



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 215/18 (2006.01)

C07C 215/28 (2006.01)

C07C 217/30 (2006.01)

C07C 217/32 (2006.01)

C07C 217/34 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 217/04 (2006.01)

C07D 311/88 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 215/18 (2021.02); C07C 215/28 (2021.02); C07C 217/30 (2021.02); C07C 217/32 (2021.02); C07C 217/34 (2021.02); C07D 205/04 (2021.02); C07D 217/04 (2021.02); C07D 311/88 (2021.02); A61K 31/133 (2021.02); A61K 31/135 (2021.02); A61P 3/00 (2021.02); A61P 29/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2019113149, 04.10.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.10.2017

Дата регистрации:
08.02.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.10.2016 US 62/404,592

(43) Дата публикации заявки: 06.11.2020 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 08.02.2022 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.05.2019

(86) Заявка РСТ:
US 2017/055109 (04.10.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/067685 (12.04.2018)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ, Бэйбэй (US),
МАЛЛАМПАЛЛИ, Рама, К. (US),
ЛЮ, Юань (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЮНИВЕРСИТИ ОФ ПИТТСБУРГ - ОФ
ДЗЕ КОММОНВЕЛТ СИСТЕМ ОФ
ХАЙЕР ЭДЬЮКЕЙШН (US),
ДЗЕ ЮНАЙТЕД СТЭЙТС ЭЗ
РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ ДИПАРТМЕНТ
ОФ ВЕТЕРАНС АФЭРС (US)

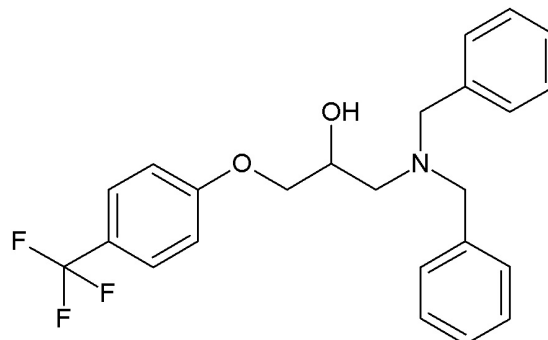
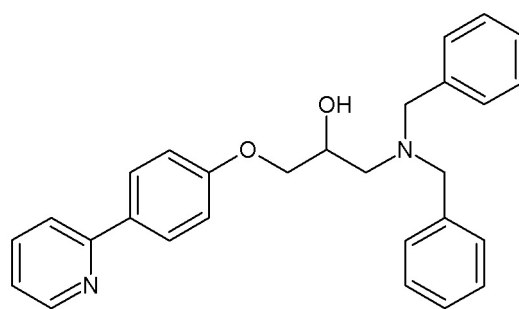
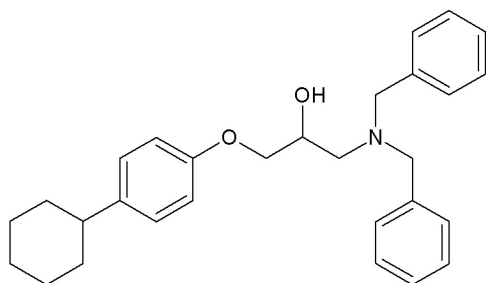
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 5541204 A, 30.07.1996. US 4110472
A, 29.08.1978. WO 2007/118041 A1, 18.10.2007.
WO 2008/015558 A2, 07.02.2008. WO 2002/006210
A1, 24.01.2002. R. ZINDELL et al., Morpholine
containing CB2 selective agonists, BIOORGANIC
& MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2009,
V.19, N.6, p.1604-1609, doi: 10.1016/
J.BMCL.2009.02.033. WO 2008/142454 A1,
27.11.2008. (см. прод.)

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АКТИВАТОРЫ АМФК

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из указанных ниже соединений, или их фармацевтически приемлемым солям, которые предотвращают убиквитинилирование и последующее разрушение АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). Изобретение относится также к способу лечения заболевания или состояния, выбранного из

сепсиса, пневмонии, ожирения и диабета, способу увеличения количества фосфорилированной АМФК в клетке и способу нарушения взаимодействия между белком Fbxo48 и фосфорилированной АМФК в клетке с использованием указанных соединений. 5 н. и 2 з.п. ф-лы, 1 табл., 25 пр., 32 ил.



(56) (продолжение):

T.Q.TANAKA et al., Potent Plasmodium falciparum gametocytocidal activity of lead anti-malaria chemotype, diaminonaphthoquinones, identified in an anti-malaria compound screen, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, 2015, V.59, N.3, pp.1389-1397, doi: 10.1128/AAC.01930-13. WO 2002/006248 A2, 24.01.2002. Y.M.BEASLEY et. al., Analgesics. Part I. Some aryloxypropanolamines, *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY*, 1958, V.10, N.1, pp.47-59, doi:10.1111/j.2042-7158.1958.tb10272.x. K.REDDY et al., Lewis Acid Mediated Nucleophilic Ring-Opening of 1-Benzhydryl Azetidine-3-ol with Aryl Alcohols: A Formal Synthesis of Carvedilol, *ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY*, 2012, V.24, N.8, p.3468-3472. I.CEPANEC et al., Calcium trifluoromethanesulfonate-catalysed aminolysis of epoxides, *TETRAHEDRON*, 2003, V.59, pp.2435-2439, doi: 10.1016/S0040-4020(03)00292-8. S.A.GAREA et al., Synthesis and characterization of new nanocomposites based on epoxy resins and organophilic clays, *POLYMER INTERNATIONAL*, 2007, V.56, N.9, pp.1106-1114, doi:10.1002/pi.2242. T.IMMEDIATA and A.R.DAY, β -Naphthyl derivatives of ethanolamine and N-substituted ethanolamines, *THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, 1940, V.5, N.5, pp.512-527, doi:10.1021/jo01211a005. RU 2416409 C2, 20.04.2011.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 215/18 (2006.01)*C07C 215/28* (2006.01)*C07C 217/30* (2006.01)*C07C 217/32* (2006.01)*C07C 217/34* (2006.01)*C07D 205/04* (2006.01)*C07D 217/04* (2006.01)*C07D 311/88* (2006.01)*A61K 31/133* (2006.01)*A61K 31/135* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 215/18 (2021.02); *C07C 215/28* (2021.02); *C07C 217/30* (2021.02); *C07C 217/32* (2021.02); *C07C 217/34* (2021.02); *C07D 205/04* (2021.02); *C07D 217/04* (2021.02); *C07D 311/88* (2021.02); *A61K 31/133* (2021.02); *A61K 31/135* (2021.02); *A61P 3/00* (2021.02); *A61P 29/00* (2021.02)

(21)(22) Application: **2019113149, 04.10.2017**(24) Effective date for property rights:
04.10.2017Registration date:
08.02.2022

Priority:

(30) Convention priority:
05.10.2016 US 62/404,592(43) Application published: **06.11.2020 Bull. № 31**(45) Date of publication: **08.02.2022 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **06.05.2019**(86) PCT application:
US 2017/055109 (04.10.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/067685 (12.04.2018)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**CHEN, Beibei (US),
MALLAMPALLI, Rama, K. (US),
LIU, Yuan (US)**

(73) Proprietor(s):

**UNIVERSITY OF PITTSBURGH OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (US),
THE UNITED STATES GOVERNMENT AS
REPRESENTED BY THE DEPARTMENT
OF VETERANS AFFAIRS (US)**

(54) AMPK LOW-MOLECULAR ACTIVATORS

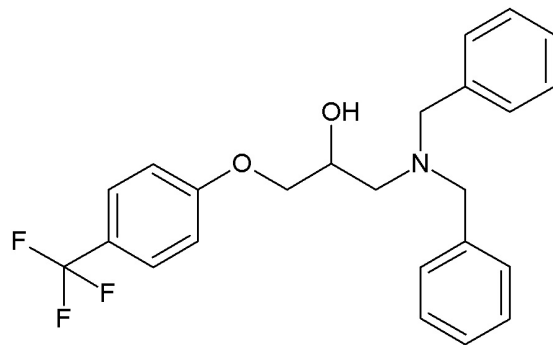
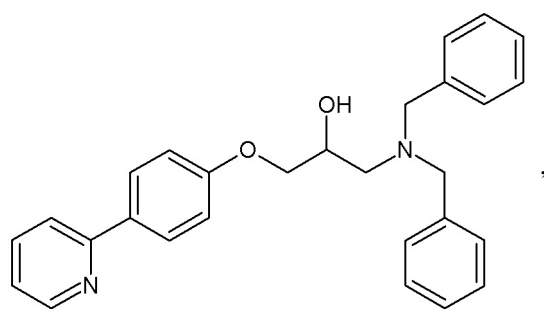
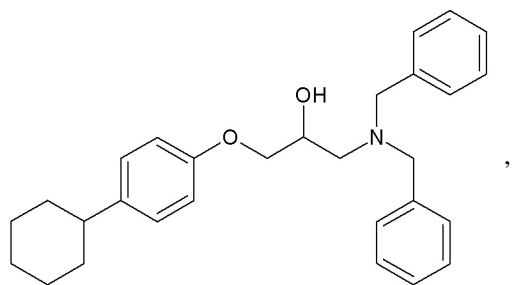
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to compounds selected from a group consisting of compounds listed below or their pharmaceutically acceptable salts that prevent ubiquitinylation and subsequent destruction of AMP-activated protein kinase (hereinafter – AMPK). The invention also relates to a method for the treatment of a disease or condition selected from sepsis, pneumonia, obesity and diabetes, a method for

increasing the amount of phosphorylated AMPK in a cell, and a method for the violation of interaction between Fbxo48 protein and phosphorylated AMPK in a cell using the specified compounds.

EFFECT: obtaining compounds for the treatment of diseases.



7 cl, 1 tbl, 25 ex, 32 dwg

RU 2766146 C2

RU 2766146 C2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США No. 62/404592, поданной 5 октября 2016, которая включена с помощью ссылки во всей своей полноте.

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЛИЦЕНЗИОННЫЕ ПРАВА

[0002] Настоящее изобретение выполнено при государственной поддержке грантами №HL096376; HL097376; HL098174; HL081784; HL114453; HL116472; и HL132862, выданными НИЗ. Государство имеет определенные права на настоящее изобретение.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящий объект, в общем, относится к соединениям, которые предотвращают убиквитинилирование и последующее разрушение АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК, также известная как 5'АМФ-активируемая протеинкиназа или 5' аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, представляет собой фермент, который участвует в гомеостазе клеточной энергии. АМФК функционирует как датчик метаболического топлива и основной регулятор обмена веществ, который активируется в ответ на стресс-фактор окружающей среды, восстанавливая энергетический баланс клетки. При метаболическом стрессе АМФК подавляет анаболические и стимулирует катаболические процессы, восстанавливая энергетический гомеостаз. В сердце АМФК координирует активацию путей метаболизма глюкозы и жирных кислот, обеспечивая повышенное продуцирование митохондриальной АТФ, когда это необходимо, таком как при сердечной ишемии/реперфузии и гипертрофии, вызывая повышение активности АМФК, которое можно рассматривать и как защитное и как плохо адаптированное.

[0004] АМФК существует в виде облигатного гетеродимера, состоящего из трех субъединиц: каталитической киназной субъединицы и двух ассоциированных регуляторных субъединиц и субъединицы, которые вместе образуют функциональный фермент. Он экспрессируется в ряде тканей, включая печень, мозг и скелетные мышцы. Winder W.W., Hardie D.G., *Am. J. Physiol.*, 277(1 Pt 1): E1-10 (1999).

[0005] АМФК действует как метаболический контроллер, регулирующий несколько внутриклеточных систем, включая поглощение клетками глюкозы, β -окисление жирных кислот и биогенез транспортера глюкозы 4 (GLUT4) и митохондрий. Thomson et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 292(1): E196-202 (2007); Ojuka EO, *Proc. Nutr. Soc.*, 63(2): 275-8 (2004); Durante et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283(1): E178-86 (2002); Bergeron et al., *Am. J. Physiol.*, 276(5 Pt 1): E938-44 (1999); Winder W.W., *J. Appl. Physiol.*, 91(3): 1017-28 (2001). Недавняя статья на мышах при Университете Джонса Хопкинса показала, что когда активация АМФК мозга ингибируется фармакологически, мыши едят меньше и теряют вес. Когда активность АМФК фармакологически повышается, мыши едят больше и набирают вес. Gabriele et al., *J. Neurochem.*, 109 Suppl 1: 17-23 (2009).

Исследование на животных, впадающих в зимнюю спячку, также показало, что активация АМФК вызывает пробуждение от спячки и стимулирует потребление пищи. Florant, et al., *JEB*, 213: 2031-2037 (2010). Исследование в Великобритании показало, что стимулирующий аппетит гормон, грелин, также влияет на уровень АМФК. Wang et al., *FEBS letters*, 584:1503-8 (2010). Антидиабетическое средство, метформин (глюкофаг), действует стимулированием АМФК (Zhou et al., *J. Clin. Invest.*, 108 (8): 1167-74 (2001); Musi et al., *Diabetes*, 51(7):2074-81 (2002)), приводя к сниженной продукции глюкозы в печени и сниженной резистентности к инсулину в мышцах (метформин обычно вызывает потерю веса и пониженный аппетит, а не повышение веса и повышенный аппетит, что является противоположным тому, что можно ожидать, принимая во внимание результаты исследований на мышах в Университете Джонса Хопкинса). Недавнее

исследование предполагает сверхпродукцию АМФК в генезисе болезни Альцгеймера. Polleux, F., «Scripps Research Institute scientists help unravel central mystery of Alzheimer's disease» (Press Release dated 10-Apr-2013, from www.eurekalert.org (EurekaAlert!)). Это вызвало теоретическую озабоченность по поводу безопасности метформина.

[0006] АМФК представляет собой основной регулятор метаболического гомеостаза за счет определения энергетического состояния клетки. Когда уровень внутриклеточного АТФ снижается при энергетическом стрессе, АМФК первоначально активируется за счет связывания АМФ или АДФ и фосфорилирования остатка треонина (Thr-172) в активационной петле его киназного домена. Недавно сообщалось, что

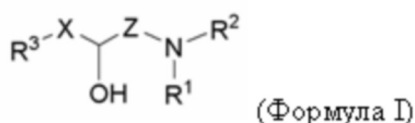
убиквитинирование АМФК α блокирует АМФК α фосфорилирование LKB1. Деубиквитиназа USP10 специфически устраняет убиквитинирование по АМФК α , способствуя фосфорилированию АМФК LKB1. При энергетическом стрессе, USP10 активность, в свою очередь, повышается за счет опосредованного АМФК фосфорилирования Ser76 USP10. Таким образом, USP10 и АМФК образуют ключевую цепь упреждения, обеспечивающую амплификацию активации АМФК в ответ на колебание клеточного энергетического состояния. Нарушение данной цепи упреждения приводит к нарушенной активации АМФК и многим метаболическим дефектам. Deng et al., *Mol. Cell*, 67:614-624 (2016).

[0007] О разрушении АМФК специфической для рака убиквитинлигазой сообщается в литературе. Раковые клетки могут иногда подавлять ограничивающий рост АМФК путь мутацией находящейся ранее в цепи регулирующей киназы. Механизм подавления АМФК посредством ее убиквитинирования и разрушения специфической для рака MAGE-A3/6-TRIM28 убиквитинлигазой описан в Pineda et al., *Cell*, 160(4):715-728 (2015). Pineda et al. сообщают, что MAGE-A3/6 является необходимой для жизнеспособности раковых клеток и достаточной для активации онкогенных свойств у нераковых клеток. Скрининг мишеней MAGE-A3/6-TRIM28 показал, что она убиквитинирует и разрушает АМФК α 1.

[0008] Существует необходимость в данной области техники в соединениях, которые препятствуют убиквитинированию и последующему разрушению АМФК. Объект настоящего изобретения удовлетворяет данную необходимость.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I:



в которой:

X представляет собой C₀₋₃ алкил, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)-C(NH₂)-(CH₂)_a-;

Z представляет собой C₁₋₂ алкил, -(CH₂)-NH-(CH₂)-, -(CH₂)-O-(CH₂) - или -(CH₂)_a-C(NH₂)-(CH₂)-;

a равен 0 или 1;

по меньшей мере, один из R¹ и R² представляет собой -(CHR^A)_b-Y, где каждый R^A независимо представляет собой H, или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3;

оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и с равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или

R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную группу, где каждую алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную группу необязательно замещают одной или более

$B-A$, в которой:

A представляет собой $C=O$, SO , SO_2 или $-(C(R^B)_2)_d$, где каждый R^B независимо выбран из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

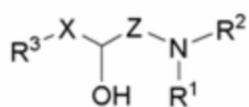
его стереоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли или эфиру. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой алкильную группу, необязательно

замещенную одной или более $B-A$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой карбоциклильную группу, необязательно замещенную одной или

более $B-A$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одной или более $B-A$. В некоторых вариантах

осуществления, R^3 представляет собой гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более $B-A$.

[0010] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям формулы II:



(Формула II)

в которой:

X представляет собой C_{0-3} алкил, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)-C(NH_2)-(CH_2)_a-$;

Z представляет собой C_{1-2} алкил, $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$, $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ или $-(CH_2)-C(NH_2)-(CH_2)-$;

а равен 0 или 1;

по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CHR^A)_b-Y$, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3;

оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более

$B-A$, в которой:

A представляет собой C=O, SO, SO₂, или $-(C(R^B)_2)_d-$, где каждый R^B независимо выбран из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

[0011] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^3 представляет собой незамещенный фенил, незамещенный нафтил или фенил, замещенный

одной или более $B-A$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или

формулы II, R^3 представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одной

$B-A$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^3

представляет собой фенил, замещенный одной $B-A$. В некоторых вариантах

осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой $-(C(R^B)_2)_d-$. В некоторых

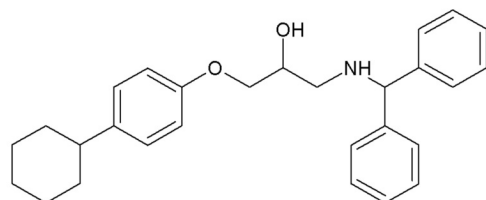
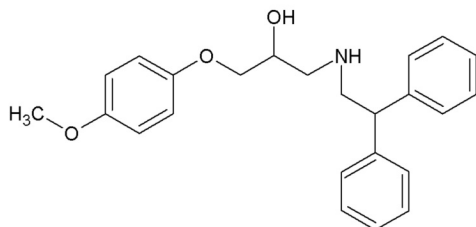
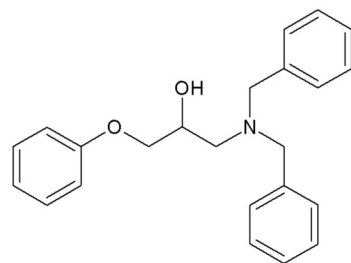
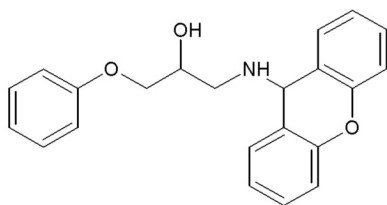
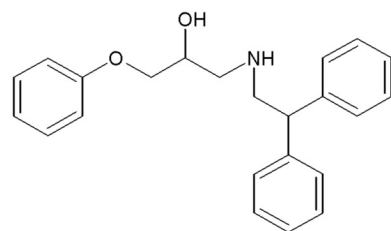
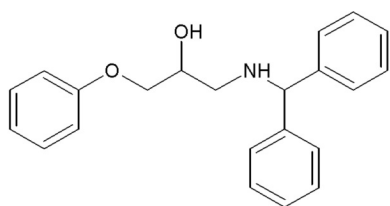
вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^B представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d равен 0. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d представляет собой целое 1-3. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой C=O. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой SO или SO₂. В

некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, B выбран из группы, состоящей из C₂₋₆ алкила, галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного

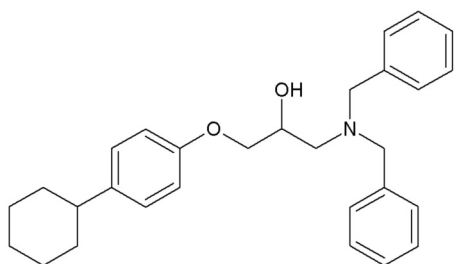
арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, В выбран из группы, состоящей из C₂₋₆ алкила, галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного C₃₋₈ карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, В выбран из группы, состоящей из галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного фенила, C₃₋₈ карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, замещенный или незамещенный шестичленный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный пиридин. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R³ представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой C₀₋₃ алкил, -NH-CH₂- или -O-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой C₀₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой C₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой C₂ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой CH₂CH₂. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой -NH-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Х представляет собой -O-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой C₁₋₂ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой C₁ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой CH₂. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R¹ и R² представляет собой -(CHR^A)_b-Y, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3; оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного карбоциклила; и c равен 0 или целому 1-3. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или H; и c равен 0 или целому 1-3. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 0 или 1; и оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)-Y или H. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, каждый R^A независимо

представляет собой H или замещенный или незамещенный фенил; b равен 0 или 1; оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)-Y или H; и каждый Y представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^A представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^A представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 0. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)-Y. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R¹ и R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R¹ и R², вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R¹ и R², вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенный или незамещенный тетрагидроизохинолин.

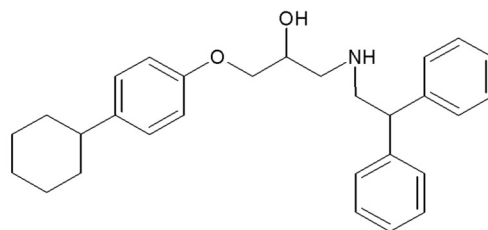
[0012] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:



5

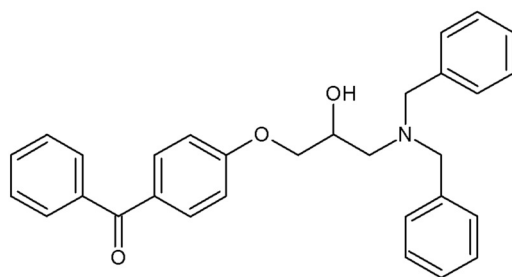


,

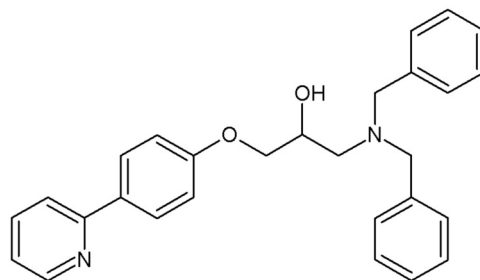


,

10

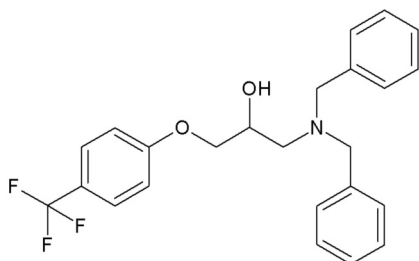


,

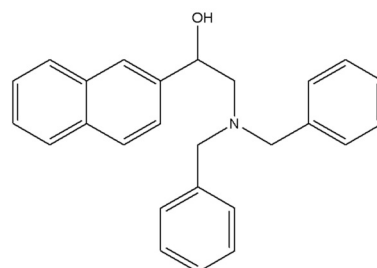


,

20

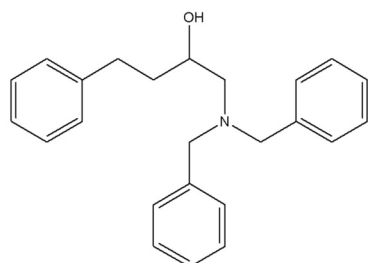


,

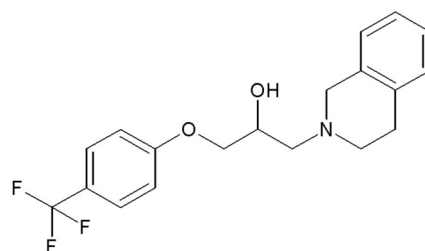


,

25

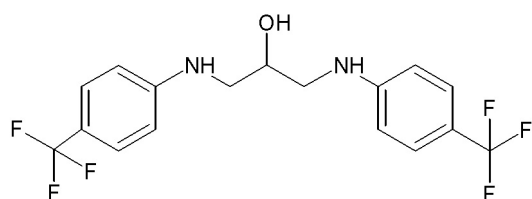


,

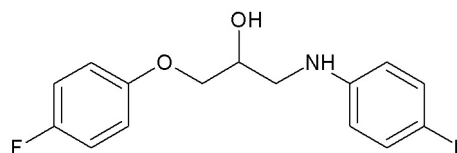


,

30



и

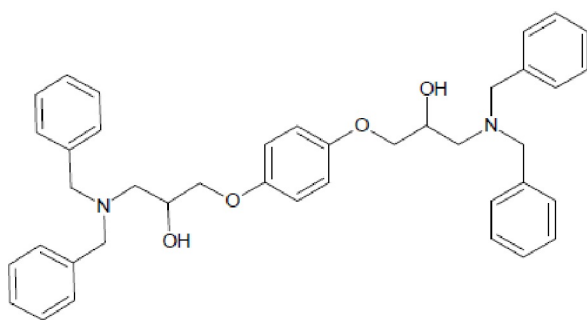


40

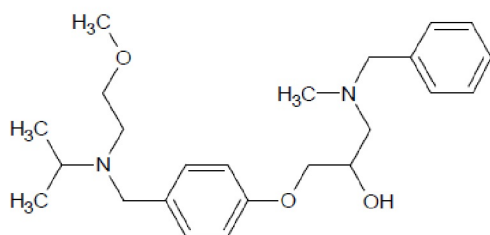
или их стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или эфира.
[0013] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:

45

5

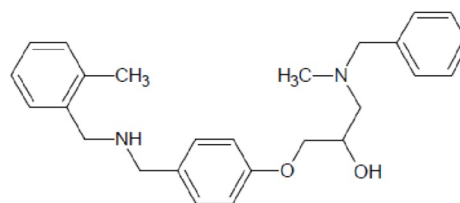
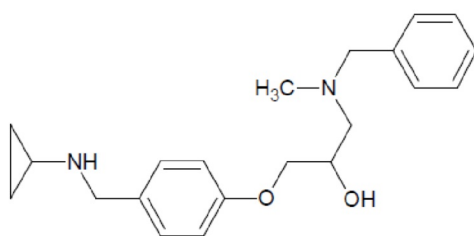


10

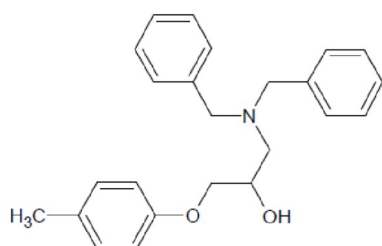


15

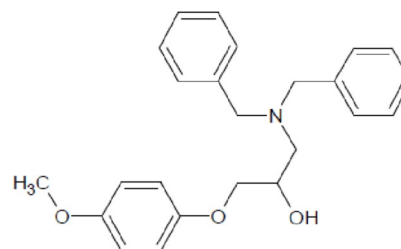
20



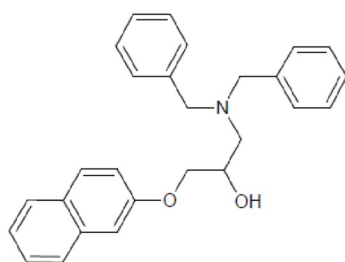
25



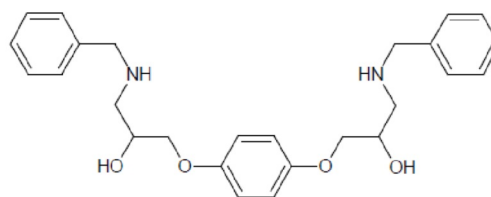
30



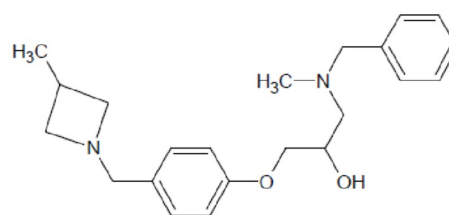
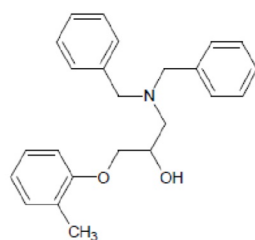
35



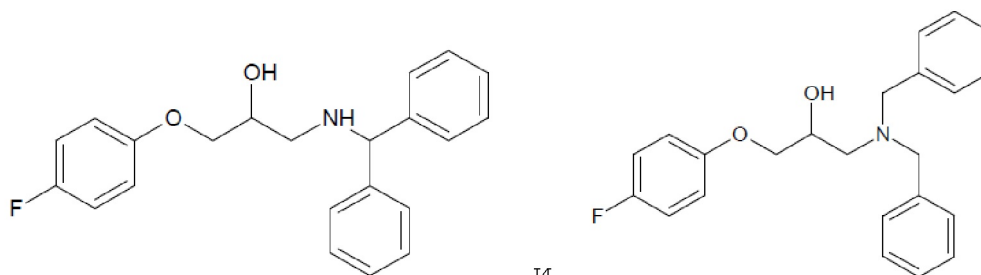
40



45



5



И

и или их стереоизомера или их фармацевтически приемлемой соли или эфира.

