичным, практически полным или полным. Так как многие из митохондриальных болезней являются наследственными, для идентификации пациентов с повышенным риском заболевания можно применять генетический скрининг. Соединения, раскрытые в этом документе, и способы изобретения можно назначать пациентам или практиковать их применение на бессимптомных пациентах с риском развития клинических симптомов заболевания для того, чтобы подавить появление неблагоприятных симптомов. "Терапевтическое применение" соединений, обсуждаемых в этом документе, определяют как применение одного или более соеди-

нений, обсуждаемых в этом документе, для лечения или подавления заболевания, как было описано выше. "Эффективное количество" соединения представляет собой количество соединения, достаточное для того, чтобы модулировать, нормализовать или усиливать один или более биомаркеров энергетического обмена (где модуляция, нормализация и интенсификация определены ниже). "Терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество соединения, которое при введении субъекту достаточно для того, чтобы ослабить или устранить заболевание, или один или более симптомов заболевания, или замедлить прогрессирование заболевания или одного или более симптомов заболевания, или ослабить тяжесть заболевания или одного или более симптомов заболевания, или подавить клиническое проявление заболевания, или подавить проявление неблагоприятных симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество можно предоставлять при одном или более введениях. "Эффективное количество" соединения включает количество, эффективное для терапии, а также количество, эффективное для модулирования, нормализации или интенсификации одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта.

Термины "модуляция" или "модулировать" биомаркер энергетического обмена означают изменение уровня биомаркера энергетического обмена до желаемых значений или изменение уровня биомаркера энергетического обмена в желаемом направлении (например, в сторону увеличения или уменьшения). Модуляция может включать, но не ограничивается только ими, нормализацию и интенсификацию, как будет описано ниже.

Термины "нормализация" или "нормализовать" биомаркер энергетического обмена определяют как изменение уровня биомаркера энергетического обмена от патологического значения к нормальному значению, где нормальное значение биомаркера энергетического обмена может быть 1) уровнем биомаркера энергетического обмена у здорового человека или субъекта или 2) уровнем биомаркера энергетического обмена, который облегчает один или более нежелательных симптомов у человека или субъекта. То есть нормализовать уровень биомаркера энергетического обмена, который снижен при болезненном состоянии, означает повысить уровень биомаркера энергетического обмена до нормального (здорового) значения или до значения, которое облегчает нежелательный симптом; нормализовать уровень биомаркера энергетического обмена, который повышен при болезненном состоянии, означает снизить уровень биомаркера энергетического обмена до нормального (здорового) значения или до значения, которое облегчает нежелательный симптом.

Термины "интенсификация" или "интенсифицировать" биомаркер энергетического обмена означает преднамеренно изменить уровень одного или более биомаркеров энергетического обмена до значения, отличающегося от нормы или до значения, предшествовавшего повышению уровня для того, чтобы достигнуть полезного или желаемого эффекта. Например, в ситуации, когда субъекту необходима значительная потребность в энергии, может быть желательным повысить у субъекта уровень АТФ до значений, превышающих нормальный уровень АТФ. Интенсификация также может быть полезна для субъекта, страдающего заболеванием или патологией, такой как митохондриальная болезнь, при которой нормализация биомаркера энергетического обмена не позволяет достигнуть оптимального результата; в таких случаях интенсификация одного или более биомаркеров энергетического обмена может быть полезной, например, повышенные по сравнению с нормой уровни АТФ или пониженные по сравнению с нормой уровни молочной кислоты (лактата) могут быть полезными для такого субъекта.

Под модулированием, нормализацией или интенсификацией биомаркера энергетического обмена коэнзима Q понимают модулирование, нормализацию или интенсификацию варианта или вариантов коэнзима Q, который является преобладающим среди видов, представляющих интерес. Например, вариантом коэнзима Q, который преобладает у людей, является коэнзим Q10. Если виды или субъект обладают более чем одним вариантом коэнзима Q, присутствующим в значительных количествах (например, присутствующим в количествах, которые при модулировании, нормализации или интенсификации оказывают полезный эффект у видов или субъекта), модулирование, нормализацию или интенсификацию коэнзима Q можно относить к модулированию, нормализации или интенсификации любого или всех вариантов коэнзима Q, присутствующих у видов или субъекта.

Так как соединения, описанные в этом документе, можно получать и можно использовать в виде нейтрального соединения (не являющегося солью), это описание включает все соли соединений, раскрытых в этом документе, в дополнение к несолевым формам соединений; а также способы применения таких солей соединений. В одном из воплощений соли соединений включают фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой такие соли, которые можно вводить в качестве лекарственных средств или фармацевтических средств людям и/или животным и которые после введения сохраняют, по меньшей мере, некоторую часть биологической активности свободного соединения (нейтрального соединения или несольевой формы соединения). Требуемую соль основного соединения можно получить с помощью методов, известных специалистам в этой области техники, путем обработки соединения кислотой. Примеры неорганических кислот включают, но не ограничены только ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничены только ими, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кисло-

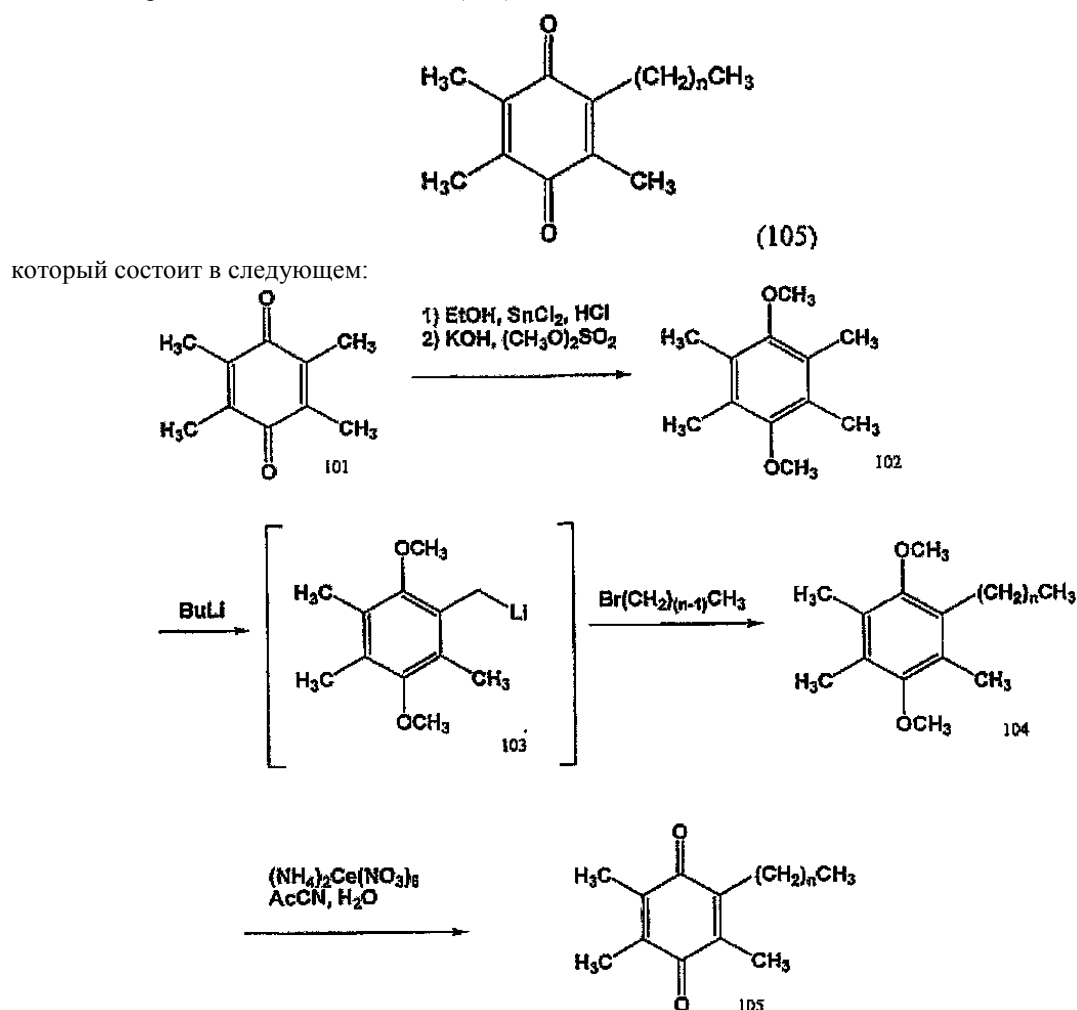
ту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, fumarовую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту и салициловую кислоту. Также можно получать соли основных соединений с аминокислотами, такие как соли аспартата и соли глутамата. Требуемую соль кислого соединения можно с помощью методов, известных специалистам в этой области техники, путем обработки соединения основанием. Примеры неорганических солей кислых соединений включают, но не ограничены только ими, соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, такие как натриевые соли, калиевые соли, магниевые соли и кальциевые соли; аммониевые соли и алюминиевые соли. Примеры органических солей кислых соединений включают, но не ограничены только ими, соли прокаина, дибензиламина, N-этилпиперидина, N,N-дибензилэтилендиамина и триэтиламина. Также можно получать соли кислых соединений с аминокислотами, такие как соли лизина.

Изобретение также включает все стереоизомеры соединений, включая диастереоизомеры и энантиомеры. Изобретение также включает смеси стереоизомеров в любом соотношении, включая, но не ограничиваясь только ими, рацемические смеси. За исключением тех случаев, когда стереохимия прямо указана в структуре, структура включает все возможные стереоизомеры указанного соединения. Если стереохимия прямо указана для одной части или частей молекулы, но не для другой части или частей молекулы, структура включает все возможные стереоизомеры части или частей, для которых стереохимия прямо не указана.

Синтез соединений, имеющих формулу I.

Синтез соединений, раскрытых в этом документе, легко осуществим для специалиста в этой области техники. Синтез соединений бензохинонового типа раскрыт в патенте US 4393075. Другие способы, представляющие интерес, можно найти в патентах US 5229385 и US 4310465.

