



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **130657**

(13) **C2**

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2023 00576**

(22) Дата подання заявки: **23.08.2021**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **09.04.2026**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **63/069,408,
63/142,398**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **24.08.2020,
27.01.2021**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US,
US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **13.09.2023, Бюл.№ 37**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **08.04.2026, Бюл.№ 14**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2021/047093,
23.08.2021**

(72) Винахідник(и):

**Босанач Тодд (US),
Брерлі Ендрю Саймон (US),
Деврадж Раджеш (US),
Х'юз Роберт Оуен (US),
Джарджес-Пайк Річард Ендрю (US),
Перротт Шеллі Енн (US)**

(73) Володілець (володільці):

**ДІСАРМ СЕРАП'ЮТІКС, ІНК.,
1 Main Street, 11th Floor Mailbox #14
Cambridge, Massachusetts 02142, United
States of America (US)**

(74) Представник:

**Шляховецький Ілля Олександрович,
реєстр. №190**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

**WO 2018/114662 A1, 28.06.2018
WO 2019/236890 A1, 12.12.2019
WO 2018/057989 A1, 29.03.2018
WO 2020/158762 A1, 06.08.2020**

(54) ІНГІБІТОРИ SARM1

(57) Реферат:

Цим винаходом надані сполуки та способи, які можна використовувати для інгібування SARM1 та/або лікування, та/або запобігання дегенерації аксонів.

UA 130657 C2

Дегенерація аксонів є характерною ознакою декількох неврологічних розладів, включаючи периферичну нейронію, черепно-мозкову травму та нейродегенеративні захворювання (дивись, наприклад, публікації Gerds et al., SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD(+) destruction. Science 348 2016, pp. 453-457 та Krauss et al., (2020) Trends Pharmacol. Sci. 41, 281, кожна з яких повністю включена у даний документ шляхом посилання). Нейродегенеративні захворювання та травми є виснажливими як для пацієнтів, так і для осіб, які доглядають за вказаними пацієнтами. Витрати, пов'язані із цими захворюваннями, наразі перевищують декілька сотень мільярдів доларів щорічно тільки в Сполучених Штатах. Оскільки захворюваність на багато зі згаданих захворювань та розладів зростає з віком, частота цих захворювань швидко зростає в міру демографічних змін.

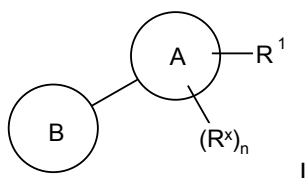
Суть винаходу

Цим винаходом надані технології, які є корисними, серед іншого, для лікування та/або запобігання нейродегенерації (наприклад, для зменшення чисельності випадків дегенерації аксонів). У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані технології інгібують SARM1.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані певні сполуки та/або композиції, які є корисними в медицині, зокрема, для лікування нейродегенерації (наприклад, для зменшення чисельності випадків дегенерації аксонів).

Усі посилання на Формулу I слід також читати як посилання на Формулу II.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані сполуки, що мають структуру, як показано у Формулі I:



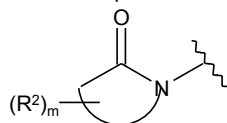
або їх фармацевтично прийнятна сіль, де:

Кільце A являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

R^1 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R^x незалежно вибраний з-посеред галогену, ціано, OR, SR, $N(R)_2$ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

Кільце B являє собою насичене 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру



, та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-;

кожен R незалежно являє собою водень або факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C_{1-6} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; або:

дві групи R, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R^2 незалежно являє собою галоген, $N(R)_2$, OR, C_{1-3} -аліфатичну або -(C_{1-3} -аліфатичну групу) R^3 ;

кожен R^3 незалежно являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C_{1-6} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу,

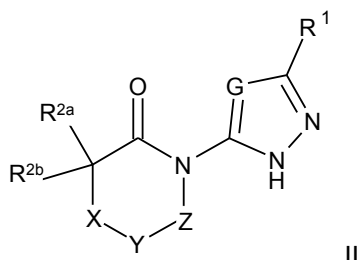
5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного карбоциклічного кільця, 8-10-членного біциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

m становить 0, 1 або 2; та

n становить 0, 1 або 2.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки мають структури, виражені Формулами 1-a, 1-a-i, 1-b, 1-b-i, 1-b-ii, 1-c, 1-c-i, 1-d, 1-d-i, 1-e, 1-e-i, 1-f, 1-f-i, 1-g, 1-g-i, 1-h, 1-h-i, 1-i, 1-i-i, 1-j, 1-j-i та 1-j-ii, як вказано нижче.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука Формули II:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

G являє собою CH, CR^x або N;

R^x являє собою C₁-C₃-алкіл, галоген або ціано;

X являє собою CH₂, NH, N(C₁-C₃-алкіл) або O;

Y являє собою C(R^p)₂ або NH;

Z являє собою зв'язок, CH₂ або -CH₂CH₂-;

R^{2a} являє собою -(C₁-C₃-алкіл)₃;

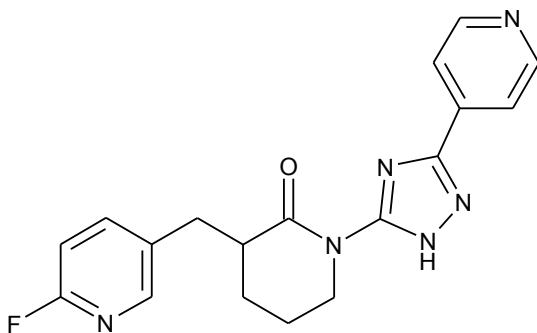
R^{2b} являє собою водень, галоген, C₁-C₃-алкіл або -(C₁-C₃-алкіл)₃;

R^p незалежно являє собою водень, галоген або NH₂;

R³ являє собою фенільне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, де арильне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце являють собою факультативно заміщені 1-2 R^q;

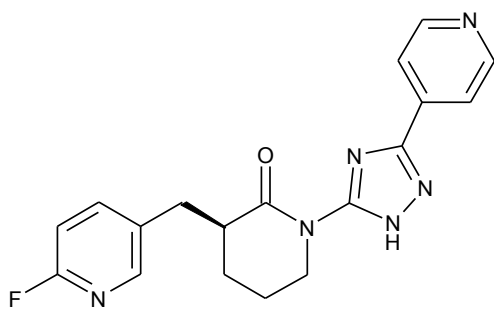
R^q являє собою галоген, ціано або -CF₃.

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

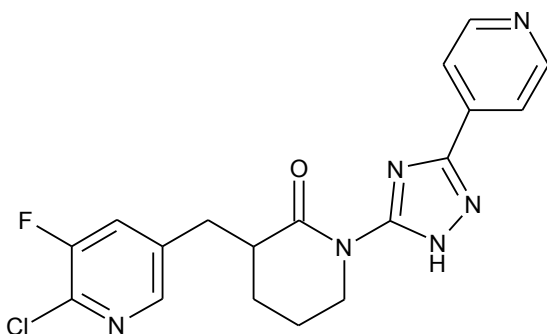
У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука, яка являє собою

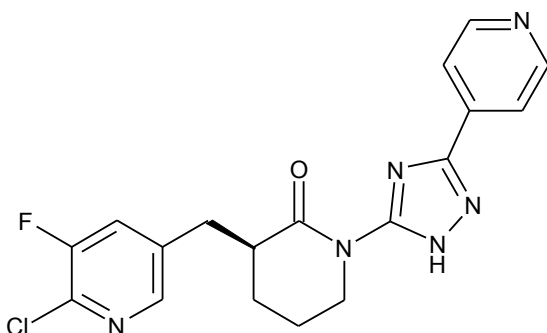
5



або її фармацевтично прийнятна сіль.

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука, яка являє собою

10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 У деяких варіантах здійснення цього винаходу одну або декілька сполук Формули 1 надають та/або застосовують у твердій формі (наприклад, кристалічній формі або аморфній формі).

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані композиції, які містять та/або доставляють сполуку Формули I (наприклад, у формі, як розкрито в цьому описі), її проліки або активний метаболіт.

20 У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані композиції, які містять та/або доставляють сполуку Формули I. У деяких варіантах здійснення цього винаходу такі композиції являють собою фармацевтичні композиції, які містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розчинник або наповнювач.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки зменшують або інгібують зв'язування NAD⁺ через вплив SARM1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані 25 сполуки зв'язуються з SARM1 усередині кишені, яка містить один або декілька каталітичних залишків (наприклад, каталітична щілина SARM1).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки та/або композиції інгібують активність SARM1. Як альтернатива або на додаток, у деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки полегшують одну або декілька відмітних ознак нейродегенерації. У

деяких варіантах здійснення цим винаходом надані способи лікування нейродегенеративного захворювання або розладу, пов'язаного з дегенерацією аксонів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, у медичній практиці. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для лікування, запобігання або полегшення дегенерації аксонів (наприклад, однієї або декількох відмітних ознак або характеристик). У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для інгібування аксональної дегенерації, включаючи аксональну дегенерацію, яка є результатом зменшення або виснаження NAD⁺. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для запобігання дегенерації аксона, дистального до пошкодження аксона.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для лікування одного або декількох нейродегенеративних захворювань, розладів або станів, вибраних із групи, що складається з нейропатій або аксонопатій. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для лікування нейропатії або аксонопатії, пов'язаної з дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, є спадковою або вродженою нейропатією або аксонопатією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, є результатом новоутвореної або соматичної мутації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, вибрана зі списку, який міститься в цьому описі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія або аксонопатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, включають, але без обмеження ними, хворобу Паркінсона, паркінсонічні синдроми або синдроми паркінсонізму-плюс, такі як, наприклад, множинна системна атрофія (MSA), прогресуючий над'ядерний параліч (PSP), та кортикобазальна дегенерація, хвороба Альцгеймера, герпетична інфекція, діабет, бічний аміотрофічний склероз (ALS), демієлінізуюча хвороба, така як, наприклад, розсіяний склероз, ішемія або інсульт, хімічне пошкодження, термічне пошкодження та СНІД.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єктами, яким вводять сполуку або композицію, як розкрито у цьому описі, можуть бути або включають суб'єктів, які страждають на або є схильними до нейродегенеративного захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративним захворюванням, розладом або станом може бути або включає травматичне пошкодження нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне пошкодження нейронів являє собою травму тупим предметом, закриту травму голови, відкриту травму голови, вплив струсу та/або вибухової сили, проникаюче поранення в/або в порожнину мозку чи іннервовану ділянку тіла. У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне пошкодження нейронів являє собою силу, яка змушує аксони деформуватись, розтягуватись, розчавлюватись або зсуватись.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи включають введення розкритої у цьому описі сполуки пацієнту, який цього потребує. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу пацієнт ризикує зазнати розвитку стану, який характеризується дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має стан, що характеризується дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу у пацієнта був діагностований стан, що характеризується дегенерацією аксонів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи включають введення композиції, як розкрито у цьому описі, групі пацієнтів, які цього потребують. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана група пацієнтів складається з осіб, які займаються діяльністю, де існує високий потенціал травматичного пошкодження нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана група пацієнтів складається зі спортсменів, які займаються контактними видами спорту або іншою діяльністю з високим рівнем ризику.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має ризик розвитку нейродегенеративного розладу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт є літньою людиною. У деяких варіантах здійснення цього винаходу відомо, що пацієнт має генетичний фактор ризику нейродегенерації.

У певних варіантах здійснення цим винаходом надані сполуки, які є корисними, наприклад, як аналітичні інструменти, як зонди в біологічних дослідженнях або як терапевтичні засоби відповідно до цього опису. Сполуки, надані цим винаходом, також є корисними для вивчення

функції SARM1 у біологічних та патологічних явищах й порівняльного оцінювання нових інгібіторів активності SARM1 *in vitro* або *in vivo*.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, як спосіб інгібування деградації нейронів, отриманих від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними для інгібування дегенерації нейрона або його частини, культивованої *in vitro*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними як стабілізувальні засоби для сприяння виживанню нейронів *in vitro*.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб, який включає етап введення сполуки, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який (i) має стан, що характеризується дегенерацією аксонів, або який (ii) перебуває у групі ризику розвитку стану, що характеризується дегенерацією аксонів.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування або запобігання дегенерації аксонів, який включає введення суб'єкту, що цього потребує, сполуки, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб інгібування SARM1, який включає введення в контакт біологічного зразка зі сполукою, як описано вище, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування бічного аміотрофічного склерозу у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування розсіяного склерозу у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування прогресуючого над'ядерного параліча у пацієнта, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки, як описано вище, або її фармацевтично прийнятної солі.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука, як описано вище, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука, як описано вище, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні бічного аміотрофічного склерозу.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука, як описано вище, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні розсіяного склерозу.

У одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука, як описано вище, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні прогресуючого над'ядерного параліча.

Короткий опис фігури

Фіг. ілюструє структуру білка SARM1.

Визначення

Аліфатичний: Термін "аліфатичний" стосується прямого (тобто нерозгалуженого) або розгалуженого, заміщеного або незаміщеного вуглеводного ланцюга, який є повністю насиченим або містить одну або декілька ланок ненасиченості чи моноциклічного вуглеводню або біциклічного вуглеводню, який є повністю насиченим або містить одну або декілька ланок ненасиченості, але не є ароматичним (який у цьому описі також згадується як "карбоцикл" або "циклоаліфатичний"). Якщо не зазначено інше, аліфатичні групи містять 1-6 аліфатичних атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення цього винаходу аліфатичні групи містять 1-5 аліфатичних атомів вуглецю. У інших варіантах здійснення цього винаходу аліфатичні групи містять 1-4 аліфатичних атоми вуглецю. У інших варіантах здійснення цього винаходу аліфатичні групи містять 1-3 аліфатичні атоми вуглецю, й у ще інших варіантах здійснення цього винаходу аліфатичні групи містять 1-2 аліфатичні атоми вуглецю. У деяких варіантах здійснення цього винаходу термін "циклоаліфатичний" (або "карбоцикл") стосується моноциклічного C₃-C₈-вуглеводню або біциклічного C₇-C₁₀-вуглеводню, який є повністю насиченим або містить одну або декілька ланок ненасиченості, але який не є ароматичним. Прийнятні аліфатичні групи включають, але без обмеження ними, лінійні або розгалужені, заміщені або незаміщені алкільні, алкенільні, алкінільні, алкіленові, алкеніленові, алкініленові групи та їх гібриди.