10

[0014] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам связывания убиквитин Е3 лигазы, причем способ включает контакт убиквитин Е3 лигазы с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром.

15

[0015] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения воспаления у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

20

[0016] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения цитокин-индуцируемого воспаления у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

25

[0017] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения сепсиса у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

30

[0018] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения острого повреждения легкого у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

35

[0019] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения метаболического синдрома у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

40

[0020] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам увеличения количества фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

45

[0021] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК в клетке, причем способ включает контакт клетки с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром.

[0022] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта,

причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0023] Вышеизложенное общее описание и последующее краткое описание чертежей, и подробное описание являются примерными и поясняющими и не предполагаются обеспечивающими дополнительное объяснение объекта, как он заявлен. Другие объекты, преимущества и новые признаки будут очевидны специалисту в данной области техники из последующего короткого описания чертежей и подробного описания объекта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0024] Фиг. 1. (А) Эпителиальные клетки бронхов человека (Beas2b) трансфицировали повышающимся количеством Fbxo48 плазмиды. Через 24 ч, клетки собирали для иммуноблоттинга. (В) Меченные биотином АМФК пептиды вначале связывали со стрептавидиновыми шариками. Затем, АМФК шарики выдерживали с *in vitro* полученным Fbxo48 белком в течение 2 ч. Затем, шарики промывали, и белок элюировали перед анализом иммуноблоттингом. (С) Beas2b клетки трансфицировали или контрольной мшРНК или Lkb1 мшРНК в течение 48 ч. Затем, клетки обрабатывали 2% DMEM средой без глюкозы перед сбором для иммуноблоттинга. (D) Beas2b клетки трансфицировали или контрольной мшРНК или Lkb1 мшРНК в течение 48 ч. Затем, клетки обрабатывали СНХ перед анализом иммуноблоттингом.

[0025] Фиг. 2. (А) Fbxo48 модель гомологии белка. Большие сферы показывают потенциальную полость связывания лекарственного средства в Fbxo48. (В) Исследование с помощью докинга соединения 1, являющегося потенциальным ингибитором, с Fbxo48 полостью.

[0026] Фиг. 3. (А) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем, клетки обрабатывали или DMSO или соединением 1 (2 мкМ) через некоторое время перед сбором для иммуноблоттинга. (В) Beas2b клетки обрабатывали соединением 1 в течение 18 ч при различных дозах перед сбором для иммуноблоттинга. (С) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем, клетки обрабатывали AICAR при различных дозах с или без совместной обработки соединением 1. Через 18 ч клетки собирали перед анализом иммуноблоттингом.

[0027] Фиг. 4. (А) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем, клетки обрабатывали соединением 12 зависящим от дозы способом в течение 18 ч перед сбором для иммуноблоттинга. (В) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед обработкой соединением 12 зависящим от дозы способом. Через 18 ч, затем клетки собирали для иммуноблоттинга. (С) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем, клетки обрабатывали соединением 12 в течение 18 ч перед сбором для анализа мРНК. (D) 50K RBMS клетки выращивали в 96 луночных планшетах перед обработкой соединением 12 в течение 4 ч. Затем клетки обрабатывали ЛПС (10 нг/мл) в течение дополнительных 2 ч. Затем среду собирали, и IL-1b концентрацию определяли ELISA.

[0028] Фиг. 5. C57BL6 мышам вводили интраперитонеально среду, 0,04, 0,2, 1 или 5 мг/кг соединения 12. Через 10 мин мышам вводили ЛПС (E.coli, 3 мг/кг) интраперитонеальной инъекцией и через 2 ч мышей подвергали эвтаназии, и кровь собирали для IL1-β, IL-6 и TNF измерений. Показанное в сегментах (А)-(С) представляет

собой ингибирование в % уровня цитокина в виде функции дозы лекарственного средства. Данные представляют n=3 мыши/группа при каждой дозе.

[0029] Фиг. 6. Мышей анестезировали перед лигированием и пункцией слепой кишки (CLP). Затем, сразу после этого вводили интраперитонеальной (и.п.) инъекцией соединение 12 (10 мг/кг). Через 24 ч мышей подвергали эвтаназии, и кровь собирали для анализа уровня IL-6, TNF и IL1- β (A-C). (D) Перитонеальную жидкость получали для определения количества бактерий после CLP у мышей. Легкие промывали соляным раствором, собирали и затем гомогенизировали. Измеряли секрецию цитокинов (E-G), белков (H), количество клеток (I) в лаваже. Данные представляют n=4-5 мышей/группа, *P<0,05 соединение 12 относительно среды.

[0030] Фиг. 7. Соединение 12 (2 или 10 мг/кг) вводили мышам и.п. инъекцией, и мышей сразу заражали *P. aeruginosa* (штамм PA103, $1,5 \times 10^4$ КОЕ/мышь, и.т.) или не заражали (контроль, CON) в течение дополнительных 18 ч. Затем мышей подвергали эвтаназии, и легкие промывали соляным раствором, собирали, и затем гомогенизировали. Измеряли белок (A), количество клеток (B), количество бактерий (C) и секреции цитокинов (D-F) в лаваже. G. Легкие гомогенизировали перед анализом иммуноблоттингом. Данные являются репрезентативными для данных из n=5-6 мышей/группа, *P<0,05 относительно среды.

[0031] Фиг. 8. Соединение 12 (2 или 10 мг/кг) вводили мышам и.п. инъекцией, и мышей сразу заражали ЛПС (*E.coli*, 3 мг/кг, и.т.) или не заражали (контроль, CON) в течение дополнительных 18 ч. Затем мышей подвергали эвтаназии, и легкие промывали соляным раствором, собирали, и затем гомогенизировали. Измеряли белок (A), количество клеток (B) и секреции цитокинов (C-E) в лаваже. (F) Легкие гомогенизировали перед анализом иммуноблоттингом. Данные являются репрезентативными для данных из n=5-6 мышей/группа, *P<0,05 относительно среды.

[0032] Фиг. 9. (A) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем клетки обрабатывали соединением 23 или метформином зависящим от дозы способом в течение 18 ч перед сбором для иммуноблоттинга. (B) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу, и обрабатывали соединением 12 или соединением 23 зависящим от дозы способом. Через 6 ч, затем клетки собирали для иммуноблоттинга. (C) Beas2b клетки выращивали в DMEM 2% среде с глюкозой в течение 24 часов перед заменой на среду, не содержащую глюкозу, и обрабатывали соединением 12 или соединением 23 зависящим от дозы способом. Через 18 ч, затем клетки собирали для иммуноблоттинга. (D) Beas2b клетки трансфицировали АМФК фосфо имитирующим T172D или фосфо инактивированным T172A мутантом в течение 24 часов. Затем среду для клеток заменяли на среду, не содержащую глюкозу, и обрабатывали соединением 23 способом, зависящим от дозы и времени, перед сбором для иммуноблоттинга. (E) Beas2b клетки трансфицировали контрольной миРНК или Fbxo48 миРНК в течение 48 ч перед заменой на среду, не содержащую глюкозу. Затем клетки обрабатывали соединением 23 зависящим от дозы способом перед сбором для иммуноблоттинга. (F) Химическая структура соединения 23.

[0033] Фиг. 10. (A) 50K PBMC клетки выращивали в 96 луночных планшетах перед обработкой соединением 23 в течение 18 ч. Затем клетки обрабатывали ЛПС (10 нг/мл) в течение дополнительных 4 ч. Затем среду собирали, и TNF и IL-1 β концентрацию определяли ELISA. (B) PBMC клетки (1 мл при $1,0 \times 10^6$ /мл) обрабатывали соединением 23 (5 мкМ) в течение 18 ч. Затем клетки обрабатывали 100 нг/мл ЛПС в течение 4 ч.

Высвобождение цитокинов отслеживали панелью человеческих цитокинов (R&D системы). Результаты дот-блоттинга панели цитокинов анализировали количественно и наносили на график.

[0034] Фиг. 11. (A-B.) C57BL6 мышам вводили интраперитонеально среду, 0,08, 0,4, 2 или 10 мг/кг соединения 23. Через 10 мин мышам вводили ЛПС (*E.coli*, 3 мг/кг) интраперитонеальной инъекцией и, через 2 ч мышей подвергали эвтаназии, и кровь собирали для IL-6 и TNF α измерений. Показанные в сегментах (A-B.) являются количества цитокинов в виде функции дозы лекарственного средства. Данные представляют $n=3$ мыши/группа при каждой дозе. (C-G) соединение 23 (2 или 10 мг/кг) вводили мышам и.п. инъекцией, и мышей сразу заражали ЛПС (*E.coli*, 3 мг/кг, и.т.) или не заражали (контроль, CON) в течение дополнительных 18 ч. Затем мышей подвергали эвтаназии, и легкие промывали соляным раствором, собирали, и затем гомогенизировали. Измеряли белок (C), количество клеток (D) и секреции цитокинов (E-G) в лаваже. Данные являются репрезентативными для данных из $n=5$ мышей/группа, * $P<0,05$ относительно среды.

[0035] Фиг. 12. Мышей с алиментарным ожирением обеспечивали рационом с высоким содержанием жира в течение 19 недель, и затем вводили им среду или лекарственное средство один раз в день в течение 14 дней. Показаны ежедневные массы тела (в граммах) мышей.

[0036] Фиг. 13. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 12.

[0037] Фиг. 14. Из такого же исследования как на фиг. 12, ежедневные массы тела показаны как процент веса тела в 0 день.

[0038] Фиг. 15. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 14.

[0039] Фиг. 16. Из того же исследования, как на фиг. 12, показано изменение веса тела (BW) с 0 дня по 14 день, выраженное в виде изменения в граммах.

[0040] Фиг. 17. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 16.

[0041] Фиг. 18. Из того же исследования как на фиг. 12, показано изменение веса тела (BW) с 0 дня по 14 день, выраженное в виде изменения в процентах с 0 дня.

[0042] Фиг. 19. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 18.

[0043] Фиг. 20. Из того же исследования как на фиг. 12, показано изменение жировой массы с 0 дня по 14 день, выраженное в граммах.

[0044] Фиг. 21. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 20.

[0045] Фиг. 22. Из того же исследования как на фиг. 12, показано изменение жировой массы с 0 дня по 14 день, выраженное в виде изменения в процентах.

[0046] Фиг. 23. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 22.

[0047] Фиг. 24. Из того же исследования как на фиг. 12, показано изменение массы нежировой ткани с 0 дня по 14 день, выраженное в граммах.

[0048] Фиг. 25. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 24.

[0049] Фиг. 26. Из того же исследования как на фиг. 12, показано изменение массы нежировой ткани с 0 дня по 14 день, выраженное в виде изменения в процентах.

[0050] Фиг. 27. Показаны отдельные точки для данных на фиг. 26.

[0051] Фиг. 28. C57BL6J мышей (20 недель), содержащихся на рационе с высоким содержанием жира, воздерживали от пищи в течение ночи, начиная с 4 после полудня. Мышам вводили одну пероральную дозу среды или лекарственного средства (AICAR при 200 мг/кг, BC1618 при 20 мг/кг) в 5 после полудня и дополнительную дозу на следующее утро в 7 до полудня. Показаны измерения веса тела.

[0052] Фиг. 29. Из того же исследования как на фиг. 28, измеряли глюкозу плазмы натощак через 2 ч после дополнительной дозы. Показаны измерения глюкозы плазмы

натошак.

[0053] Фиг. 30. Мышам с алиментарным ожирением вводили дозу 1х среды или ВС1618 (20 мг/кг) перед выдерживанием натошак в течение ночи, с последующей 1х (20 мг/кг) утренней дозой перед эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом. Показаны измерения веса тела.

[0054] Фиг. 31. Из того же исследования как на фиг. 30, показаны глюкоза плазмы натошак и величины скорости введения глюкозы.

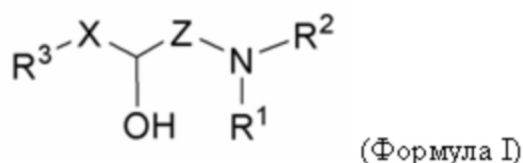
[0055] Фиг. 32. Из того же исследования как на фиг. 30, показаны величины скорости введения глюкозы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0056] Различные варианты осуществления описаны далее в настоящем изобретении. Следует отметить, что конкретные варианты осуществления не предполагаются как исчерпывающее описание или ограничение более широких аспектов, обсуждаемых в настоящем изобретении. Один аспект, описанный в сочетании с конкретным вариантом осуществления, не обязательно ограничивается данным вариантом осуществления, и его можно осуществлять на практике с любым другим вариантом осуществления (вариантами осуществления).

I. Соединения

[0057] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы I:



в которой:

X представляет собой C₀₋₃ алкил, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)-C(NH₂)-(CH₂)_a-;

Z представляет собой C₁₋₂ алкил, -(CH₂)-NH-(CH₂)-, -(CH₂)-O-(CH₂) - или -(CH₂)_a-C(NH₂)-(CH₂)-;

a равен 0 или 1;

по меньшей мере, один из R¹ и R² представляет собой -(CHR^A)_b-Y, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3;

оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или

R¹ и R², вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо;

R³ представляет собой алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную группу, где каждую алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную группу необязательно замещают одним или более

B^{A} , в которой:

A представляет собой C=O, SO, SO₂ или -(C(R^B)₂)_d-, где каждый R^B независимо выбран из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

их стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

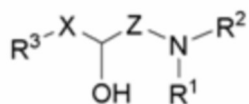
[0058] В некоторых вариантах осуществления формулы I, R³ представляет собой алкильную группу, необязательно замещенную одной или более $\text{B}-\text{A}$. В некоторых

вариантах осуществления формулы I, R³ представляет собой карбоциклическую группу, необязательно замещенную одной или более $\text{B}-\text{A}$. В некоторых вариантах

осуществления формулы I, R³ представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одной или более $\text{B}-\text{A}$. В некоторых вариантах осуществления формулы

I, R³ представляет собой гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более $\text{B}-\text{A}$.

[0059] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы II:



(Формула II)

в которой:

X представляет собой C₀₋₃ алкил, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)-C(NH₂)-(CH₂)_a-;

Z представляет собой C₁₋₂ алкил, -(CH₂)-NH-(CH₂)-, -(CH₂)-O-(CH₂)- или -(CH₂)_a-C(NH₂)-(CH₂)-;

a равен 0 или 1;

по меньшей мере, один из R¹ и R² представляет собой -(CHR^A)_b-Y, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3;

оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкил, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или

R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более

$B-A$ в которой:

A представляет собой C=O, SO, SO₂ или $-(C(R^B)_2)_d-$, где каждый R^B независимо выбран из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

их стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

[0060] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^3 представляет собой незамещенный фенил, незамещенный нафтил или фенил, замещенный

одной или более $B-A$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или

формулы II, R^3 представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный одной

$B-A$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^3

представляет собой фенил, замещенный одной $B-A$. В некоторых вариантах

осуществления формулы I или формулы II, R^3 представляет собой фенил, замещенный

двумя $B-A$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^3

представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления

формулы I или формулы II, R^3 представляет собой незамещенный нафтил.

[0061] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой $-(C(R^B)_2)_d-$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или

формулы II, R^B представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил. В

некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^B представляет собой

H. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^B представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления

формулы I или формулы II, R^B представляет собой замещенный алкил. В некоторых

вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^B представляет собой алкил. В

некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d равен 0. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d представляет собой целое 1-3.

В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d равен 2. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, d равен 3.

[0062] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой C=O. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой SO или SO₂. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой SO. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, A представляет собой SO₂.

[0063] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, B выбран из группы, состоящей из C₂₋₆ алкила, галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[0064] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, B выбран из группы, состоящей из C₂₋₆ алкила, галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного C₃₋₈ карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила. В следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, замещенный или незамещенный шестичленный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный пиридин.

[0065] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, B выбран из группы, состоящей из галогеналкила, C₂₋₆ алкокси, замещенного или незамещенного фенила, C₃₋₈ карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила. В следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, замещенный или незамещенный шестичленный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный пиридин.

[0066] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₀₋₃ алкил, -NH-CH₂- или -O-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₀₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₁ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₂ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой C₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой CH₂CH₂. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой -NH-CH₂-. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, X представляет собой -O-CH₂-.

[0067] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой C₁₋₂ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой C₁ алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой CH₂. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, Z представляет собой C₂ алкил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей

мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CHR^A)_b-Y$, где каждый R^A независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из Н, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из Н, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного карбоциклила; и c равен 0 или целому 1-3. В еще следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или Н; и c равен 0 или целому 1-3. В еще следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или Н; и c равен 0 или 1. В еще следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 0 или 1; и оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$ или Н. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, каждый R^A независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный фенил; b равен 0 или 1; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$ или Н; и каждый Y представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

[0069] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CHR^A)-Y$, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный фенил; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой Н; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

[0070] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

[0071] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2CHR^A)-Y$, где R^A представляет собой Н или замещенный или незамещенный арил; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой Н; и Y представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2CHR^A)-Y$, где R^A представляет собой Н или замещенный или незамещенный арил; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой Н; и Y представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

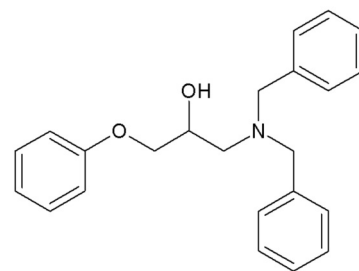
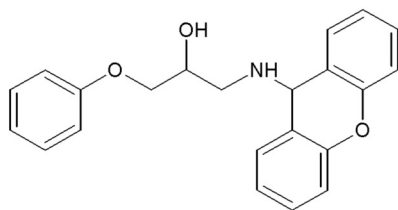
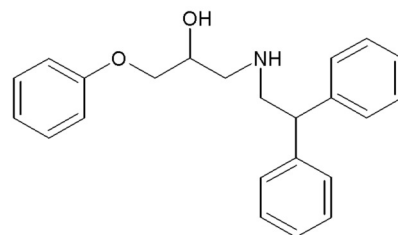
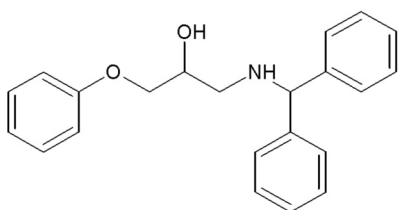
[0072] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^A представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^A представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^A представляет собой замещенный фенил.

[0073] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 3. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 2. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, b равен 0.

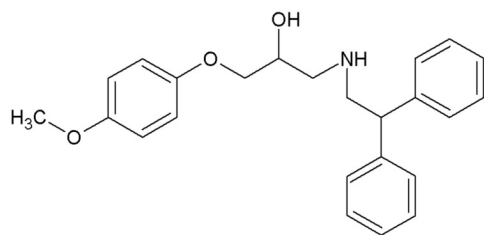
[0074] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$. В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой H.

[0075] В некоторых вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо. В следующих вариантах осуществления формулы I или формулы II, R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенный или незамещенный тетрагидроизохинолин.