Способ синтеза соединений, имеющих формулу I, представлен с помощью приведенного ниже синтеза, адаптированного для соединения (105)

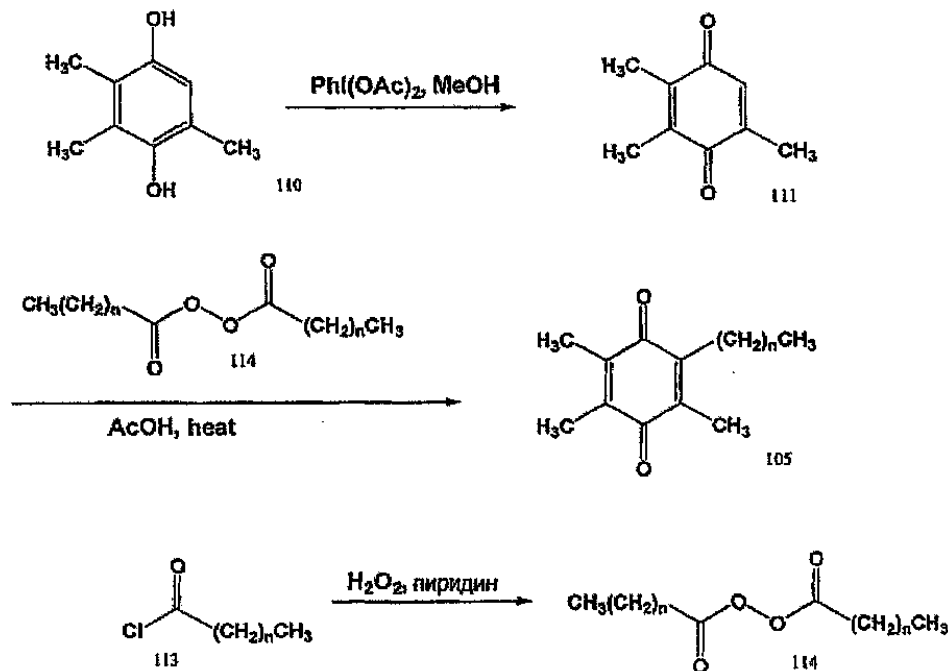


где химизм превращения дурохинона (101) в 3,6-диметокси-1,2,4,5-тетраметил-1,4-циклогексадиен (102) описан в работе Thomas et al., *Journal of Organic Chemistry* 51(22):4160 (1986); химизм превращения 3,6-диметокси-1,2,4,5-тетраметил-1,4-циклогексадиена (102) в интермедиат 3,6-диметокси-1-метиленлитий-2,4,5-триметил-1,4-циклогексадиен (103) описан в работе Hubscher et al., *Helvetica Chimica Acta*

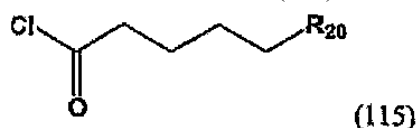
73(4):1068 (1990); а химизм превращения 3,6-диметокси-1-алкил-2,4,5-триметил-1,4-циклогексадиена (104) в 2-алкил-3,5,6-триметил-1,4-бензохинон (105) описан в работе Shiraishi et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 32(9):2214 (1989). Следует отметить, что, несмотря на то, что реакция показана для случая, когда R_1 , R_2 и R_3 являются метилами, в метилзамещенных положениях кольца можно применять другие заместители R_1 , R_2 и R_3 .

Этот синтез можно легко модифицировать, чтобы получить соединения с любыми комбинациями насыщенных, ненасыщенных и/или разветвленных углеводородных цепей, используя подходящее соединение брома, то есть используя соединение, имеющее формулу $\text{Br}-(\text{CH}_2)_3-\text{R}_{20}$, для реакции превращения соединения 103 в соединение 104, где R_{20} независимо выбирают из $-\text{C}_1-\text{C}_{20}$ -алкила, $-\text{C}_2-\text{C}_{20}$ -алкенила, $-\text{C}_2-\text{C}_{20}$ -алкинила и $-\text{C}_1-\text{C}_{20}$ -, содержащего по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь.

Другой способ получения соединений, имеющих формулу I, представляет собой адаптирование следующего синтеза:

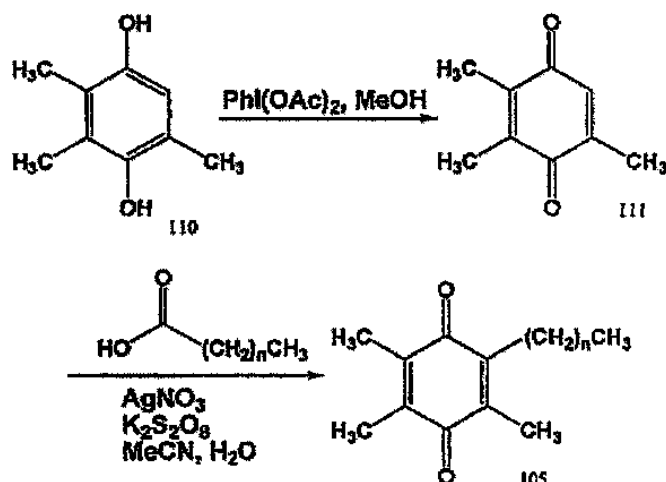


где химизм превращения 1,4-гидрокси-2,3,5-триметил-бензола (110) в 2,3,5-триметил-1,4-бензохинон (111) описан в работе Pelter et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (16), 1891 (1993), химизм превращения бензохинононового соединения (111) в 2-алкил-3,5,6-триметил-1,4-бензохинон (105) описан в работе Fieser et al., *Journal of the American Chemical Society* 64(9):2060 (1942), а химизм превращения алканоил-хлорида (113) в диалканоилпероксид (114) описан в работе Silbert et al., *Journal of the American Chemical Society* 81(10):2364 (1959). Приведенное ниже соединение (115)



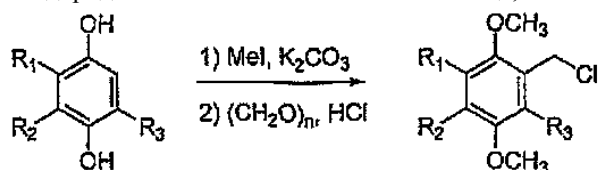
с помощью этой схемы можно применять для получения соединений, имеющих формулу I, начиная с подходящего 1,4-дигидрокси-2,3,5-замещенного 1,4-бензохинона и используя подходящий интермедиат (115). И в этом случае, несмотря на то, что реакция демонстрируется с участием R_1 , R_2 и R_3 в виде метила, в метилзамещенных положениях кольца можно применять другие заместители R_1 , R_2 и R_3 .

Другой способ получения соединений, имеющих формулу I, представлен с помощью приведенного ниже способа синтеза, сопряженного с декарбокисированием

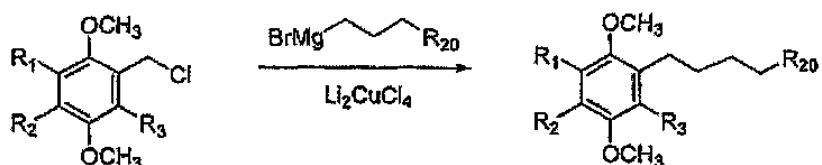


где химизм превращения 1,4-гидрокси-2,3,5-триметилбензола (110) в 2,3,5-триметил-1,4-бензохинон (111) описан в работе Pelter et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (16), 1891 (1993), а химизм превращения бензохинонового соединения (111) в 2-алкил-3,5,6-триметил-1,4-бензохинон (105) описан в работе Asin-Cayuela et al., FEBS Letters 571:9 (2004). Как и прежде, несмотря на то, что реакция показана для случая, когда R_1 , R_2 и R_3 являются метилами, в метилзамещенных положениях кольца можно применять другие заместители R_1 , R_2 и R_3 .

Еще один способ получения соединений, имеющих формулу I, использует адаптированный химизм, из работы Monte, W.T. and Lindbeck, A.C., Organic Process Research & Development 5:267-269 (2001), как изложено ниже. R_1 , R_2 , R_3 -замещенный бензолдиол защищают метильными группами и затем хлорметильной группой замещают водород в валентности бензольного кольца, занятой водородом.



Хлорметильное соединение затем вступает в реакцию с реактивом Гриньяра в виде $R_{20}\text{-(CH}_2)_3\text{-MgX}$ (где X представляет собой предшественник, формирующий реактив Гриньяра, такой как а галоген или металл, который может быть трансметаллирован с помощью магния, например литий) для получения соединения, имеющего формулу I (восстановленного), с защищенными диолами.



Продукт реакции может быть окислен с сопутствующим удалением сложных метиловых эфиров с образованием хиноновых соединений, имеющих формулу I; это соединение затем может быть восстановлено с помощью подходящего реагента (такого как дитионит натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) для предоставления дигидрохиноновых соединений, имеющих формулу I.

Заболевания, поддающиеся лечению или подавлению с помощью соединений, раскрытых в этом документе, и способы изобретения

Полагают, что многие заболевания вызваны или отягчены митохондриальными нарушениями и уменьшают выработку энергии, их можно лечить или подавлять с помощью соединений, раскрытых в этом документе, и способов изобретения. Такие заболевания включают, но не ограничены только ими, наследственные митохондриальные болезни, такие как миоклоническая эпилепсия с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF), митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз, инсульт (MELAS), наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера (LHON, также называемая болезнью Лебера, атрофией глазного нерва Лебера (LOA) или нейропатией зрительного нерва Лебера (LON)), болезнь Лея или синдром Лея, синдром Кернса-Сейра (KSS), атаксия Фридриха (FA), другие миопатии (включая кардиомиопатию и энцефаломиопатию) и почечноканальцевый ацидоз; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз (ALS, также известный как болезнь Лоу Герига), заболевания моторных нейронов; другие неврологические заболевания, такие как эпилепсия; генетические заболевания, такие как болезнь Хантингтона (которая также является неврологическим заболеванием); аффективные расстройства, такие как шизофрения и биполярное расстройство; и специфические заболевания, ассоциированные с возрастом, в част-

ности, для которых предполагают лечение CoQ10, такие как макулярная дегенерация, диабет и рак.