Алкіл: Термін "алкіл", який вживається окремо або як частина більшої складової, стосується насиченого, факультативно заміщеного прямого або розгалуженого ланцюга чи циклічної вуглеводневої групи, яка містить 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 або 1-2 атоми вуглецю. Термін "циклоалкіл" стосується факультативно заміщеної насиченої кільцевої системи, яка містить від

5 приблизно 3 атомів вуглецю до приблизно 10 атомів вуглецю в кільці. Приклади моноциклічних циклоалкільних кілець включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

Алкілен: Термін "алкілен" стосується двовалентної алкільної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "алкілен" являє собою двовалентну пряму або розгалужену алкільну

10 групу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "алкіленовий ланцюг" являє собою поліметиленову групу, тобто $-(CH_2)_n-$, де n є позитивним цілим числом, наприклад, від 1 до 6, від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або від 2 до 3. Факультативно заміщений алкіленовий ланцюг являє собою поліметиленову групу, в якій один або декілька атомів водню метиленової групи факультативно заміщені замісником. До прийнятних замісників належать ті замісники, що

15 описані нижче для заміщеної аліфатичної групи, а також належать ті замісники, що розкриті в цьому описі. Слід розуміти, що два замісники алкіленової групи можуть бути взяті разом для утворення кільцевої системи. У певних варіантах здійснення цього винаходу два замісники можуть бути взяті разом для утворення 3-7-членного кільця. Замісники можуть бути на

однакових або різних атомах.

Алкеніл: Термін "алкеніл", який вживається окремо або як частина більшої складової, стосується факультативно заміщеного прямого або розгалуженого ланцюга або циклічної вуглеводневої групи, що має щонайменше один подвійний зв'язок та містить 2-12, 2-10, 2-8, 2-6,

20 2-4 або 2-3 атоми вуглецю. Термін "циклоалкеніл" стосується факультативно заміщеної неароматичної моноциклічної або мультициклічної кільцевої системи, яка містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок та має від приблизно 3 атомів вуглецю до

25 приблизно 10 атомів вуглецю. До прикладів моноциклічних циклоалкенільних кілець належать циклопентил, циклогексеніл та циклогептеніл.

Алкініл: Термін "алкініл", який вживається окремо або як частина більшої складової, стосується факультативно заміщеної вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має щонайменше один потрійний зв'язок та містить 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 або

30 2-3 атоми вуглецю.

Арил: Термін "арил" стосується моноциклічних та біциклічних кільцевих систем, які мають загалом від п'яти до чотирнадцяти членів кільця, де щонайменше одне кільце в системі є ароматичним та де кожне кільце в системі містить від трьох до семи членів кільця. Термін "арил" можна вживати як взаємозамінний з терміном "арильне кільце". У певних варіантах здійснення цього винаходу термін "арил" стосується ароматичної кільцевої системи, яка

35 включає, але без обмеження ними, феніл, біфеніл, нафтил, антрацил тощо, які можуть містити один або декілька замісників. Обсяг значення терміну "арил" у значенні, в якому він вживається в цьому описі, також включає групу, в якій ароматичне кільце є злитим з одним або декількома неароматичними карбоциклічними або гетероциклічними кільцями, такими як інданіл, фталімідил, нафтимідил, фенантридиніл, тетрагідронафтил, імідазолідиніл, імідазолідин-2-он тощо.

Зв'язування: Слід розуміти, що термін "зв'язування" у значенні, в якому він вживається в цьому документі, зазвичай стосується нековалентного зв'язку між двома або декількома

45 складовими. "Пряме" зв'язування передбачає фізичний контакт між складовими або частинами; непряме зв'язування передбачає фізичну взаємодію шляхом фізичного контакту з однією або декількома проміжними складовими. Зв'язування між двома або декількома складовими зазвичай можна оцінити в будь-якому з різноманітних контекстів - у тому числі, коли складові або частини, які взаємодіють, досліджуються ізольовано або в контексті більш складних систем

50 (наприклад, у разі ковалентного чи іншого зв'язку зі складовою-носієм та/або в біологічній системі чи клітині).

Біологічний зразок: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "біологічний зразок" зазвичай стосується зразка, який походить або є отриманим з біологічного джерела (наприклад, тканини або організму чи культури клітин), що становить інтерес, як розкрито у цьому описі. У

55 деяких варіантах здійснення цього винаходу джерело, яке становить інтерес, містить організм, такий як тварина або людина. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біологічний зразок являє собою або містить біологічну тканину або рідину. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біологічний зразок може являти собою або містити кістковий мозок; кров; клітини крові; асцит; зразки тканини або біоптат, відібраний тонкою голкою; біологічні рідини організму,

60 що містять клітини; вільно плаваючі нуклеїнові кислоти; мокроту; слину; сечу; спинномозкову

рідину, перитонеальну рідину; плевральну рідину; фекалії; лімфу; гінекологічні рідини; мазки з шкіри; вагінальні мазки; мазки з порожнини рота; мазки з носа; промивання або лаважі, такі як протоковий лаваж або бронхоальвеолярний лаваж; аспірати; зіскрібки; зразки кісткового мозку; біопсії тканин; хірургічні зразки; інші біологічні рідини організму, секрети та/або екскреції; та/або клітини з них тощо. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біологічний зразок являє собою або містить клітини, отримані від індивідуума. У деяких варіантах здійснення цього винаходу отримані клітини є або включають клітини індивідуума, від якого отримано зразок. У деяких варіантах здійснення цього винаходу зразок є "первинним зразком", отриманим безпосередньо з джерела, яке становить інтерес, будь-яким відповідним методом. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу первинний біологічний зразок отримують методами, вибраними з групи, яка складається з біопсії (наприклад, аспірації гонкою голкою або біопсії тканин), хірургічного втручання, збору біологічної рідини організму (наприклад, крові, лімфи, калу тощо) тощо. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, як буде зрозуміло з контексту, термін "зразок" стосується препарату, отриманого шляхом обробки (наприклад, шляхом видалення одного або декількох компонентів та/або шляхом додавання одного або декількох засобів до) первинного зразка. Наприклад, шляхом фільтрування із застосуванням напівпроникної мембрани. Такий "оброблений зразок" може включати, наприклад, нуклеїнові кислоти або білки, екстраговані із зразка або отримані шляхом піддавання первинного зразка таким методам, як ампліфікація або зворотна транскрипція мРНК, виділення та/або очищення певних компонентів тощо.

Біомаркер: Термін "біомаркер" вживається у цьому описі для позначення одиниці, події або характеристики, присутності, рівень, ступінь, тип та/або форма яких корелює з конкретною біологічною подією або станом, що становить інтерес, так що це вважається "маркером" цієї події чи стану. Для наведення лише декількох прикладів, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може являти собою або включати маркер для конкретного хворобливого стану або для ймовірності того, що конкретне захворювання, розлад або стан може розвинути, виникнути або повторно виникнути. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може являти собою або включати маркер для конкретного захворювання або терапевтичного результату чи його ймовірності. Таким чином, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є попереджувальним, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є прогностичним, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є діагностичним щодо відповідної біологічної події або стану, що становить інтерес. Біомаркер може являти собою або включати об'єкт будь-якого хімічного класу, та може являти собою або включати комбінацію об'єктів. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може являти собою або включати нуклеїнову кислоту, поліпептид, ліпід, вуглевод, невелику молекулу, неорганічний агент (наприклад, метал або іон) або їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер являє собою поверхневий клітинний маркер. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є внутрішньоклітинним. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер виявляється поза клітинами (наприклад, секретується або іншим чином утворюється чи є присутнім поза межами клітин, наприклад, у біологічній рідині організму, такій як кров, сеча, слюзи, слина, спинномозкова рідина тощо). У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може являти собою або включати генетичну або епігенетичну сигнатуру. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може являти собою або включати сигнатуру експресії генів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може бути або включати маркер нейродегенерації або ймовірності того, що нейродегенеративне захворювання, розлад або стан може розвинути, виникнути або повторно виникнути. У деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер може бути або включати маркер нейродегенерації, терапевтичного результату або ймовірності його досягнення. Таким чином, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є показовим, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є прогностичним, у деяких варіантах здійснення цього винаходу біомаркер є діагностичним щодо нейродегенеративного захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу зміни в рівнях біомаркерів можна виявити із застосуванням спинномозкової рідини (CSF), плазми та/або сироватки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерацію можна оцінити, наприклад, шляхом виявлення підвищення та/або зниження концентрації легкого білка нейрофіламентів (NF-L) та/або важкого білка нейрофіламентів (NF-H) (або його фосфорильованої форми (pNF-H)), яка міститься в спинномозковій рідині або в крові/плазмі суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу частоту та/або прогресування нейродегенерації можна оцінити із застосуванням позитронно-емісійної томографії (PET) з лігандом глікопротеїну 2a синаптичної

везикули (SV2A). У деяких варіантах здійснення цього винаходу виявлену зміну конститутивних рівнів NAD та/або cADPR у нейронах можна використовувати для оцінювання нейродегенерації.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу виявлювана зміна в одному або декількох білках, пов'язаних з нейродегенерацією, у суб'єкта відносно здорової еталонної групи може бути використана як біомаркер нейродегенерації. Такі білки включають, але без обмеження ними, альбумін, амілоїд- β (A β 38, A β 40, A β 42), гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP), білок, що зв'язує жирні кислоти серцевого типу (hFABF), білок хемоатрактант моноцитів (MCP-1), нейрогранін, нейрон-специфічна енолаза (NSE), розчинний білок-попередник амілоїду (sAPP) α , sAPP β , розчинний тригерний рецептор, який експресується на мієлоїдних клітинах (sTREM) 2, фосфо-тау та/або загальний тау. У деяких варіантах здійснення цього винаходу збільшення цитокінів та/або хемокінів, включаючи, але без обмеження ними цим, Cc12, Cc17, Cell2, Csf1 та/або 1L6, можна використовувати як біомаркер нейродегенерації.

Носій: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "носії" стосується розчинника, ад'юванта, наповнювача або носія, з якими вводять композицію. У деяких наведених як приклад варіантами здійснення цього винаходу носії можуть включати стерильні рідини, такі як, наприклад, вода та масла або олії, включаючи масла або олії нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як, наприклад, арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія тощо. У деяких варіантах здійснення цього винаходу носії являють собою або містять один або декілька твердих компонентів.

Комбінована терапія: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "комбінована терапія" стосується тих ситуацій, у яких суб'єкта одночасно піддають двом або декільком схемам лікування (наприклад, лікування двома або декількома терапевтичними засобами). У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадані дві або декілька схем можна застосовувати одночасно; у деяких варіантах здійснення цього винаходу такі схеми можна застосовувати послідовно (наприклад, усі "دوزи" першої схеми застосовують перед застосуванням будь-яких доз другої схеми); у деяких варіантах здійснення цього винаходу такі засоби застосовують за схемами приймання лікарського засобу, що перекриваються. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "застосування" комбінованої терапії може включати застосування одного або декількох засобів або методів до суб'єкта, який отримує інший засіб/засоби або метод/методи у комбінації. Для ясності, комбінована терапія не вимагає застосування окремих засобів разом в одній композиції (або навіть обов'язково одночасно), хоча у деяких варіантах здійснення цього винаходу два або декілька засобів або їх активних складових можна застосовувати разом у комбінованій композиції або навіть у комбінованій сполуці (наприклад, як частину єдиного хімічного комплексу або ковалентної одиниці).

Композиція: Фахівці в цій галузі зрозуміють, що термін "композиція" можна вживати для позначення окремої фізичної одиниці, яка містить один або декілька визначених компонентів. Загалом, якщо не зазначено інше, композиція може мати будь-яку форму - наприклад, газ, гель, рідина, тверда речовина тощо.

Домен: Термін "домен" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується ділянки або частини об'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "домен" пов'язаний із певною структурною та/або функціональною відмінною особливістю об'єкта, так що, у разі, коли домен фізично відокремлений від решти його батьківського об'єкта, він суттєво або повністю зберігає певну структуру та/або функціональну особливість. Як альтернатива або на додаток, домен може являти собою або включати частину об'єкта, яка, відокремлена від цього (батьківського) об'єкта та пов'язана з іншим об'єктом (одержувачем), суттєво зберігає та/або надає об'єкту-одержувачу одну або декілька структурних та/або функціонально відмінних ознак, які характеризували його в батьківському об'єкті. У деяких варіантах здійснення цього винаходу домен являє собою ділянку або частину молекули (наприклад, малу молекулу, вуглевод, ліпід, нуклеїнову кислоту або поліпептид). У деяких варіантах здійснення цього винаходу домен є ділянкою поліпептиду; у деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу домен характеризується певним структурним елементом (наприклад, конкретною амінокислотною послідовністю або мотивом послідовності, ознакою β -спіралі, ознакою α -листа, ознакою згорнутої спіралі, ознакою закрученої спіралі тощо), та/або певною функціональною відмінною ознакою (наприклад, активністю зв'язування, ферментативною активністю, активністю згортання, активністю передавання сигналів тощо).

Лікарська форма або дозована лікарська форма: Фахівці в цій галузі буде зрозуміло, що термін "лікарська форма" може вживатись для позначення фізично окремої одиниці активного агента (наприклад, терапевтичного або діагностичного засобу) для введення суб'єкту. Як правило, кожна така одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного засобу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу така кількість є разовою дозованою кількістю (або її

цілою часткою), придатною для введення відповідно до схеми приймання лікарського засобу, яка, як було визначено, корелює з бажаним або сприятливим результатом при введенні відповідній групі (тобто за терапевтичною схемою приймання лікарського засобу). Фахівцям у цій галузі зрозуміло, що загальна кількість терапевтичної композиції або засобу, який вводять конкретному суб'єкту, визначається одним або декількома лікарями та може включати введення багатодозових лікарських форм.

Схема приймання лікарського засобу або схема лікування: Фахівцям в цій галузі буде зрозуміло, що терміни "схема приймання лікарського засобу" та "схема лікування" можуть вживатись для позначення набору разових лікарських форм (як правило, більше однієї), які вводяться суб'єкту окремо, зазвичай з розділенням періодами часу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу даний терапевтичний засіб має рекомендовану схему приймання лікарського засобу, яка може включати одну або декілька доз. У деяких варіантах здійснення цього винаходу схема приймання лікарського засобу включає множини доз, кожна з яких відокремлена в часі від інших доз. У деяких варіантах здійснення цього винаходу окремі дози відокремлені одна від одної періодом часу однакової тривалості; у деяких варіантах здійснення цього винаходу схема приймання лікарського засобу включає декілька доз та щонайменше два різні періоди часу, що розділяють окремі дози. У деяких варіантах здійснення цього винаходу всі дози в схемі приймання лікарського засобу мають однакову одиничну кількість. У деяких варіантах здійснення цього винаходу різні дози в схемі приймання лікарського засобу мають різні кількості. У деяких варіантах здійснення цього винаходу схема приймання лікарського засобу включає першу дозу в першій кількості, за якою слідує одна або декілька додаткових доз у другій кількості, відмінній від першої кількості. У деяких варіантах здійснення цього винаходу схема приймання лікарського засобу включає першу дозу в першій кількості, за якою слідує одна або декілька додаткових доз у другій кількості, такій самій, як перша кількість. У деяких варіантах здійснення цього винаходу схема приймання лікарського засобу корелює з бажаним або сприятливим результатом при введенні відповідній групі пацієнтів (тобто є терапевтичною схемою приймання лікарського засобу).