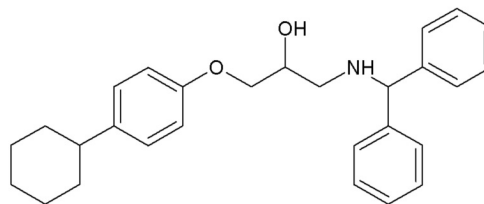
[0076] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:



5

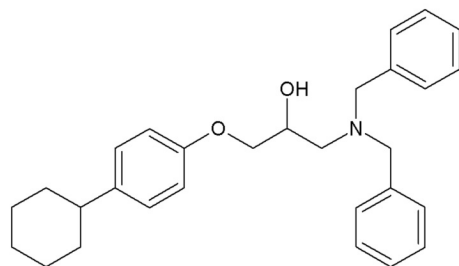


,

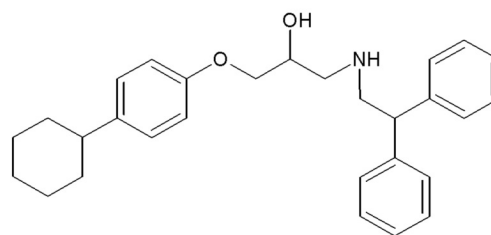


,

10



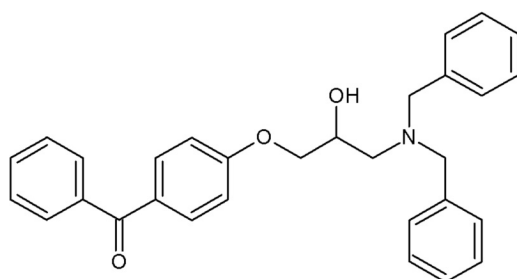
,



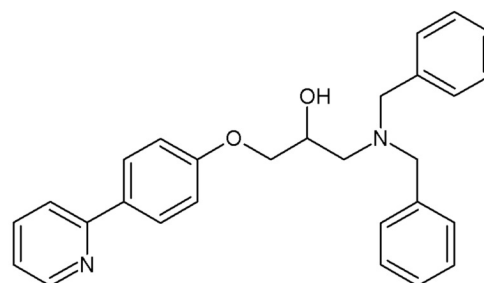
,

15

20



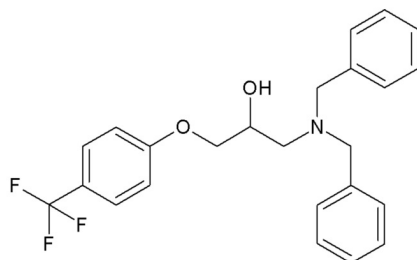
,



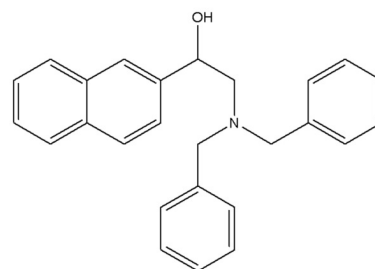
,

25

30

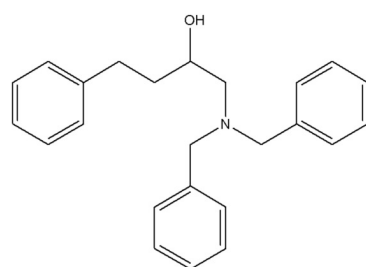


,



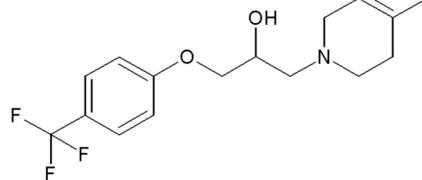
,

35



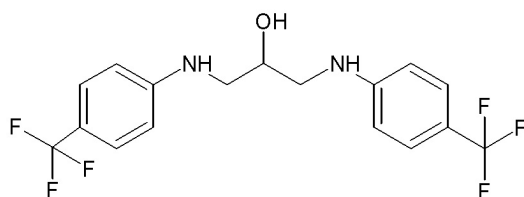
,

40

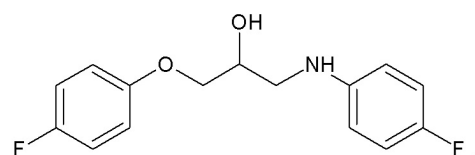


,

45



И



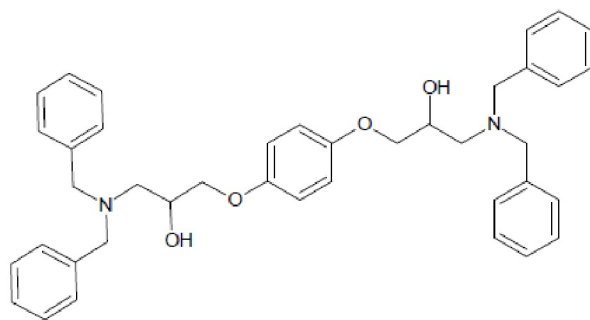
,

или их стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

[0077] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из группы, состоящей из:

5

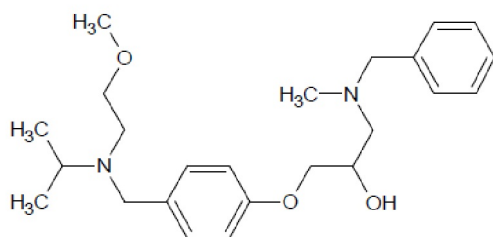
10



/

15

20



/

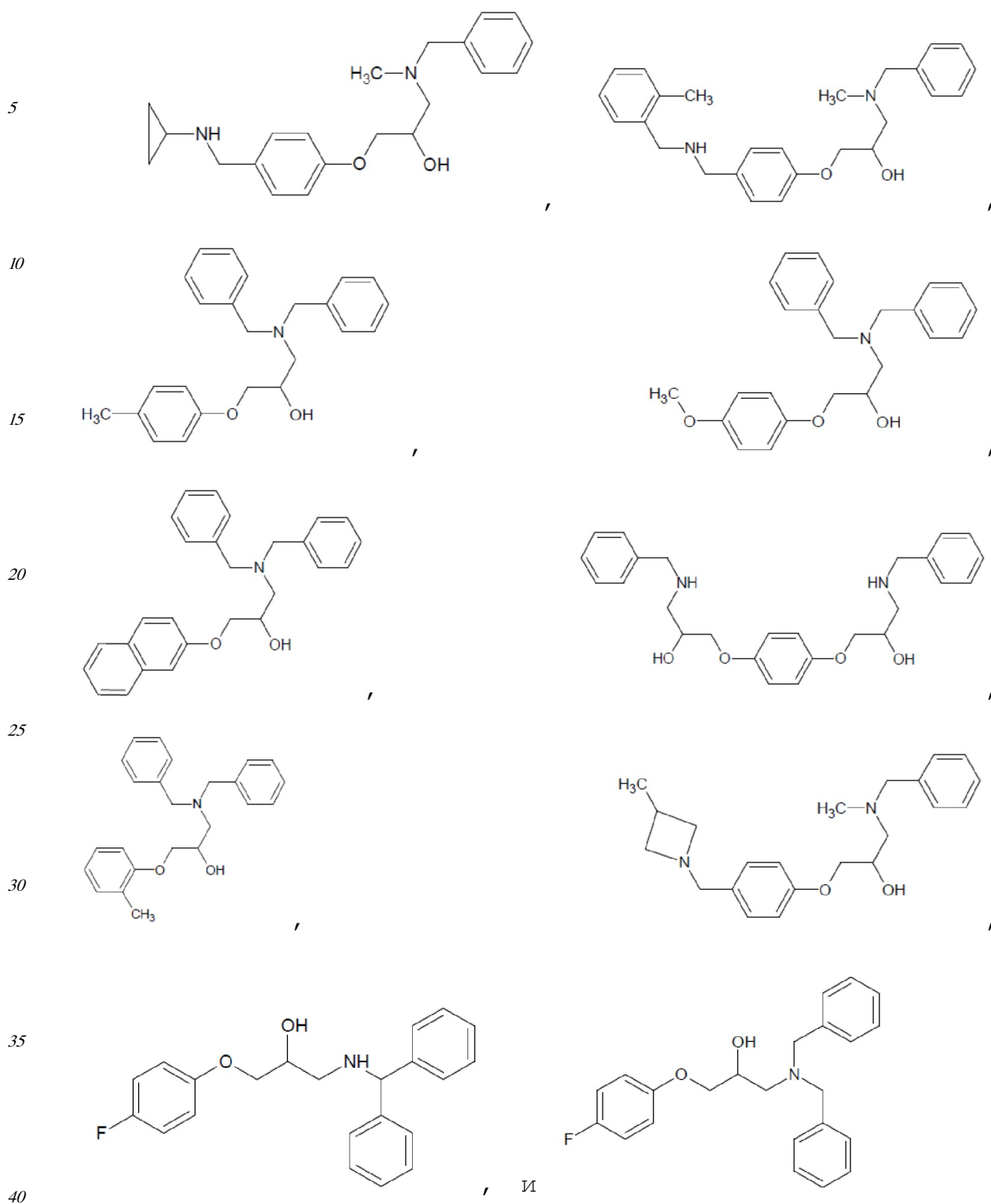
25

30

35

40

45



или их стереоизомеру или их фармацевтически приемлемой соли или эфиру.

II. Способы применения

[0078] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам связывания убиквитин Е3 лигазы, причем способ включает контакт убиквитин Е3 лигазы с соединением формулы I или II, или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром.

[0079] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения воспаления у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0080] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения цитокин-индуцируемого воспаления у нуждающегося субъекта, причем способ включает

5 введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0081] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения воспалительных заболеваний у нуждающегося субъекта, причем способ включает

10 введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира. Воспалительные заболевания, которые можно лечить соединениями, описанными в настоящем изобретении, включают любое расстройство, обладающее воспалительным компонентом. Иллюстративные воспалительные заболевания включают острые и

15 хронические воспалительные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз, пневмония (включая гиперчувствительную пневмонию и лучевую пневмонию), пневмония, кистозный фиброз, псориаз, артрит/ревматоидный артрит, ринит, фарингит, цистит, простатит, дерматит, аллергия, включая сennую

лихорадку, нефрит, конъюнктивит, энцефалит, менингит, офтальмит, увеит, плеврит, перикардит, миокардит, атеросклероз, воспаление, связанное с вирусом иммунодефицита

20 человека, диабет, остеоартрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)/колит, сепсис, васкулит, бурсит, заболевание соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ), ревматическая полимиалгия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, височный артериит, васкулит, криоглобулинемия, рассеянный склероз,

25 вирусное воспаление и воспаление, вызванное гриппом, и отек. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть в частности эффективными для лечения сепсиса, пневмонии, воспаления, вызванного гриппом, отека, невропатии, колита, артрита, болезни Крона, диабета, воспаления кожи, глаза и уха (*например*, псориаза, увеита/офтальмита, наружного отита) и системной красной волчанки. Соединения, описанные

30 в настоящем изобретении, могут быть пригодны для лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и нейропатическая боль. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут также быть пригодными для лечения воспаления и повреждения ткани, вызванного патогенной инфекцией, например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*

35 или *Escherichia coli*. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть особенно эффективными для лечения сепсиса или пневмонии.

[0082] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения сепсиса у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически

40 эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0083] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения пневмонии у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0084] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения острого повреждения легкого у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение

45 субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

[0085] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения метаболического синдрома у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

5 [0086] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам повышения фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира 6.

10 [0087] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК в клетке, причем способ включает контакт клетки с соединением формулы I или II, или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром.

15 [0088] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способам нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или II, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира.

20 [0089] Соединения, представленные формулой I или формулой II, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты или композицию, содержащую данное соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, можно вводить пациенту или субъекту, нуждающемуся в лечении, или отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, которые обладают аналогичными или синергическими биологическими активностями. Кроме того, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, может вводить в виде единичной дозы или в виде
25 нескольких дневных доз практикующий врач.

[0090] Композицию, содержащую соединение настоящего изобретения, можно вводить индивидам в виде состава с одним или более фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (веществами). Большое разнообразие фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ является известным в данной области техники
30 и не требует подробного обсуждения в настоящем изобретении. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества подробно описаны в ряде публикаций, включая, например, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ое издание, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; и Handbook of
35 Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0091] В способах настоящего изобретения, активный агент (агенты) можно вводить пациенту или субъекту, применяя любые общепринятые способы, способные приводить в результате к требуемому терапевтическому эффекту. Таким образом, агент можно включать в ряд составов для терапевтического введения. Более конкретно, агенты
40 настоящего изобретения можно формулировать в виде фармацевтических композиций комбинацией с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, и можно формулировать в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты и аэрозоли. Как таковое, введение
45 агентов можно осуществлять рядом способов, включая, но не ограничиваясь, пероральное, буккальное, ректальное, парентеральное, интраперитонеальное, интрадермальное, местное, пульмональное, назальное, ингаляционное, трансдермальное, интратекальное и т.д., введение.

[0092] Вводимая доза будет зависеть от множества факторов, таких как возраст, состояние здоровья, вес и/или болезненное состояние реципиента, тип сопутствующего лечения, если оно есть, частота лечения, и/или характер и величина требуемого биологического эффекта. Примерная доза может составлять приблизительно 0,1-20 мг/кг/д, или любое количество в пределах данных двух количеств. Другие примерные дозы включают, но не ограничиваются, приблизительно 0,1 от до приблизительно 10 мг/кг/д или от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг/кг/д. Еще другие примерные дозы включают, но не ограничиваются, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9, приблизительно 9,5, приблизительно 10, приблизительно 10,5, приблизительно 11, приблизительно 11,5, приблизительно 12, приблизительно 12,5, приблизительно 13, приблизительно 13,5, приблизительно 14, приблизительно 14,5, приблизительно 15, приблизительно 15,5, приблизительно 16, приблизительно 16,5, приблизительно 17, приблизительно 17,5, приблизительно 18, приблизительно 18,5, приблизительно 19, приблизительно 19,5 или приблизительно 20 мг/кг/д. При применении комбинационной терапии, соединение и другой терапевтический агент можно вводить отдельно через различные интервалы времен, или одновременно.

III. Фармацевтические составы

[0093] Фармацевтические композиции и лекарственные средства можно получать смешением одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, их пролекарств, их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, их стереоизомеров, их таутомеров или их сольватов, с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, связующими, разбавителями или подобными.

[0094] В способах настоящего изобретения, активный агент (агенты) можно вводить реципиенту, применяя общепринятые способы, способные приводить в результате к требуемому терапевтическому эффекту. Таким образом, агент можно вводить в ряд составов для терапевтического введения. Более конкретно, агент настоящего изобретения можно формулировать в виде фармацевтических композиций комбинацией с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, и можно формулировать в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, такой как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты и аэрозоли.

[0095] В фармацевтических лекарственных формах, агенты можно вводить в виде их фармацевтически приемлемых солей, или их можно также применять отдельно или в подходящем ассоциате, а также комбинации с другими фармацевтически активными соединениями. Следующие способы и вспомогательные вещества являются просто примерными и ни в коем случае не ограничивающими.

[0096] Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для получения составов и лекарственных средств, которые предотвращают или лечат цитокин-индуцируемое воспаление, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для получения составов и лекарственных средств, которые предотвращают или лечат воспалительные заболевания, описанные

в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для получения составов и лекарственных средств, которые предотвращают или лечат сепсис. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для получения составов и лекарственных средств, которые предотвращают или лечат пневмонию. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять для получения составов и лекарственных средств, которые предотвращают или лечат острое повреждение легкого.

[0097] Данные композиции могут быть в виде любой фармацевтически приемлемой формы, такой как, но не ограничиваясь, в форме, например, гранул, порошков, таблеток, капсул, сиропа, суппозиторий, инъекций, эмульсий, эликсиров, суспензий или растворов. Композиции можно формулировать для любого фармацевтически приемлемого пути введения, такого как, например, перорального, парентерального, пульмонального, местного, ректального, назального, вагинального введения или имплантируемым резервуаром. Парентеральное или системное введение включает, но не ограничивается, подкожную, внутривенную, интраперитонеальную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрасеральную, интратекальную, внутриочаговую и интракраниальную инъекции. Следующие лекарственные формы приведены в качестве примера и не следует считать их ограничивающими настоящее изобретение.

[0098] Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем изобретении, рассматривают в пределах объема настоящей технологии. Соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат ряд основных атомов азота, и как таковые, фармацевтически приемлемые соли можно получить с неорганическим кислотами (такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота), органическими кислотами (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, молочной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфокислотой, бензолсульфокислотой и п-толуолсульфокислотой) или кислыми аминокислотами (такими как аспарагиновая кислота и глютаминовая кислота). Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут содержать кислые замещающие группы, и в данных случаях они могут образовывать соли с металлами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы (*например*, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}), органическими аминами (*например*, аммиаком, триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтанламином, триэтанламином) или основными аминокислотами (*например*, аргинином, лизином и орнитином).

[0099] Определенные соединения в пределах объема технологии, описанной в настоящем изобретении, представляют собой производные, называемые пролекарствами. Выражение «пролекарство» обозначает производное известного лекарственного средства с прямым действием, *например*, эфиры и амиды, где производное обладает улучшенными характеристиками доставки и терапевтическим значением по сравнению с лекарственным средством, и оно превращается в активное лекарственное средство ферментативным или химическим способом; смотри Notari, R. E., «Theory and Practice of Prodrug Kinetics», *Methods in Enzymology*, 112: 309-23 (1985); Bodor, N., «Novel Approaches in Prodrug Design», *Drugs of the Future*, 6: 165-82 (1981); и Bundgaard, H., «Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities», in DESIGN OF ProdrugS (H. Bundgaard, ed.), Elsevier (1985), и Goodman и Gilman, *The Pharmacological*

Basis Of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill (1992).

[0100] Для перорального, буккального и сублингвального введения порошки суспензий, гранулы, таблетки, пилюли, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты являются приемлемыми в качестве твердых лекарственных форм. Их можно получить, например, смешением одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей или таутомеров, по меньшей мере, с одной добавкой, такой как крахмал или другой добавкой. Подходящие добавки включают любое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь, сахарозу, лактозу, целлюлозный сахар, маннитол, мальтит, декстран, крахмал, агар, альгинаты, хитины, хитозаны, пектины, трагакантовую камедь, аравийскую камедь, желатины, коллагены, казеин, альбумин, синтетические или полусинтетические полимеры или глицериды. Необязательно, пероральные лекарственные формы могут содержать другие ингредиенты, способствующие введению, такие как неактивный разбавитель, или смазывающие агенты, такие как стеарат магния, или консерванты, такие как парабен или сорбиновая кислота, или антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, токоферол или цистеин, разрыхлители, связующие, загустители, буферы, подсластители, отдушки или ароматизирующие добавки. Таблетки и пилюли можно дополнительно обрабатывать подходящими покрывающими материалами, известными в данной области техники.

[0101] Настоящий объект, таким образом описанный в общем, будет более понятен со ссылкой на следующие примеры, которые приведены для целей иллюстрации и не предполагаются ограничивающими настоящий объект.

IV. Определения

[0102] Как применяют в настоящем изобретении, "приблизительно" будет понятно специалистам в данной области техники и будет изменяться в определенной степени, в зависимости от контекста, в котором его применяют. Если есть применения, которые являются неясными специалистам в данной области техники, учитывая контекст, в котором его применяют, "приблизительно" будет обозначать вплоть до плюс или минус 10% конкретного термина.

[0103] Применение терминов "a" и "an" и "the" и аналогичных референтов в контексте описания элементов (особенно в контексте следующей формулы изобретения) следует истолковывать как включающие и единичные и множественные, если иначе не указано в настоящем изобретении или явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов величин в настоящем изобретении предполагается просто для того, чтобы служить в качестве сокращенного способа ссылки отдельно на каждую отдельную величину, попадающую в данный диапазон, если иначе не указано в настоящем изобретении, и каждая отдельная величина включена в описание, как если бы ее перечисляли отдельно в настоящем изобретении. Все способы, описанные в настоящем изобретении, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если иначе не указано в настоящем изобретении или иначе не противоречит по контексту. Применение любого и всех примеров или терминов примеров (*например*, "такой как"), обеспечиваемых в настоящем изобретении, предполагается просто для лучшей иллюстрации вариантов осуществления и не налагает ограничения на объем формулы изобретения, если не указано иначе. Никакие формулировки в описании не следует рассматривать как указывающий на любой незаявленный элемент как существенный.

[0104] Как применяют в настоящем изобретении, термин "алкил" относится к нормальному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенные фрагменты, содержащему

от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*, C₁-C₁₅ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит один-тринадцать атомов углерода (*например*, C₁-C₁₃ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит один-восемь атомов углерода (*например*, C₁-C₈ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит один-шесть атомов углерода (*например*, C₁-C₆ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит два-восемь атомов углерода (*например*, C₂-C₈ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит два-шесть атомов углерода (*например*, C₂-C₆ алкил). В определенных вариантах осуществления, алкил содержит один-три атома углерода (*например*, C₁-C₃ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит пять-пятнадцать атомов углерода (*например*, C₅-C₁₅ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит пять-восемь атомов углерода (*например*, C₅-C₈ алкил). Алкил присоединен к остатку молекулы простой связью, например, метил (Me), этил (Et), н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, замещенную алкильную группу замещают одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^b, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, N(R^a)S(O)₂R^b, -S(O)₂OR^a и -S(O)₂N(R^a)₂, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^b независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0105] Термин "алкокси", как применяют в настоящем изобретении, относится к алкилэфирному радикалу, где термин алкил представляет собой, как определено в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры подходящих алкилэфирных радикалов включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, циклопентокси и подобные.

[0106] Термин "арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или мультициклической углеводородной кольцевой системы, удалением атома водорода с кольцевого атома углерода. Ароматические моноциклические или мультициклические углеводородной кольцевой системы содержат только водород и углерод от шести до восемнадцати атомов углерода, где, по меньшей мере, одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую, делокализованную (4n+2) π-электронную систему согласно теории Хюккеля. В некоторых вариантах осуществления, арильная группа содержит 6-10 атомов углерода. Арильные группы включают, но не ограничиваются, группы, такие как фенил, флуоренил и нафтил. В некоторых вариантах осуществления, предполагается, что термин "замещенный арил" включает арильные радикалы, замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного

гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^c-OR^a$, $-R^c-OC(O)-R^b$, $-R^c-N(R^a)_2$, $-R^c-C(O)R^a$, $-R^c-C(O)OR^a$, $-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-R^c-S(O)_2OR^a$ и $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно незамещенный одной или более галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^c независимо представляет собой простую связь или нормальную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь, и R^d представляет собой нормальную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь, и где каждый из заместителей выше является незамещенным, если не указано иначе.

[0107] Термин "карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать сопряженные или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В определенных вариантах осуществления, карбоциклил содержит три-десять атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, карбоциклил содержит пять-семь атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, карбоциклил содержит четыре-семь атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, карбоциклил содержит пять-шесть атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остатку молекулы простой связью. Карбоциклил может быть насыщенным, (т.е. содержащим только простые СС связи) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или более двойных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называют "циклалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают, *например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил*. Ненасыщенный карбоциклил называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, *например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил*. Полициклические карбоциклильные радикалы включают, *например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2,2,1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2,2,1]гептанил и подобные*. В некоторых вариантах осуществления предполагается, что термин "замещенный карбоциклил" включает карбоциклильные радикалы, которые замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^c-OR^a$, $-R^c-SR^a$, $-R^c-OC(O)-R^b$, $-R^c-N(R^a)_2$, $-R^c-C(O)R^a$, $-R^c-C(O)OR^a$, $-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-R^c-S(O)_2OR^a$ и $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно незамещенный одной или более

галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^c независимо представляет собой простую связь или нормальную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

[0108] Термин "гало" или "галоген", как применяют в настоящем изобретении, относится к фтору, хлору, бром или йоду. В некоторых вариантах осуществления, галоген можно выбрать из фтора, хлора или брома, отдельно фтора или хлора или брома.

[0109] Термин "галогеналкил", как применяют в настоящем изобретении, относится к алкильному радикалу, замещенному одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, где термин алкил представляет собой, как определено в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и подобные.

[0110] Термин "гетероарил" относится к радикалу, полученному из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит один-семнадцать атомов углерода и один-шесть гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Как применяют в настоящем изобретении, гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где, по меньшей мере, одно из колец в кольцевой системы является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему согласно теории Хюккеля. Гетероарил включает сопряженные или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления, гетероатом (гетероатомы) в гетероарильном радикале необязательно окислен. В некоторых вариантах осуществления, один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероарил присоединен к остатку молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиран, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил,

6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-с]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазнил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-с]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). В некоторых вариантах осуществления предполагается, что термин

"замещенный гетероарил" включает гетероарильные радикалы, как определено выше, которые замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкил, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^c-OR^a$, $-R^c-SR^a$, $-R^c-OC(O)-R^b$, $-R^c-N(R^a)_2$, $-R^c-C(O)R^a$, $-R^c-C(O)OR^a$, $-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-R^c-S(O)_2OR^a$ и $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно незамещенный одной или более галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^c независимо представляет собой простую связь или нормальную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

[0111] Термин "гетероциклил" относится к стабильному 4-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит три-двенадцать атомов углерода и один-шесть гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании специально не указано иначе, гетероциклильный радикал представляет собой моноциклические, бициклические, трициклические или тетрациклические кольцевые системы, которые могут включать сопряженные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклильном радикале могут быть необязательно окислены. В некоторых вариантах осуществления, один или более атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероциклильный радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклил можно присоединять к остатку молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры данных гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тританил, тетрагидропиран, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксопиоморфолинил и 1,1-диоксопиоморфолинил. В некоторых вариантах осуществления предполагается, что термин "замещенный гетероциклил" включает гетероциклильные радикалы, как определено выше, которые замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила,

необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^c-OR^a$, $-R^c-SR^a$, $-R^c-OC(O)-R^b$, $-R^c-N(R^a)_2$, $-R^c-C(O)R^a$, $-R^c-C(O)OR^a$, $-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-O-R^d-C(O)N(R^a)_2$, $-R^c-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^c-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^c-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-R^c-S(O)_2OR^a$ и $-R^c-S(O)_2N(R^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно незамещенный одной или более галогеновыми группами), аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой алкил, фторалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^c независимо представляет собой простую связь или нормальную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

[0112] Термины "необязательный" или "необязательно" обозначает то, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может возникать или не возникать, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство возникает, и случаи, когда оно не возникает. Например, "необязательно замещенный арил" обозначает то, что арильный радикал может быть или не быть замещенным, и что описание включает и замещенные арильные радикалы, и арильные радикалы, не содержащие замещения.

[0113] Термин "стереоизомеры" представляет собой общий термин для всех изомеров отдельных молекул, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отражениями друг (диастереомеры).

[0114] Термины "энантиомер" и "энантиомерный" относятся к молекуле, которую нельзя наложить на ее зеркальное отражение и, следовательно, она является оптически активной, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении и соединение, являющееся его зеркальным отражением, вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

[0115] Как применяют в настоящем изобретении, термин «таутомеры» относится к конкретным изомерам соединения, в которых водород и двойная связь имеют измененные позиции относительно других атомов молекулы. Примеры таутомеров включают кето-енольные формы, имин-енаминовые формы, формы амид-иминоспирт, амидин-аминидиновые формы, нитрозо-оксимные формы, тиокето-ентиольные формы, N-нитрозо-гидроксиазо формы, нитро-ацинитро формы и пиридинон-гидроксипиридиновые формы.

[0116] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к материалу, который не является биологически или иначе нежелательным, т.е. материал можно вводить в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, не вызывая любых нежелательных биологических эффектов или взаимодействия пагубным способом с любым из других компонентов композиции, в которой они содержатся. Когда термин «фармацевтически приемлемый» применяют для ссылки на фармацевтический носитель или вспомогательное вещество, подразумевается, что носитель или вспомогательное вещество удовлетворяет требуемым стандартам токсикологического и производственного испытаний или что оно включено в справочник по неактивным компонентам, подготовленный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами.

[0117] Термин "пациент" относится к любому животному, для которого лечение является желательным. Пациенты могут представлять собой млекопитающих, и обычно, как применяют в настоящем изобретении, пациент представляет собой человеческого индивида.