Клиническая оценка митохондриальной дисфункции и эффективности терапии

Для оценки метаболического состояния пациента с митохондриальными нарушениями применяют несколько легко измеряемых клинических маркеров. Эти маркеры также можно применять в качестве индикаторов эффективности предоставляемой терапии, так как уровень маркера изменяется от патологического значения к здоровой величине. Эти клинические маркеры включают, но не ограничены только ими, один или более обсужденных ранее биомаркеров энергетического обмена, таких как уровни молочной кислоты (лактата) как в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, так и в черепно-мозговой вентрикулярной жидкости; уровни пировиноградной кислоты (пирувата) как в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, так и в черепно-мозговой вентрикулярной жидкости; соотношения лактат/пируват как в цельной крови, плазме, цереброспинальной жидкости, так и в черепно-мозговой вентрикулярной жидкости; уровни фосфокреатина, уровни NADH (NADH+H⁺) или NADPH (NADPH+H⁺); уровни NAD или NADP; уровни ATP; анаэробный порог; уровни восстановленного коэнзима Q (CoQ^{red}); уровни окисленного коэнзима Q (CoQ^{ox}); уровни общего коэнзима Q (CoQ^{tot}); уровни окисленного цитохрома C; уровни восстановленного цитохрома C; соотношение окисленный цитохром C/восстановленный цитохром C; уровни ацетоацетата; уровни β-гидроксипирувата; соотношение ацетоацетат/β-гидроксипируват; уровни 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG); уровни активных форм кислорода и уровни потребления кислорода (VO₂), уровни выработки двуокси углерода (VCO₂) и дыхательный коэффициент (VCO₂/VO₂). Некоторые из этих клинических маркеров обычно измеряют в лабораториях физиологии спорта, и они обеспечивают удобные оценки метаболического состояния субъекта. В одном из воплощений изобретения уровень одного или более биомаркеров энергетического обмена у пациента, страдающего митохондриальным заболеванием, таким как атаксия Фридриха, наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера, MELAS или KSS, улучшают до значения, которое находится в пределах двух стандартных отклонений от среднего значения у здорового субъекта. В другом воплощении изобретения уровень одного или более этих биомаркеров энергетического обмена у пациента, страдающего митохондриальным заболеванием, таким как атаксия Фридриха, наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера, MELAS или KSS, улучшают до значения, которое находится в пределах одного стандартного отклонения от среднего значения у здорового субъекта. Невыносимость при физической нагрузке также можно использовать в качестве индикатора эффективности предоставляемой терапии, в которой улучшенная устойчивость к физической нагрузке (то есть снижение невыносимости) указывает на эффективность предоставляемой терапии.

Для оценки эффективности CoQ10 уже использовали некоторые метаболические биомаркеры, и эти метаболические биомаркеры можно контролировать в качестве биомаркеров энергетического обмена для применения в способах настоящего изобретения. Пируват, продукт анаэробного метаболизма глюкозы, удаляется с помощью восстановления до молочной кислоты в анаэробных условиях или с помощью окислительного метаболизма, который зависит от функциональной дыхательной цепи. Дисфункция дыхательной цепи может приводить к неэффективному удалению лактата и пирувата из кровообращения, и при митохондриальных цитопатиях наблюдают повышенные соотношения лактат/пируват (см. работы Scriver C.R., *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; и Munnich et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)). Соотношение лактат/пируват в крови (Chariot et al., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 118(7):695-7 (1994)), таким образом, широко применяют в качестве неинвазивного теста для обнаружения митохондриальных цитопатий (см. опять работы Scriver C.R., *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; и Munnich et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 15(4):448-55 (1992)) и токсических митохондриальных миопатий (Chariot et al., *Arthritis Rheum.* 37(4):583-6 (1994)). Изменения редокс состояния митохондрий печени можно исследовать с помощью измерения соотношения кетоновых тел (ацетоацетат/3-гидроксипируват: АКБР) в артериальной крови (Ueda et al., *J. Cardiol.* 29(2):95-102 (1997)). Выделение с мочой 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) часто используют в качестве биомаркера для оценки степени репарации ROS-индуцированного повреждения ДНК как в клинической, так и производственной обстановке (Erhola et al., *FEBS Lett.* 409(2):287-91 (1997); Honda et al., *Leuk. Res.* 24(6):461-8 (2000); Pilger et al., *Free Radic. Res.* 35(3):273-80 (2001); Kim et al. *Environ Health Perspect* 112(6):666-71 (2004)).

Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) была полезной при диагностике митохондриальной цитопатий, демонстрирующей повышение уровня лактата в цереброспинальной жидкости (CSF) и белом веществе коры с помощью протонной MRS (1H-MRS) (Kaufmann et al., *Neurology* 62(8): 1297-302 (2004)). Фосфорную MRS (31P-MRS) применяли, чтобы продемонстрировать низкие уровни кортикального фосфокреатина (PCr) (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991)) и задержки в кинетике восстановления уровня PCr в скелетных мышцах после физической нагрузки (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991); Barbiroli et al., *J. Neurol.* 242(7):472-7 (1995); Fabrizi et al., *J. Neurol. Sci.* 137(1):20-7 (1996)). С помощью прямых биохимических измерений также был подтвержден низкий уровень PCr в скелетных мышцах у пациентов с митохондриальной цитопатией.

Нагрузочная проба особенно полезна в качестве инструмента для оценки и скрининга при митохондриальных миопатиях. Одним из отличительных признаков митохондриальных миопатий является снижение максимального потребления кислорода всем организмом (VO_{2max}) (Taivassalo et al., *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Принимая во внимание, что VO_{2max} определяют с помощью минутного сердечного выброса (Q_c) и периферической экстракции кислорода (разница между общим содержанием кислорода в артериальной и венозной крови), некоторые митохондриальные цитопатии нарушают функцию сердца, что может изменять доставку кислорода; однако большинство митохондриальных миопатий демонстрируют показательный дефицит при периферической экстракции кислорода (разница $A-V O_2$) и повышенный уровень доставки кислорода (гиперкинетическое циркулирование) (Taivassalo et al., *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Это может быть продемонстрировано по недостатку деоксигенации венозной крови, индуцированной физической нагрузкой, с помощью прямых измерений AV -баланса (Taivassalo et al., *Ann. Neurol.* 51(1):38-44 (2002)), и неинвазивно, с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области (Lynch et al., *Muscle Nerve* 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt et al., *Ann. Neurol.* 46(4):667-70 (1999)).

Некоторые из этих биомаркеров энергетического обмена обсуждаются более детально ниже. Следует подчеркнуть, что, хотя в этом документе обсуждены и перечислены определенные биомаркеры энергетического обмена, изобретение не ограничено модуляцией, нормализацией или интенсификацией только этих перечисленных биомаркеров энергетического обмена.

Уровни молочной кислоты (лактата): митохондриальная дисфункция обычно приводит к аномальным уровням молочной кислоты, так как повышаются уровни пирувата и пируват превращается в лактат для поддержания эффективности гликолиза. Митохондриальная дисфункция также может приводить к аномальным уровням $NADH+H^+$, $NADPH+H^+$, NAD или $NADP$, так как восстановленные никотинамиддинуклеотиды не перерабатываются эффективно дыхательной цепью. Уровни лактата можно измерять путем отбора образцов из подходящих жидкостей организма, таких как цельная кровь, плазма или цереброспинальная жидкость. С помощью магнитного резонанса уровни лактата можно измерять практически в любом объеме требуемого органа, таком как мозг.

Измерение церебрального молочно-кислого ацидоза с помощью магнитного резонанса у пациентов с MELAS описано в работе Kaufmann et al., *Neurology* 62(8): 1297 (2004). Для двух мутаций, которые приводят к MELAS, A3243G и A8344G, показаны значения уровней молочной кислоты в боковых желудочках мозга. Уровни лактата в цельной крови, плазме и цереброспинальной жидкости можно измерять с помощью коммерчески доступного оборудования, такого как анализатор YSI 2300 STAT Plus Glucose & Lactate Analyzer (YSI Life Sciences, Ohio).

Уровни NAD , $NADP$, $NADH$ и $NADPH$: измерение NAD , $NADP$, $NADH$ ($NADH+H^+$) или $NADPH$ ($NADPH+H^+$) можно проводить с помощью различных флуоресцентных, энзиматических или электрохимических методов, например с помощью электрохимического анализа, описанного в патенте US 2005/0067303.

Потребление кислорода (vO_2 или VO_2), выделения двуокси углерода (vCO_2 или VCO_2), и дыхательного коэффициента (VCO_2/VO_2): vO_2 обычно измеряют или во время отдыха (vO_2 покоя), или при максимальной интенсивности физической нагрузки (максимальная vO_2). Оптимально измерять оба значения. Однако для тяжелобольных пациентов измерение максимальной vO_2 может быть невозможным. Измерение обеих форм vO_2 легко проводить с помощью стандартного оборудования, приобретенного у различных поставщиков, например в фирме Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). Также можно легко измерить VCO_2 , а отношение VCO_2 к VO_2 в одних и тех же условиях (VCO_2/VO_2 как в состоянии покоя, так и при максимальной физической нагрузке) дает величину дыхательного коэффициента (RQ).

Окисленный цитохром C , восстановленный цитохром C и отношение окисленного цитохрома C к восстановленному цитохрому C : параметры цитохрома C , такие как уровни окисленного цитохрома C ($Cyt C_{ox}$), уровни восстановленного цитохрома C ($Cyt C_{red}$), и соотношение окисленный цитохром C /восстановленный цитохром C ($Cyt C_{ox}/(Cyt C_{red})$), можно измерять с помощью спектроскопии в ближнем инфракрасном свете *in vivo*. См., например, работы Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy," *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2:715-54 (2000) и Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" *Biol. Psychiatry* 52:679-93 (2002).