Наповнювач: У значенні, вживаному у цьому описі, цей термін стосується нетерапевтичного засобу, який може бути включений до фармацевтичної композиції, наприклад, для забезпечення або сприяння бажаній консистенції або стабілізувальному ефекту. Відповідні фармацевтичні наповнювачі включають, наприклад, крохмаль, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, борошно, крейду, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, воду, етанол тощо.

Гетероарил: Терміни "гетероарил" та "гетероар-", при вживанні окремо або як частина більшої складової, наприклад, "гетероаралкіл" або "гетероаралкокси", стосуються груп, які містять 5-10 атомів у кільці, переважно 5, 6, 9 або 10 кільцевих атомів; мають 6, 10 або 14 π -електронів, розподілених в циклічній сукупності, та містить, крім атомів вуглецю, 1-5 гетероатомів. Термін "гетероатом" стосується азоту, кисню або сірки та включає будь-яку окиснену форму азоту або сірки та будь-яку кватернізовану форму основного азоту. Гетероарильні групи включають, без обмеження, тієніл, фураніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолізиніл, пуриніл, нафтиридиніл та птеридиніл. Терміни "гетероарил" та "гетероар-" у значенні, вживаному у цьому описі, також включають групи, в яких гетероароматичне кільце злине з одним або декількома арильними, циклоаліфатичними або гетероциклічними кільцями. Необмежувальні приклади включають індоліл, ізоіндоліл, бензотієніл, бензофураніл, дибензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 4Н-хінолізиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл та піридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильна група може бути моно- або біциклічною. Термін "гетероарил" можна вживати взаємозамінно з термінами "гетероарильне кільце", "гетероарильна група" або "гетероароматичний", будь-який з цих термінів включає кільця, які є факультативно заміщеними. Термін "гетероаралкіл" стосується алкільної групи, заміщеної гетероарилом, де алкільна та гетероарильна частини незалежно є факультативно заміщеними.

Гетероцикл: У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "гетероцикл", "гетероцикліл", "гетероциклічний радикал" та "гетероциклічне кільце" вживаються як взаємозамінні та стосуються стабільної 3-8-членної моноциклічної або 7-10-членної біциклічної гетероциклічної складової, яка є або насиченою, або частково ненасиченою, та яка містить, крім атомів вуглецю, один або декілька, наприклад, від одного до чотирьох, гетероатомів, як визначено вище. При вживанні стосовно кільцевого атома гетероциклу, термін "азот" включає заміщений азот. Як

приклад, у насиченому або частково ненасиченому кільці, яке містить 0-3 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, сірки та азоту, азот може бути N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі) або NR⁺ (як у N-заміщеному піролідинілі). Гетероциклічне кільце може бути приєднане до його бічної групи на будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, що призводить до стабільної структури, й будь-який з атомів кільця може бути факультативно заміщеним. До прикладів таких насичених або частково ненасичених гетероциклічних радикалів належать, без обмеження, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піперидиніл, декагідрохінолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, діоксаніл, діоксоланіл, діазепініл, оксазепініл, тіазепініл, морфолініл та тіаморфолініл. Гетероциклічна група може бути Моно-, бі-, три- або поліциклічною, за варіантом, якому віддають перевагу, моно-, бі- або трициклічною, за варіантом, якому віддають більшу перевагу, моно- або біциклічною. Термін "гетероцикліалкіл" стосується алкільної групи, заміщеної гетероциклілом, де алкільна та гетероциклічна частини незалежно є факультативно заміщеними. Крім того, гетероциклічне кільце також включає групи, в яких згадане гетероциклічне кільце злине з одним або декількома арильними кільцями (наприклад, 2,3-дигідробензофуран, 2,3-дигідробензо[b] [1,4]діоксин тощо).

Водень: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "водень" вживається для позначення всіх трьох ізотопів водню, а саме протію (¹H), дейтерію (²H) та тритію (³H).

Інгібувальний засіб: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "інгібувальний засіб" стосується одиниці, стану або події, присутність, рівень або ступінь якого/якої корелює зі зниженим рівнем або активністю мішені. У деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібувальний засіб може діяти безпосередньо (у цьому випадку він чинить свій вплив безпосередньо на свою мішень, наприклад, шляхом зв'язування з мішенню); у деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібувальний засіб може діяти опосередковано (у цьому випадку він чинить свій вплив, взаємодіючи з регулятором мішені та/або іншим чином змінюючи його, так що рівень та/або активність мішені знижуються). У деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібувальний засіб являє собою засіб, присутність або рівень якого корелює з цільовим рівнем або активністю, яка знижена відносно конкретного контрольного рівня або активності (наприклад, що спостерігається за відповідних контрольних умов, таких як присутність відомого інгібувального засобу, або відсутність відповідного інгібувального засобу тощо).

Нейродегенерація: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "нейродегенерація" стосується зменшення однієї або декількох відмітних ознак, структур, функцій або характеристик нейрона або нервової тканини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація спостерігається як патологічне зменшення в організмі. Фахівцям в цій галузі буде зрозуміло, що нейродегенерація пов'язана з певними захворюваннями, розладами та станами, включаючи ті, які вражають людей. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація може бути тимчасовою (наприклад, як іноді виникає у зв'язку з певними інфекціями та/або хімічними чи механічними порушеннями); у деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація може бути хронічною та/або прогресуючою (наприклад, як це часто пов'язано з певними захворюваннями, розладами або станами, такими як, але без обмеження ними, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, хвороба Гентингтона або хвороба Альцгеймера). У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерацію можна оцінити, наприклад, шляхом виявлення у суб'єкта підвищення рівня біомаркера, пов'язаного з нейродегенерацією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерацію можна оцінити, наприклад, шляхом виявлення у суб'єкта зниження біомаркера, пов'язаного з нейродегенерацією. Як альтернатива або на додаток у деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерацію можна оцінити із застосуванням магнітно-резонансної томографії (MRI), біомаркерів, які містяться в CSF або крові/плазмі, або інших біомаркерів, які спостерігаються у пацієнтів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація визначається як бальна оцінка нижче 24 під час міні-дослідження психічного стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація стосується втрати синапсів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація стосується зменшення нервової тканини, пов'язаної з травматичним ушкодженням (наприклад, вплив зовнішньої сили, яка порушує цілісність нервової тканини). У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація стосується зменшення периферичної нервової тканини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенерація стосується зменшення центральної нервової тканини.

Перорально: Фрази "пероральне введення" та "введений пероральним шляхом" у значенні, в якому вони вживаються в цьому описі, мають своє значення, яке розуміється в цій галузі, та стосується введення сполуки або композиції через рот.

Парентеральне: Фрази "парентеральне введення" та "введення парентеральним шляхом" у значенні, у якому вони вживаються у цьому описі, мають своє значення, яке розуміється в цій галузі, що стосується способів введення, відмінних від ентерального та місцевого введення, зазвичай шляхом ін'єкції, та включає, без обмеження, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньоартеріальні, інтратекальні, інтракапсулярні, інтраорбітальні, інтракардіальні, інтрадермальні, внутрішньоочеревинні, транстрахеальні, підшкірні, субкутикулярні, інтраартикулярні, субкапсулярні, субарахноїдальні, інтраспінальні та інтратернальні ін'єкції та інфузії.

Частково ненасичений: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "частково ненасичений" стосується кільцевої складової, яка включає щонайменше один подвійний або потрійний зв'язок між атомами кільця. Термін "частково ненасичений" призначений для охоплення кілець, які мають декілька сайтів ненасиченості, але не передбачає включення ароматичних (наприклад, арильних або гетероарильних) складових, як визначено у цьому описі.

Пацієнт. У значенні, вживаному у цьому описі, термін "пацієнт" стосується будь-якого організму, якому вводиться або може бути введена запропонована композиція, наприклад, для експериментальних, діагностичних, профілактичних, косметичних та/або терапевтичних цілей. Типовими пацієнтами є тварини (наприклад, ссавці, такі як миші, пацюки, кролики, нелюдоподібні примати та/або люди). У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнтом є людина. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт страждає або схильний до одного або декількох розладів або станів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт демонструє один або декілька симптомів розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу у пацієнта було діагностовано один або декілька розладів або станів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт отримує або отримувач певну терапію для діагностування та/або лікування захворювання, розладу або стану.

Фармацевтична композиція: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "фармацевтична композиція" стосується активного агента, сформульованого разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. У деяких варіантах здійснення цього винаходу активний агент присутній у кількості разової дози, придатної для введення за схемою лікування або схемою приймання лікарського засобу, яка демонструє статистично значущу ймовірність досягнення попередньо визначеного терапевтичного ефекту при введенні відповідній групі пацієнтів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтичні композиції можуть бути спеціально розроблені для введення у твердій або рідкій формі, включаючи композиції, адаптовані для такого: пероральне введення, наприклад, розчини (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки, наприклад, призначені для трансбукального, сублінгвального та системного всмоктування, болюси, порошки, гранули, насти для нанесення на язик; парентеральне введення, наприклад, шляхом підшкірної, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або епідуральної ін'єкції у вигляді, наприклад, стерильного розчину або суспензії, або препарату з контрольованим вивільненням; місцеве застосування, наприклад, у вигляді крему, мазі або пластиру з контрольованим вивільненням або спрею, що наноситься на шкіру, легені або ротову порожнину; інтравагінально або інтраректально, наприклад, у вигляді пессарію, крему або піни; сублінгвально; окулярно; трансдермально; або назально, легенево та на інші поверхні слизової оболонки.

Фармацевтично прийнятний. У значенні, вживаному у цьому описі, фраза "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в межах обґрунтованого медичного висновку, придатні для використання в контакт з тканинами людей та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції чи інших проблем або ускладнень, пропорційних розумному співвідношенню користь/ризик.

Фармацевтично прийнятний носій: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "фармацевтично прийнятний носій" означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або розчинник, такий як рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, наповнювач або матеріал для інкапсуляції розчинника, який бере участь у перенесенні або транспортуванні цільової сполуки з одного органу чи частини тіла до іншого органу чи частини тіла. Кожен носій має бути "прийнятним" у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції та не завдавати шкоди пацієнту. Деякі приклади матеріалів, які можуть бути фармацевтично прийнятними носіями, включають: цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози; порошок трагаканту; солод; желатин; тальк; наповнювачі, такі як какаова олія та віск для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт та поліетиленгліколь; складні ефіри, такі

як етилолеат та етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний фізіологічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; буферні розчини pH; складні поліефіри, полікарбонати та/або поліангідриди; та інші нетоксичні сумісні речовини, які використовуються у фармацевтичних композиціях.

5 Фармацевтично прийнятна сіль: Термін "фармацевтично прийнятна сіль", у значенні, вживаному у цьому описі, стосується солей таких сполук, які придатні для використання у фармацевтичному контексті, тобто солі, які, в межах обґрунтованого медичного судження, є придатними для використання в контакті з тканинами людей та нижчих тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, та які є співмірними з розумним співвідношенням користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в цій галузі. Наприклад, S.M. Berge et al. детально описує фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятні солі включають, але без обмеження ними, нетоксичні солі приєднання кислоти, які є солями аміногрупи, утвореними з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або із застосуванням інших методів, що використовуються в цій галузі, таких як іонний обмін. У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятні солі включають, але без обмеження ними, адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталісульфонат, мікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, іікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тарtrat, тіоціанат, р-толуолсульфонат, ундеканат, валератні солі, тощо. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію тощо. У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятні солі включають, коли це доцільно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію та аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглецю, сульфонат та арил сульфонат.

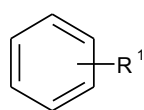
Запобігати або запобігання: У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "запобігати" або "запобігання", у разі, коли вони вживаються у зв'язку з виникненням захворювання, розладу та/або стану, стосуються зниження ризику розвитку захворювання, розладу та/або стану та/або відстрочки появи однієї чи декількох характеристик чи симптомів захворювання, розладу чи стану. Запобігання можна вважати завершеним, якщо початок захворювання, розладу або стану відкладено на заздалегідь визначений період часу.

Специфічний: Термін "специфічний" у значенні, у якому він вживається у цьому описі стосовно засобу, який має активність, розуміється фахівцями в цій галузі як такий, що означає, що згаданий засіб розрізняє потенційні цільові одиниці або стани. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу кажуть, що засіб зв'язується "специфічно" зі своєю мішенню, якщо він переважно зв'язується з цією мішенню в присутності однієї або декількох альтернативних мішеней-конкурентів. У багатьох варіантах здійснення цього винаходу специфічна взаємодія залежить від присутності певної структурної відмінної ознаки цільової одиниці (наприклад, епітопу, розщелини, сайту зв'язування). Слід розуміти, що специфіка не має бути абсолютною. У деяких варіантах здійснення цього винаходу специфічність може бути оцінена відносно специфічності зв'язувального засобу для одного або декількох інших потенційних цільових одиниць (наприклад, конкурентів). У деяких варіантах здійснення цього винаходу специфічність оцінюється відносно специфічності специфічного зв'язувального агента. У деяких варіантах здійснення цього винаходу специфічність оцінюють відносно специфічності еталонного неспецифічного зв'язувального засобу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу засіб або одиниця не демонструють виявлюваного зв'язування з альтернативною мішенню-конкурентом в умовах зв'язування з його/її цільовою одиницею. У деяких варіантах здійснення цього винаходу зв'язувальний засіб зв'язується зі своєю цільовою одиницею з вищою швидкістю асоціації, нижчою швидкістю відокремлення, підвищеною спорідненістю, зниженою дисоціацією та/або підвищеною стабільністю у порівнянні з альтернативною мішенню-конкурентом або мішенями-конкурентами.

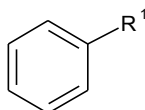
Суб'єкт: У значенні, вживаному у цьому описі, термін "суб'єкт" стосується організму, як правило, ссавця (наприклад, людини, у деяких варіантах здійснення цього винаходу включаючи

внутрішньоутробні форми людини). У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт страждає від відповідного захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт є сприйнятливим до захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт демонструє один або декілька симптомів або характеристик захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт не демонструє жодних симптомів або відмітних ознак захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єктом є особа з однією або декількома відмітними ознаками, характерними для сприйнятливості або ризику захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єктом є пацієнт. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єктом є індивідум, якого було піддано діагностуванню та/або якому вводять або ввели лікарський препарат.