5 [0118] Термин "фармацевтически приемлемая соль", как применяют в настоящем изобретении, представляет собой соли или цвиттерионные формы соединений настоящего изобретения, которые являются растворимыми или диспергируемыми в воде или масле; которые являются пригодными для лечения заболеваний без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции; которые имеют соизмеримое соотношение
10 польза/риска; и которые являются эффективными для их предполагаемого применения. Соли можно получить в процессе конечного выделения и очистки соединений или отдельно реакцией подходящего соединения в виде свободного основания с подходящей кислотой. Типичные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, биглюконат, формиат, фумарат, гентизат,
15 глютарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафталинсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеканоат. Кроме того, основные группы в соединениях настоящего изобретения можно кватернизировать метил, этил, пропил и бутилхлоридами, бромиды и йодидами; диметил, диэтил, дибутил
20 и диамилсульфатами; децил, лаурил, миристил и стерилхлоридами, бромиды и йодидами; и бензил и фенэтилбромиды. Примеры кислот, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Соли можно также получить координированием соединений с ионом щелочного или щелочноземельного металла. Следовательно, настоящее изобретение предполагает натриевые, калиевые, магниевые и кальциевые соли соединений настоящего изобретения и подобные.

[0119] Предполагается, что «эффективное» количество агента обозначает количество
35 терапевтического агента или долю доставляемого терапевтического агента, эффективное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта. Точный требуемый терапевтический эффект будет изменяться в зависимости от состояния, которое лечат, состава, который вводят, и ряда других факторов, которые ясны специалисту в данной области техники.

40 [0120] Термин «сольваты» применяют в его самом широком смысле. Например, термин сольваты включает гидраты, образованные, когда соединение настоящего изобретения содержит одну или более связанные молекулы воды.

[0121] Термин "лечить" или "лечение" относится к осуществлению терапии в количестве, способом или путем, эффективным для улучшения состояния, симптома
45 или параметра, связанного с расстройством, или предотвращения развития расстройства, или в статистически значимой степени или в степени, обнаруживаемой специалистом в данной области техники. Эффективное количество, способ или путь могут изменяться в зависимости от субъекта и могут учитывать индивидуальные особенности пациента.

[0122] Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения. Однако ясно, что предмет не ограничивается специальными условиями или деталями, описанными в данных примерах.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Первоначальные эксперименты

[0123] Посредством скрининга определяли, что экспрессия SCF субъединицы Fbxo48 регулирует стабильность белка АМФК (данные не показаны). Конкретно, Fbxo48 эктопическая экспрессия зависящим от дозы способом снижала уровни АМФК и фосфо-АМФК (фиг. 1А). Кроме того, обнаружили участок специфического связывания между Fbxo48 и АМФК, который содержит ключевой остаток T172, который требуется для фосфорилирования и активации АМФК. Проводили эксперимент на связывание пептида, в котором меченный биотином пептид, полученный из АМФК, применяли в качестве приманки для осаждения Fbxo48. Интересно, что Fbxo48 показал резко большее взаимодействие с пептидом 2, в котором T172 остаток был фосфорилирован.

Аналогичную схему связывания наблюдали с пептидом 3, в котором T172 был заменен мутацией на глютаминовую кислоту в качестве имитации фосфо группы (фиг. 1В). Данные эксперименты предполагают, что Fbxo48 направлено на фосфо-АМФК по T172. Кроме того, предшествующий молекулярный путь исследовали нокдауном Lkb1, применяя мшРНК. Как показано на фиг. 1С, клеточное голодание стимулирует АМФК фосфорилирование, которое, в свою очередь, снижает суммарный белок АМФК. Однако Lkb1 нокдаун резко снижал степень фосфорилирования АМФК и стабилизировал суммарный белок АМФК. Кроме того, было показано, что Lkb1 мшРНК стабилизировало АМФК белок, применяя СНХ вытеснение (фиг. 1D).

Пример 2. *In silico* скрининг

[0124] Применяя анализ с помощью молекулярного докинга и операции распределения по баллам, оценивали потенциальные лиганды, которые могли бы уместиться в полости домена Fbxo48 (фиг. 2А). Посредством LibDock программы от Discovery Studio 3.5, 3 миллиона потенциальных лигандов гипотетически скринировали для Fbxo48 кармана. После данного первоначального раунда скрининга, обнаруживали соединение 1 (табл. 1). Фиг. 2В показывает *in silico* докинг модель соединения 1, связанного с Fbxo48.

Пример 3. *In vitro* исследования соединения 1 (BC1583)

[0125] Соединение 1 исследовали в *in vitro* анализах, применяя Beas2B клетки. Соединение 1 резко увеличивало уровень фосфо-АМФК в пределах 2 ч по сравнению с контролем со средой (фиг. 3А). Затем соединение 1 испытывали в Beas2B клетках зависящим от дозы способом, приводящем в результате к резкому увеличению уровня фосфо-АМФК при 2 мкМ (фиг. 3В). Кроме того, исследовали синергический эффект соединения 1 с известным АМФК активатором AICAR. Как показано на фигуре 3С, AICAR увеличивало уровень фосфо-АМФК зависящим от дозы способом, но при очень высокой концентрации ~0,05 мМ. Однако когда клетки обрабатывали совместно AICAR и соединением 1, соединение 1 при 4 мкМ полностью насыщал AICAR эффекты. Соединение 1 отдельно при 4 мкМ увеличивало фосфо-АМФК и уровень последующего в цепи ф-АСС, значительно превышая AICAR обработку при 0,25 мМ (фиг. 3С).

Пример 4. Обнаружение потенциальных кандидатов и *in vitro* характеристика

[0126] Исследование связи структура-активность проводили конструированием аналогов соединения 1. Одно из данных соединений, соединение 12 (BC1609), показало даже более улучшенную активность относительно АМФК фосфорилирования. При 100-500 нМ соединение 12 эффективно увеличивало и фосфо-АМФК и уровень последующего в цепи ф-АСС с или без глюкозы (фиг. 4А-В). Соединение 12 эффективно

снижало уровень мРНК и АМФК α 1 и АМФК α 2, предполагая механизм клеточной компенсации при высоком уровне активности АМФК (фиг. 4С). Это также предполагает, что соединение 12 представляет собой истинный активатор АМФК. Соединение 12 дополнительно испытывали в РВМС. Вкратце, РВМС обрабатывали соединением 12 при различных концентрациях в течение 4 ч перед воздействием ЛПС (10 нг/мл) в течение 2 ч. Наблюдали, что соединение 12 эффективно ингибирует вызванное ЛПС IL-1 высвобождение из РВМС (фиг. 4D).

Пример 5. Соединение 12 (BC1609) в вызванной ЛПС модели сепсиса

[0127] В модели сепсиса, соединение 12 вводили мышам при различных дозах интраперитонеальной инъекцией и через 10 мин мышам вводили ЛПС (*E.coli*; 3 мг/кг и.п.). Через два часа мышей подвергали эвтаназии, и кровь собирали и анализировали на уровне цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α . Соединение 12 показало высокую активность *in vivo* (ингибирующая доза [ID₅₀] IL-1 β =0,1 мг/кг, ID₅₀ IL-6=0,4 мг/кг и ID₅₀ TNF- α =0,4 мг/кг) (фиг. 5). Данные ингибирующие концентрации были очень низкими, принимая во внимание то, что вычисленные пероральные LD₅₀ дозы для грызунов для соединения 12 составляют ~20 г/кг; таким образом, соединение 12 проявляет биоактивность, значительно ниже вычисленной токсичной дозы *in vivo*.

Пример 6. Соединение 12 (BC1609) в модели сепсиса, вызванного CLP

[0128] Соединение 12 исследовали в модели сепсиса, вызванного лигированием и пункцией слепой кишки (CLP). Мыши с CLP имели значительно повышенное высвобождение цитокинов. Обработка соединением 12 значительно уменьшала вызванную CLP секрецию всех трех циркулирующих провоспалительных цитокинов у мышей (фиг. 6А-С) без воздействия на количество бактерий в модели сепсиса, вызванного CLP (фиг. 6D). Кроме того, модель сепсиса, вызванного CLP, также вызывала повреждение легких через 24 ч, как показано повышенными BAL цитокинами, белками и количеством клеток (фиг. 6Е-И). Однако соединение 12 было способно эффективно снижать тяжесть повреждения легких, вызванного CLP.

Пример 7. Соединение 12 (BC1609) в животных моделях пневмонии

[0129] Соединение 12 испытывали в двух моделях пневмонии, применяя *Pseudomonas* или ЛПС эндотоксин. Вначале, соединение 12 существенно снижало концентрацию белка в лаваже, количество клеток в лаваже без воздействия на количества бактерий в лаваже после PA103 заражения (фиг. 7А-С). Соединение 12 также эффективно снижало провоспалительные цитокины в лаваже зависящим от дозы способом (фиг. 7D-F). Данные полезные эффекты агента связаны с резким повышением уровня фАМФК в ткани легких (фиг. 7G). Аналогичные эффекты соединения 12 наблюдали в ЛПС модели пневмонии, где соединение 12 значительно снижало концентрацию белка, количество клеток и высвобождение цитокинов в лаваже (фиг. 8А-Е). Соединение 12 также эффективно увеличивало уровень фАМФК в ткани легких в данной модели (фиг. 8F).

Пример 8. *In vitro* характеристика соединения 23 (BC1618)

[0130] Соединение 23 испытывали в *in vitro* исследованиях, применяя Beas2В клетки, и сравнивали с метформином. Соединение 23 резко увеличивает фАМФК фосфорилирование и фосфорилирование последующего в цепи субстрата АСС при субмикромольной концентрации, тогда как метформин достигает аналогичных результатов с миллимольной концентрацией (фиг. 9А). Аналогично, соединение 23 также показало сравнимую или слегка улучшенную активность по сравнению с соединением 12 (фиг. 9В и 9С). В качестве контрольного эксперимента, соединение 23 оценивали на его способность увеличивать уровень АМФК фосфо имитирующего Т172D мутанта и фосфо инактивированного мутанта Т172А. Как показано на фиг. 9D,

соединение 23 резко увеличивает T172D фосфо имитирующий мутант, предполагая, что соединение 23 блокирует разрушение фАМФК. Дополнительно подтверждалось, что соединение 23 действительно направлено воздействует на Fbxo48/фАМФК путь. миРНК применяли для нокдауна Fbxo48, и данные клетки обрабатывали соединением 23. Как показано на фиг. 9Е, Fbxo48 нокдаун является достаточным для увеличения уровня фАМФК и фАСС; и соединение 23 не способно дополнительно активировать данный путь.

[0131] Соединение 23 испытывали в *in vitro* анализах воспаления. 50К PBMC клетки выращивали в 96 луночных планшетах перед обработкой соединением 23 в течение 18 ч. Затем клетки обрабатывали ЛПС (10 нг/мл) в течение дополнительных 4 ч. Затем среду собирали и анализировали на TNF и IL-1b. Соединение 23 зависящим от дозы способом снижало и TNF и IL-1b цитокины (фигура 10А). Анализы на цитокины применяли для классификации, какой цитокин/хемокины регулируются соединением 23. Как показано на фиг. 10В, соединение 23 снижает CD40, GMCSF, IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-12, IL-13, ITAC и TNF.

Пример 9. *In vivo* характеристика соединения 23 (BC1618)

[0132] Соединение 23 испытывали в модели сепсиса. Соединение 23 вводили мышам при различных дозах интраперитонеальной инъекцией и через 10 мин мышам вводили ЛПС (*E.coli*; 3 мг/кг и.п.). Через 2 ч мышей подвергали эвтаназии, и кровь собирали и анализировали на количества цитокинов IL-6 и TNF α . Соединение 23 показало высокую активность *in vivo* (ингибирующая доза ID₅₀ IL-6=0,4 мг/кг, и ID₅₀ TNF- α =0,4 мг/кг) (фиг. 11А и 11В). Наконец, соединение 23 испытывали в модели пневмонии, применяя ЛПС эндотоксин. Сначала, соединение 23 существенно снижало концентрацию белка в лаваже и количество клеток в лаваже (фиг. 11С-Д). Соединение 23 также эффективно снижало провоспалительные цитокины в лаваже зависящим от дозы способом (фиг. 11Е-Г). Таким образом, соединение 23 защищает легкое от повреждения, вызванного ЛПС.

Пример 10. Получение соединения 11 (BC1601)

[0133] Аминодифенилметан (5 ммоль) и 2-[(4-фторфенокси)метил]оксиран (5 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая желтое масло, которое затем очищали, применяя колоночную хроматографию, получая конечный продукт в виде желтых кристаллов (1,2 г, 68% выход).

Пример 11. Получение соединения 12 (BC1609)

[0134] Дибензиламин (5 ммоль) и 2-[(4-фторфенокси)метил]оксиран (5 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая коричневое масло, которое затем очищали, применяя колоночную хроматографию, получая конечный продукт в виде желтого масла (1,4 г, 77% выход).

Пример 12. Получение соединения 13 (BC15160)

[0135] Аминодифенилметан (5 ммоль) и 2-(феноксиметил)оксиран (5 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, и образовывались белые кристаллы. Затем, продукт перекристаллизовывали из этилацетата (15 мл), получая требуемый продукт в виде белого порошка (1,0 г, 58% выход).

Пример 13. Получение соединения 14 (BC15161)

[0136] 2,2-дифенилэтиламин (5 ммоль) и 2-(феноксиметил)оксиран (5 ммоль) смешивали

и перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая желтое масло. Затем, продукт очищали, применяя колоночную хроматографию, получая конечный продукт в виде желтого порошка (0,8 г, 50% выход).

Пример 14. Получение соединения 15 (BC1602)

[0137] 9Н-ксантен-9-амин (4 ммоль) и 2-(феноксиметил)оксиран (4 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, получая желтое масло. Затем добавляли соляной раствор (30 мл) к реакционной смеси при перемешивании в течение 15 мин, выделяя продукт. Затем продукт фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме в течение ночи, получая продукт в виде желтого порошка (1,29 г, 84% выход).

Пример 15. Получение соединения 16 (BC1603)

[0138] Дибензиламин (5 ммоль) и 2-(феноксиметил)оксиран (5 ммоль) растворяли в изопропанол (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтого масла (1,6 г, 90% выход).

Пример 16. Получение соединения 17 (BC1604)

[0139] 2,2-дифенилэтиламин (5 ммоль) и 2-[(4-метоксифенокси)метил]оксиран (5 ммоль) растворяли в изопропанол (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтых кристаллов (1,7 г, 90% выход).

Пример 17. Получение соединения 18 (BC1606)

[0140] Эпихлоргидрин (0,01 моль) и 4-циклогексилфенол (0,01 моль) добавляли к воде (30 мл), содержащей 30 ммоль NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали. Белый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Затем продукт перекристаллизовывали из этанола, получая 2-[(4-циклогексилфенокси)метил]оксиран (белые кристаллы, 2,7 г, 100% выход). 2-[(4-циклогексилфенокси)метил]оксиран (4 ммоль) и аминодифенилметан (4 ммоль) растворяли в этаноле и кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N₂. Затем растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтых кристаллов (1,4 г, 0,84% выход).

Пример 18. Получение соединения 19 (BC1607)

[0141] Эпихлоргидрин (0,02 ммоль) и дибензиламин (0,02 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая 1-[бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (желтое масло, 100% выход). 1-[бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (3 ммоль) и 4-циклогексилфенол (3 ммоль) добавляли к воде (20 мл), содержащей 10 ммоль NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали. Этилацетат (2×20 мл) применяли для экстракции продукта. Затем, растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтых кристаллов (0,9 г, 0,66% выход).

Пример 19. Получение соединения 20 (BC1608)

[0142] Эпихлоргидрин (0,01 моль) и 4-циклогексилфенол (0,01 моль) добавляли к воде (30 мл), содержащей 30 ммоль NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали. Белый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Затем продукт перекристаллизовывали из этанола, получая 2-[(4-циклогексилфенокси)метил]оксиран (белые кристаллы, 2,7 г, 100% выход). 2-[(4-циклогексилфенокси)метил]оксиран (4 ммоль), и 2,2-дифенилэтиламин (4 ммоль) растворяли в этаноле и кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере

N₂. Затем, растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтых кристаллов (1,5 г, 0,87% выход).

Пример 20. Получение соединения 21 (BC1610)

[0143] Эпихлоргидрин (0,02 ммоль) и дибензиламин (0,02 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая 1-[бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (желтое масло, 100% выход). 1-[Бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (3 ммоль) и (4-гидроксифенил)фенилметанон (3 ммоль) добавляли к воде (20 мл), содержащей 9 ммоль NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали. Этилацетат (2×20 мл) применяли для экстракции продукта. Затем, растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтого масла (0,83 г, 58% выход).

Пример 21. Получение соединения 22 (BC1611)

[0144] Эпихлоргидрин (0,02 ммоль) и дибензиламин (0,02 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, получая 1-[бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (желтое масло, 100% выход). 1-[Бис(фенилметил)амино]-3-хлор-2-пропанол (3 ммоль) и 4-(2-пиридинил)фенол (3 ммоль) добавляли к воде (20 мл), содержащей 9 ммоль NaOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали. Этилацетат (2×20 мл) применяли для экстракции продукта. Затем растворитель удаляли в вакууме, получая конечный продукт в виде желтого масла (0,75 г, 54% выход).

Пример 22. Получение соединения 23 (BC1618)

[0145] Дибензиламин (5 ммоль) и 2-{[4-(трифторметил)фенокси]метил}оксиран (5 ммоль) смешивали и перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение 24 часов.

Реакционную смесь охлаждали, получая белые кристаллы, которые затем очищали, применяя колоночную хроматографию, получая конечный продукт в виде белого порошка (2,03 г, 86% выход).

[0146] Дополнительные соединения в таблице 1 получали, или их можно получить согласно описанным выше примерам. Данные в таблице 1 получали следующим способом. Эпителиальные клетки бронхов человека (Beas2B) высевали в 6-луночные планшеты в течение 18 ч. Затем клетки обрабатывали DMEM средой без глюкозы и соединениями при различных концентрациях в течение дополнительных 18 часов перед сбором для иммуноблоттинга.

Пример 23. Исследование на мышах с алиментарным ожирением

[0147] Мышей с алиментарным ожирением получали из Jackson Labs и давали акклиматизироваться в течение двух недель во вспомогательном помещении перед исследованием. Мыши были 25 недельного возраста и получали рацион с высоким содержанием жиров в течение 19 недель до момента исследования. Вес тела, массы жировой и нежировой ткани измеряли, и мышей группировали для подбора весов тела в среднем ~46,5 г на группу перед исследованием. После исследования с острой дозой, мышам вводили среду или лекарственное средство 1х в день между полднем и 2 после полудня в течение 14 дней (BC1618-L (низкая доза)=8 мг/кг/д, BC1618-H (высокая доза)=40 мг/кг/д). Вес тела регистрировали ежедневно (фигуры 12-15). Фиг. 12 и фигура 13 показывает вес тела в граммах, и фиг. 14 и фиг. 15 показывает вес тела в процентах веса тела в 0 день (D0). Все группы теряли вес, но, по-видимому, был эффект и AICAR и BC1618 на потерю веса тела.

[0148] Фиг. 16-19 показывают изменение (Δ) веса тела (BW) с 0 дня по 14 день, выраженное в виде изменения в граммах (фиг. 16 и фиг. 17) или в виде изменения в

процентах с 0 дня (фиг. 18 и фиг. 19). Снова, по-видимому, был эффект и AICAR и BC1618.

[0149] Состав тела измеряли в D0 у животных с подобранным весом тела, и снова в 14 день (D14). Данные на фиг. 20-23 представляют изменение жировой массы с D0 до D14, выраженное в виде граммов (фиг. 20 и фиг. 21) или в виде изменения в процентах (фиг. 22 и фиг. 23). Данные в большинстве случаев отражают эффекты, наблюдаемые для веса тела, где есть эффект только среды и явный аддитивный эффект AICAR и BC1618.

[0150] Данные на фиг. 24-27 представляют изменение массы нежировой ткани с D0 по D14, выраженное в граммах (фиг. 24 и фиг. 25) и в виде изменения в процентах (фиг. 26 и фиг. 27). В сумме, по-видимому, был умеренный эффект среды и лекарственного средства, снижающий массу нежировой ткани в течение 14 дней, но не было различий между группами. Следовательно, изменения BW в течение 14 дней отражает изменения жировой массы, но не массы нежировой ткани.

Пример 24. Исследования с острой пероральной дозой на мышах

[0151] Мышей C57BL6J, содержащихся на рационе с высоким содержанием жира (20 недель), воздерживали от пищи в течение ночи, начиная с 4 после полудня. Мышам вводили одну пероральную дозу среды или лекарственного средства (AICAR при 200 мг/кг, BC1618 при 20 мг/кг) в 5 после полудня и дополнительную дозу на следующее утро в 7 до полудня. Глюкозу в плазме натошак измеряли через 2 ч в 9 до полудня, с последующим интраперитонеальным тестом толерантности к глюкозе (1 г глюкозы/кг веса тела). Не было различий в весе тела в момент исследования (фигура 28). Глюкоза плазмы натошак снижалась на 10% и 25% в группах, обработанных AICAR и BC1618, соответственно, по сравнению со средой ($P=0,08$, однофакторный дисперсионный анализ; фиг. 29). Не было разницы в тесте толерантности к глюкозе между группами (данные не показаны).

Пример 25. Исследования с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом

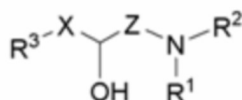
[0152] Мышам с алиментарным ожирением вводили 1х среду или BC1618 (20 мг/кг) перед выдерживанием натошак в течение ночи, с последующей 1х (20 мг/кг) утренней дозой перед эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом. Не было разницы в весе тела между группами перед клэмп-тестом (фигура 30). Глюкоза плазмы натошак умеренно снижалась у мышей, обработанных BC1618 (111 ± 3 относительно 100 ± 6 мг/дл; $P=0,12$). Концентрации глюкозы в плазме выравнивали в процессе клэмп-теста (фиг. 31, верхняя позиция). Скорость введения глюкозы (GIR), требуемая для поддержания эугликемии у 1618 обработанных мышах, была приблизительно в 2-раза большей, чем для мышей, обработанных VEN (фиг. 31, нижняя позиция и средняя в течение последних 40 минут на фиг. 32, $P<0,001$), указывая на повышенную инсулиновую чувствительность всего тела.

[0153] Примеры выше приведены для иллюстрации настоящего изобретения. Однако ясно, что сущность и объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными условиями или подробностями, описанными в данных примерах. Все публично доступные документы, на которые ссылаются в настоящем изобретении, включая, но не ограничиваясь, патенты США, включены конкретно с помощью ссылки.

[0154] Специалисту в данной области техники ясно, что различные модификации и варианты можно осуществлять в способах и композициях настоящего изобретения, не выходя за пределы сущности или объема настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает модификации и варианты настоящего изобретения, при условии, что они попадают в пределы объема прилагаемой

формулы изобретения и ее эквивалентов.

[0155] Пункт А. соединение формулы I:



(Формула I)

в которой:

X представляет собой C₀₋₃ алкил, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-,
(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)-C(NH₂)-(CH₂)_a-;

Z представляет собой C₁₋₂ алкил, -(CH₂)-NH-(CH₂)-, -(CH₂)-O-(CH₂)- или -(CH₂)_a-C
(NH₂)-(CH₂)-;

a равен 0 или 1;

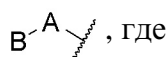
по меньшей мере, один из R¹ и R² представляет собой -(CHR^A)_b-Y, где каждый R^A
независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен
0 или целому 1-3;

оставшийся один из R¹ и R² представляет собой -(CH₂)_c-Y или выбран из группы,
состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или
незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного
или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или

R¹ и R², вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или
незамещенное гетероциклическое кольцо;

R³ представляет собой алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную
группу, где каждую алкильную, карбоциклильную, арильную или гетероарильную
группу необязательно замещают одним или более



A представляет собой C=O, SO, SO₂ или -(C(R^B)₂)_d-, где каждый R^B независимо выбран
из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или
незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила,
замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного арила,
замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного
гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир.

[0156] Пункт В. Соединение пункта А или его стереоизомер или его фармацевтически
приемлемая соль или эфир, где R³ представляет собой алкильную группу, необязательно
замещенную одной или более $\text{B}-\text{A} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$.

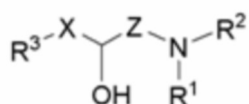
[0157] Пункт С. Соединение пункта А или его стереоизомер или его фармацевтически
приемлемая соль или эфир, где R³ представляет собой карбоциклильную группу,

необязательно замещенную одной или более $B-A$.

[0158] Пункт D. Соединение пункта A или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой арильную группу, необязательно замещенную одной или более $B-A$.

[0159] Пункт E. Соединение пункта A или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более $B-A$.

[0160] Пункт F. соединение формулы II:



(Формула II)

в которой:

X представляет собой C_{0-3} алкил, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)-C(NH_2)-(CH_2)_a-$;

Z представляет собой C_{1-2} алкил, $-(CH_2)-NH-(CH_2)-$, $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_a-C(NH_2)-(CH_2)-$;

a равен 0 или 1;

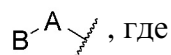
по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CHR^A)_b-Y$, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3;

оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила и замещенного или незамещенного гетероциклила; и c равен 0 или целому 1-3; и

каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил; или

R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо;

R^3 представляет собой арильную или гетероарильную группу, необязательно замещенную одной или более



A представляет собой $C=O$, SO , SO_2 или $-(C(R^B))_d-$, где каждый R^B независимо выбран из H, D, галогена, OH, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного алкокси;

d равен 0 или целому 1-3; и

B выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, галогеналкила, C_{1-6} алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила;

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир.

[0161] Пункт G. Соединение пункта F или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой незамещенный фенил,

5 незамещенный нафтил, или фенил, замещенный одной или более .

[0162] Пункт H. Соединение пункта G или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой незамещенный фенил или фенил,

10 замещенный одной .

[0163] Пункт I. Соединение пункта H или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой фенил, замещенный одной

15 .

[0164] Пункт J. Соединение по любому из пунктов A-I или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где A представляет собой $-(C(R^B)_2)_d$.

[0165] Пункт K. Соединение пункта J или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^B представляет собой H или замещенный или
20 незамещенный алкил.