Устойчивость/невыносливость к физической нагрузке: невыносливость определяют как "пониженную способность выполнять действия, которые включают динамическое движение больших скелетных мышц, из-за симптомов диспноэ или усталости" (Piffa et al., *Circulation* 107:1210 (2003)). Невыносливость часто сопровождается миоглобинурией, развивающейся вследствие разрыва мышечной ткани и последующего выделения мышечного миоглобина в мочу. Можно использовать различные способы измерения невыносливости, такие как время, затраченное на ходьбу или бег на бегущей дорожке до изнеможения, время, затраченное на тренировочном велосипеде (стационарном велосипеде) до изнеможения и т.п. Лечение с помощью соединений, раскрытых в этом документе, и способов изобретения может привести к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 10% или выше (например, увеличить примерно на 10% или выше время до истощения, т.е. с 10 до 11 мин), к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 20% или выше, к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно

на 30% или выше, к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 40% или выше, к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 50% или выше, к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 75% или выше или к улучшению устойчивости к физической нагрузке примерно на 100% или выше. Хотя устойчивость к физической нагрузке не является, строго говоря, биомаркером энергетического обмена, в целях изобретения модуляция, нормализация или интенсификация биомаркеров энергетического обмена включают модуляцию, нормализацию или интенсификацию устойчивости к физической нагрузке.

Точно также тесты для определения нормальных и аномальных значений уровней пировиноградной кислоты (пирувата), соотношения лактат/пируват, уровней АТФ, анаэробного порога, уровней восстановленного коэнзима Q (CoQ^{red}), уровней окисленного коэнзима Q (CoQ^{ox}), уровней общего коэнзима Q (CoQt^{ot}), уровней окисленного цитохрома C, уровней восстановленного цитохрома C, соотношения окисленный цитохром C/восстановленный цитохром C, уровней ацетоацетата, уровней β-гидроксibuтирата, соотношения ацетоацетат/β-гидроксibuтират, уровней 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) и уровней активных форм кислорода известны в этой области техники и могут быть использованы для оценки эффективности соединений, раскрытых в этом документе, и способов изобретения. (В целях изобретения модуляция, нормализация или интенсификация биомаркеров энергетического обмена включают модуляцию, нормализацию или интенсификацию анаэробного порога).

Таблица, приведенная ниже, иллюстрирует влияние, которое могут иметь различные дисфункции, на биохимию и биомаркеры энергетического обмена. Она также показывает физический эффект (такой как симптом заболевания или другой эффект дисфункции), обычно ассоциированный с данной дисфункцией. Следует отметить, что любые биомаркеры энергетического обмена, перечисленные в таблице, в дополнение к биомаркерам энергетического обмена, перечисленным где-то еще, также могут быть модулированы, усилены или нормализованы с помощью соединений, раскрытых в этом документе, и способов изобретения. RQ = дыхательный коэффициент; BMR = базальный метаболический уровень; HR (CO) = частота сердечных сокращений (минутный сердечный выброс); T = температура тела (предпочтительно измеренная как внутренняя температура); AT = анаэробный порог; pH = pH крови (венозной и/или артериальной).

Место дисфункции	Биохимический процесс	Измеряемый биомаркер энергетического обмена	Физический эффект
Дыхательная цепь	↑ NADH	Лактат, соотношение лактат:пируват и соотношение ацетоацетат:β-гидроксипируват	Метаболическая дисфункция и усталость
Дыхательная цепь	↓ H ⁺ gradient	ΔATP	Дисфункция, зависящая от органа
Дыхательная цепь	↓ Перенос электронов	ΔVO ₂ , RQ, BMR ΔT, AT, pH	Метаболическая дисфункция и усталость
Митохондрии и цитозоль	↓ ATP, ↓ VO ₂	ΔРабота, ΔHR (CO)	Невыносимость
Митохондрии и цитозоль	↓ ATP	ΔPCr	Невыносимость
Дыхательная цепь	↓ Cyt C _{ox} /Red	Δλ ~ 700 - 900 нм (спектроскопия в ближнем инфракрасном свете)	Невыносимость
Промежуточный обмен	Катаболизм	ΔC ¹⁴ -меченые субстраты	Метаболическая дисфункция и усталость
Дыхательная цепь	↓ Перенос электронов	ΔVO ₂ смешанной венозной крови	Метаболическая дисфункция и усталость
Митохондрии и цитозоль	↑ Окислительный стресс	ΔТокоферол и токотриенолы, CoQ10, докозагексаеновая кислота	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	↑ Окислительный стресс	ΔГлутатион _{red}	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	Окисление нуклеиновых кислот	Δ8-гидрокси 2-дезоксигуанозин	Неопределенный
Митохондрии и цитозоль	Окисление липидов	ΔИзопростан(ы) эйкозаноиды	Неопределенный
Клеточные мембраны	Окисление липидов	ΔЭтан (дыхание)	Неопределенный
Клеточные мембраны	Окисление липидов	ΔМалондальдегид	Неопределенный

Лечение субъекта, пораженного митохондриальным заболеванием, в соответствии со способами изобретения может приводить к стимулированию уменьшения или облегчения симптомов у субъекта, например к приостановке дальнейшего прогрессирования нарушения.

Частичное или полное подавление митохондриального заболевания может приводить к снижению тяжести одного или более симптомов, которые субъект в противоположном случае должен был бы испытывать. Например, частичное подавление MELAS могло бы приводить к снижению количества испытываемых инсультоподобных случаев или судорог.

Любой биомаркер сам по себе или любая комбинация биомаркеров энергетического обмена, раскрытых в этом документе, обеспечивает традиционно измеряемые эталонные значения, с помощью которых оценивают эффективность лечения или подавляющей терапии. Кроме того, специалистам в этой области техники известны и другие биомаркеры энергетического обмена, которые можно контролировать для оценки эффективности лечения или подавляющей терапии.

Применение соединений для модуляции биомаркеров энергетического обмена

В дополнение к мониторингу биомаркеров энергетического обмена для оценки состояния лечения или подавления митохондриального заболевания соединения, описанные в этом документе, можно применять на субъектах или пациентах для модулирования одного или более биомаркеров энергетического обмена. Модуляцию биомаркеров энергетического обмена можно проводить для того, чтобы нормализовать биомаркеры энергетического обмена у субъекта или чтобы интенсифицировать биомаркеры энергетического обмена у субъекта.

Нормализацию одного или более биомаркеров энергетического обмена определяют или как восстановление уровней одного или более таких биомаркеров энергетического обмена до нормального или почти нормального уровня у субъекта, у которого уровни одного или более биомаркеров энергетического обмена демонстрируют патологические отличия от нормальных уровней (т.е. от уровней здорового субъекта), или как изменение уровней одного или более биомаркеров энергетического обмена для того, чтобы

ние существующих в настоящее время уровней одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до уровня, который обеспечивает субъекту полезные или желаемые эффекты. Например, для субъекта, подвергающегося физической нагрузке, требующей усилий, или продолжительной интенсивной физической нагрузке, такой как альпинизм, было бы полезно повысить уровни АТФ или снизить уровни лактата. Как было описано выше, нормализация биомаркеров энергетического обмена может не привести к оптимальному состоянию субъекта, страдающего митохондриальным заболеванием, и таким субъектам также может быть полезна интенсификация биомаркеров энергетического обмена. Примеры субъектов, которым может быть полезна интенсификация уровней одного или более биомаркеров энергетического обмена, включают, но не ограничены только ими, субъектов, подвергающихся физической нагрузке, требующей усилий, или продолжительной физической нагрузке, субъектов с хроническими проблемами энергетического обмена или субъектов с хроническими дыхательными проблемами. Такие субъекты включают, но не ограничены только ими, беременных женщин, в особенности беременных женщин в родах; новорожденных, в особенности недоношенных новорожденных; субъектов, подвергнутых воздействию экстремальных условий окружающей среды, таких как условия жаркого климата (температуры, обычно превышающие примерно 85-86°F или примерно 30°C, в течение примерно 4 ч в день и более), условия холодного климата (температуры, которые обычно ниже примерно 32°F или 0°C в течение примерно 4 ч в день и более), или условия окружающей среды с пониженным по сравнению со средним уровнем содержанием кислорода, повышенным по сравнению со средним уровнем содержанием двуокиси углерода или повышенным по сравнению со средним уровнем загрязнением воздуха (это авиапутешественники, летный состав, субъекты, находящиеся на больших высотах, субъекты, живущие в городах с более низким по сравнению со средним уровнем качеством воздуха, субъекты, работающие в закрытых помещениях, в которых снижается качество воздуха); субъектов с заболеваниями легких или субъектов с более низким по сравнению со средним уровнем объемом легких, таких как пациенты, больные туберкулезом, пациенты с раком легких, пациенты с эмфиземой и пациенты с кистозным фиброзом; субъектов, выздоравливающих после операции или после болезни; субъектов пожилого возраста, включающих субъектов пожилого возраста, испытывающих пониженную физическую активность; субъектов, страдающих хронической усталостью, включая субъектов, страдающих синдромом хронической усталости; субъектов, подвергающихся острой травме; субъектов, находящихся в шоке; субъектов, для которых необходимо срочное введение кислорода; субъектов, для которых необходимо постоянное введение кислорода; или других субъектов с острой, хронической или непрерывной потребностью в энергии, которым будет выгодна интенсификация биомаркеров энергетического обмена.

Соответственно, если субъекту полезно повышение уровня одного или более биомаркеров энергетического обмена, интенсификация одного или более биомаркеров энергетического обмена может включать повышение уровня соответствующего биомаркера энергетического обмена или биомаркеров энергетического обмена до значения, которое по меньшей мере приблизительно находится в пределах одной четвертой стандартного отклонения от нормального значения, до значения, которое по меньшей мере приблизительно находится в пределах одной второй стандартного отклонения от нормального значения, до значения, которое по меньшей мере приблизительно находится в пределах одного стандартного отклонения от нормального значения, или до значения, которое по меньшей мере приблизительно находится в пределах двух стандартных отклонений от нормального значения. Альтернативно, уровень одного или более биомаркеров энергетического обмена можно повысить до уровня, который по меньшей мере примерно на 10% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до уровня, который по меньшей мере примерно на 20% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до уровня, который по меньшей мере примерно на 30% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до уровня, который по меньшей мере примерно на 40% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до уровня, который по меньшей мере примерно на 50% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до уровня, который по меньшей мере примерно на 75% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, или до уровня, который по меньшей мере примерно на 100% выше, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения.