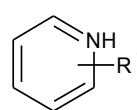
Заміщені або факультативно заміщені: У значенні, вживаному у цьому описі, сполуки за цим винаходом можуть містити "факультативно заміщені" складові. Загалом, термін "заміщений", незалежно від того, передує йому термін "факультативно" або ні, означає, що один або декілька атомів водню згаданої складової замінені прийнятним замісником. "Заміщений" стосується одного або декількох атомів водню, які є явними або неявними зі структури (наприклад,



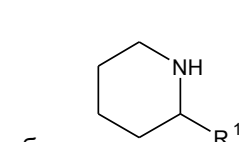
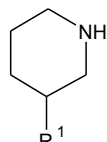
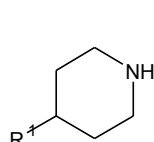
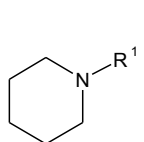
стосується принаймні



; та



стосується принаймні,



або

"факультативно заміщена" група може мати прийнятний замісник у кожному положенні групи, яке можна заміщати, і коли більше ніж одне положення в будь-якій заданій структурі може бути заміщено більш ніж одним замісником, вибраним із вказаної групи, замісник може бути однаковим або різним у кожному положенні. Комбінації замісників, передбачені цим винаходом, переважно є такими, які призводять до утворення стабільних або хімічно можливих сполук. Термін "стабільний" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується сполук, які суттєво не змінюються під час дії умов, які дозволяють їх виробництво, виявлення та, у певних варіантах здійснення цього винаходу, їх відновлення, очищення та використання з однією чи кількома цілями, розкритими у цьому описі.

Прийнятні одновалентні замісники на заміщуваному атомі вуглецю "факультативно заміщеної" групи являють собою незалежно галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}(CH_2)$, який може бути заміщений R° ; $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -піридил, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)(NH)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ -алкілен з прямим або розгалуженим ланцюгом) $O-N(R^\circ)_2$; або $-(C_{1-4}$ -алкілен з прямим або розгалуженим ланцюгом) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожен R° може бути заміщеним, як визначено нижче, та незалежно є воднем, C_{1-6} -аліфатичною групою, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членним гетероарильним кільцем), 5-6-членним насиченим, частково ненасиченим або арильним кільцем, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або 8-10-членним біциклічним арильним кільцем, що містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або, незважаючи на вищевизначення, два незалежно присутні R° , узяті разом з їхніми проміжними атомами або атомом, утворюють 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, які можуть бути заміщеними, як визначено нижче.

Прийнятні моновалентні замісники на R° (або кільці, утвореному об'єднанням двох присутніх незалежно R° разом з їхніми проміжними атомами) являють собою незалежно галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(\text{гало}R^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(\text{гало}R^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-$

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^{*2}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^{*3}$, $-\text{OSiR}^{*3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^*$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкілен з прямим або розгалуженим ланцюгом) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ або $-\text{SSR}^*$, де кожен R^* є незаміщеним або де йому передують "гало", заміщений лише одним або декількома галогенами, та є незалежно вибраним з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, або 3-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки. Прийнятні двовалентні замісники на насиченому атомі вуглецю R° включають $=\text{O}$ та $=\text{S}$.

Прийнятні двовалентні замісники на насиченому атомі вуглецю "факультативно заміщеної" групи включають таке: $=\text{O}$ ("оксо"), $=\text{S}$, $=\text{NNR}^{*2}$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^{*2}))_{2-3}\text{O}-$ або $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^{*2}))_{2-3}\text{S}-$, де кожен незалежно присутній R^* вибирається з-посеред водню, C_{1-6} -аліфатичної групи, яка може бути заміщена, як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки. Прийнятні двовалентні замісники, які зв'язані із сусідніми замісними атомами вуглецю "факультативно заміщеної" групи, включають: $-\text{O}(\text{CR}^{*2})_{2-3}\text{O}-$, де кожен незалежно присутній R^* вибирається з-посеред водню, C_{1-6} -аліфатичної групи, яка може бути заміщена, як визначено нижче, або незаміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

Прийнятні замісники в аліфатичній групі R^* включають галоген, $-\text{R}^*$, $-(\text{галоR}^*)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^*$, $-\text{O}(\text{галоR}^*)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^*$, $-\text{NR}^{*2}$ або $-\text{NO}_2$, де кожен R^* є незаміщеним або, у разі передуювання "гало", є заміщеним лише одним або декількома галогенами та являє собою незалежно C_{1-4} аліфатичну групу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, або 5-6-членне насичене, частково насичене, частково ненасичене або арильне кільце, яке має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

Прийнятні замісники на заміщуваному атомі азоту "факультативно заміщуваної" групи включають $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\dagger 2}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\dagger 2}$ або $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; де кожен $\text{R}^\dagger$ незалежно являє собою водень, C_{1-6} -аліфатичну групу, яка може бути заміщена, як визначено нижче, незаміщений $-\text{OPh}$, або незаміщене 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або, незважаючи на визначення, наведене вище, два незалежні $\text{R}^\dagger$, взяті разом з їхніми проміжними атомами або атомом, утворюють незаміщене 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

Прийнятні замісники в аліфатичній групі $\text{R}^\dagger$ незалежно являють собою галоген, $-\text{R}^*$, $-(\text{галоR}^*)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^*$, $-\text{O}(\text{галоR}^*)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^*$, $-\text{NR}^{*2}$ або $-\text{NO}_2$, де кожен R^* є незаміщеним або, у разі передуювання "гало", є заміщеним лише одним або декількома галогенами та являє собою незалежно C_{1-4} -аліфатичну групу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

Терапевтичний засіб: У значенні, вживаному у цьому описі, фраза "терапевтичний засіб" загалом стосується будь-якого засобу, який спричинює бажаний фармакологічний ефект при введенні в організм. У деяких варіантах здійснення цього винаходу засіб вважається терапевтичним засобом, якщо він демонструє статистично значущий ефект у відповідній групі пацієнтів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу відповідна група пацієнтів може бути групою модельних організмів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу відповідну групу пацієнтів можна визначити за різними критеріями, такими як певна вікова група, стать, генетичне походження, попередні клінічні стани тощо. У деяких варіантах здійснення цього винаходу терапевтичний засіб являє собою речовину, яку можна застосовувати для пом'якшення, покращення, полегшення, пригнічення, запобігання, відстрочування початку, зменшення тяжкості та/або зменшення частоти виникнення одного чи декількох симптомів або відмітних особливостей захворювання, розладу та/або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "терапевтичний засіб" являє собою засіб, який був або має бути схвалений урядовою установою, перш ніж він може бути проданий для введення людям. У деяких варіантах здійснення цього винаходу "терапевтичний засіб" являє собою засіб, для введення якого людям потрібен медичний рецепт.

Лікувати: У значенні, вживаному у цьому описі, терміни "лікувати", "лікування" або "курс лікування" стосуються будь-якого методу, який використовується для часткового або повного пом'якшення, покращення, полегшення, пригнічення, запобігання, відстрочування початку,

зменшення тяжкості та/або зменшення частоти виникнення одного чи декількох симптомів або відмітних особливостей захворювання, розладу та/або стану. Лікування може бути призначене суб'єкту, який не виявляє відмітних ознак захворювання, розладу та/або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу лікування може бути призначено суб'єкту, який демонструє лише ранні відмітні ознаки захворювання, розладу та/або стану, наприклад, з метою зниження ризику розвитку патології, пов'язаної із захворюванням, розладом та/або станом.

Докладний опис певних прикладів здійснення

Запрограмована дегенерація аксонів та SARM1

Дегенерація аксонів є головною відмітною патологічною ознакою неврологічних захворювань, таких як, але без обмеження ними, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз (ALS), розсіяний склероз, діабетична периферична нейропатія, індукована хіміотерапією периферична нейропатія, спадкова нейропатія, черепно-мозкова травма та/або глаукома. Пошкоджені або нездорові аксони видаляються внутрішньою програмою самознищення, яка відрізняється від традиційних шляхів клітинної смерті, таких як апоптоз, відомою як валлерівська дегенерація. (Gerdts, J., et al., *Neuron*, 2016, 89, 449-460; Whitmore, A.V. et al., *Cell Death Differ.*, 2003, 10, 260-261). При валлерівській дегенерації периферичний нерв зазнає селективного руйнування сегмента аксона дистально від пошкодження, тоді як проксимальний сегмент аксона та тіло клітини залишаються недоторканими. Ця дегенерація характеризується, по-перше, виснаженням нікотинамідмононуклеотидаденілтрансферази (NMNAT), а потім втратою нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD⁺), втратою аденозинтрифосфату (АТФ), протеолізом нейрофіламентів та, нарешті, деградацією аксонів через приблизно 8-24 год. після травми. (Gerdts, J., et al., *Neuron*, 2016, 89, 449-460).

NAD⁺ являє собою убівітарний метаболіт, який відіграє важливу роль в енергетичному метаболізмі та клітинній сигналізації (Belenkey et al., *Trends Biochem.*, 2007, 32, 12-19; Chiarugi et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2012, 12, 741-752). Гомеостатична регуляція рівнів NAD⁺ також відповідає за підтримання стабільності та цілісності аксонів. Відповідно, маніпуляції, які посилюють локалізацію NMNAT1 в аксонах, забезпечують захист аксонів (Babetto et al., *Cell Rep.*, 2010, 3, 1422-1429; Sasaki et al., *J. Neurosci.*, 2009).

У загальногеномному скринінгу RNAi у первинних нейронах миші було ідентифіковано Sterile Alpha та TIR-мотив I (SARM1), у якому нокдаун SARM1 призводив до тривалого захисту сенсорних нейронів від дегенерації аксона, спричиненої пошкодженням (Gerdts et al., *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580). SARM1 належить до родини цитозольних адаптерних білків, але є унікальним серед членів згаданої родини, оскільки він є найбільш еволюційно древнім адаптером, парадоксальним чином пригнічує передавання сигналів TLR та був визначений як центральний виконавець шляху загибелі аксона, спричиненого пошкодженням (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Osterloh, J.M., et al., *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdts, J., et al., *J. Neurosci.* 33, 2013, 13569-13580). Активація SARM1 через ушкодження аксона або примусову димеризацію доменів SARM1-T1R сприяє швидкому та катастрофічному вичерпанню нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD⁺), після чого незабаром слідує деградація аксона, таким чином підкреслюючи центральну роль гомеостазу NAD⁺ у цілісності аксона. (Gerdts, J., et al., *Science*, 2015, 348, 453-457). SARM1 необхідний для цього спричиненого пошкодженням вичерпання NAD⁺ як *in vitro*, так і *in vivo*, а активація SARM1 викликає локальну дегенерацію аксона через руйнування NAD⁺ (Gerdts et al., et al., *Science*, 2015 348, 452-457; Sasaki et al., *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 17228-17238; обидві згадані роботи повністю включені в цей опис шляхом посилання).

З генетичних досліджень втрати функції стає зрозумілим, що SARM1 слугує центральним виконавцем шляху дегенерації аксонів після травми. Генетичний нокаут SARM1 дозволяє зберегти аксони протягом 14 або більше днів після перерізання нерва (Osterloh, J.M., et al., *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdts, J., et al. *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580), а також покращує функціональні результати у мишей після черепно-мозкової травми (Henninger, N. et al., *Brain* 139, 2016, 1094-1105). На додаток до ролі SARM1 у прямому пошкодженні аксона, SARM1 також необхідний для дегенерації аксона, що спостерігається при периферичній нейропатії, спричиненій хіміотерапією. Втрата SARM1 блокує спричинену хіміотерапією периферичну нейропатію, пригнічуючи як дегенерацію аксонів, так і підвищену чутливість до болю, яка розвивається після хіміотерапевтичного лікування вінкристином (Geisler et al., *Brain*, 2016, 139, 3092-3108).

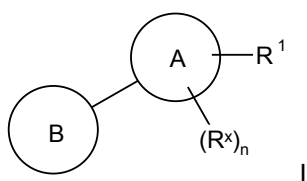
SARM1 містить численні консервативні мотиви, включаючи домени SAM, мотиви ARM/HEAT та домен T1R (Фіг.), які опосередковують олігомеризацію та білок-білкові взаємодії (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Tewari, R., et al., *Trends Cell Biol.*, 2010, 20,

470-481; Qiao, F. & Bowie, J.U., Sci. STKE2005, re7, 2005). Домени T1R зазвичай зустрічаються в сигнальних білках, що функціонують у шляхах вродженого імунітету, де вони слугують каркасами для білкових комплексів (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., Nat. Rev. Immunol., 2007, 7, 353-364). Цікаво, що димеризація доменів SARM1-T1R є достатньою для того, щоб індукувати дегенерацію аксонів та швидко ініціювати деградацію NAD⁺, діючи як фермент, що розщеплює NAD⁺ (Milbrandt et al., WO 2018/057989; Gerdt, J., et al., Science, 2015, 348, 453-457). Враховуючи центральну роль SARM1 у шляху дегенерації аксонів та його ідентифіковану активність NADase, було вжито зусиль для визначення агентів, які можуть регулювати SARM1, та потенційно діяти як корисні терапевтичні засоби, наприклад, для захисту від нейродегенеративних захворювань, включаючи периферичну нейропатію, черепно-мозкові травми та/або нейродегенеративні захворювання.

Серед іншого, цим винаходом надані певні сполуки та/або композиції, які діють як інгібувальні агенти SARM1 (наприклад, як інгібувальні засоби SARM1), і пов'язані з ними технології.