[0166] Пункт L. Соединение пункта J или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где d равен 0.

[0167] Пункт M. Соединение пункта J или пункта K или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где d представляет собой целое 1-3.

25 [0168] Пункт N. Соединение по любому из пунктов A-I или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где A представляет собой $C=O$.

[0169] Пункт O. Соединение по любому из пунктов A-I или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где A представляет собой SO или SO_2 .

30 [0170] Пункт P. Соединение по любому из пунктов A-O или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где B выбран из группы, состоящей из C_{2-6} алкила, галогеналкила, C_{2-6} алкокси, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоциклила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного гетероарила.

35 [0171] Пункт Q. Соединение пункта P или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где B выбран из группы, состоящей из C_{2-6} алкила, галогеналкила, C_{2-6} алкокси, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного C_{3-8} карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила.

40 [0172] Пункт R. Соединение пункта Q или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где B выбран из группы, состоящей из галогеналкила, C_{2-6} алкокси, замещенного или незамещенного фенила, C_{3-8} карбоциклила и замещенного или незамещенного шестичленного гетероарила.

45 [0173] Пункт S. Соединение пункта Q или пункта R или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где замещенный или незамещенный шестичленный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный пиридин.

[0174] Пункт T. Соединение пункта H или его стереоизомер или его фармацевтически

приемлемая соль или эфир, где R^3 представляет собой незамещенный фенил.

[0175] Пункт U. Соединение по любому из пунктов A-T или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой C_{0-3} алкил, $-NH-CH_2-$ или $-O-CH_2-$.

[0176] Пункт V. Соединение по любому из пунктов A-U или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой C_{0-3} алкил.

[0177] Пункт W. Соединение пункта V или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой C_0 алкил.

[0178] Пункт X. Соединение пункта V или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой C_{1-3} алкил.

[0179] Пункт Y. Соединение пункта X или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой C_2 алкил.

[0180] Пункт Z. Соединение пункта Y или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой CH_2CH_2 .

[0181] Пункт AA. Соединение по любому из пунктов A-U или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой $-NH-CH_2-$.

[0182] Пункт AB. Соединение по любому из пунктов A-U или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где X представляет собой $-O-CH_2-$.

[0183] Пункт AC. Соединение по любому из пунктов A-AB или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где Z представляет собой C_{1-2} алкил.

[0184] Пункт AD. Соединение пункта AC или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где Z представляет собой C_1 алкил.

[0185] Пункт AE. Соединение пункта AB или пункта AC или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где Z представляет собой CH_2 .

[0186] Пункт AF. Соединение по любому из пунктов A-AE или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где, по меньшей мере, один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CHR^A)_b-Y$, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный арил; и b равен 0 или целому 1-3; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного карбоцикла и замещенного или незамещенного гетероцикла; и c равен 0 или целому 1-3; и каждый Y независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил.

[0187] Пункт AG. Соединение по любому из пунктов A-AF или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного карбоцикла; и c равен 0 или целому 1-3.

[0188] Пункт AH. Соединение по любому из пунктов A-AG или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)_c-Y$ или H; и c равен 0 или целому 1-3.

[0189] Пункт AI. Соединение по любому из пунктов A-AH или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где b равен 0 или 1; и оставшийся один

из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$ или H .

[0190] Пункт AJ. Соединение по любому из пунктов A-AI, или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где каждый R^A независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный фенил; b равен 0 или 1; оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$ или H ; и каждый Y представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

[0191] Пункт AK. Соединение по любому из пунктов A-AJ или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^A представляет собой H .

[0192] Пункт AL. Соединение по любому из пунктов A-AJ или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^A представляет собой фенил.

[0193] Пункт AM. Соединение по любому из пунктов A-AL или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где b равен 1.

[0194] Пункт AN. Соединение по любому из пунктов A-AL или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где b равен 0.

[0195] Пункт AO. Соединение по любому из пунктов A-AN или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CH_2)-Y$.

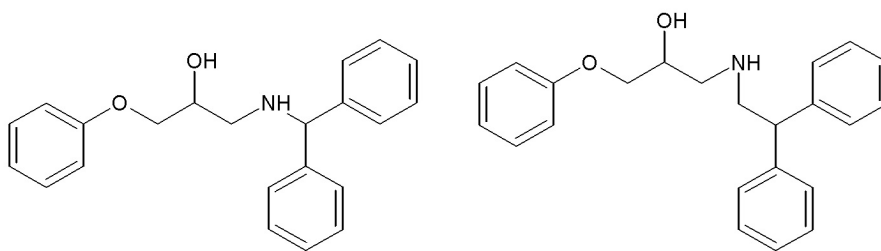
[0196] Пункт AP. Соединение по любому из пунктов A-AN или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где оставшийся один из R^1 и R^2 представляет собой H .

[0197] Пункт AQ. Соединение по любому из пунктов A-AE или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо.

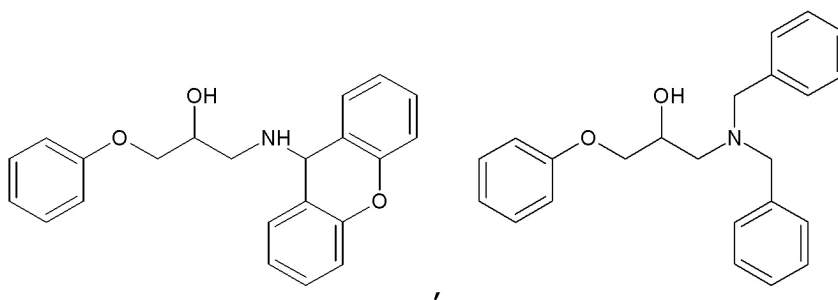
[0198] Пункт AR. Соединение пункта AQ или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир, где R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, с которым они соединены, образуют замещенный или незамещенный тетрагидроизохинолин.

[0199] Пункт AS. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

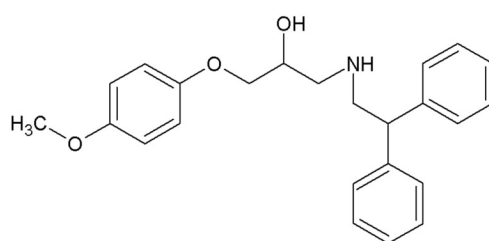
5



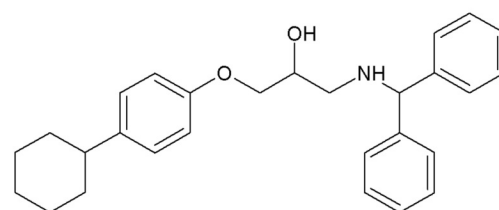
10



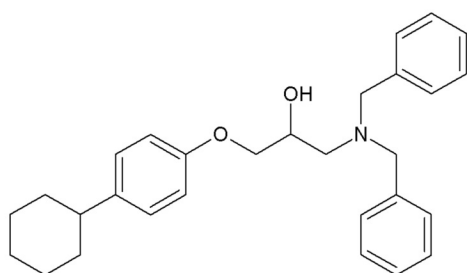
15



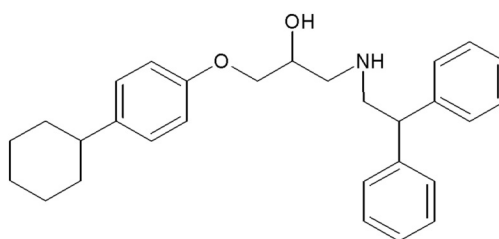
20



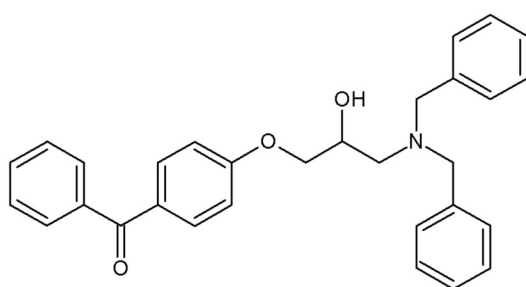
25



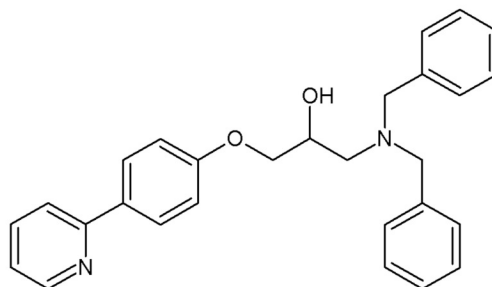
30



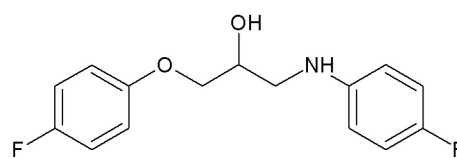
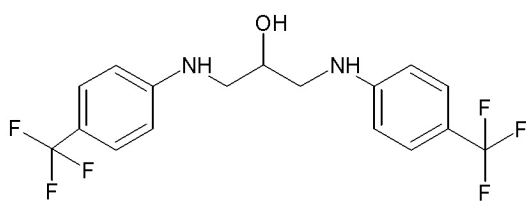
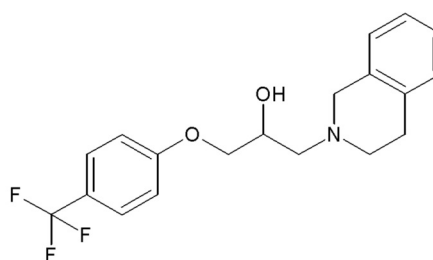
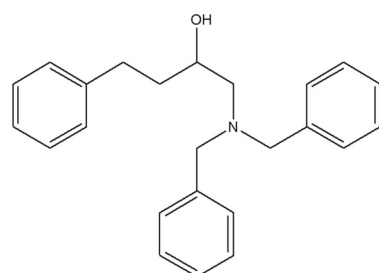
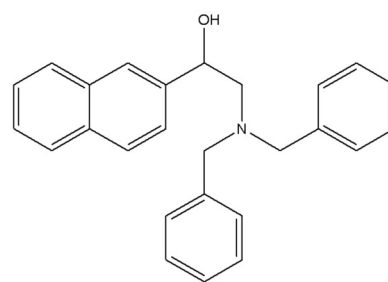
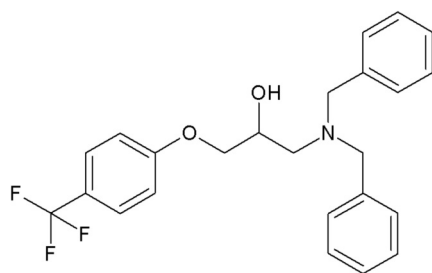
35



40

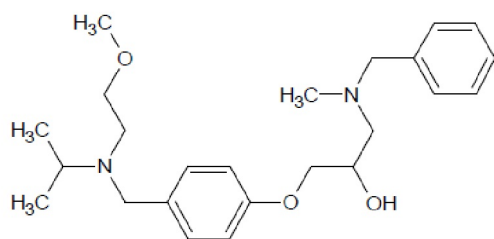
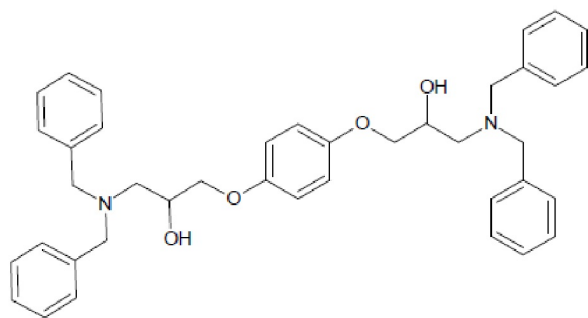


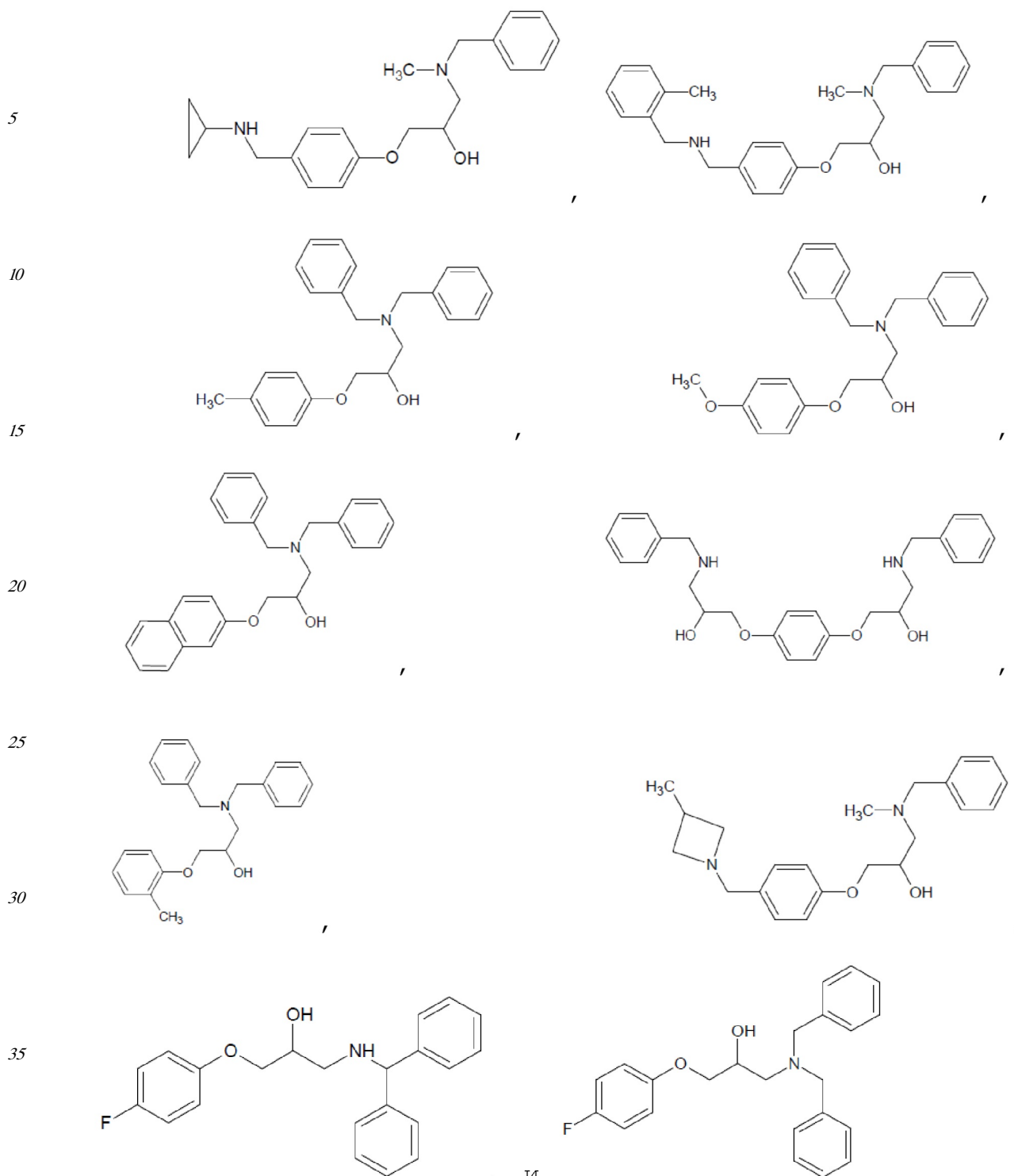
45



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир.

[0200] Пункт АТ. Соединение, выбранное из группы, состоящей из





или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль или эфир.

[0201] Пункт AU. Способ связывания убиквитин E3 лигазы, причем способ включает контакт убиквитин E3 лигазы с соединением или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром по любому из пунктов A-AT.

[0202] Пункт AV. Способ лечения воспаления у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов A-AT.

[0203] Пункт AW. Способ лечения цитокин-индуцируемого воспаления у

нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов А-АТ.

[0204] Пункт АХ. Способ лечения сепсиса у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов А-АТ.

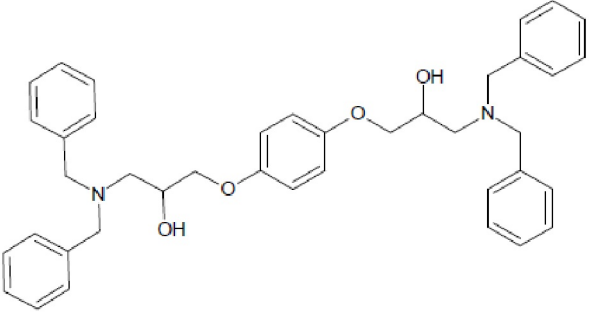
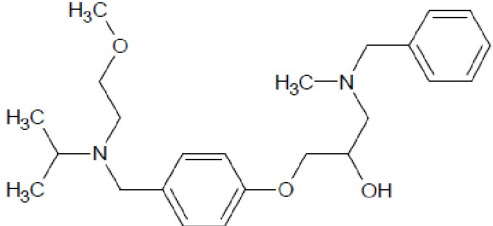
[0205] Пункт АУ. Способ лечения острого повреждения легкого у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов А-АТ.

[0206] Пункт АZ. Способ увеличения количества фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов А-АТ.

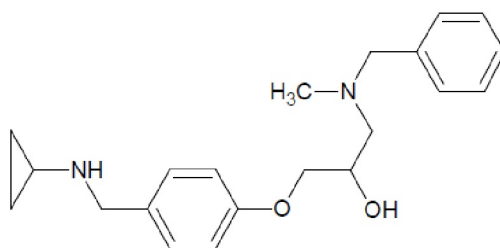
[0207] Пункт ВА. Способ нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК в клетке, причем способ включает контакт клетки с соединением или его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью или эфиром по любому из пунктов А-АТ.

[0208] Пункт ВВ. Способ нарушения взаимодействия между Fbxo48 и фосфорилированной АМФК у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира по любому из пунктов А-АТ.

[0209] Пункт ВС. Способ лечения метаболического синдрома у нуждающегося субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли или эфира, по любому из пунктов А-АТ.

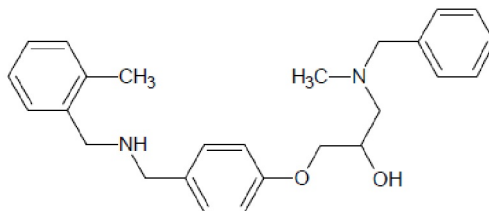
Соединение #	Структура	фАМФК IC ₅₀
1 (BC1583)		++
2 (BC15150)		+

5

3
(BC15151)

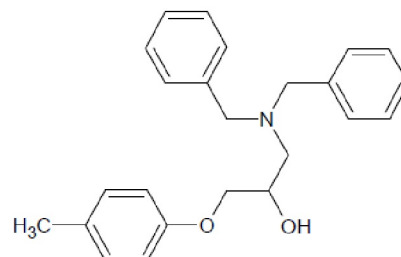
+

10

4
(BC15152)

+

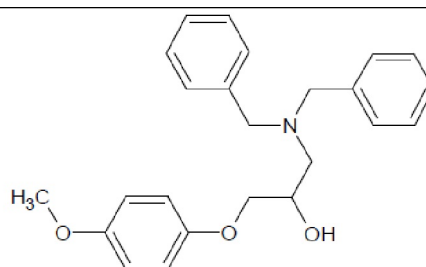
15

5
(BC15153)

++

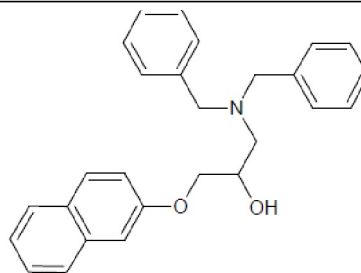
20

25

6
(BC15154)

++

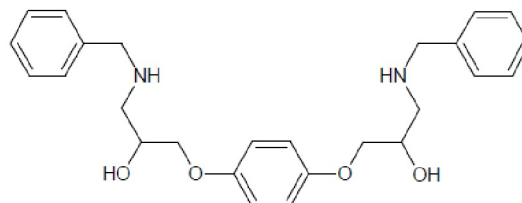
30

7
(BC15155)

++

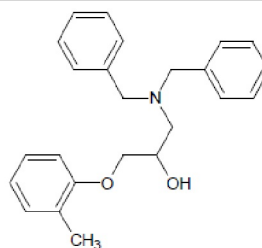
35

40

8
(BC15156)

+

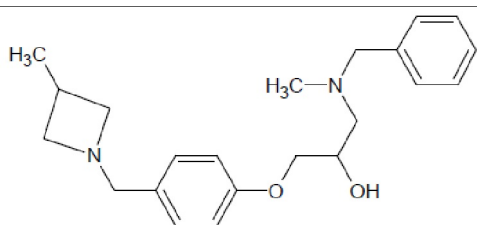
45

9
(BC15157)

++

5

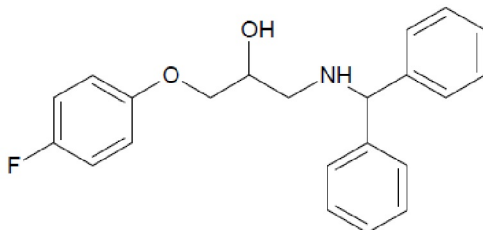
10
(BC15158)



+

10

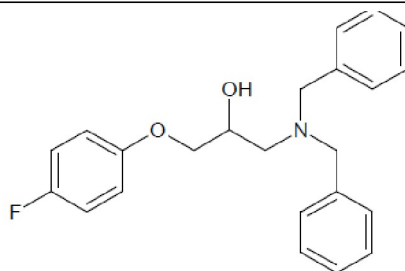
11
(BC1601)



++

15

12
(BC1609)

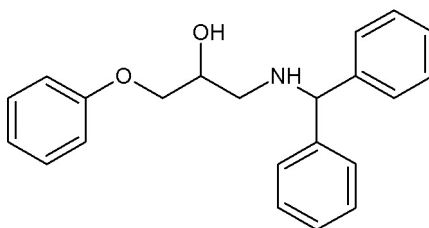


+++

20

25

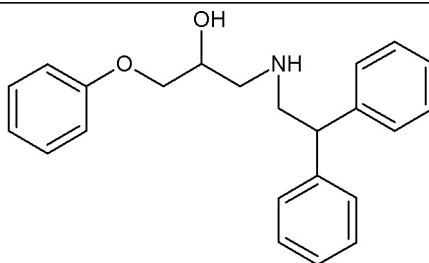
13
(BC15160)



++

30

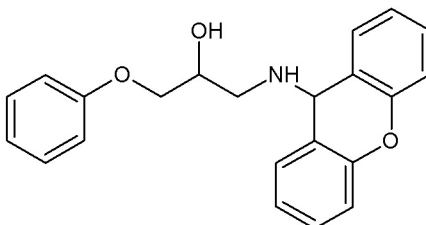
14
(BC15161)



++

35

15
(BC1602)

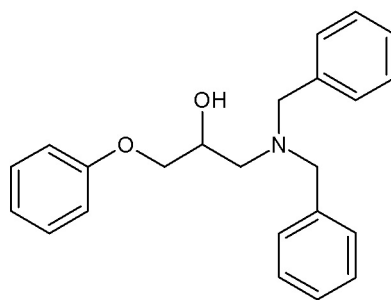


+

40

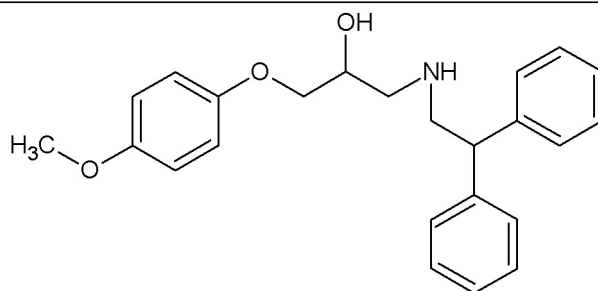
45

5

16
(BC1603)

++

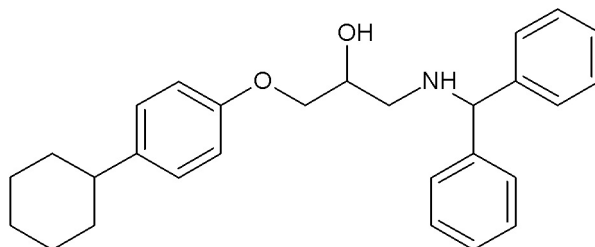
10

17
(BC1604)

++

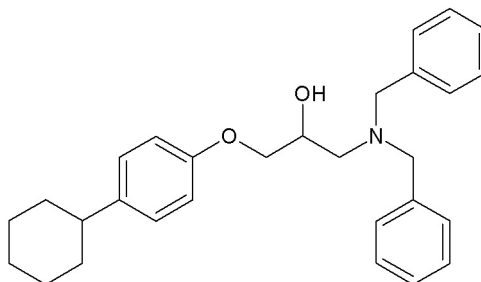
15

20

18
(BC1606)

++

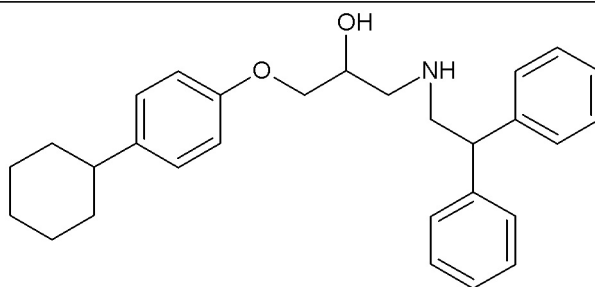
25

19
(BC1607)