Если желательно снижение уровня биомаркера энергетического обмена, чтобы интенсифицировать один или более биомаркеров энергетического обмена, уровень одного или более биомаркеров энергетического обмена можно понизить до значения, которое, по меньшей мере, приблизительно находится в пределах одной четвертой стандартного отклонения от нормального значения у субъекта, более предпочтительно его можно понизить до значения, которое, по меньшей мере, приблизительно находится в пределах одной второй стандартного отклонения от нормального значения у субъекта, можно понизить до значения, которое, по меньшей мере, приблизительно находится в пределах одного стандартного отклонения от нормального значения, или можно понизить до значения, которое, по меньшей мере, прибли-

тельно находится в пределах двух стандартных отклонений от нормального значения. Альтернативно, уровень одного или более биомаркеров энергетического обмена можно понизить до значения, которое по меньшей мере примерно на 10% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до значения, которое по меньшей мере примерно на 20% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до значения, которое по меньшей мере примерно на 30% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до значения, которое по меньшей мере примерно на 40% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до значения, которое по меньшей мере примерно на 50% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, до значения, которое по меньшей мере примерно на 75% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения, или до значения, которое по меньшей мере примерно на 90% ниже, чем уровень соответствующего одного или более биомаркеров энергетического обмена у субъекта до повышения.

Применение соединений в научно-исследовательских целях, экспериментальных системах и анализах

Соединения, описанные в этом документе, также можно применять в научно-исследовательских целях. Например, соединение, описанное в этом документе, можно применять в экспериментах *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*, чтобы модулировать один или более биомаркеров энергетического обмена в экспериментальных системах. Такие экспериментальные системы могут быть образцами клеток, образцами тканей, клеточными компонентами или смесями клеточных компонентов, неполными органами, целыми органами или организмами. Любое одно или более соединений, раскрытых в этом документе, можно применять в экспериментальных системах или научно-исследовательских целях. Такое применение в научно-исследовательских целях может включать, но не ограничено только ими, использование в качестве реактива для анализа, выяснение биохимических путей или оценку эффектов других веществ на метаболическое состояние экспериментальной системы в присутствии/в отсутствие одного или более соединений, раскрытых в этом документе.

Кроме того, соединения можно применять в биохимических тестах или анализах. Такие тесты могут включать инкубацию одного или более соединений, раскрытых в этом документе, с образцом ткани или клеток, взятого у субъекта, для оценки потенциальной реакции субъекта (или реакции определенной группы субъектов) на введение указанного одного или более соединений или для определения того, какое соединение оказывает оптимальный эффект на определенного субъекта или группу субъектов. Один такой тест или анализ мог бы включать 1) получение образца клеток или образца ткани от субъекта, у которого можно анализировать модуляцию одного или более биомаркеров энергетического обмена; 2) введение одного или более соединений, раскрытых в этом документе, в образец клеток или образец ткани и 3) определение степени модуляции одного или более биомаркеров энергетического обмена после введения одного или более соединений в сравнении с состоянием биомаркера энергетического обмена до введения одного или более соединений. Другая группа тестов или анализов могла бы включать: 1) получение образца клеток или образца ткани от субъекта, у которого можно анализировать модуляцию одного или более биомаркеров энергетического обмена; 2) введение по меньшей мере двух соединений, раскрытых в этом документе, в образец клеток или образец ткани; 3) определение степени модуляции одного или более биомаркеров энергетического обмена после введения по меньшей мере двух соединений в сравнении с состоянием биомаркера энергетического обмена до введения по меньшей мере двух соединений и 4) выбор соединения для применения при лечении, подавлении или модуляции на основе степени модуляции, определенной на стадии 3).

Фармацевтические композиции

Из соединений, раскрытых в этом документе, можно составлять смеси в виде фармацевтических композиций с помощью смешивания с дополнительными компонентами, такими как фармацевтически приемлемые эксипиенты, фармацевтически приемлемые носители и фармацевтически приемлемые среды. Подходящие фармацевтически приемлемые эксипиенты, носители и среды включают технологические средства и модификаторы и усилители доставки лекарственных средств, такие как, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, моносахариды, дисахариды, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, декстроза, гидроксипропил- β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, легкоплавкие воски, ионообменные смолы и т.п., а также любые комбинации этих двух или более компонентов. Другие подходящие фармацевтически приемлемые эксипиенты описаны в работах "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), и "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20th edition (2003) and 21st edition (2005), которые включены сюда путем отсылки.

Фармацевтическая композиция может включать композицию для однократного приема, где однократная доза представляет собой дозу, достаточную для оказания терапевтического или подавляющего эффекта, или количество, эффективное для того, чтобы модулировать, нормализовать или интенсифицировать биомаркер энергетического обмена. Однократная доза может быть достаточной в качестве разо-

вой дозы, чтобы оказывать терапевтический или подавляющий эффект, или в качестве количества, эффективного для того, чтобы модулировать, нормализовать или интенсифицировать биомаркер энергетического обмена. Альтернативно, однократная доза может быть дозой, которую периодически вводят во время лечения или подавления нарушения или для того, чтобы модулировать, нормализовать или интенсифицировать биомаркер энергетического обмена.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в этом документе, могут быть в любой форме, подходящей для предназначенного способа введения, включая, например, раствор, суспензию или эмульсию. Для получения растворов, суспензий или эмульсий обычно используют жидкие носители. Жидкие носители, совместимые с применением на практике настоящего изобретения, включают, например, воду, физиологический раствор, фармацевтически приемлемый (приемлемые) органический растворитель (растворители), фармацевтически приемлемые масла или жиры и т.п., а также смеси двух или более носителей. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтически приемлемые дополнительные средства, такие как солюбилизующие вещества, эмульгирующие вещества, питательные вещества, буферы, консерванты, суспендирующие средства, загустители, регуляторы вязкости, стабилизаторы и т.п. Подходящие органические растворители включают, например, одноатомные спирты, такие как этанол, и полиатомные спирты, такие как гликоли. Подходящие масла включают, например, соевое масло, кокосовое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло и т.п. Для парентерального введения носитель также может быть масляным сложным эфиром, таким как этилолеат, изопропилмиристан и т.п. Композиции, раскрытые в этом документе, также могут быть в форме микрочастиц, микрокапсул, липосомальных инкапсулятов и т.п., а также любых их комбинаций.

Можно применять системы замедленного или контролируемого высвобождения, такие как матриксная система с контролируемой диффузией или эродируемая система, которые описаны, например, в работах Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", pp. 155-198 и Ron and Langer, "Erodible Systems", pp. 199-224, in "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. Матрикс может быть, например, биodeградируемым материалом, который может спонтанно разрушаться *in situ* и *in vivo*, например, с помощью гидролиза или энзиматического расщепления, т.е. с помощью протеаз. Система доставки может быть, например, встречающимся в природе или синтетическим полимером или сополимером, например, в форме гидрогеля. Примеры полимеров с расщепляющимися связями включают сложные полиэфиры, сложные полиортоэфир, полиангидриды, полисахариды, сложные поли(фосфоэфиры), полиамиды, полиуретаны, поли(имидокарбонаты) и поли(фосфазены).

Соединения, раскрытые в этом документе, можно вводить энтерально, перорально, парентерально, сублингвально, с помощью ингаляции (например, в виде аэрозолей или распыляемых растворов), ректально или местно в форме дозированных композиций, содержащих общепринятые нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства или при необходимости среды. Например, подходящие способы введения включают пероральное, подкожное, трансдермальное, трансмукозальное, ионофоретическое, внутривенное, внутриартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, интраназальное (например, через слизистую носа), субдуральное, ректальное, желудочно-кишечное введение и т.п. и введение прямо в специфический или пораженный орган или ткань. Для доставки в центральную нервную систему можно применять спинномозговое или эпидуральное введение или введение в мозговые желудочки. Местное введение может также включать использование трансдермального введения, такого как введение с помощью трансдермального пластыря или ионофоретических приспособлений. Термин "парентеральный", используемый в этом документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, надчревные инъекции и методы инфузии. Соединения смешивают с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами и средами, подходящими для желаемого способа введения. Пероральное введение является предпочтительным способом введения, а композиции, подходящие для перорального введения, являются предпочтительными композициями. Соединения, раскрытые в этом документе, можно вводить в твердой форме, в жидкой форме, в аэрозольной форме или в форме таблеток, пилюль, порошкообразных смесей, капсул, гранул, инъекцируемых препаратов, кремов, растворов, суппозитория, клизм, орошений толстой и ободочной кишки, эмульсий, дисперсий, пищевых премиксов и других подходящих форм. Соединения также можно вводить в липосомных композициях. Соединения также можно вводить в виде пролекарственных средств, в которых пролекарственное средство в субъекте, который проходит лечение, подвергается превращению с образованием формы, которая является терапевтически эффективной. Дополнительные способы введения известны в этой области техники.

Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии, могут быть составлены в композиции в соответствии с этим уровнем техники с помощью подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном пригодном для парентерального введения растворителе или растворителе, например, таким раствором, как пропиленгликоль. Среди приемлемых сред и растворителей можно применять воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлористого натрия. Кроме того, в качестве раствора или среды для суспендирования традиционно применяют стерильные нелетучие масла. В этих целях можно использо-

вать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для изготовления инъектируемых средств можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Суппозитории для ректального введения лекарственного средства можно изготовить путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим эксипиентом, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые являются твердыми веществами при комнатной температуре, но становятся жидкими при ректальной температуре и поэтому плавятся в прямой кишке и высвобождают лекарственное средство.