Сполуки

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I:



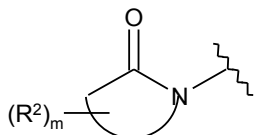
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Кільце A являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

R¹ являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R^x незалежно вибраний з-посеред галогену, ціано, OR, SR, N(R)₂ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C₁₋₄-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

Кільце B являє собою насичене 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру



та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -

O- та -NR²-;

кожен R незалежно являє собою водень або факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; або:

дві групи R, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R² незалежно являє собою галоген, N(R)₂, OR, C₁₋₃-аліфатичну або -(C₁₋₃ аліфатичну)R³ групу;

кожен R³ незалежно являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного карбоциклічного кільця, 8-10-членного біциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-

посеред кисню, азоту та сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

m становить 0, 1 або 2; та

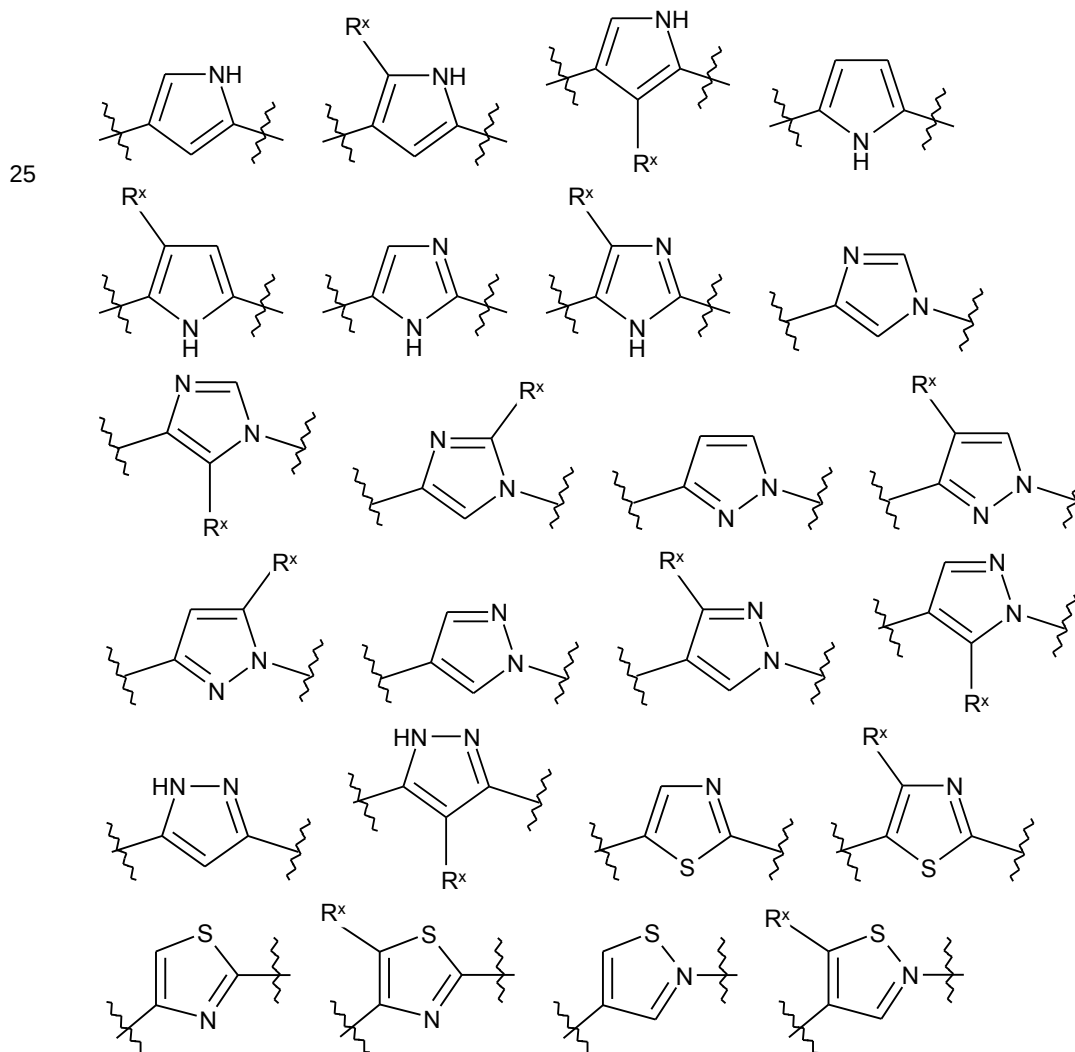
n становить 0, 1 або 2.

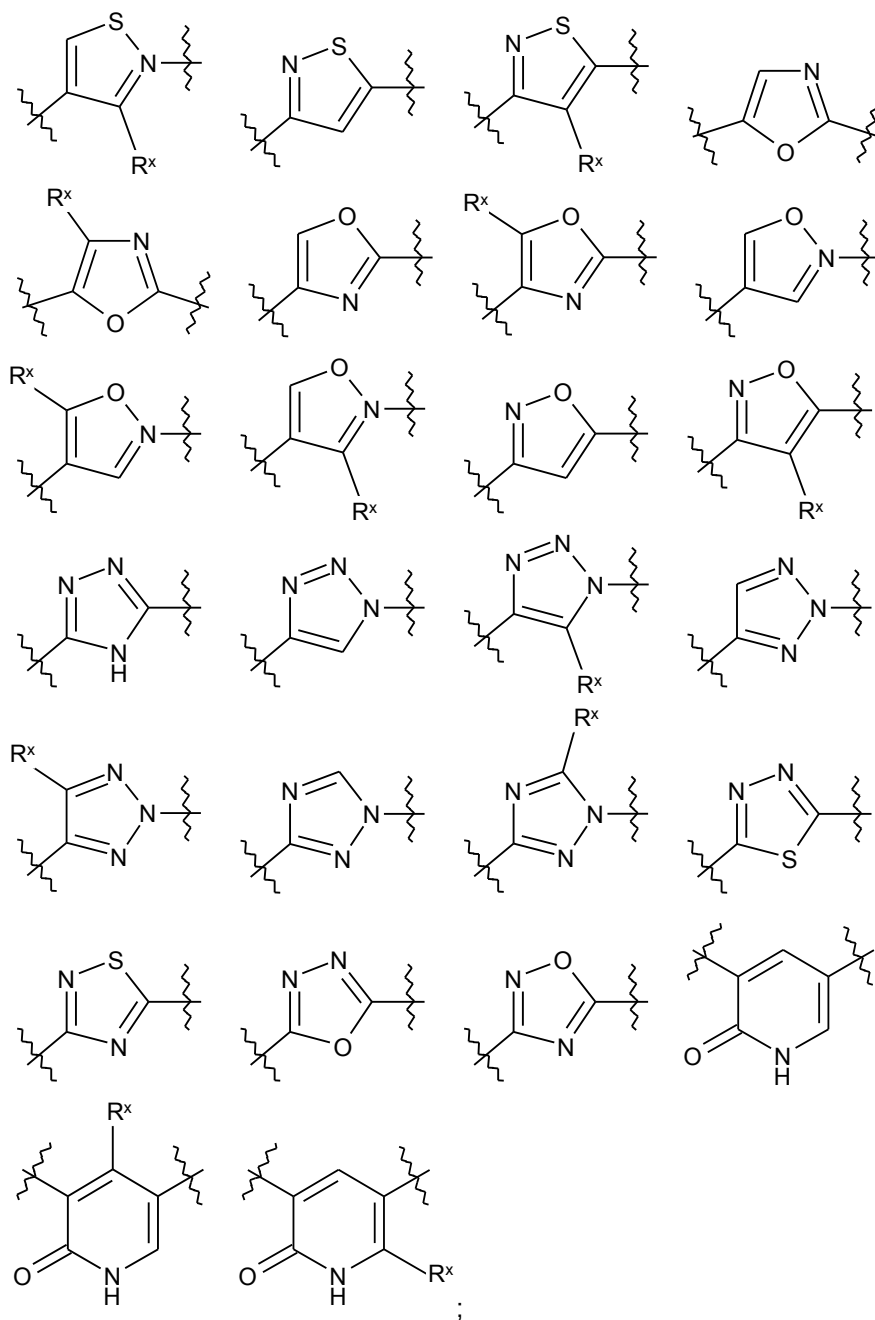
5 Як загалом зазначено вище, кільце А є 5-6-членним гетероарильним кільцем, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А є 5-членним гетероарильним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А являє собою піроліл, фураніл або тіофеніл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А є 5-членним гетероарильним кільцем, яке містить 2-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А являє собою групу, вибрану з-посеред піразолілу, імідазолілу, ізотіазолілу та тіазолілу.

15 У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А є 5-членним гетероарильним кільцем, яке містить 3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу кільце А являє собою групу, вибрану з-посеред триазолілу та тіадіазолілу.

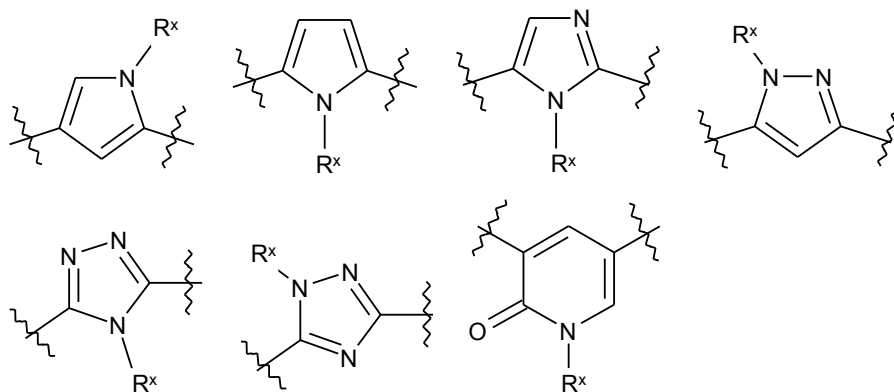
20 У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А являє собою 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А являє собою піридиніл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А являє собою піридин-2(1H)-оніл.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А вибирають з-посеред



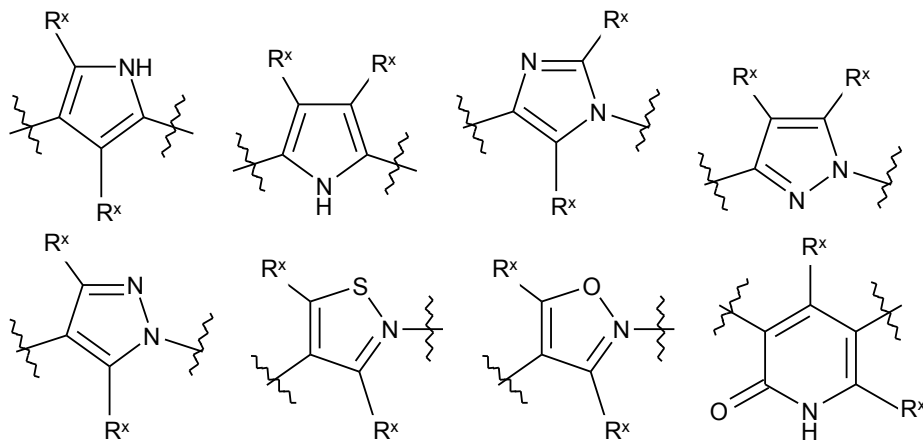


У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А вибирають з-посеред

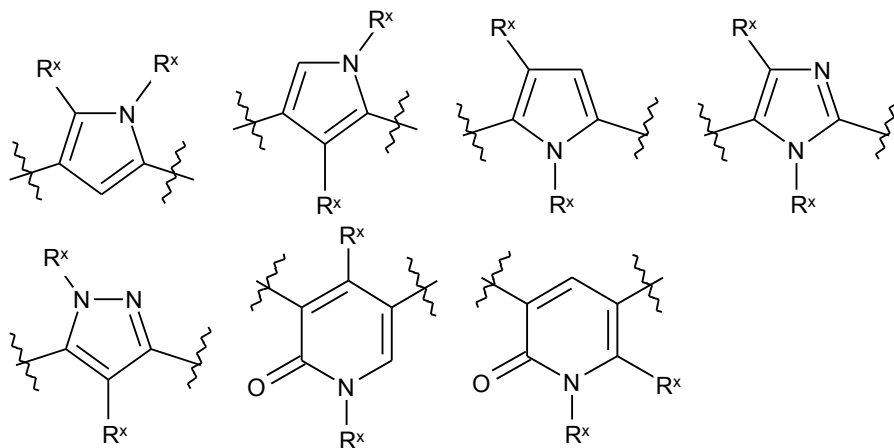


де кожен R^x незалежно являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А вибирають з-посеред



У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А вибирають з-посеред

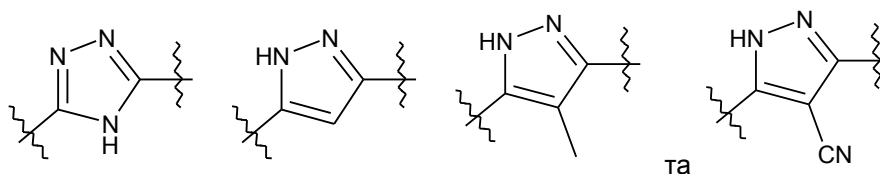


де:

кожен R^x на атомі азоту незалежно вибирають з факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; та

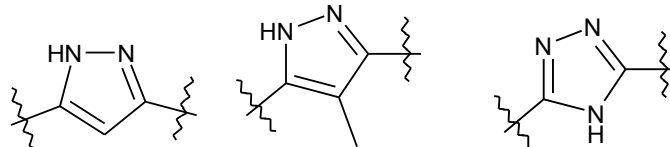
кожен R^x на атомі вуглецю незалежно вибирають з-посеред галогену, ціано, OR, SR, $N(R)_2$ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце А вибирають з-посеред



та

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, яким віддають особливу перевагу, кільце А



вибирають 3-посеред

та

5

Як зазначено вище, R^1 є факультативно заміщеною групою, вибраною з-посеред 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

10

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 3-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 5-6-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піролідінілу, піперидінілу, морфолінілу та піперазінілу.

15

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

20

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піразолільного, тіазолільного та тіофенільного кільця.

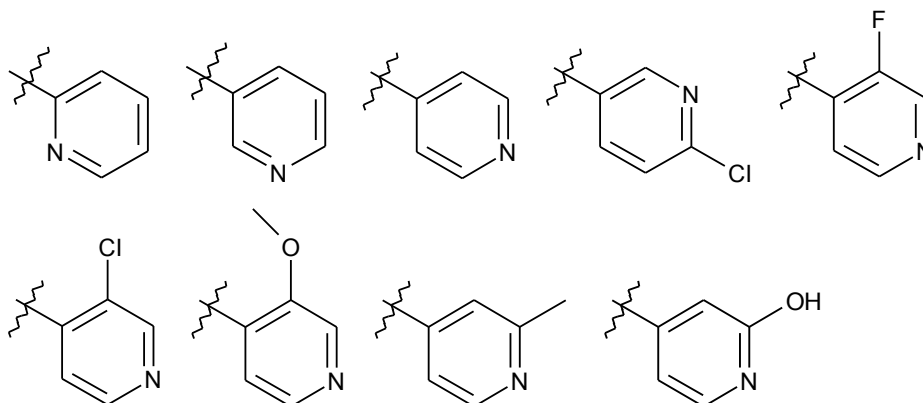
25

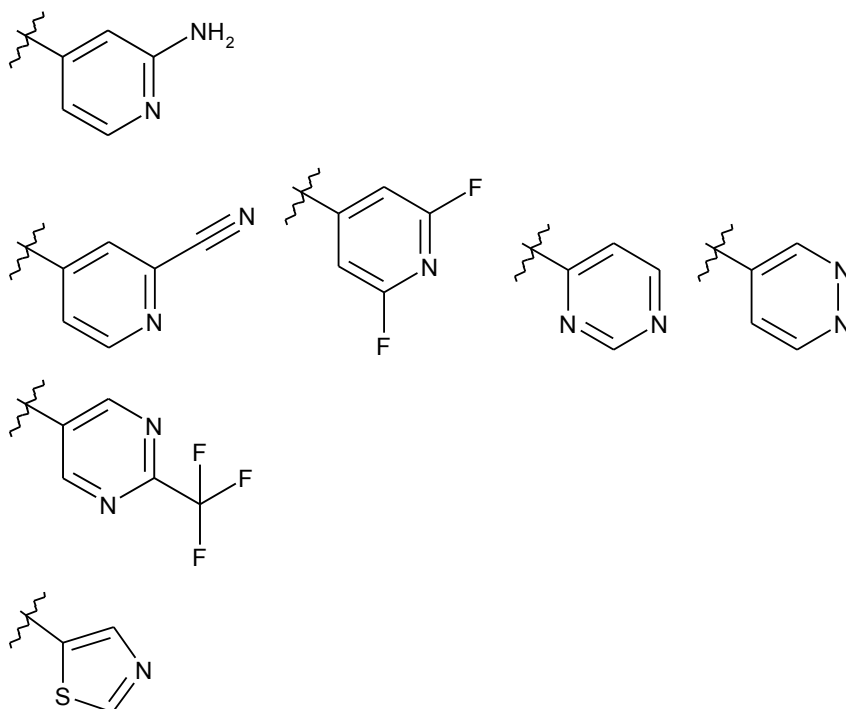
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 атоми азоту. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піридинілу, піримідинілу та піридазинілу.