++

30

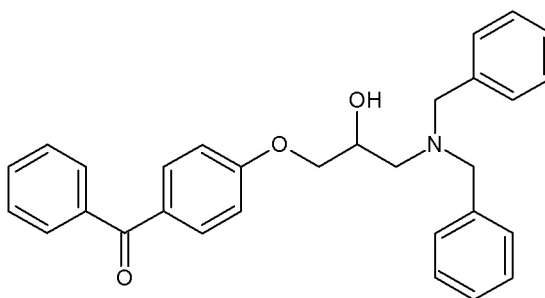
35

20
(BC1608)

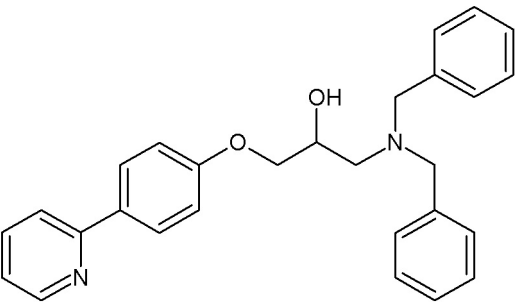
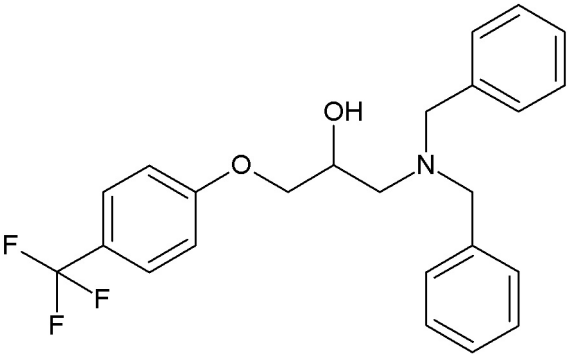
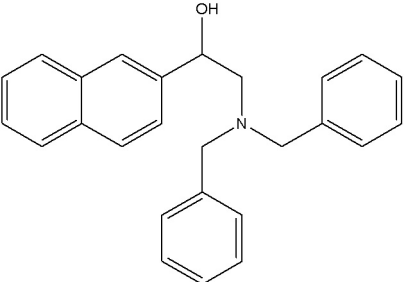
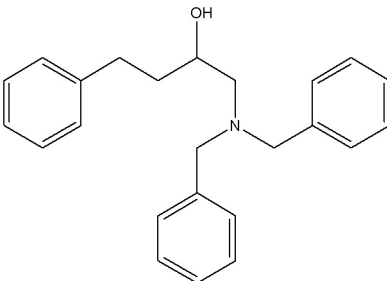
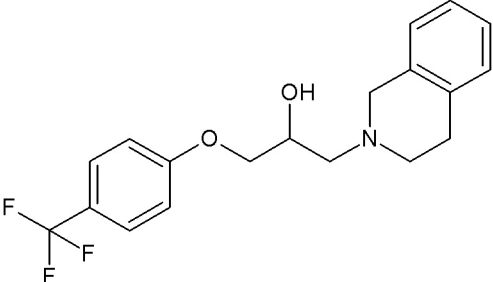
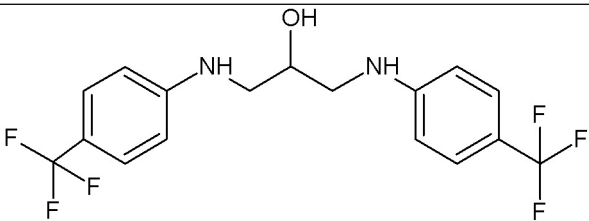
+

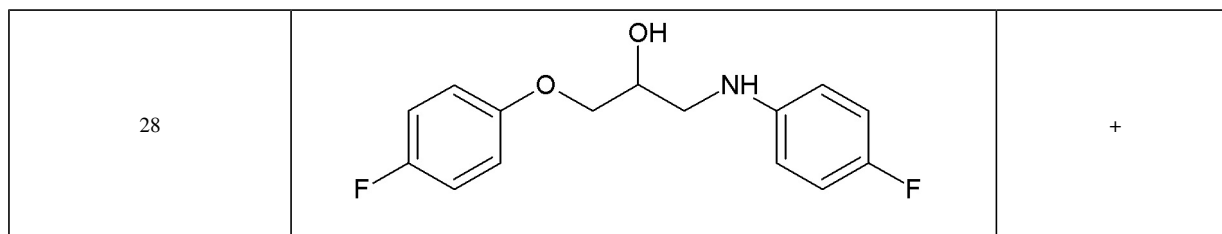
40

45

21
(BC1610)

+

5	22 (BC1611)		+
10	23 (BC1618)		+++
20	24		++
30	25		+
35	26		+
45	27		+



"+(представляет собой IC₅₀ величину>10 мкг/мл; "++(представляет собой IC₅₀ величину 1-10 мкг/мл; "+++(представляет собой IC₅₀ величину<1 мкг/мл

[0210] Тогда как определенные варианты осуществления проиллюстрированы и описаны, ясно, что специалист в данной области техники может осуществлять изменения и модификации в них, не выходя за пределы технологии в ее более широких аспектах, как определено в формуле изобретения.

[0211] Варианты осуществления, иллюстративно описанные в настоящем изобретении, можно подходящим образом осуществлять на практике в отсутствии любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно неописанных в настоящем изобретении. Таким образом, например, термины "включающий", "содержащий" и т.д. следует читать расширительно и без ограничения. Кроме того, термины и выражения, применяемые в настоящем изобретении, применяют в качестве терминов описания и не ограничения, и нет намерения использовать данные термины и выражения для исключения любых эквивалентов, показанных и описанных, или их частей, но ясно, что различные модификации являются возможными в пределах объема заявленной технологии. Кроме того, фраза "по существу состоящий из" следует понимать как включающую конкретно перечисленные элементы и дополнительные элементы, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленной технологии. Фраза "состоящий из" исключает любой неуказанный элемент.

[0212] Настоящее описание не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в данной заявке. Многие модификации и варианты можно осуществлять, не выходя за пределы ее сущности и объема, как ясно специалисту в данной области техники. Функционально эквивалентные способы и композиции в пределах объема настоящего описания, в добавления к тем, что перечислены в настоящем изобретении, будут ясны специалисту в данной области техники из вышеизложенного описания. Данные модификации и варианты предполагаются попадающими в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Настоящее описание ограничено только прилагаемой формулой изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, на которые дает права формула изобретения. Ясно, что данное описание не ограничивается конкретными способами, реагентами, соединениями или композициями, которые могут, конечно, изменяться. Также ясно, что терминология, применяемая в настоящем изобретении, приводится только с целью описать конкретные варианты осуществления, и не предполагается ограничивающей.

[0213] Кроме того, когда признаки или аспекты настоящего описания описаны в терминах групп Маркуша, специалисту в данной области техники ясно, что настоящее описание также посредством этого описано в терминах отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

[0214] Как ясно специалисту в данной области техники, для любой и всех целей, особенно с точки зрения обеспечения написанного описания, все диапазоны, описанные в настоящем изобретении, также включают любой и все возможные поддиапазоны и комбинации их поддиапазонов. Легко понять, что любой перечисленный диапазон

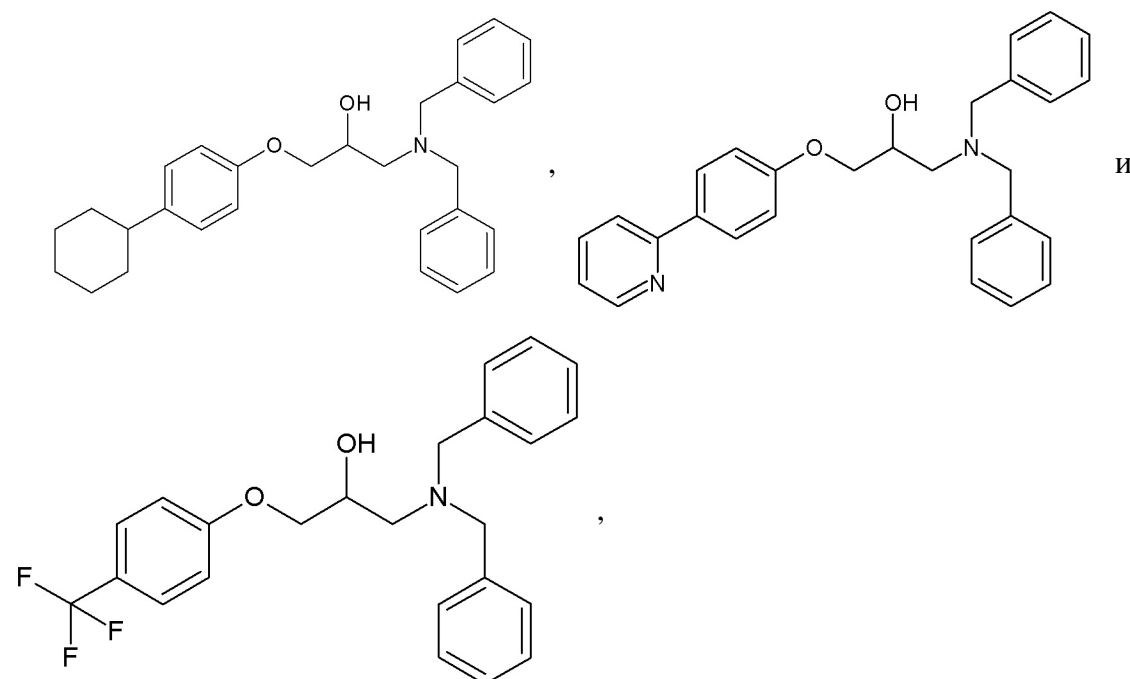
является достаточно описывающим и обеспечивающим то, что тот же диапазон разделяют на, по меньшей мере, равные части, на три части, четыре части, пять частей, десять частей и т.д. В качестве неограничивающего примера, каждый диапазон, обсуждаемый в настоящем изобретении, можно легко разделить на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как ясно специалисту в данной области техники, любые выражения, такие как "вплоть до", "по меньшей мере", "более чем", "менее чем" и подобные, включают перечисленное число и относятся к диапазонам, которые можно затем разделить на поддиапазоны, как обсуждается выше. Наконец, как ясно специалисту в данной области техники, диапазон включает каждый отдельный член.

[0215] Все публикации, патентные заявки, выданные патенты и другие документы, на которые ссылаются в настоящем описании, включены в настоящее изобретение с помощью ссылки, как если каждая отдельная публикация, патентная заявка, выданный патент или другой документ был конкретно и индивидуально показан как включенный с помощью ссылки во всей своей полноте. Определения, которые включены в текст с помощью ссылки, исключены в той степени, в которой они противоречат определениям в настоящем описании.

[0216] Другие варианты осуществления перечислены в следующей формуле изобретения.

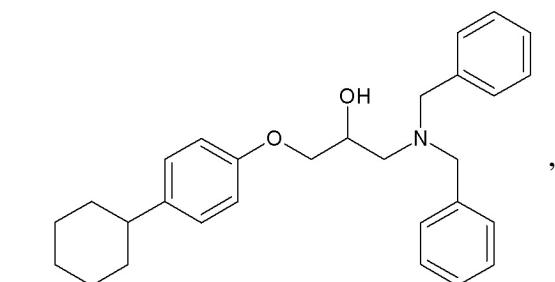
(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



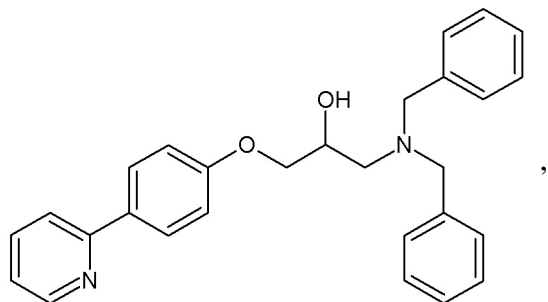
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой



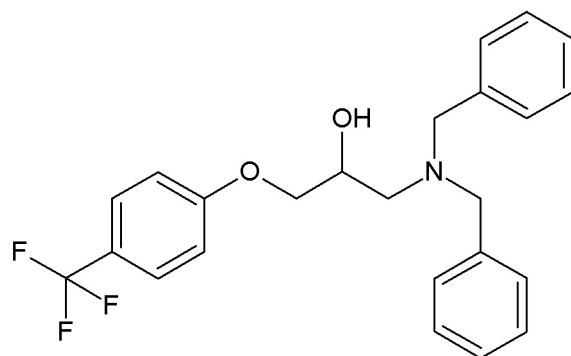
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы



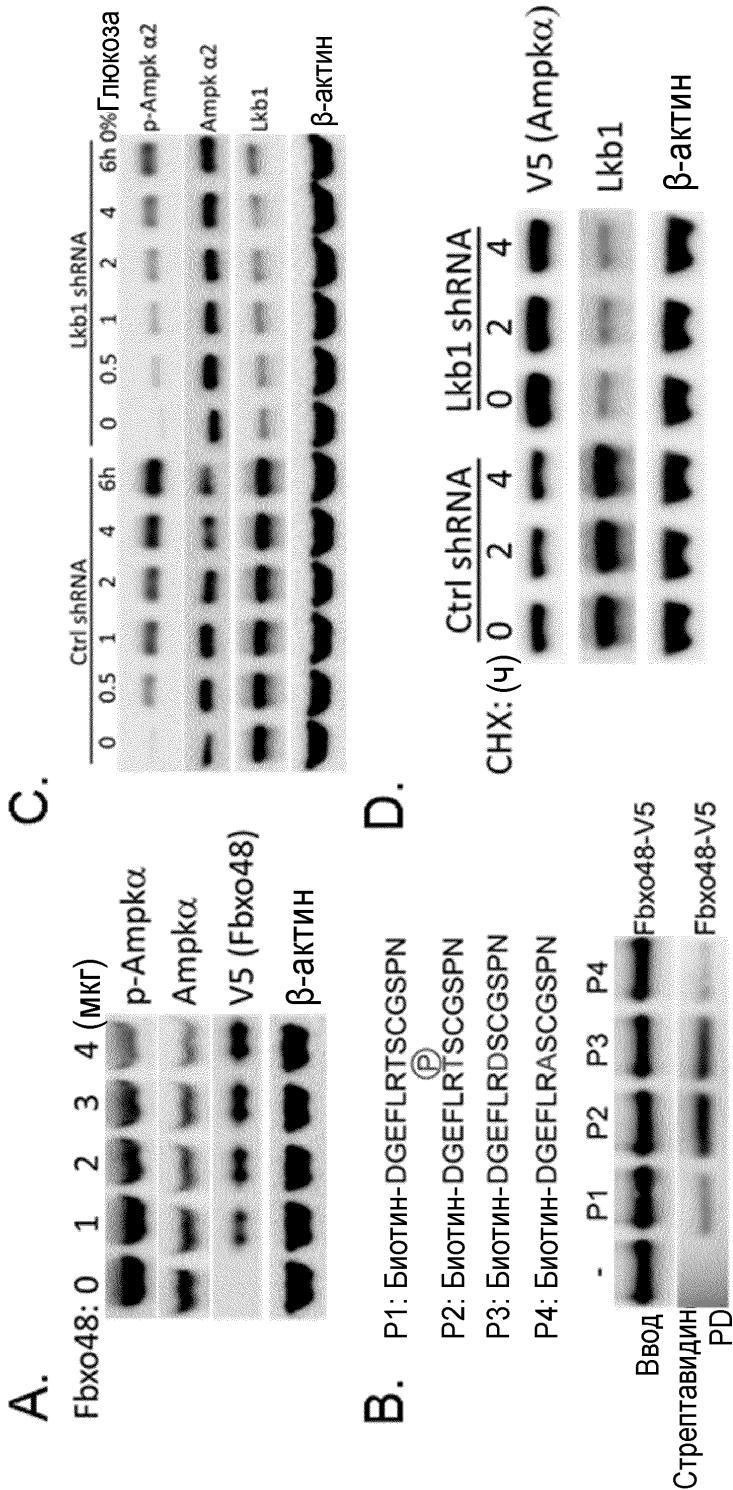
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из сепсиса, пневмонии, ожирения и диабета у нуждающегося субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4.

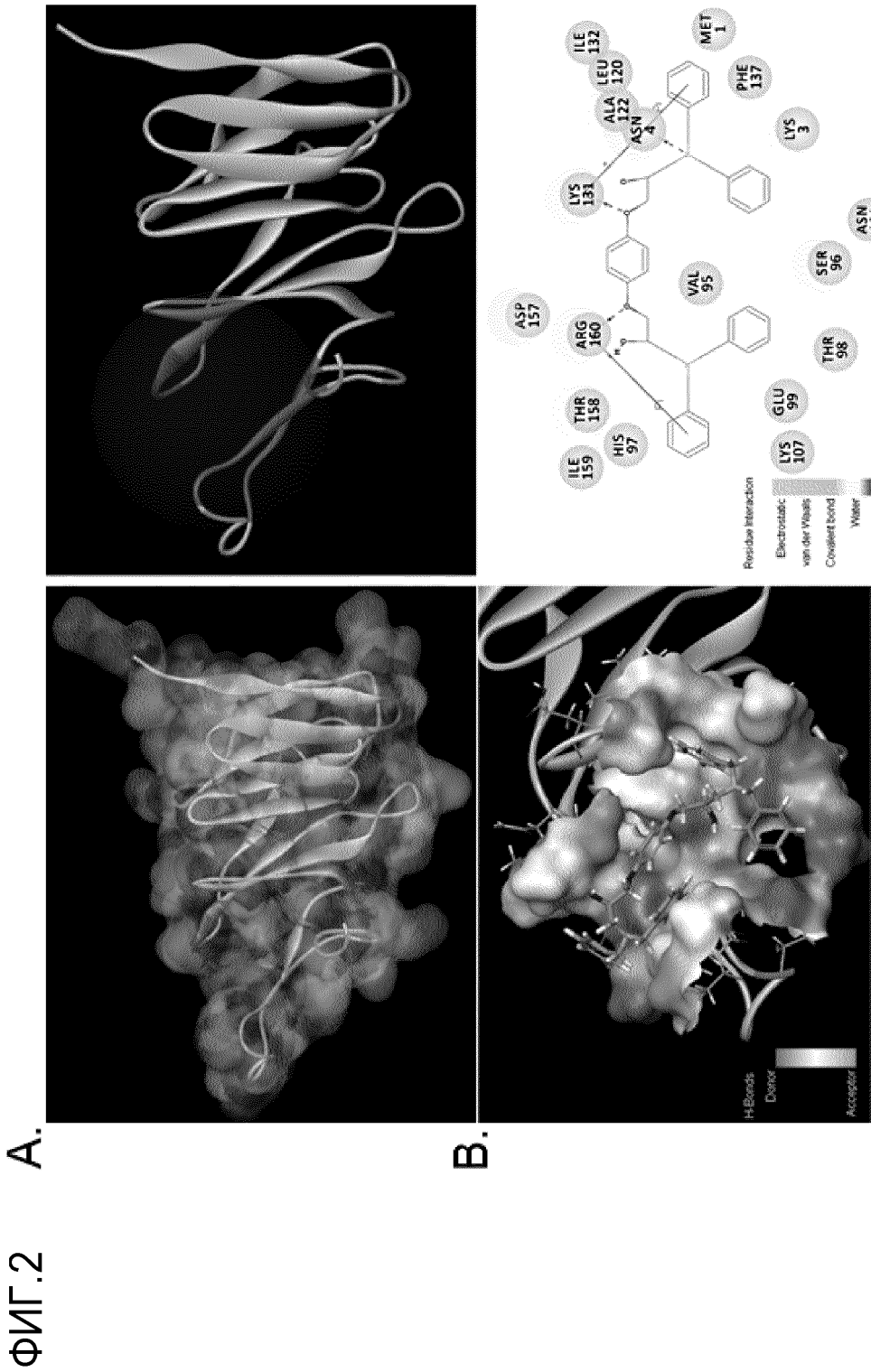
6. Способ увеличения количества фосфорилированной АМФК в клетке, включающий контакт клетки с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-4.

7. Способ нарушения взаимодействия между белком Fbxo48 и фосфорилированной АМФК в клетке, включающий контакт клетки с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-4.