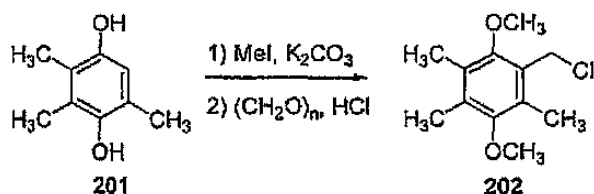
Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие средства, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также включать забуферивающие средства. Таблетки и пилюли можно дополнительно изготавливать в энтеральной оболочке.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно применяемые в этой области техники, такие как вода. Такие композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие и суспендирующие вещества, циклодекстрины и подсластители и средства для отдушки.

Соединения, раскрытые в этом документе, также можно вводить в форме липосом. Как известно в этой области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других жирных веществ. Липосомы образуются из моно- или мультиламеллярных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный, физиологически приемлемый и метаболизирующийся липид, способный образовывать липосомы. Настоящие композиции в форме липосом могут содержать в дополнение к одному или более соединений, раскрытых в этом документе, стабилизаторы, консерванты, эксипиенты и т.п. Предпочтительные липиды - фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины) как натуральные, так и синтетические. Способы получения липосом известны в этой области техники. См., например, работу Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq (1976).

Соединения, раскрытые в этом документе, и любые другие терапевтически активные средства можно вводить в рекомендуемых максимальных клинических дозировках или в более низких дозах. Уровни дозировок активных соединений в композициях, раскрытых в этом документе, могут варьировать таким образом, чтобы получить желаемую терапевтическую реакцию, зависящую от пути введения, тяжести заболевания и реакции пациента. Далее изобретение проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров, которые никаким образом не ограничивают объем изобретения.

Пример 1.

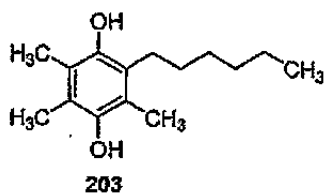


Стадия 1. Двухлитровую 3-N колбу наполняли 2,3,5-триметилбензол-1,4-диолом (201; 50 г, 0,33 моль) и МЕК (750 мл), чтобы получить янтарный раствор. К раствору добавляли карбонат калия (210 г, 1,64 моль). Через 30 мин к коричневой суспензии при комнатной температуре добавляли MeI (81,2 мл, 1,31 моль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали досуха с помощью роторного испарителя для получения белой пасты. Пасту промывали EtOAc (3×300 мл). Экстракты EtOAc объединяли и концентрировали с помощью роторного испарителя. Полученное желто-коричневое масло хроматографировали (80:20/гептаны:EtOAc), чтобы получить 1,4-диметокси-2,3,5-триметилбензол (47,2 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm): 6,55 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

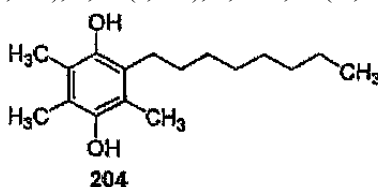
Стадия 2. Колбу наполняли 1,4-диметокси-2,3,5-триметилбензолом (47,2 г, 0,26 моль), ледяной уксусной кислотой (250 мл) и параформальдегидом (39,3 г, 1,31 моль), чтобы получить желтую суспензию. Затем через реакционную смесь медленно пробулькивали безводный газообразный HCl в течение 1,5 ч и получали прозрачный янтарный раствор. Реакционную смесь затем разводили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3×300 мл). Объединенные слои МТВЕ высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя. Очистка неочищенного продукта с помощью хроматографии на силикагеле (95:5/гептаны:EtOAc) привела к получению 1-хлорметил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензола (202; 48,7 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm): 4,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Типовая процедура для сочетания Кочи: 3-N колбу (A) на 100 мл заполняли инертным газом и за-

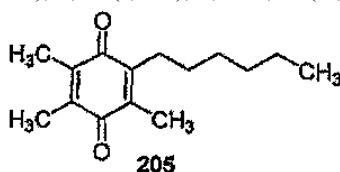
гружали 1-хлорметил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензолом (202; 3 г, 13,1 ммоль) и дегазированным THF (30 мл). Колбу затем охлаждали до 0°C. Другую 3-N колбу (B) на 100 мл заполняли инертным газом и загружали подходящим алкильным реактивом Гриньяра (17,1 ммоль). Колбу B затем охлаждали до 0°C. Третью колбу (C) на 50 мл заполняли инертным газом и загружали хлоридом меди(II) (88 мг, 0,66 ммоль), хлоридом лития (56 мг, 1,32 ммоль) и дегазированным THF (15 мл). Через 5 мин оранжевый раствор цвета ржавчины из колбы C переносили в раствор 1-хлорметил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензола в колбе A. Содержимое колбы A переносили по каплям с помощью шприца в раствор Гриньяра в колбу B более 30 мин (экзотермическая реакция). Реакцию оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Реакцию останавливали с помощью МТВЕ (20 мл) и насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл). После перемешивания в течение 10 мин полученную суспензию фильтровали для удаления димеризованного побочного продукта. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3×20 мл). Объединенные слои МТВЕ концентрировали с помощью роторного испарителя, чтобы получить белый остаток. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (1:1/DCM:гептан), чтобы получить желаемые продукты реакции сочетания (см. 203, 204).



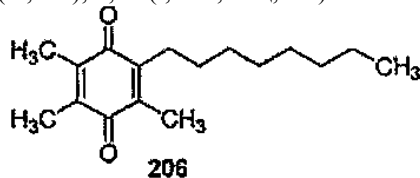
С помощью н-пентильного реактива Гриньяра синтезировали 1-гексил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензол (203) (38%, прозрачное бесцветное масло); ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm): 3,69 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,53-1,28 (m, 8H), 0,90 (t, J=7,1 Гц, 3H).



С помощью н-гептильного реактива Гриньяра синтезировали 1-октил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензол (204) (57%, прозрачное бесцветное масло); ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm): 3,71 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,53-1,31 (m, 12H), 0,92 (t, J=7,1 Гц, 3H).



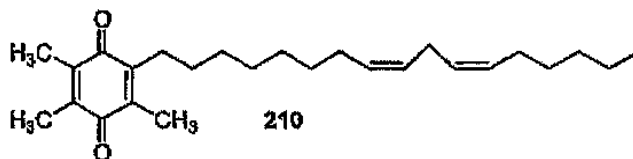
Окисление CAN: колбу загружали 1-гексил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензолом (203; 1,75 г, 7,5 ммоль) и CAN (20 мл), затем охлаждали до 0°C. В колбу добавляли раствор CAN (8,4 г, 15,4 ммоль) в воде (10 мл). Через 1 ч реакция завершалась. Реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (3×20 мл). Объединенные слои МТВЕ высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя, чтобы получить 2-гексил-3,5,6-триметил-[1,4]бензохинон (205) в виде желто-оранжевого масла, которое при стоянии затвердевает (1,64 г, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm) 2,49-2,46 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,44-1,22 (m, 8H), 0,90 (t, J=7,1 Гц, 3H).



Колбу загружали 1-октил-2,5-диметокси-3,4,6-триметилбензолом (204; 1,75 г, 7,5 ммоль) и CAN (20 мл), затем охлаждали до 0°C. В колбу добавляли раствор CAN (8,4 г, 15,4 ммоль) в воде (10 мл). Через 1 ч реакция завершалась. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и желтый осадок фильтровали и промывали водой (20 мл). Мелкие желтые игольчатые кристаллы высушивали при сильно пониженном давлении, чтобы получить чистый 2-октил-3,5,6-триметил[1,4]бензохинон (206; 1,69 г, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃; ppm): 2,49-2,45 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,45-1,19 (m, 12H), 0,89 (t, J=6,2 Гц, 3H).

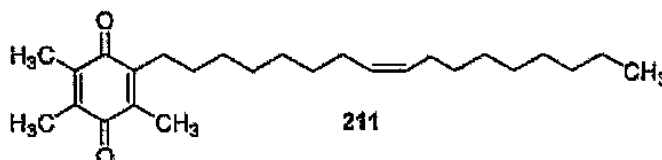
Пример 2. Присоединение, сопряженное с декарбоксилированием.

Пример 2А.



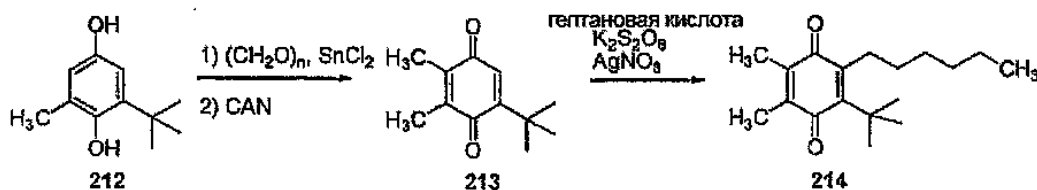
В круглодонную колбу объемом на 250 мл добавляли 2,3,5-триметил[1,4]бензохинон (1,50 г, 9,98 ммоль), линоленовую кислоту (2,94 г, 10,4 ммоль) и нитрат серебра (1,83 г, 10,8 ммоль) в смесь воды и ацетонитрила 1:1 (100 мл). Раствор нагревали до 70°C в токе аргона и к гомогенному раствору с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли водный раствор $K_2S_2O_8$ (2,55 г, 11,5 ммоль в 50 мл воды) в течение более 2,5 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться еще в течение 30 мин при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли МТВЕ (200 мл) и воду (100 мл). Отделяли органический слой и промывали насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл), затем соевым раствором (2×200 мл). Раствор МТВЕ высушивали над сульфатом натрия, затем концентрировали до получения желтого масла. Неочищенный продукт, который по данным TLC содержал остатки исходного непрореагировавшего хинона, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г, 0-30% EtOAc:гептан), чтобы получить чистый 2-гептадека-8,11-диенил-3,5,6-триметил[1,4]бензохинон (210; 0,474 г, 12,3%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц; d_6 -DMSO; ppm): 5,36-5,26 (m, 4H), 2,73 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,34-1,22 (m, 16H), 0,84 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 2В.