30

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 вибирають з-посеред

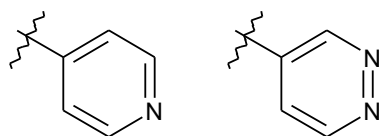
35





5

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, яким віддають особливу перевагу, R^1



вибирають з-посеред та

Як визначено вище, кожен R^x незалежно вибирають з-посеред галогену, ціано, OR, SR, $N(R)_2$ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою галоген. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x являє собою хлор або бром.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою ціано.

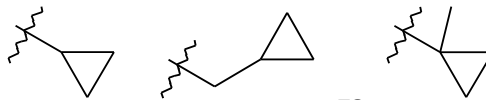
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою OR. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою OR, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-6} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою OR, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-4} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред OH, OCH_3 та OCH_2CH_3 .

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою SR. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою SR, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-6} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою SR, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-4} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред SH, SCH_3 та SCH_2CH_3 .

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою $N(R)_2$. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою $N(R)_2$, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-6} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою $N(R)_2$, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-4} -аліфатичної групи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$ та $N(CH_2CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщену C_{1-4} -аліфатичну групу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно

заміщену C_{3-4} -аліфатичну групу. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x



вибирають 3-посеред трет-бутилу,

та

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену групою, вибраною з-посеред галогену, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, та $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R° вибирають з-посеред водню, C_{1-6} -аліфатичної групи, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членного гетероарильного кільця), 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або: два незалежні R° , взяті разом з їхнім проміжним атомом або атомами, утворюють 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- чи біциклічне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену групою, вибраною з-посеред галогену, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$ та $-C(O)NR^\circ_2$. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену галогеном. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ та CH_2F .

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$ та $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$ та $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 3-7-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-7-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-7-членне насичене карбоциклічне кільце. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред факультативно заміщеного циклопентилу або циклогексилу.

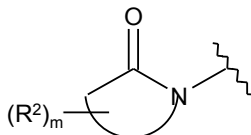
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 3-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 3-4-членне насичене гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, вибраний з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред факультативно заміщеного піролідінілу, піперидінілу, піперазінілу та морфолінілу.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщений феніл.

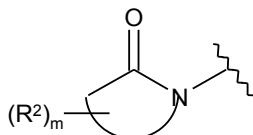
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред факультативно заміщеного піролілу, піразолілу, імідазолілу, оксазолілу та тіазолілу.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 атоми азоту. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^x являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^x вибирають з-посеред факультативно заміщеного піридинілу, піридазинілу, піримідинілу та піразинілу.

Як загалом визначено вище, кільце В являє собою насичене 5-7-членне гетероциклічне

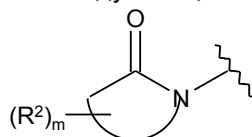


кільце, яке має структуру та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичене 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру



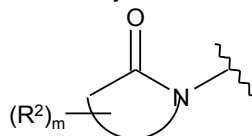
5 , де кільце В також містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичене 5-членне

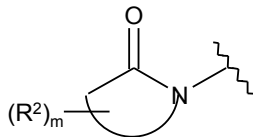


гетероциклічне кільце, яке має структуру та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичене 6-членне

10

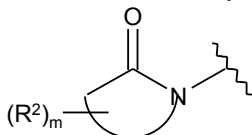


гетероциклічне кільце, яке має структуру та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру

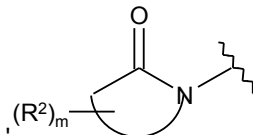


15 , де кільце В також містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичений 7-членний

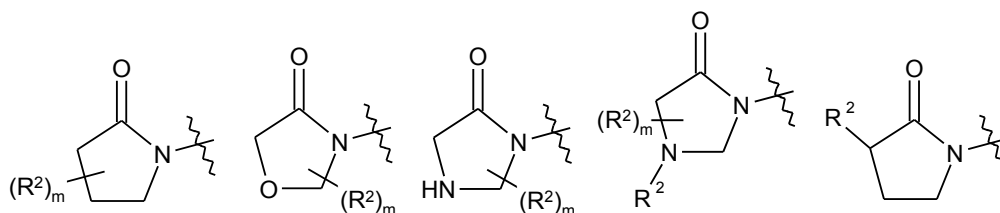


гетероцикл, який має структуру та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В являє собою насичений 7-членний гетероцикл, який має структуру

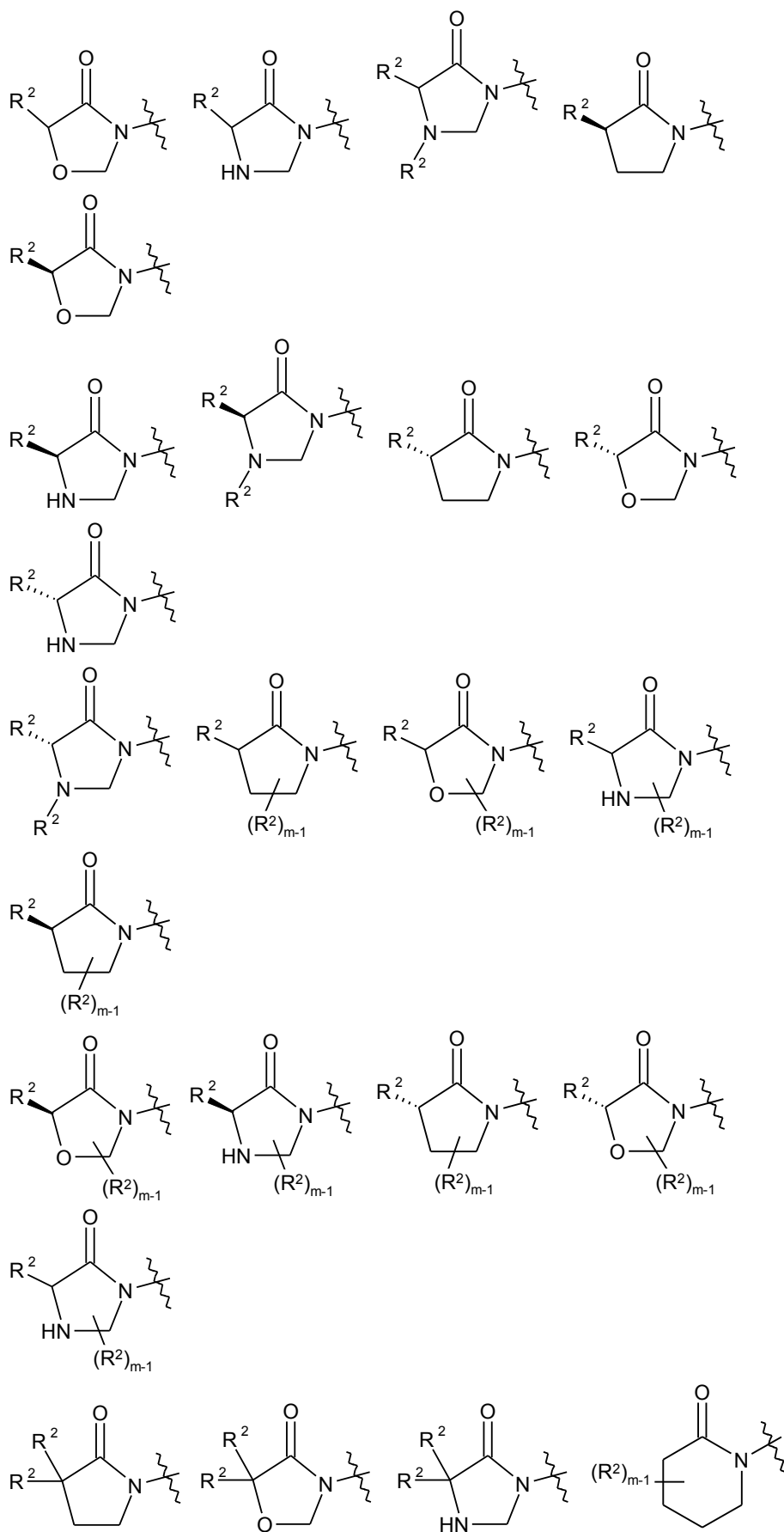


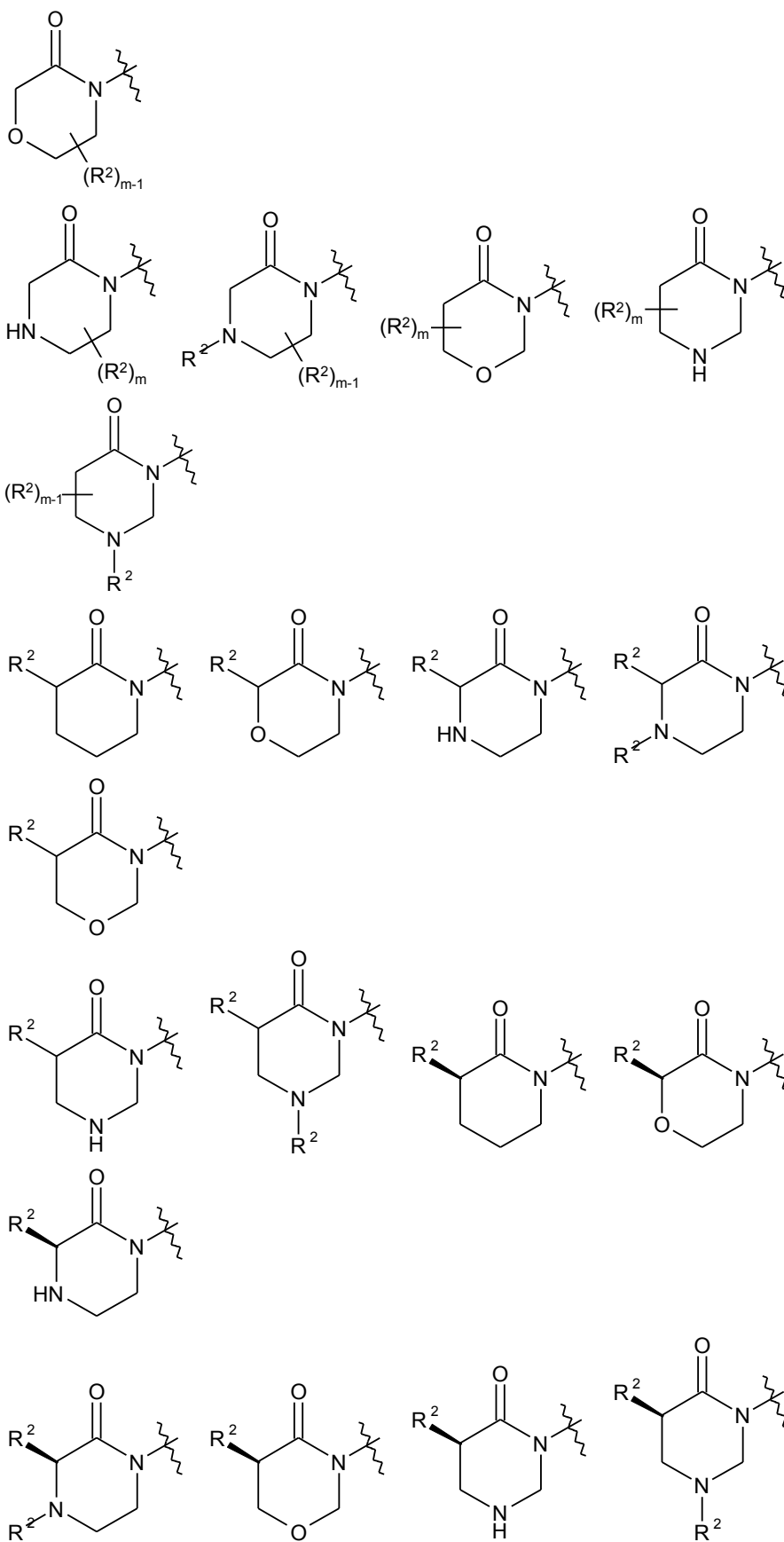
20 , де кільце В також містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR₂-.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В вибирають з-посеред