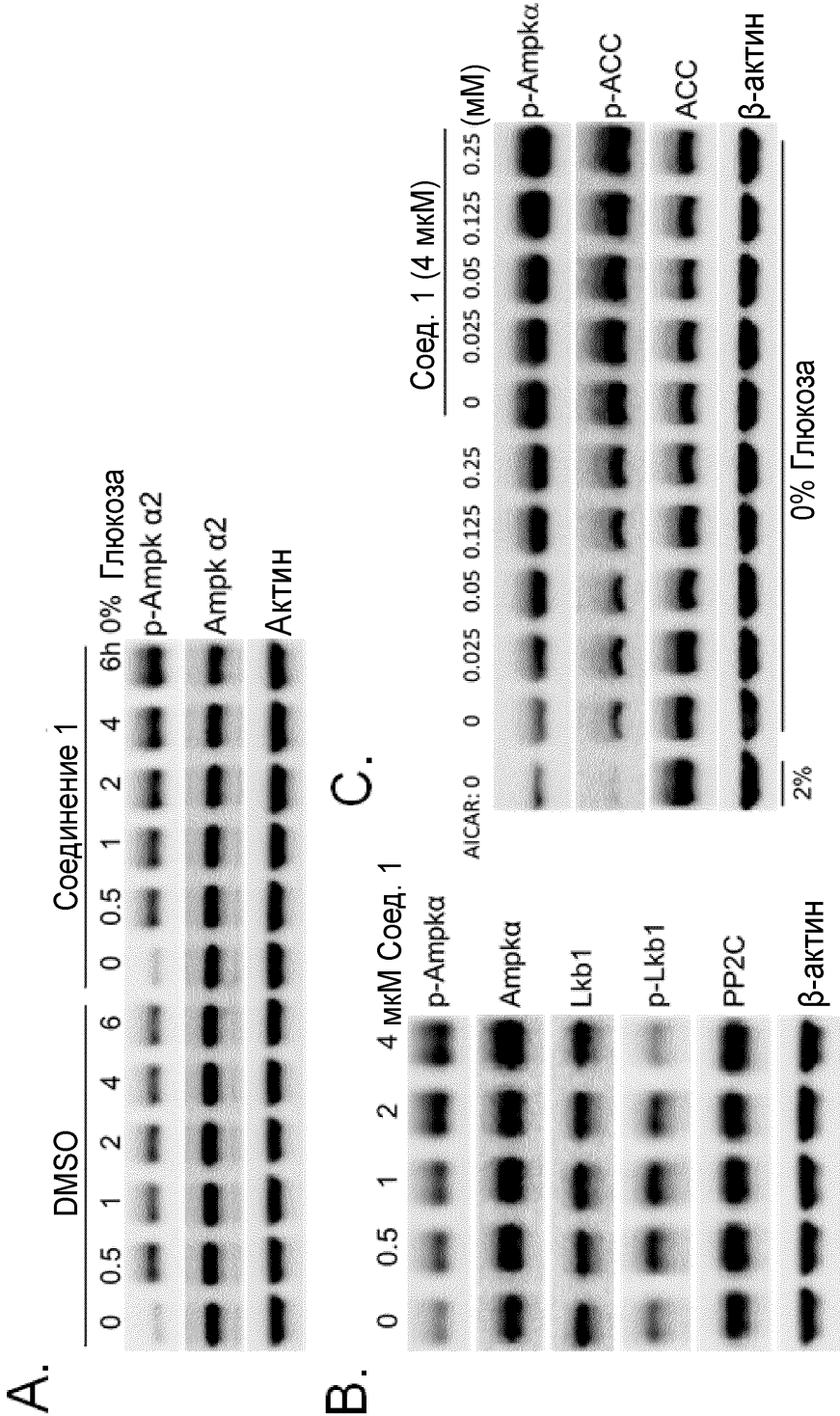
ФИГ.1



2/22

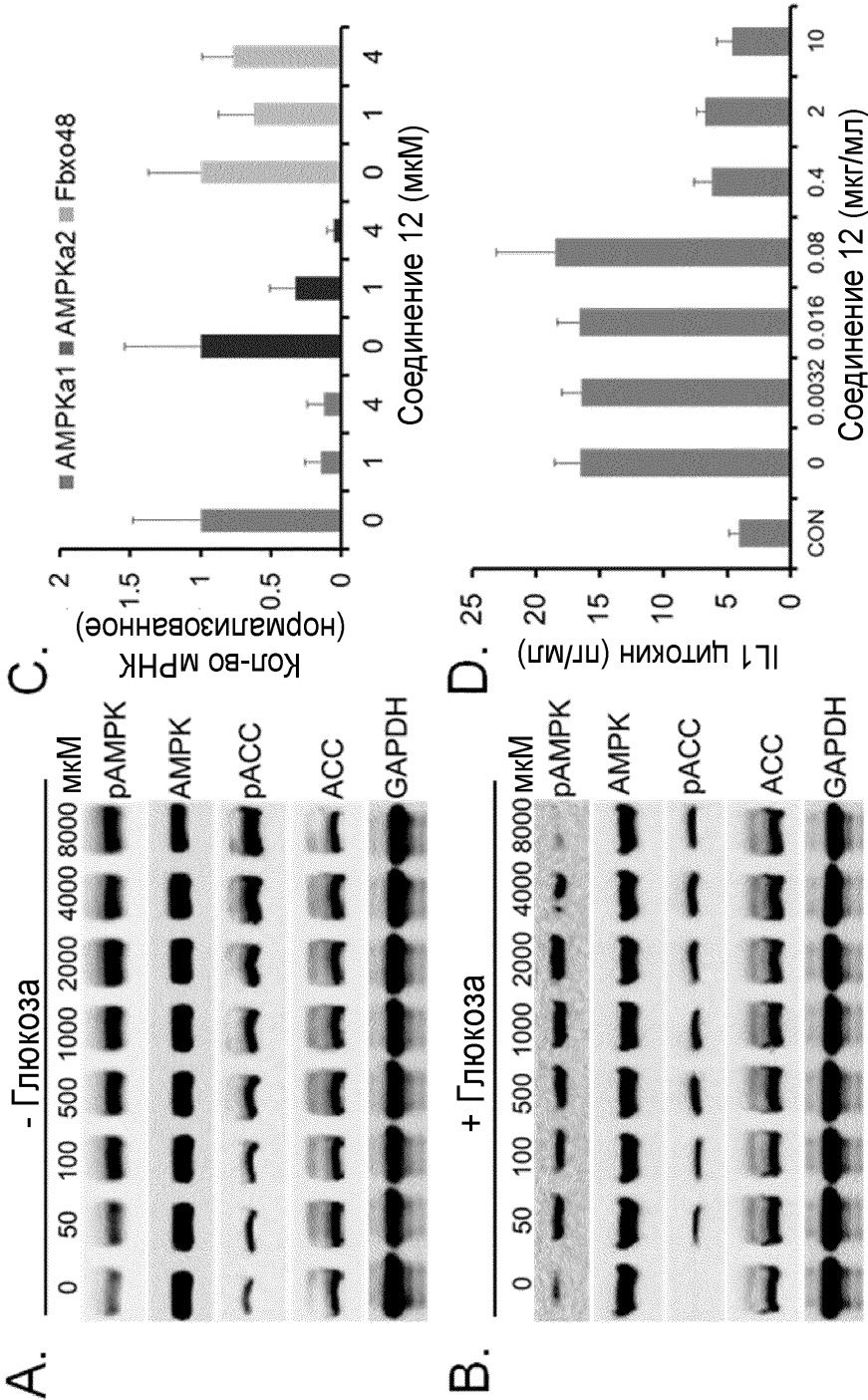


ФИГ.3

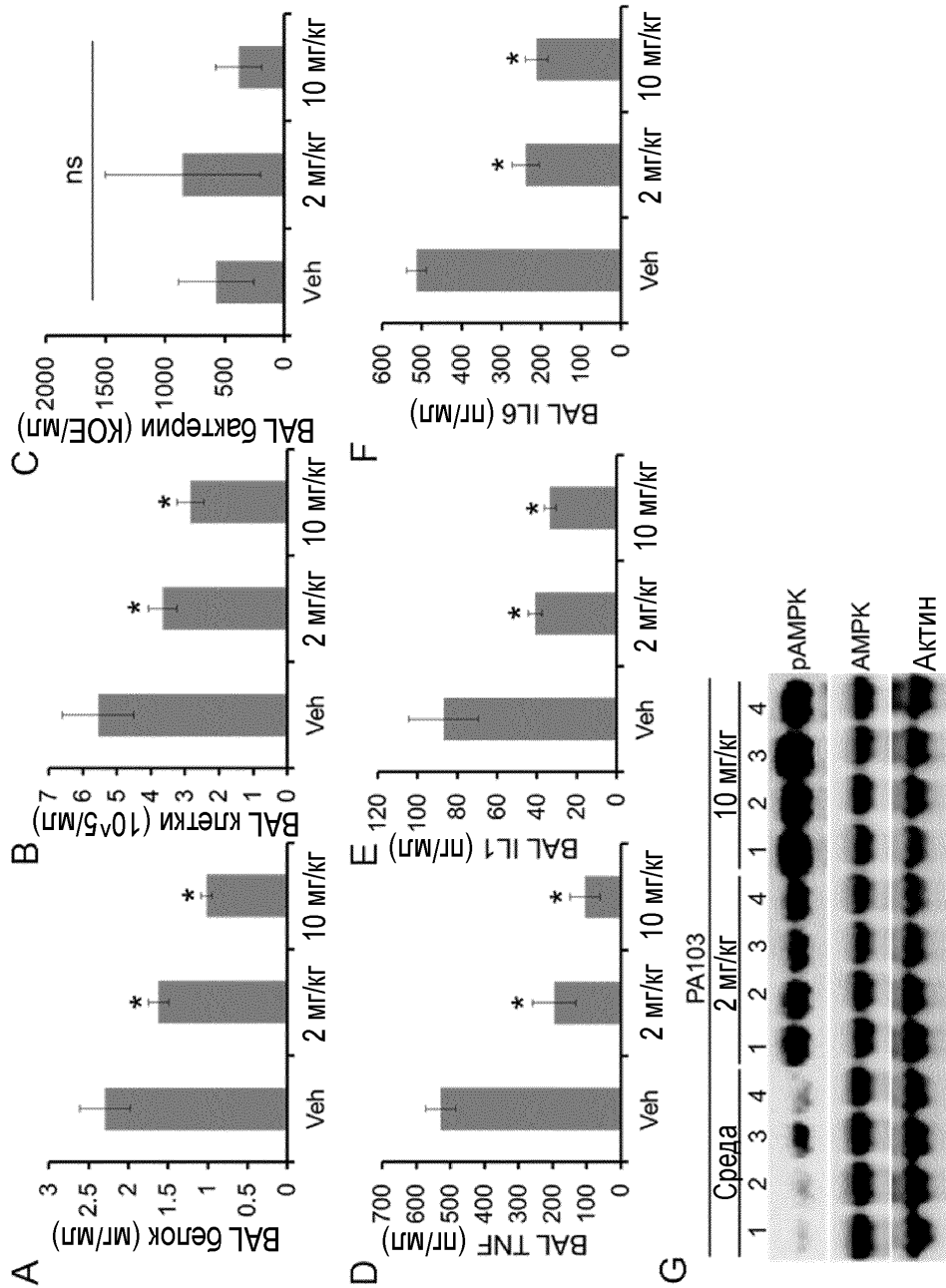


4/22

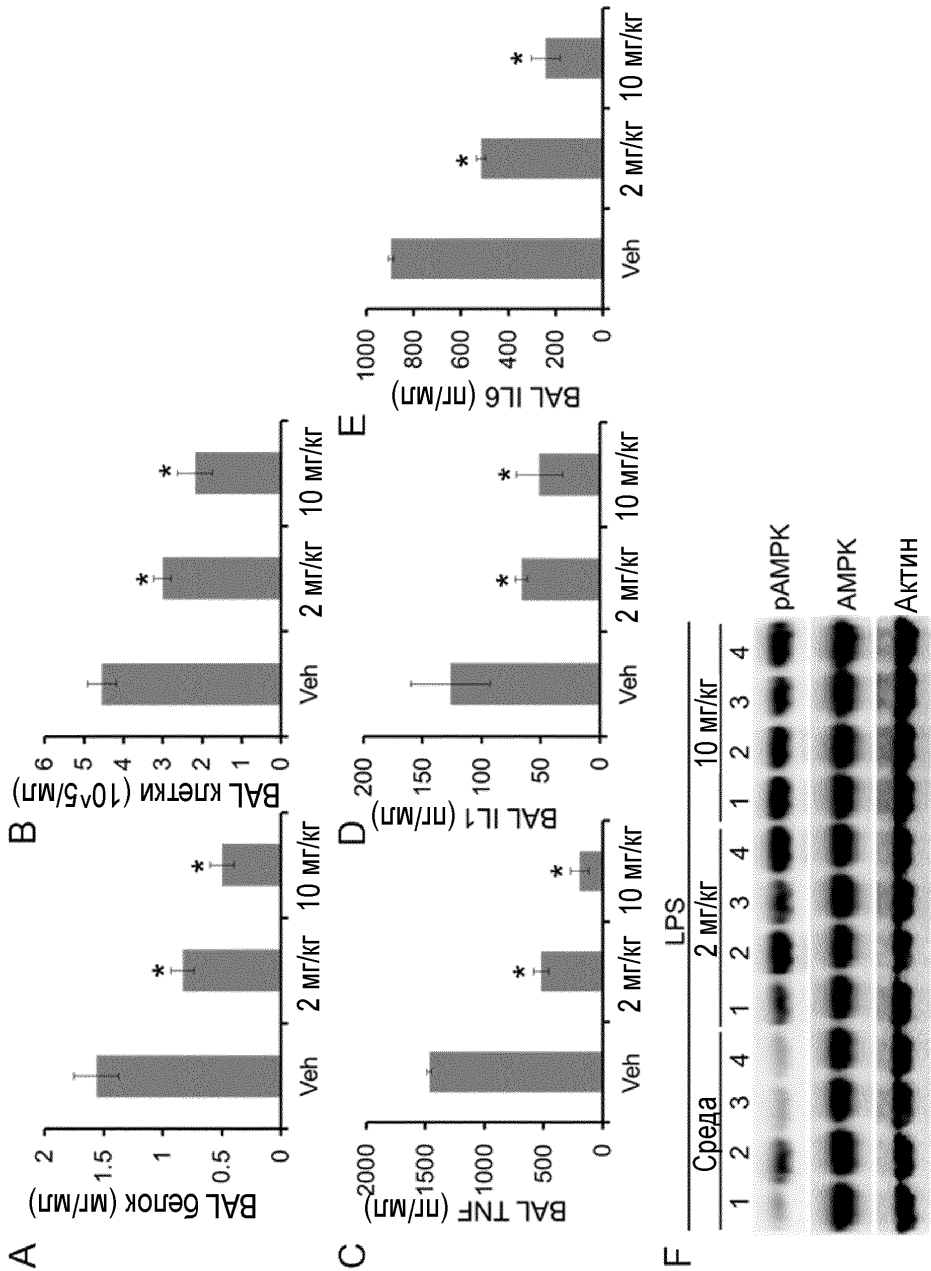
ФИГ.4



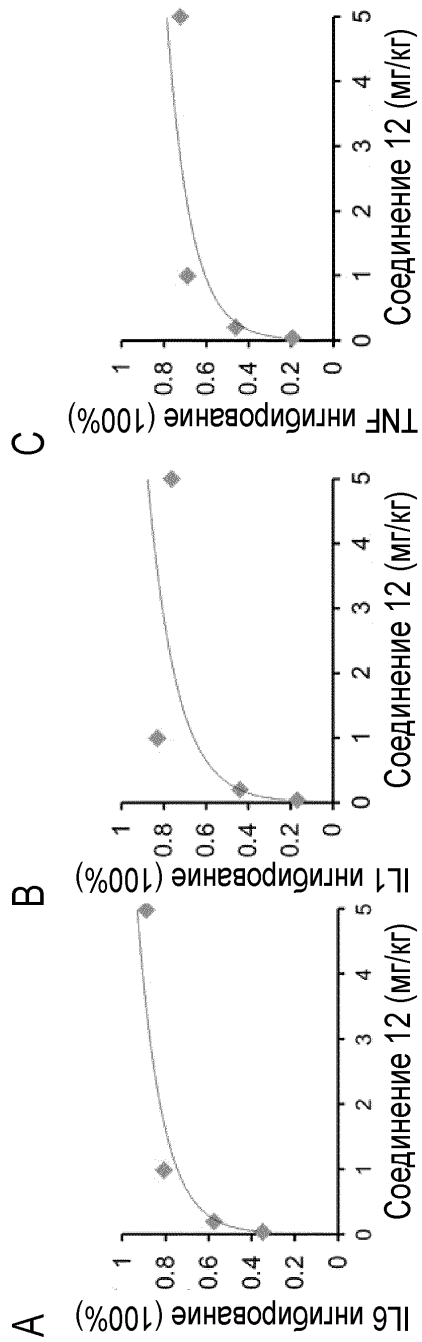
ФИГ.5



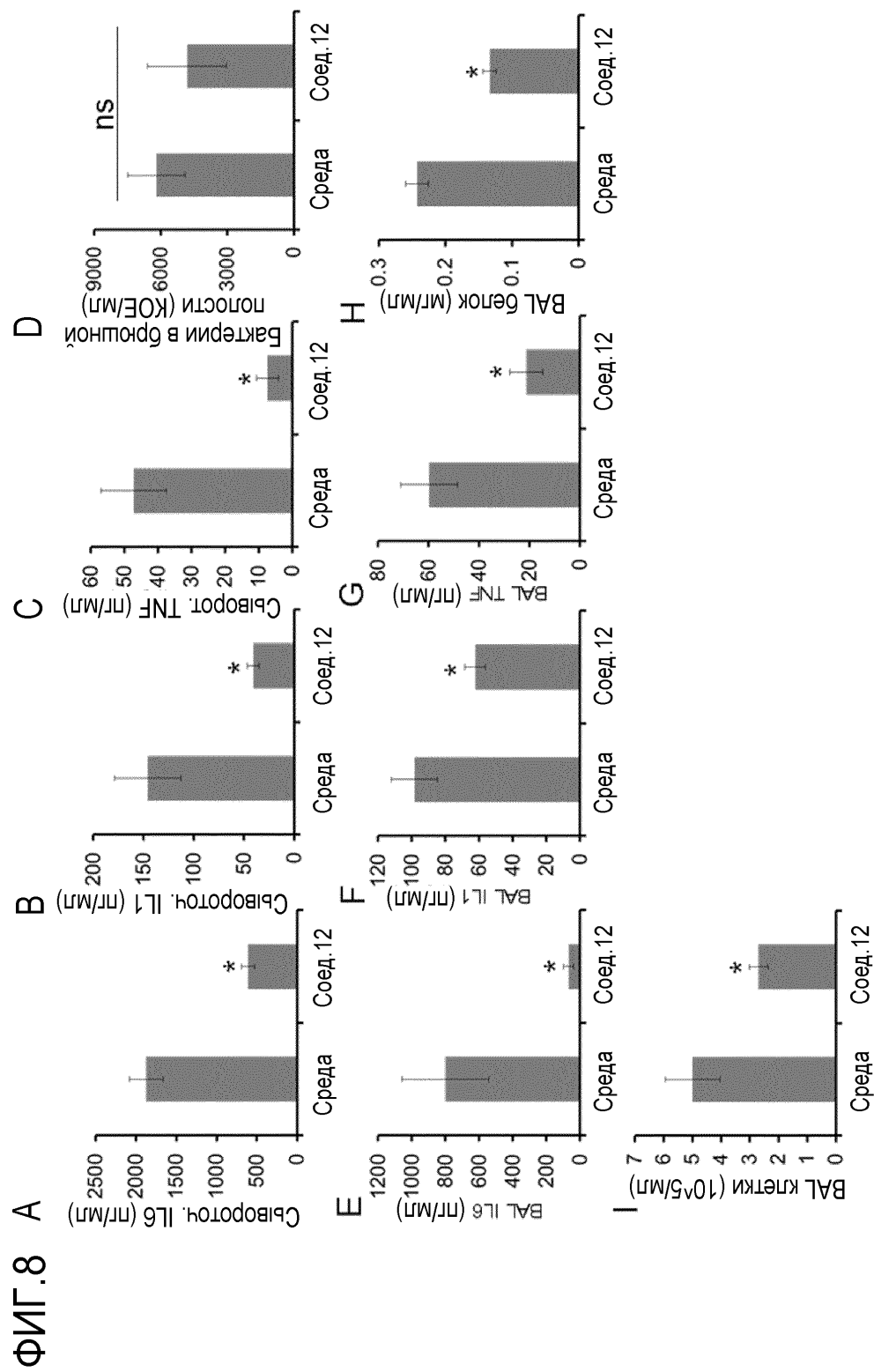
ФИГ.6



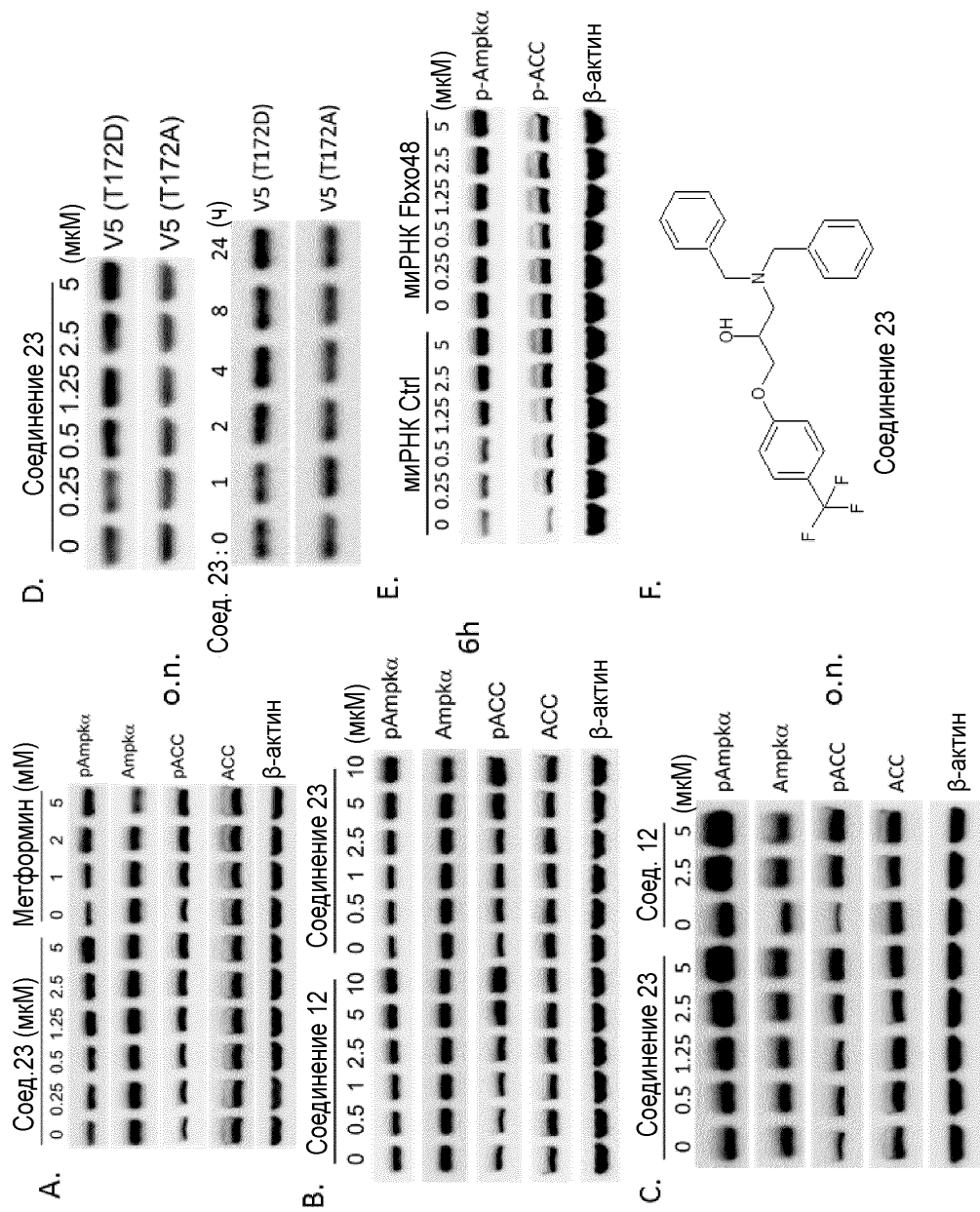
ФИГ.7



8/22

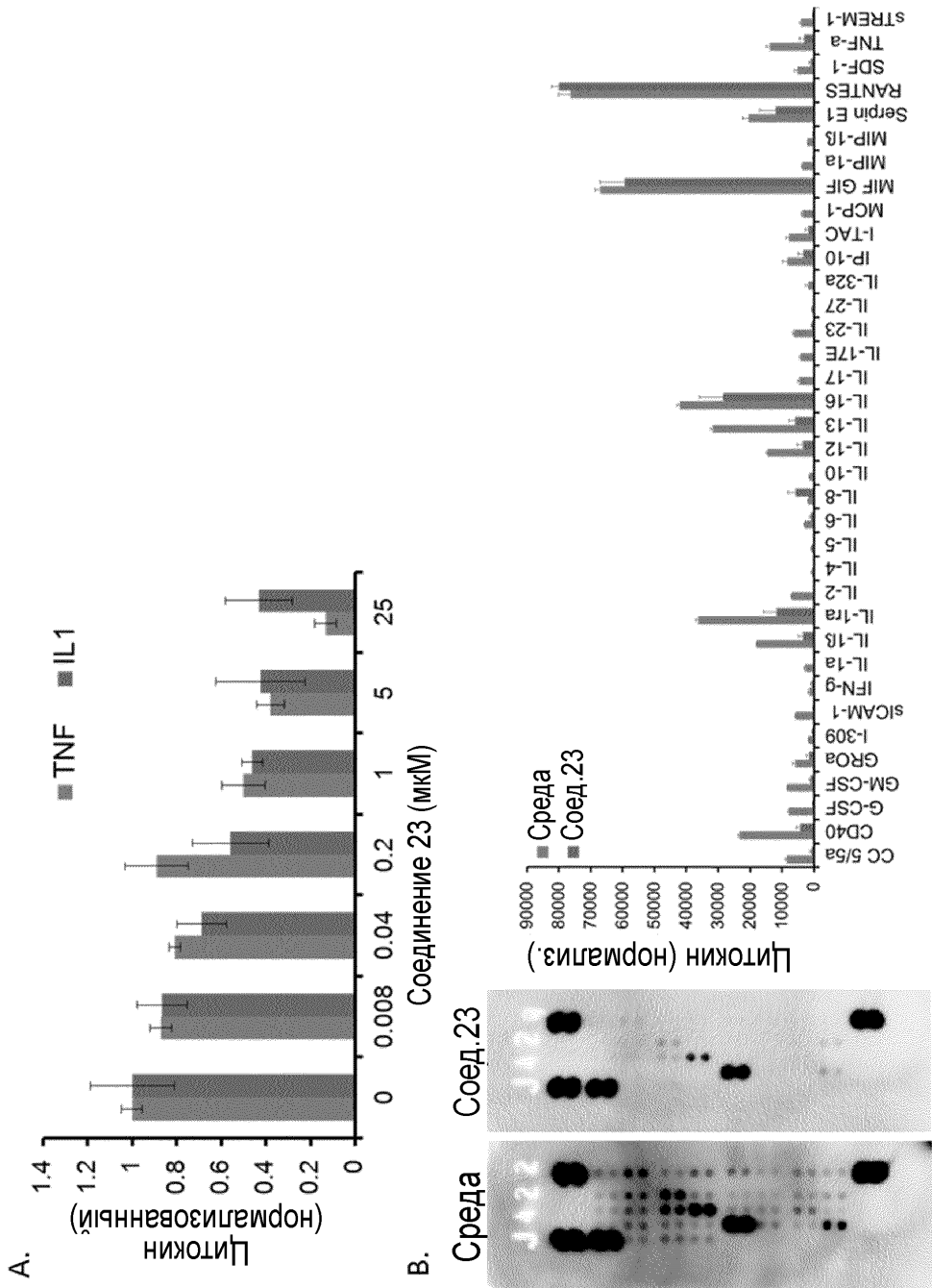


ФИГ.9



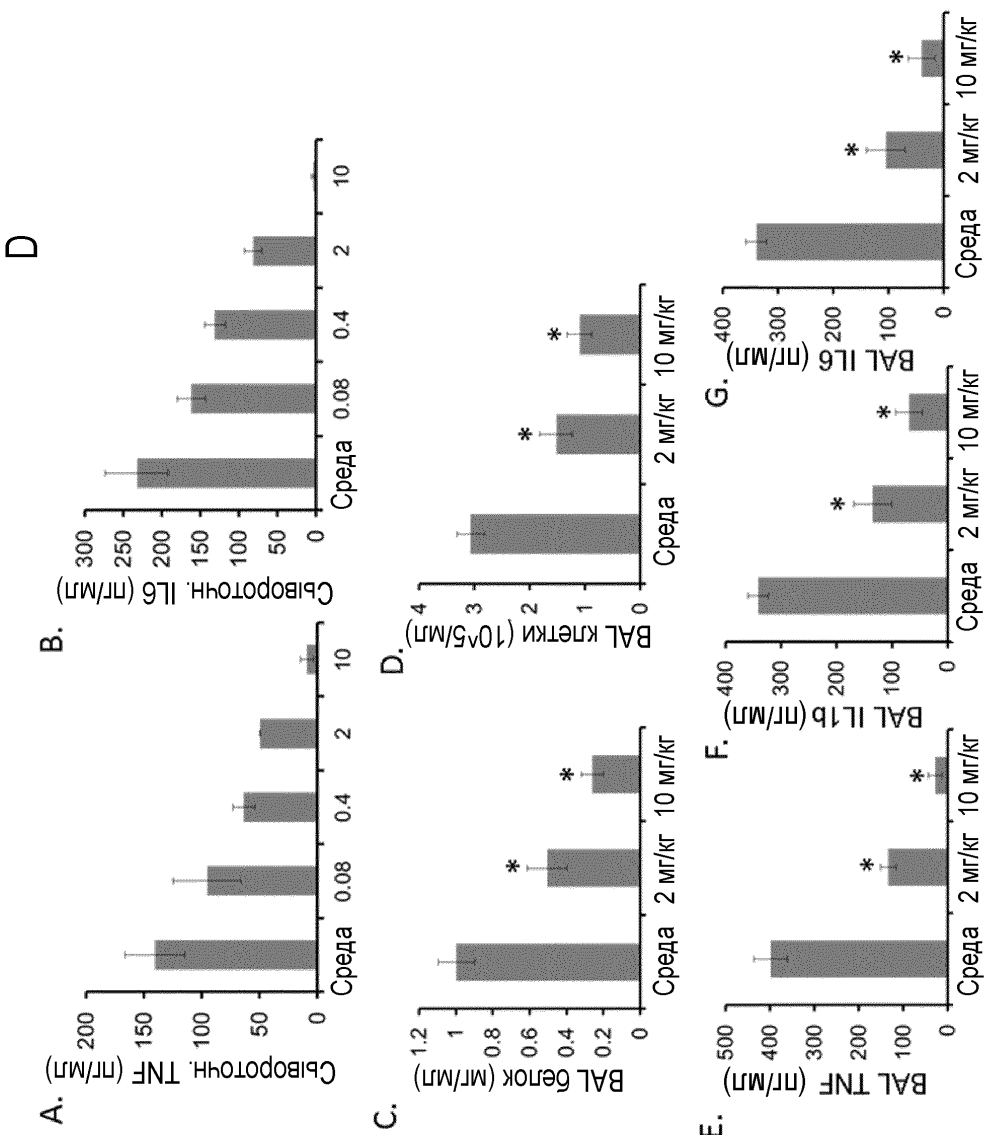
10/22

ФИГ.10



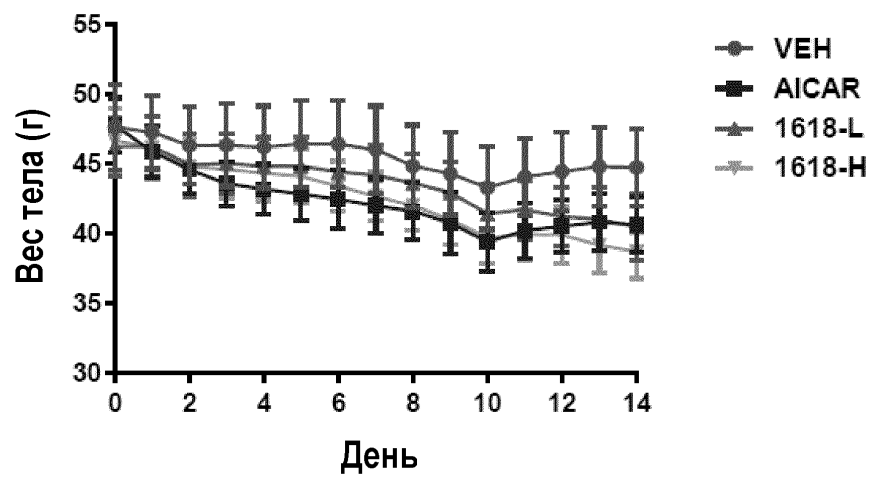
11/22

ФИГ.11 А

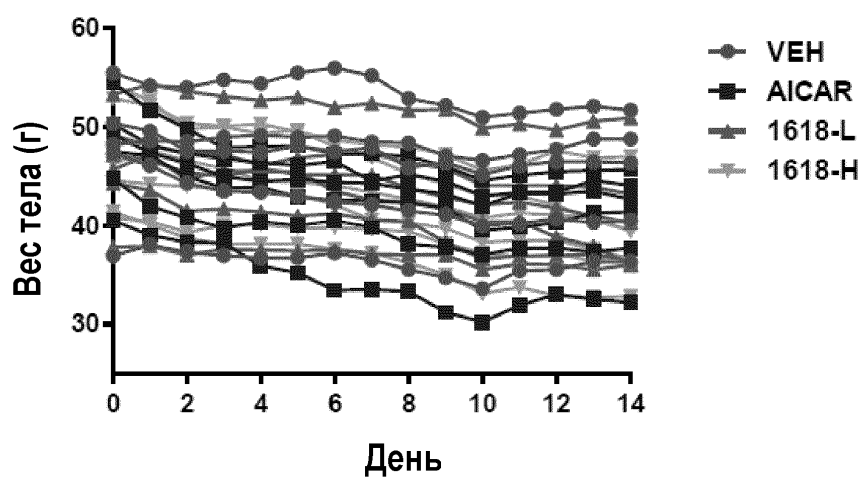


12/22

ФИГ.12

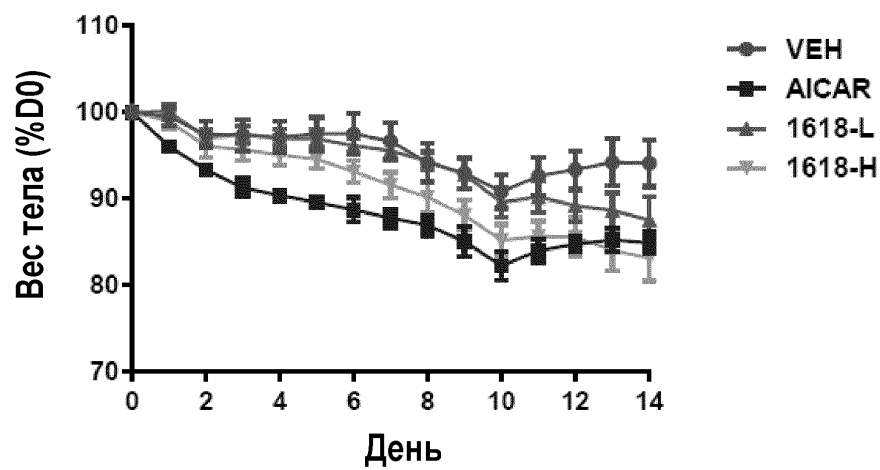
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.13

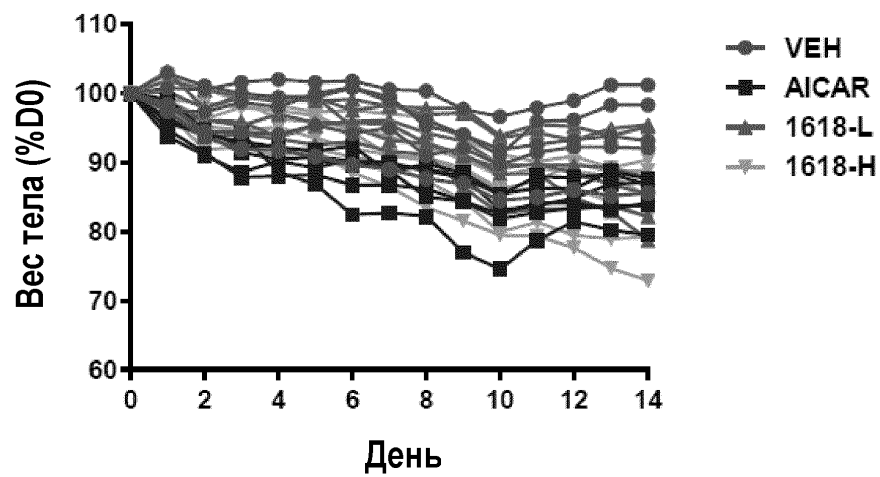


13/22

ФИГ.14

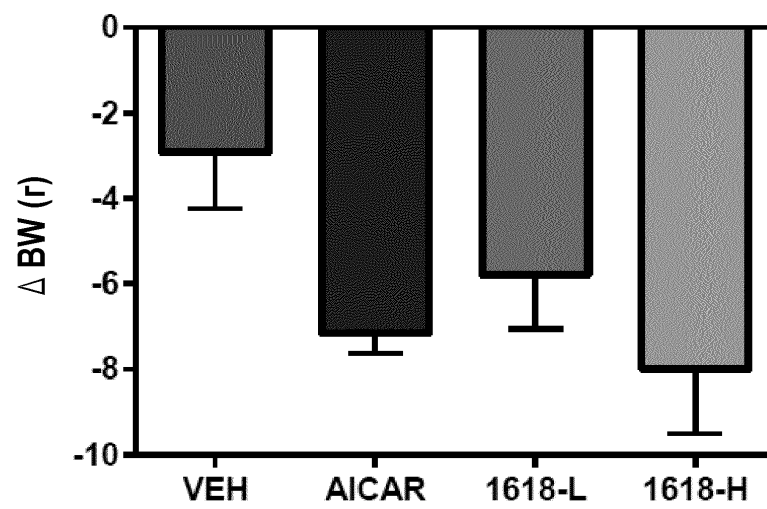
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.15

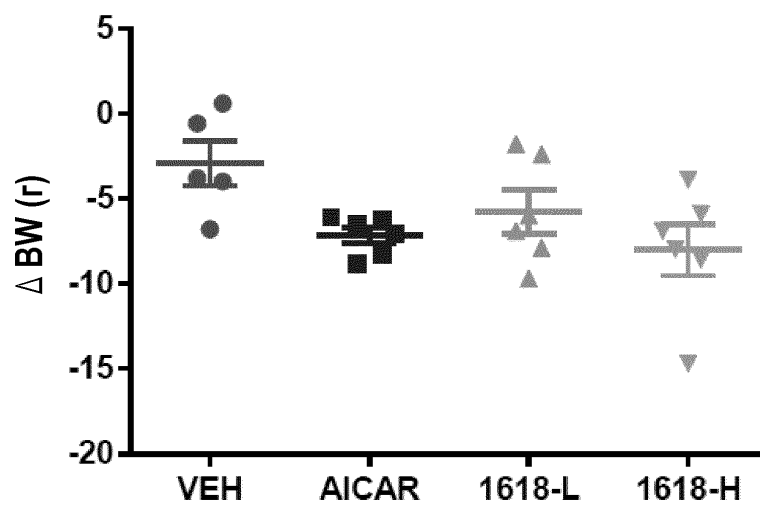


14/22

ФИГ.16

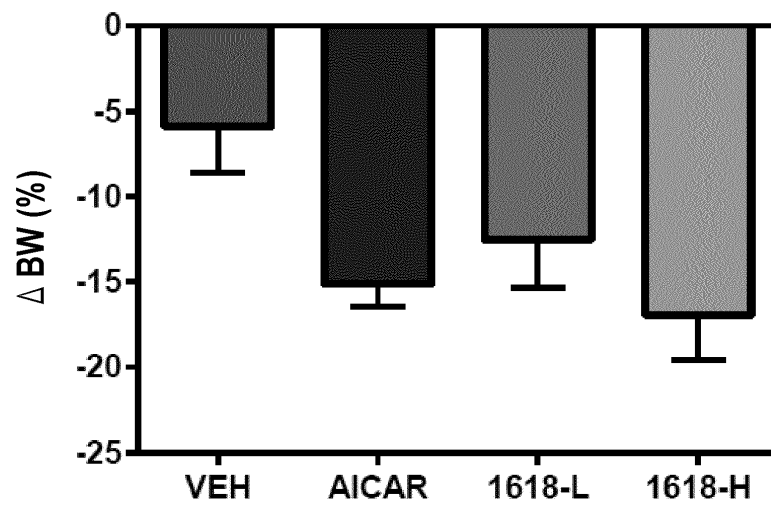
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.17