В круглодонную колбу объемом на 250 мл добавляли 2,3,5-триметил[1,4]бензохинон (0,51 г, 3,4 ммоль), олеиновую кислоту (1,0 г, 3,5 ммоль) и нитрат серебра (0,62 г, 3,6 ммоль) в смеси воды и ацетонитрила 1:1 (100 мл). Раствор нагревали до 70°C в токе аргона и к гомогенному раствору с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли водный раствор $K_2S_2O_8$ (0,86 г, 3,9 ммоль в 50 мл воды) в течение более 2,5 ч. После добавления реакцию смесь перемешивали еще в течение 30 мин при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли МТВЕ (200 мл) и воду (100 мл). Отделяли органический слой, промывали водой (2×100 мл), затем соевым раствором (2×100 мл). Раствор высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до получения желтого масла. Неочищенный продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г, 0-30% EtOAc:гептан), чтобы получить чистый 2-гептадека-8-енил-3,5,6-триметил[1,4]бензохинон (211; 25,2 мг, 2%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц; d_6 -DMSO; ppm): 5,32-5,30 (m 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,93 (s, 6H), 1,40-1,22 (m, 22H), 0,84 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 2С.



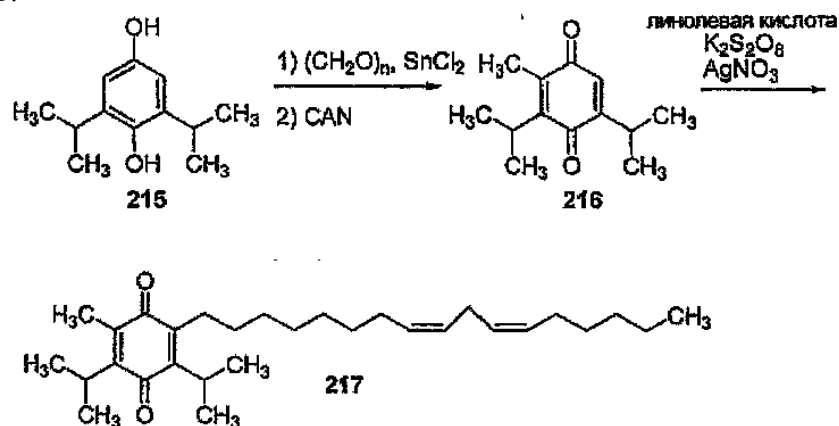
Стадия 1. В круглодонную колбу объемом на 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 2-трет-бутил-6-метилбензол-1,4-диол (212; 18 г, 100 ммоль), параформальдегид (3,0 г, 100 ммоль), $SnCl_2$ (47,4 г, 250 ммоль), DME (200 мл) и концентрированную HCl (50 мл, 35%). Колбу снабжали обратным холодильником и реакцию смесь нагревали до 75°C. Через 24 ч смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли МТВЕ (300 мл). Отделяли органическую фракцию и промывали водой (3×500 мл), а затем соевым раствором (2×200 мл). Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до образования красно-коричневой пены. Полученный неочищенный 5-трет-бутил-2,3-диметилбензол-1,4-диол прямо использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом на 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли неочищенный 5-трет-бутил-2,3-диметилбензол-1,4-диол в виде раствора в MeCN (200 мл). К перемешиваемому раствору при комнатной температуре одной порцией добавляли CAN (114 г, 220 ммоль) в виде раствора в воде (200 мл). Бифазную реакцию смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего по данным TLC дальнейшей реакции не происходило (20% EtOAc:гептан). Реакционную смесь выливали в МТВЕ (500 мл). Отделяли органический слой, затем промывали водой до тех пор, пока водная фаза не становилась бесцветной (3×200 мл). Раствор затем промывали соевым раствором (2×200 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до получе-

ния красного масла. Часть неочищенного продукта затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г, 0-20% EtOAc:гептан), чтобы получить 5-трет-бутил-2,3-диметил[1,4]бензохинон (213) в виде легкоиспаряемого желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц; C_6D_6 ; ppm): 6,42 (s, 1H), 1,66 (q, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,61 (q, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,12 (s, 9H).

Стадия 3. В круглодонную колбу объемом на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 5-трет-бутил-2,3-диметил[1,4]бензохинон (213; 0,68 г, 3,5 ммоль), гептановую кислоту (0,49 г, 3,7 ммоль), AgNO_3 (0,64 г, 3,8 ммоль), ацетонитрил (50 мл) и воду (50 мл). Полностью гомогенный раствор нагревали до 70°C в токе аргона, в то же время с помощью шприцевого насоса по каплям добавляли водный раствор $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0,91 г, 4,1 ммоль в 30 мл воды) в течение более 2,5 ч. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение еще 30 мин при 70°C , затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли гептан (100 мл) и воду (100 мл). Отделяли органический слой и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1×50 мл), а затем соевым раствором (2×100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до получения желтого масла. Неочищенный продукт затем очищали с помощью препаративной TLC (силикагель: $200 \times 200 \times 2$ мм; 100% гептан, нагрузка; 5% EtOAc:гептан, элюция). Наиболее быстро движущиеся полосы после визуализации с помощью УФ вырезали, экстрагировали из силикагеля простым метил-трет-бутиловым эфиром и экстракт концентрировали до получения желтого масла. Остаток затем очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель: 40 г; 0-20% 100% гептан, нагрузка; 0-20% EtOAc/гептан, градиентная элюция], чтобы получить чистый 2-трет-бутил-3-гексил-5,6-диметил[1,4]бензохинон (214; 83 мг, 8,4%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц; C_6D_6 ; ppm): 2,71-2,67 (m, 2H), 1,67-1,66 (m, 6H), 1,51-1,24 (m, 8H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 2D.



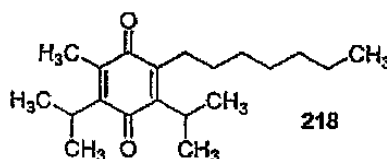
Стадия 1. В круглодонную колбу объемом на 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 2,6-диизопропилбензол-1,4-диол (215; 5,0 г, 26 ммоль), параформальдегид (0,78 г, 26 ммоль), SnCl_2 (18,9 г, 100 ммоль), простой диизопропиловый эфир (200 мл) и концентрированную HCl (60 мл, 35%). Колбу снабжали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали до 66°C . Через 24 ч смесь охлаждали до комнатной температуры (реакция сохраняла бифазное течение). К смеси добавляли МТВЕ (200 мл). Отделяли органическую фракцию и промывали раствором HCl (1×200 мл, 1N), водой (3×100 мл) и соевым раствором (2×100 мл). Органическую фракцию высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до образования желтого масла. Полученный неочищенный 2,6-диизопропил-3-диметилбензол-1,4-диол прямо использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом на 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли неочищенный 2,6-диизопропил-3-диметилбензол-1,4-диол в виде раствора в MeCN (100 мл). К перемешиваемому раствору при комнатной температуре одной порцией добавляли CAN (28,5 г, 55,0 ммоль) в виде раствора в воде (100 мл). Бифазную реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего по данным TCL дальнейшей реакции не происходило (20% EtOAc:гептан). Реакционную смесь выливали в МТВЕ (200 мл). Отделяли органический слой, затем промывали водой (2×100 мл). Раствор затем промывали соевым раствором (2×100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до получения красно-желтого масла. Неочищенный продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc:гептан), чтобы получить 3,5-диизопропил-2-метил[1,4]бензохинон (216) в виде легкоиспаряемого желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц; C_6D_6 ; ppm): 6,30 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,80 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,16 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 0,81 (dd, $J_1=1,4$ Гц, $J_2=6,4$ Гц, 6H).

Стадия 3. В круглодонную колбу объемом на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 3,5-диизопропил-2-метил[1,4]бензохинон (216; 1,03 г, 5,00 ммоль), линолевую кислоту (1,63 мл, 1,47 г, 5,24 ммоль), нитрат серебра(I) (917 мг, 5,40 ммоль), ацетонитрил (35 мл) и воду (25 мл). Раствор нагревали до 75°C в колбе, закрытой резиновым шаром, в окружающей атмосфере, в этих условиях раствор был гомогенным. С помощью шприцевого насоса по каплям добавляли персульфат калия (1,28 г, 5,75 ммоль) в воде (30 мл) в течение более 4 ч. После полного внесения реагентов реакционную смесь нагревали еще

в течение 2 ч и затем объем реакционной смеси уменьшали примерно наполовину при пониженном давлении на роторном испарителе. К концентрату добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали до получения желтого масла. Часть неочищенного продукта затем очищали с помощью препаративной TLC (силикагель: 200×200×2 мм; 100% гептан, нагрузка; 5% МТВЕ:гептан, элюция). Наиболее быстро движущиеся полосы после визуализации с помощью УФ, вырезали, экстрагировали из силикагеля МТВЕ, и экстракт концентрировали до получения желтого масла (280 мг). Остаток затем очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель: 40 г; 0-20% 100% гептан, нагрузка; 0-20% EtOAc/гептан, градиентная элюция], чтобы получить 2-гептадека-8,11-диенил-3,5-диизопропил-6-метил[1,4]бензохинон (217; 65,6 мг, выход по массе 2,9%) в виде желтого масла, которое было чистым по данным обратно-фазовой HPLC. ¹H ЯМР (400 МГц; d₆-DMSO; ppm): 5,40 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,73 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,29-1,20 (m, 16H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,19 (d, J=7,2 Гц, 6H), 0,84 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 2Е.