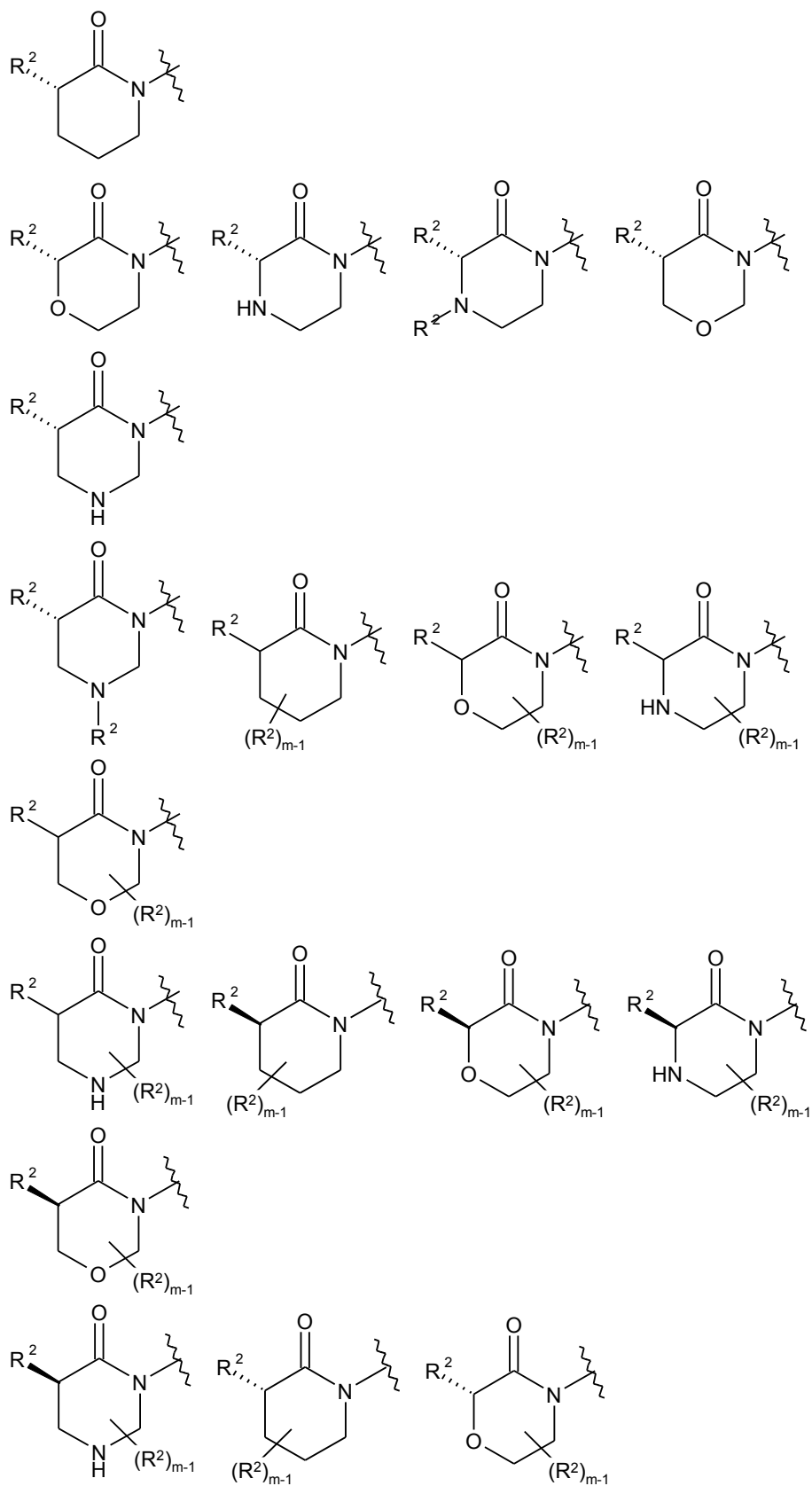


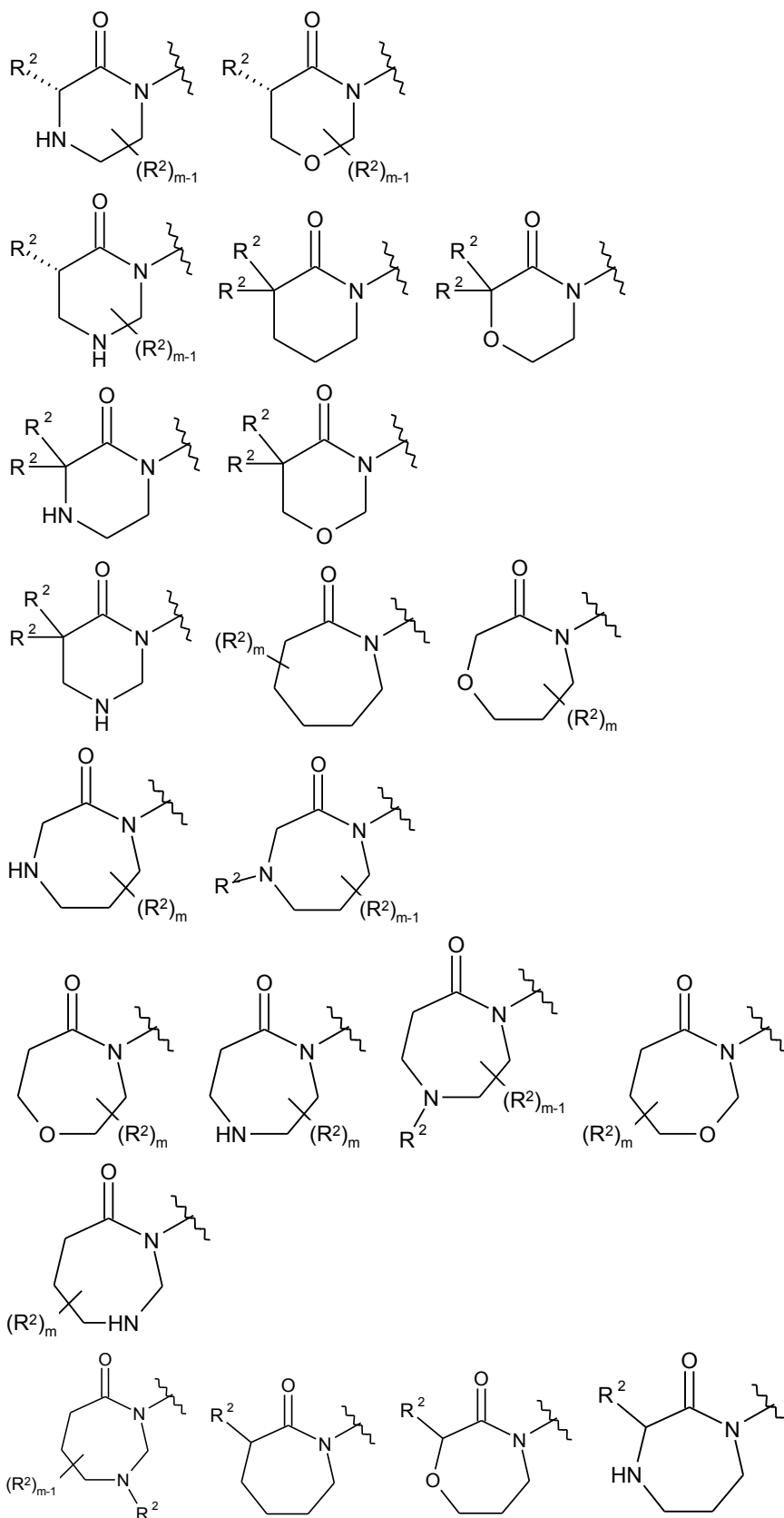
5



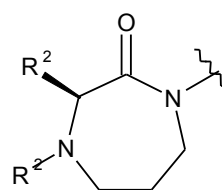
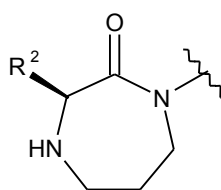
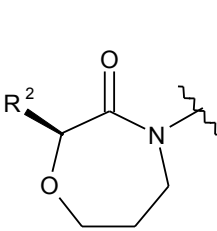
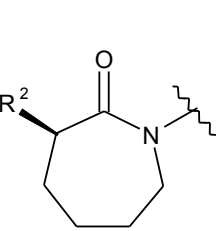
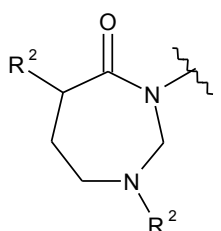
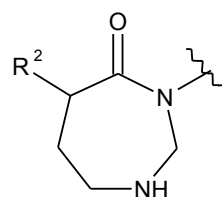
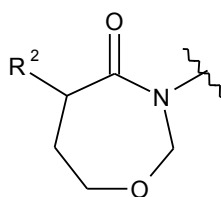
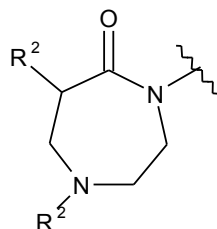
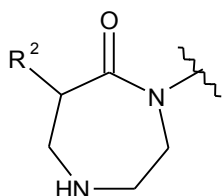
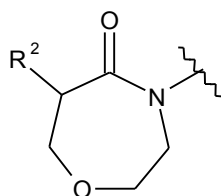
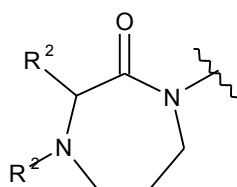


5

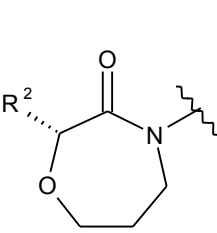
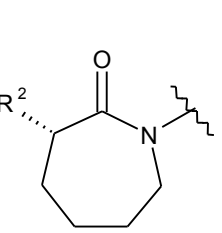
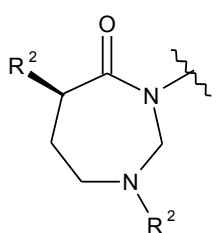
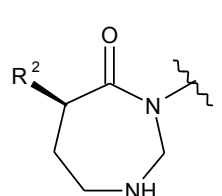
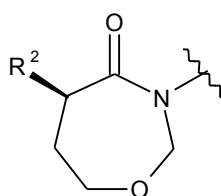
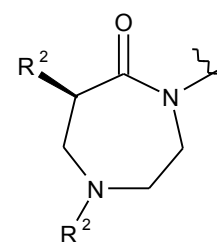
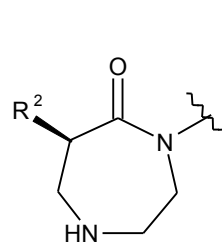
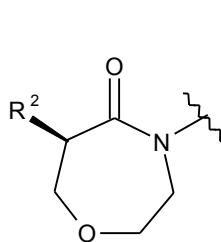