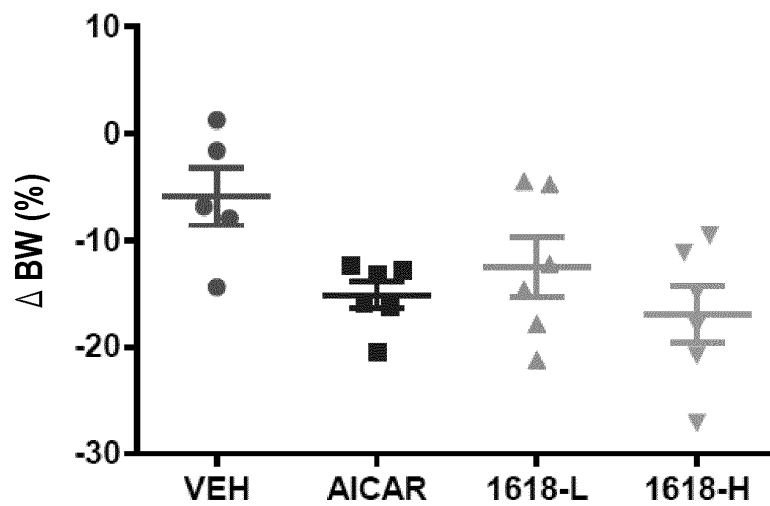


15/22

ФИГ.18

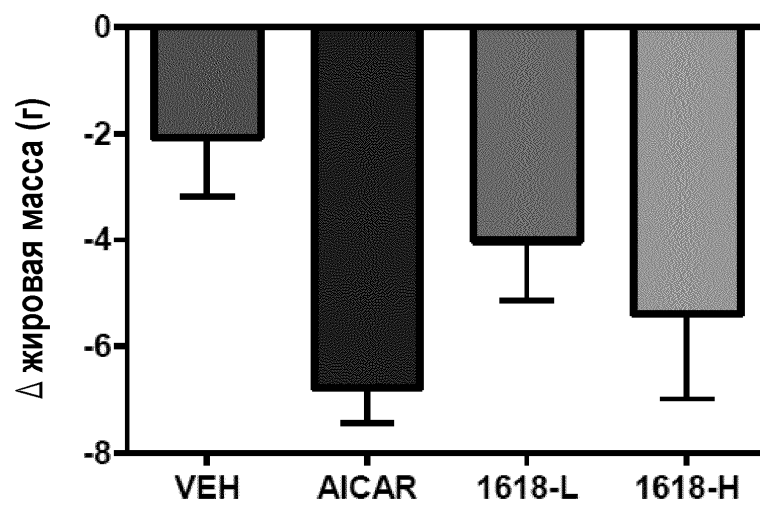
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.19

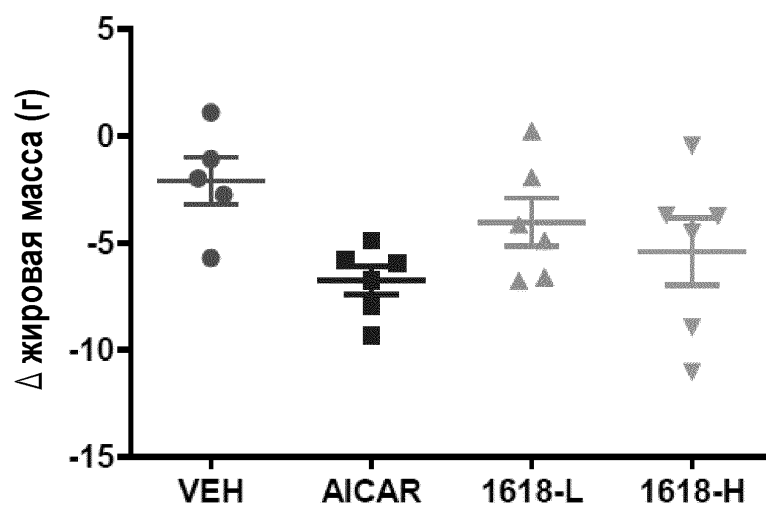


16/22

ФИГ.20

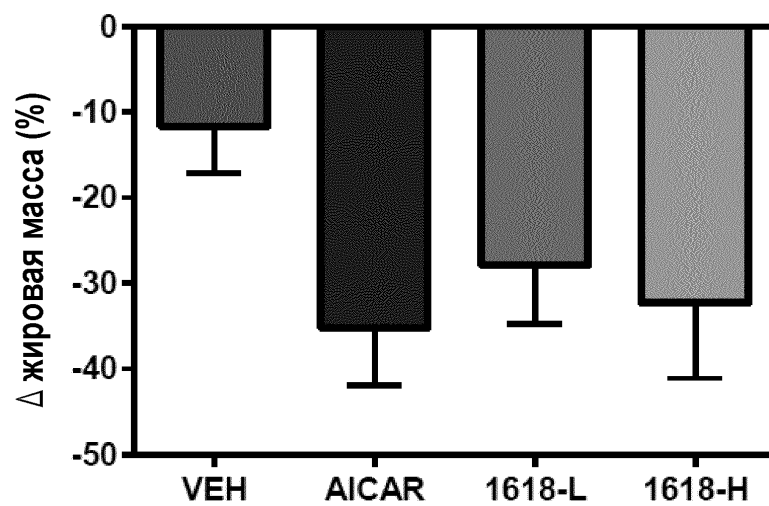
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.21

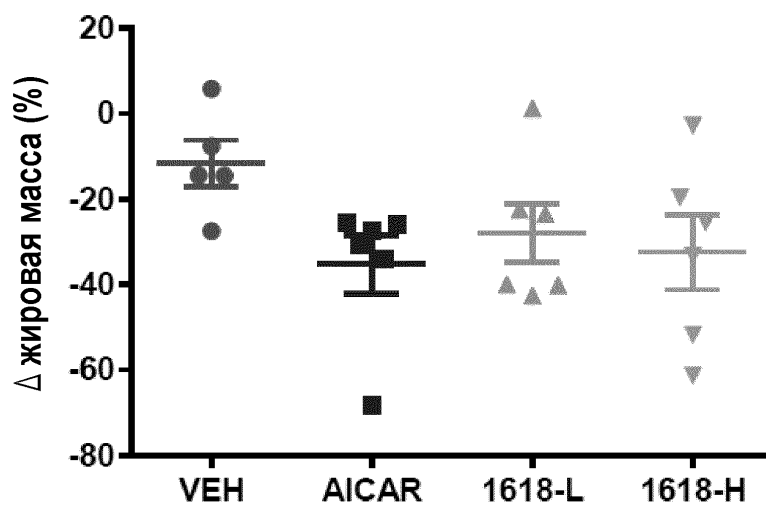


17/22

ФИГ.22

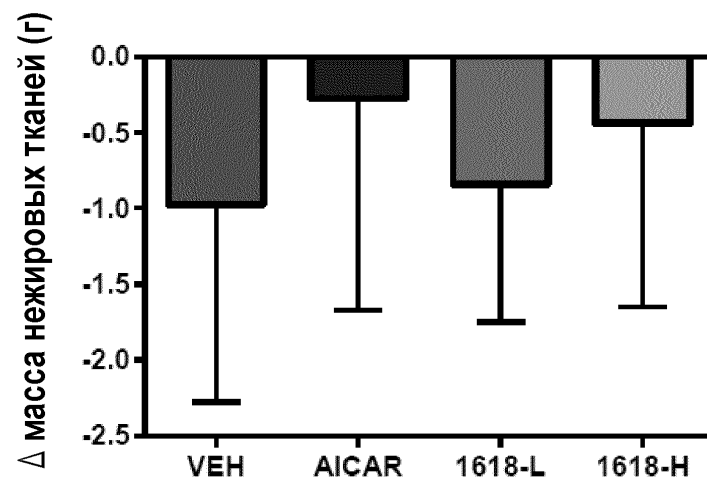
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.23

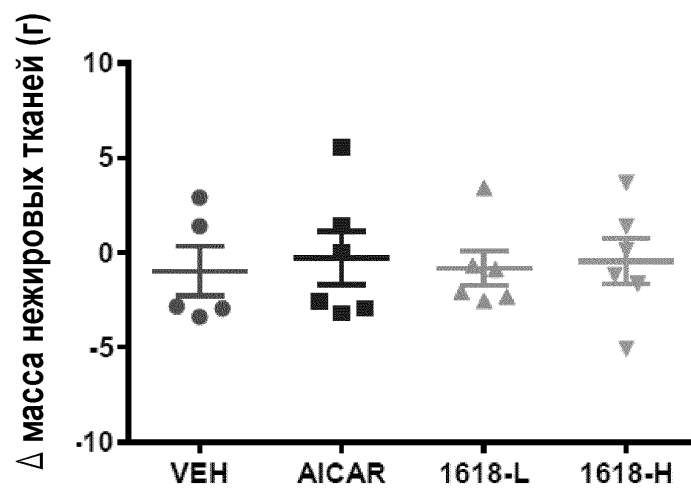


18/22

ФИГ.24

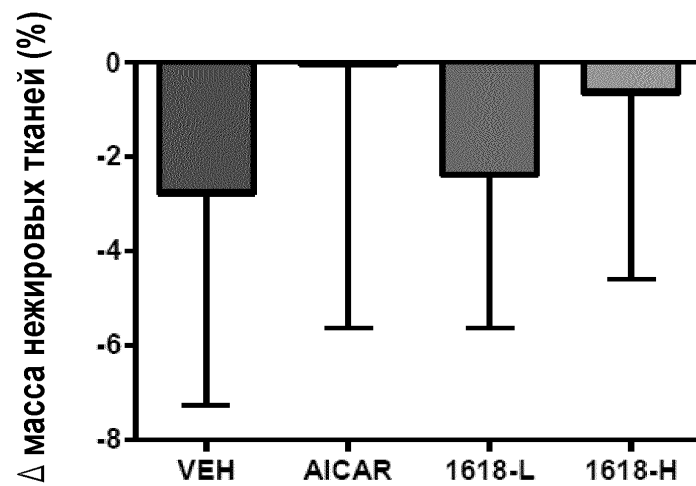
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.25

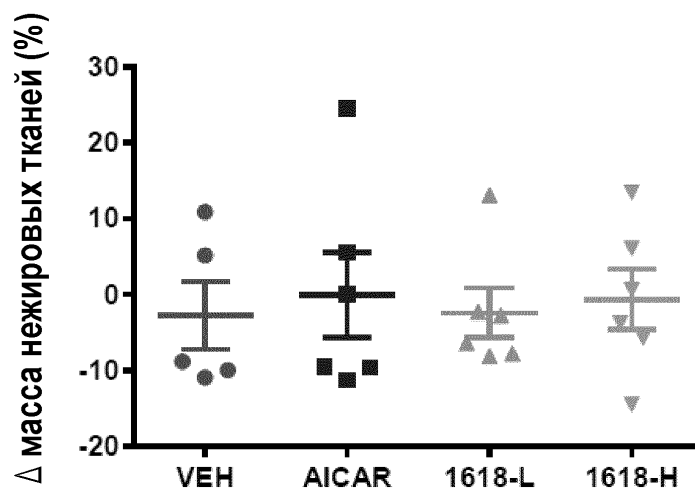


19/22

ФИГ.26

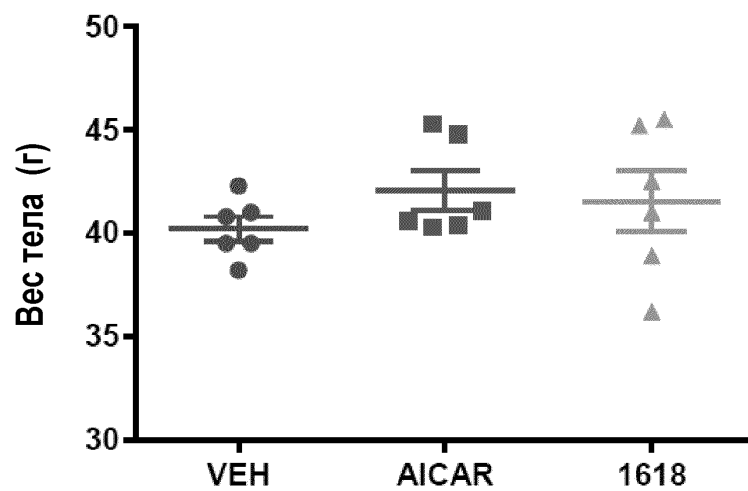
среднее $\pm$ s.e.m.

ФИГ.27

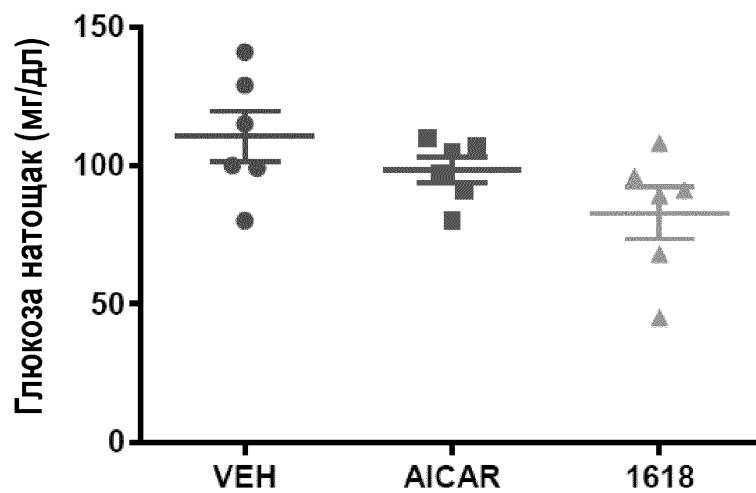


20/22

ФИГ.28

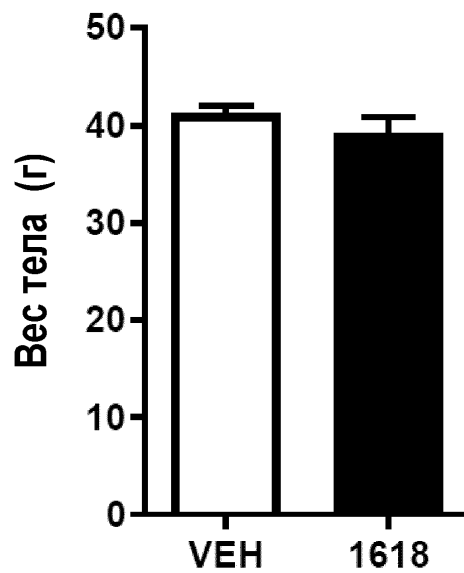


ФИГ.29

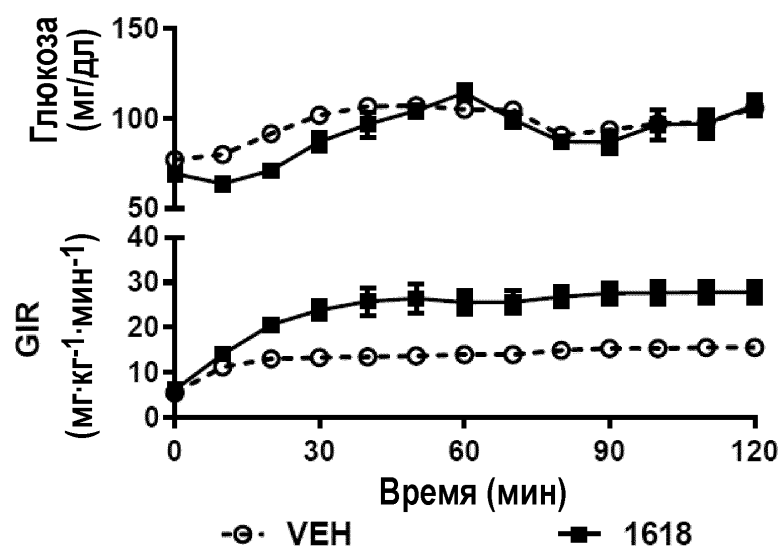


21/22

ФИГ.30



ФИГ.31



22/22

ФИГ.32