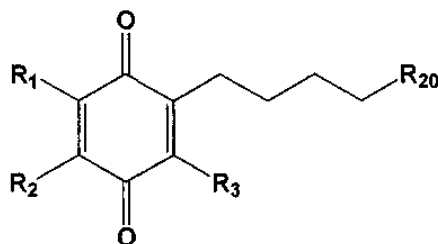
В круглодонную колбу объемом на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 3,5-диизопропил-2-метил[1,4]бензохинон (216; см. пример 2D; 1,03 г, 5,00 ммоль), октановую кислоту (832 мкл, 757 мг, 5,24 ммоль), нитрат серебра(I) (917 мг, 5,40 ммоль), ацетонитрил (35 мл) и воду (25 мл). Раствор нагревали до 75°C в колбе, закрытой резиновым шаром, в окружающей атмосфере, в этих условиях раствор был гомогенным. С помощью шприцевого насоса по каплям добавляли персульфат калия (1,28 г, 5,75 ммоль) в воде (30 мл) в течение более 4 ч. После полного внесения реагентов реакционную смесь нагревали еще в течение 2 ч и затем объем реакционной смеси уменьшали примерно наполовину при пониженном давлении на роторном испарителе. К концентрату добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали до получения желтого масла (1,2 г). Приблизительно 75% остатка очищали порциями по 150-200 мг с помощью препаративной TLC (силикагель: 200×200×2 мм; 100% гептан, нагрузка; 5% этилацетат/гептан, элюция). Наиболее быстро движущиеся полосы после визуализации с помощью УФ объединяли, экстрагировали из силикагеля МТВЕ и экстракт концентрировали до получения желтого масла (~300 мг). Остаток затем очищали с помощью флэш-хроматографии [силикагель: 120 г; 100% гептан, нагрузка; 3-6% этилацетат/гептан, градиентная элюция], чтобы получить 2-гептил-3,5-диизопропил-6-метил[1,4]бензохинон (218) в виде ярко-желтого масла (288 мг, выход по массе 21%). ¹H ЯМР (400 МГц; C₆D₆; ppm): 2,93-2,80 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,43-1,18 (m, 10H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Все публикации, патенты, патентные заявки и опубликованные патенты, процитированные в описании этого документа, включены сюда путем отсылки во всей своей полноте.

Несмотря на то, что указанное изобретение для большего понимания было детально описано с помощью иллюстрации и примеров, для специалистов в этой области техники должно быть понятно, что можно использовать определенные минорные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не ограничивают объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения митохондриальной болезни, включающий введение субъекту одного или более соединений, имеющего формулу



где R₁ и R₂ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -CN, -F, -Cl, -Br и -I;

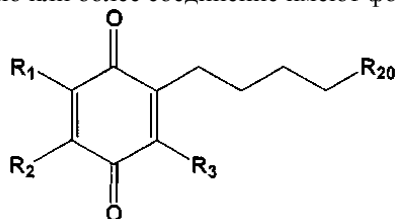
R₃ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-галогеналкила, -CN, -F, -Cl и -I;

R₂₀ независимо выбирают из группы, состоящей из -C₁-C₂₀-алкила, -C₂-C₂₀-алкенила, -C₂-C₂₀-

алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов.

2. Способ по п.1, в котором одно или более соединения имеют формулу



где R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их стереоизомеров и смесей стереоизомеров.

3. Способ по п.1 или 2 при условии, что R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом.

4. Способ по любому из пп.1-3, где

R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_1 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_2 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_3 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь.

5. Способ по любому из пп.1-4, где по меньшей мере одна из групп R_1 , R_2 и R_3 не является метилом.

6. Способ по любому из пп.1-4, где любая одна из групп R_1 , R_2 и R_3 является метилом.

7. Способ по любому из пп.1-4, где любые две из групп R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

8. Способ по любому из пп.1-4, где все группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

9. Способ по любому из пп.1-8, где группа R_{20} представляет собой линейный $-C_1-C_{20}$ -алкил.

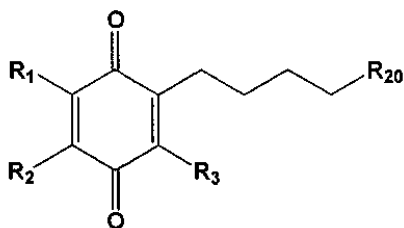
10. Способ по п.1 или 2, где группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом и R_{20} представляет собой $-CH_2CH_3$.

11. Способ по любому из пп.1, 2, где группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом и R_{20} представляет собой $-(CH_2)_3CH_3$.

12. Способ по любому из пп.1-11, где митохондриальную болезнь выбирают из группы, состоящей из наследственных митохондриальных болезней; миоклонической эпилепсии с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактацидоза, инсульта (MELAS); наследственной нейропатии зрительного нерва Лебера (LHON); болезни Лея; синдрома Кернса-Сейра (KSS); атаксии Фридриха (FA); миопатий; кардиомиопатии; энцефаломиопатии; почечно-канальцевого ацидоза; нейродегенеративных заболеваний; болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; амиотрофического латерального склероза (ALS); заболеваний моторных нейронов; неврологических заболеваний; эпилепсии; генетических заболеваний; болезни Хантингтона; аффективного расстройства; шизофрении; биполярного расстройства; заболеваний, ассоциированных с возрастом; макулярной дегенерации; диабета и рака.

13. Способ по любому из пп.1-11, где митохондриальную болезнь выбирают из группы, состоящей из наследственных митохондриальных болезней; миоклонической эпилепсии с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF); митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактацидоза, инсульта (MELAS); наследственной нейропатии зрительного нерва Лебера (LHON); болезни Лея; синдрома Кернса-Сейра (KSS) и атаксии Фридриха (FA).

14. Способ модулирования уровня коэнзима Q10, включающий введение субъекту одного или более соединений, имеющего формулу



где R_1 и R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь,

и всех их солей, стереоизомеров, смесей стереоизомеров, сольватов и гидратов.

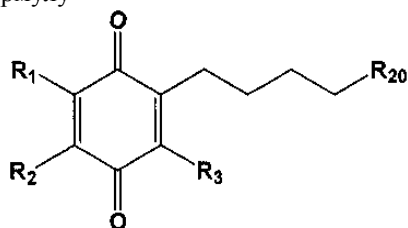
15. Способ по п.14, в котором уровень коэнзима Q10 нормализуют.

16. Способ по п.14, в котором уровень коэнзима Q10 увеличивают.

17. Способ по любому из пп.1-14, где уровень коэнзима Q10 выбирают из группы, состоящей из уровня восстановленного коэнзима Q (CoQ^{red}); уровня окисленного коэнзима Q (CoQ^{ox}); уровня общего коэнзима Q (CoQ^{tot}).

18. Способ по любому из пп.1-17, где субъекта выбирают из группы, состоящей из субъекта, страдающего митохондриальной болезнью; субъекта, подвергающегося физической нагрузке, требующей усилий, или продолжительной физической нагрузке; субъекта с хроническими проблемами энергетического обмена; субъекта с хроническими дыхательными проблемами; беременной женщины; беременной женщины в родах; новорожденного; недоношенного новорожденного; субъекта, подвергнутого воздействию экстремальных условий окружающей среды; субъекта, подвергнутого воздействию условий жаркого климата; субъекта, подвергнутого воздействию условий холодного климата; субъекта, подвергнутого воздействию окружающей среды с более низким по сравнению со средним уровнем содержанием кислорода; субъекта, подвергнутого воздействию окружающей среды с более высоким по сравнению со средним уровнем содержанием двуокиси углерода; субъекта, подвергнутого воздействию более высоких по сравнению со средним уровнем загрязнений воздуха в окружающей среде; субъекта с заболеванием легких; субъекта с более низким по сравнению со средним уровнем объемом легких; пациента, больного туберкулезом; пациента с раком легких; пациента с эмфиземой; пациента с кистозным фиброзом; субъекта, выздоравливающего после операции; субъекта, выздоравливающего после болезни; субъекта, подвергающегося острой травме; субъекта, находящегося в шоке; субъекта, которому необходимо срочное введение кислорода; субъекта, которому необходимо постоянное введение кислорода; субъекта пожилого возраста; субъекта пожилого возраста, испытывающего пониженную физическую активность; и субъекта, страдающего хронической усталостью.

19. Соединение, имеющее формулу



где R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$ и $-Br$;

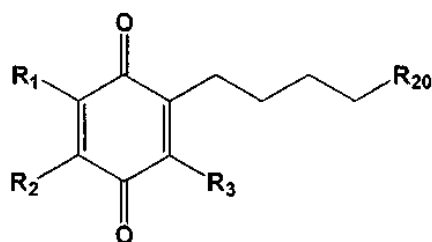
R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь; при условии, что R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом, когда R_1 , R_2 и R_3 все являются метилом, и

все его соли, стереоизомеры, смеси стереоизомеров, сольваты и гидраты.

20. Соединение по п.19, имеющее формулу



где R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$ и $-Br$;

R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_4$ -алкила, $-C_1-C_4$ -галогеналкила, $-CN$, $-F$, $-Cl$ и $-I$;

R_{20} независимо выбирают из группы, состоящей из $-C_1-C_{20}$ -алкила, $-C_2-C_{20}$ -алкенила, $-C_2-C_{20}$ -алкинила, и группы, содержащей до 20 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь; при условии, что R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом, когда R_1 , R_2 и R_3 все являются метилом, и все его стереоизомеры или смеси стереоизомеров.

21. Соединение по любому из пп.19, 20, где R_{20} не может быть C_6 -н-алкилом, C_7 -н-алкилом или C_{11} -н-алкилом при любом выборе групп R_1 , R_2 и R_3 .

22. Соединение по любому из пп.19-21, где

R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_1 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_2 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента;

R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, циклобутила, циклопропилметила и метилциклопропана, где точка присоединения R_3 к остатку молекулы может находиться в любом положении алкильного фрагмента.

23. Соединение по любому из пп.19-22, где по меньшей мере одна из групп R_1 , R_2 и R_3 не является метилом.

24. Соединение по любому из пп.19-22, где группы R_1 , R_2 и R_3 независимо выбирают из C_2-C_4 -алкила.

25. Соединение по любому из пп.19-22, где только одна группа из R_1 , R_2 и R_3 является метилом.

26. Соединение по любому из пп.19-22, где только две группы из R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

27. Соединение по любому из пп.19, 20, где все группы R_1 , R_2 и R_3 являются метилом.

28. Соединение по любому из пп.19-27, где R_{20} представляет собой линейный $-C_1-C_{20}$ -алкил.

29. Соединение по любому из пп.19, 20, где R_1 , R_2 и R_3 являются метилом и R_{20} представляет собой линейный $-(CH_2)_3-CH_3$.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.19-29 и фармацевтически приемлемый носитель.