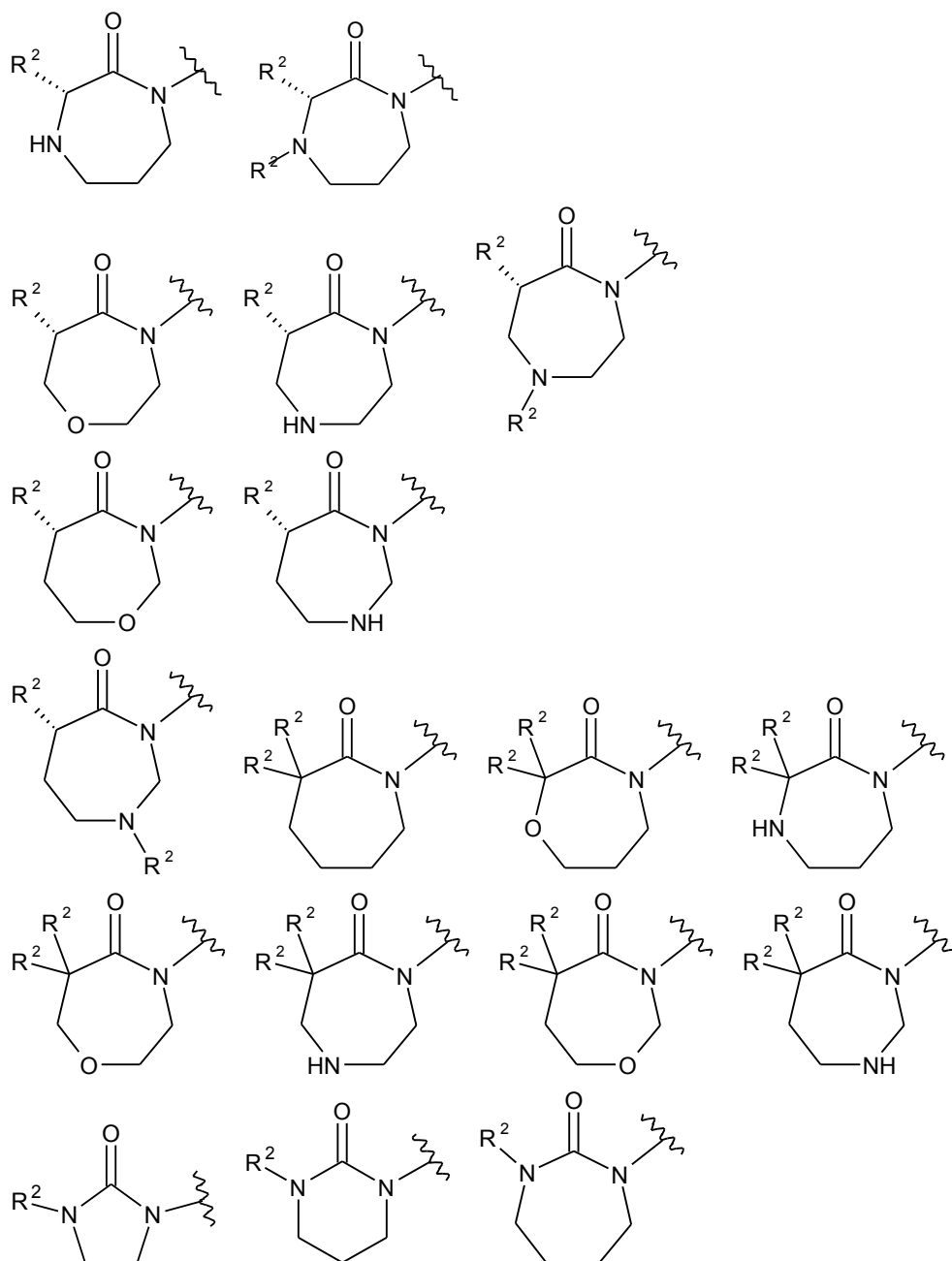


5



5

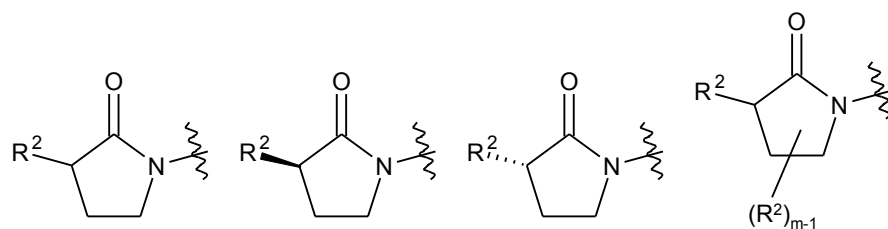


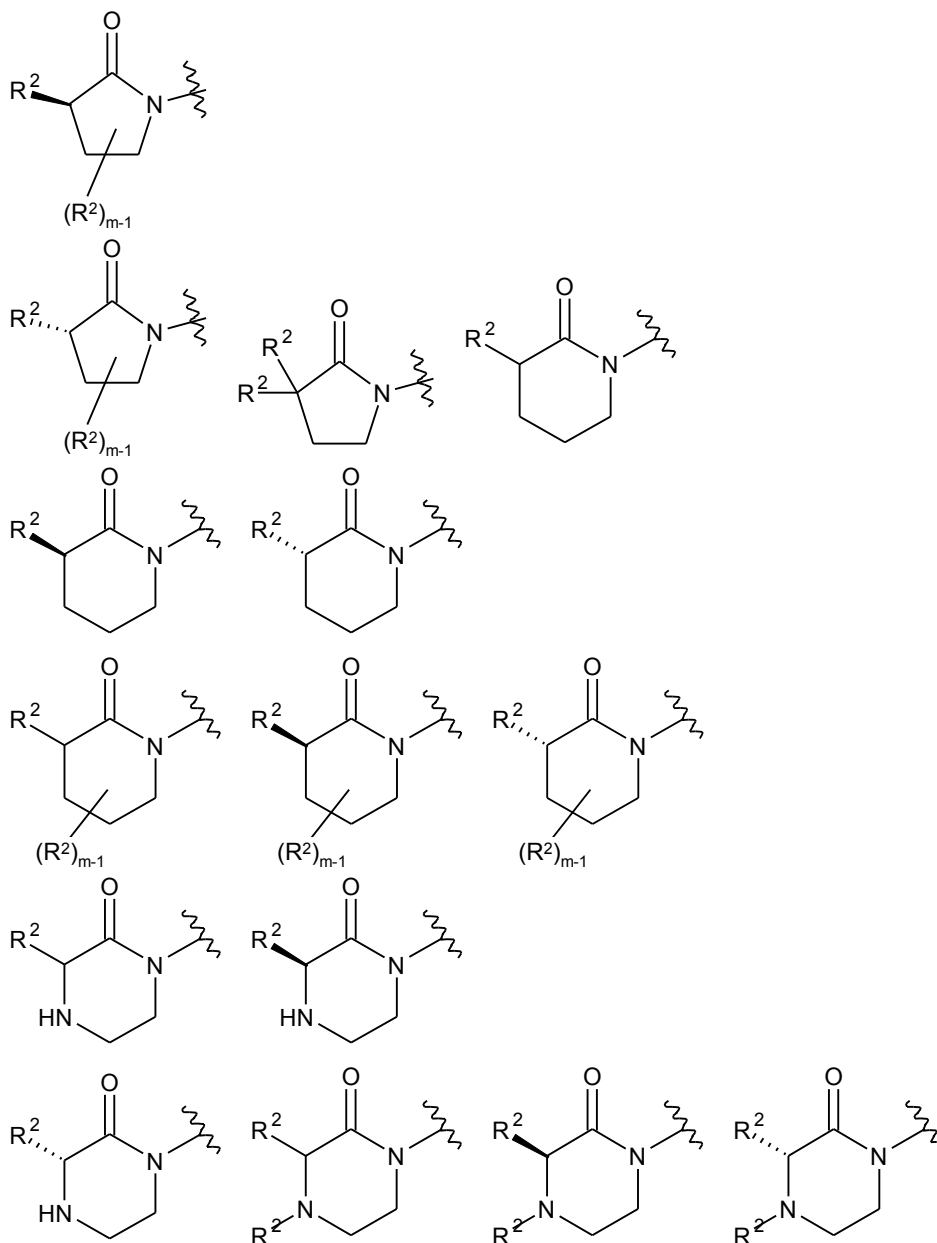


5

де
кожен R^2 на атомі азоту являє собою $-(C_{1-3}\text{-аліфатичну групу})R^3$; та
кожен R^2 на атомі вуглецю незалежно вибирають з-посеред галогену, $N(R)_2$, OR або $-(C_{1-3}\text{-аліфатичної групи})R^3$.
У деяких варіантах здійснення цього винаходу кільце В вибирають з-посеред

10





5

Як визначено вище, кожен R незалежно являє собою водень або факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; або дві групи R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R являє собою водень. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R є факультативно заміщеною групою, вибраною з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; або дві групи R разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R являє собою факультативно заміщену C₁₋₆-аліфатичну групу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R являє собою C₁₋₆-аліфатичну

групу, факультативно заміщену оксо та OR^o , де R^o являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R являє собою $-C(O)OtBu$.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R являє собою метил або етил.

5 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-6} -аліфатичної групи. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R вибирають з-посеред водню, метилу або етилу.

10 Як визначено вище, кожен R^2 незалежно являє собою галоген, $N(R)_2$, OR або $-(C_{1-3}$ аліфатичну групу) R^3 . У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою $N(R)_2$. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^2 являє собою NH_2 . У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою OR . У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^2 є OH .

15 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою $-(C_{1-3}$ аліфатичну групу) R^3 . У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою $-CH_2R^3$. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою $-CH(CH_3)R^3$. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 являє собою $-CH_2CH_2R^3$.

20 Як визначено вище, кожен R^3 являє собою незалежно факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C_{1-6} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного карбоциклічного кільця, 8-10-членного біциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

30 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену C_{1-6} -аліфатичну групу. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред цикlopентилу або циклогексилу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою C_{1-6} -аліфатичну групу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою метил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою етил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою циклогексил.

35 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщений феніл.

40 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 3-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 3-членне насичене гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, вибраний з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 4-членне насичене гетероциклічне кільце, яке містить 1 гетероатом, вибраний з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 5-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 6-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу та піперазинілу.

50 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред тіофенілу, піразолілу та імідазолілу.

60 У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 6-

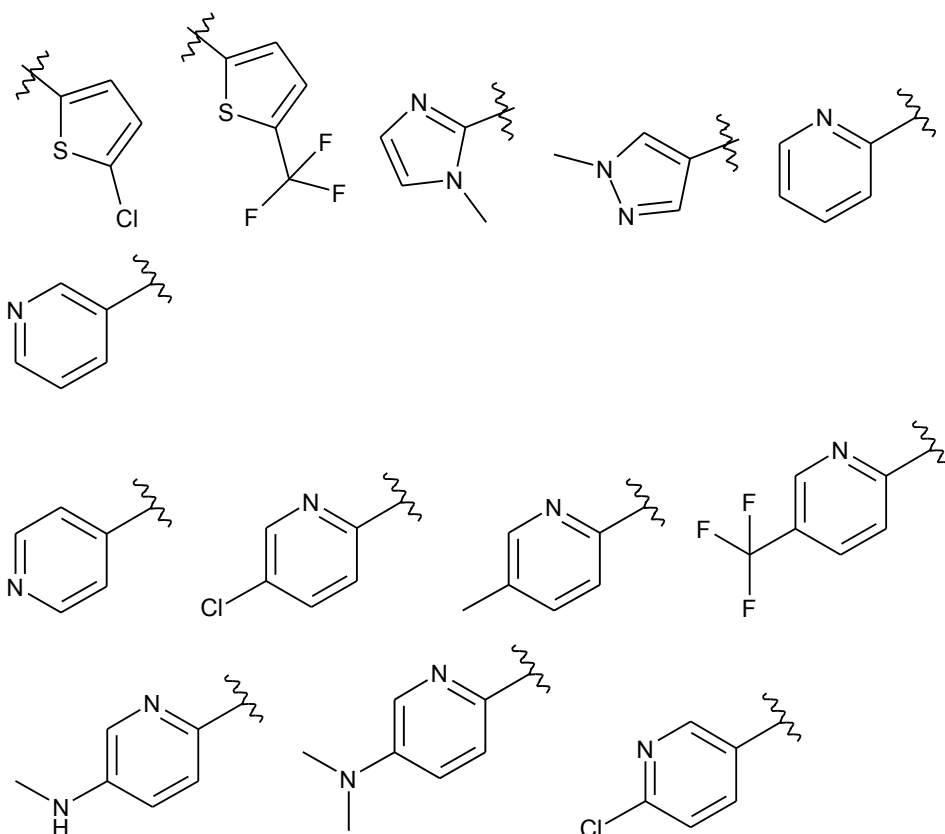
членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 атоми азоту. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піридинілу або піримідинілу.

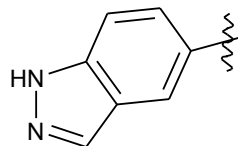
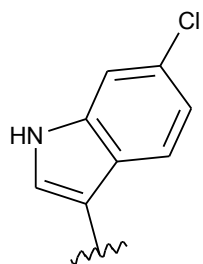
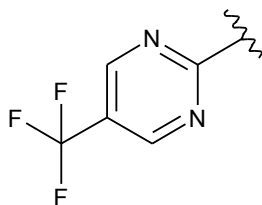
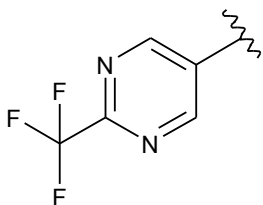
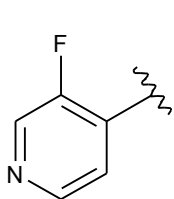
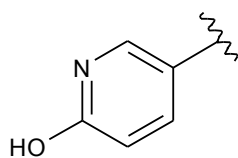
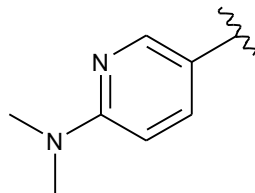
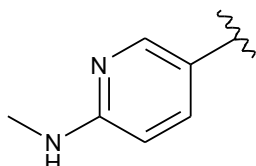
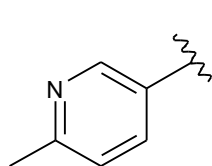
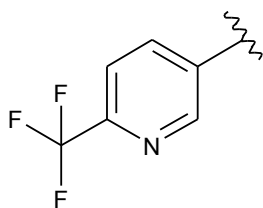
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне карбоциклічне кільце. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 9-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне карбоциклічне кільце. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщений 2,3-дигідро-1H-інденіл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне карбоциклічне кільце. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред 1,2,3,4-тетрагідронафталенілу та нафталенілу.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 9-членне біциклічне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред хроманілу, ізохроманілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазинілу та 2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-онілу.

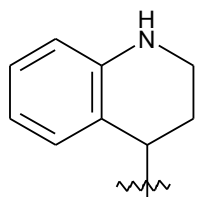
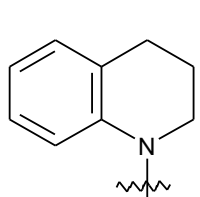
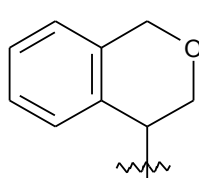
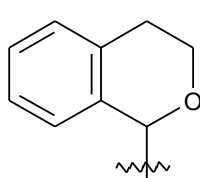
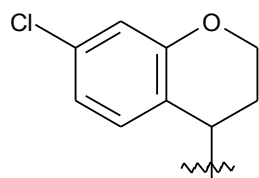
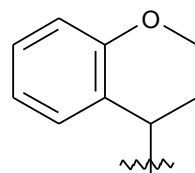
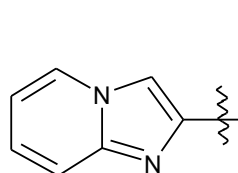
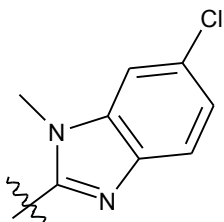
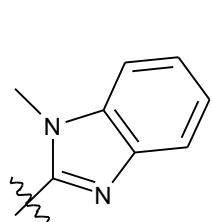
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщене 9-членне біциклічне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред індолілу, бензопіразолілу, бензімідазолілу та імідазо[1,2-a]піридинілу.

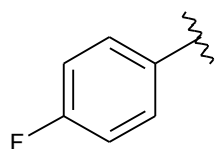
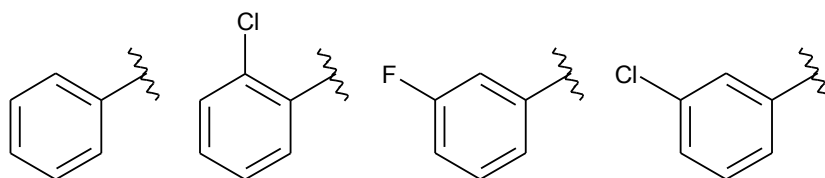
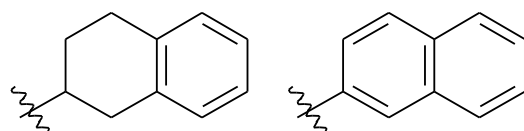
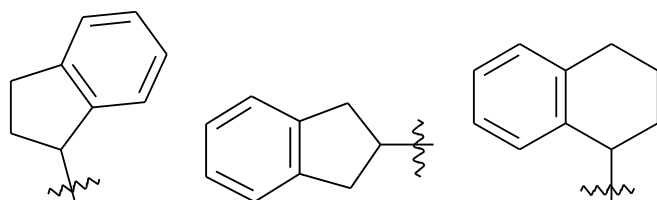
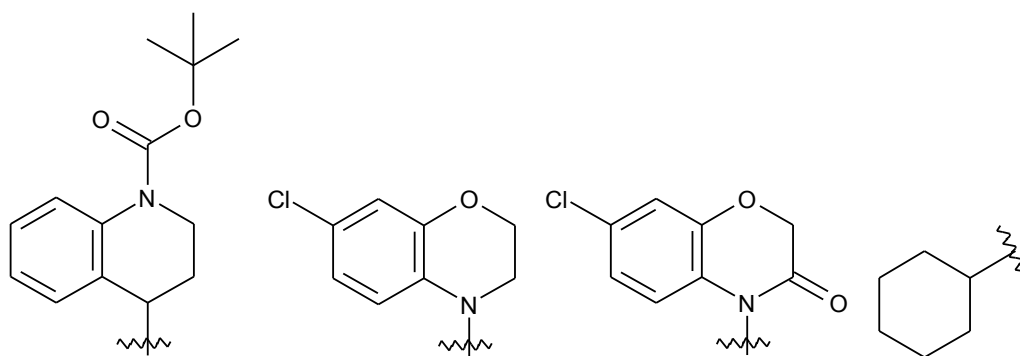
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^3 вибирають із групи, що складається з



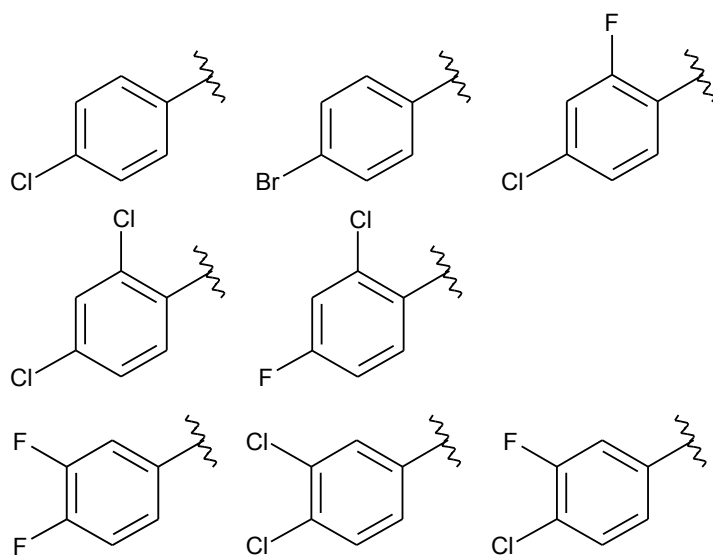


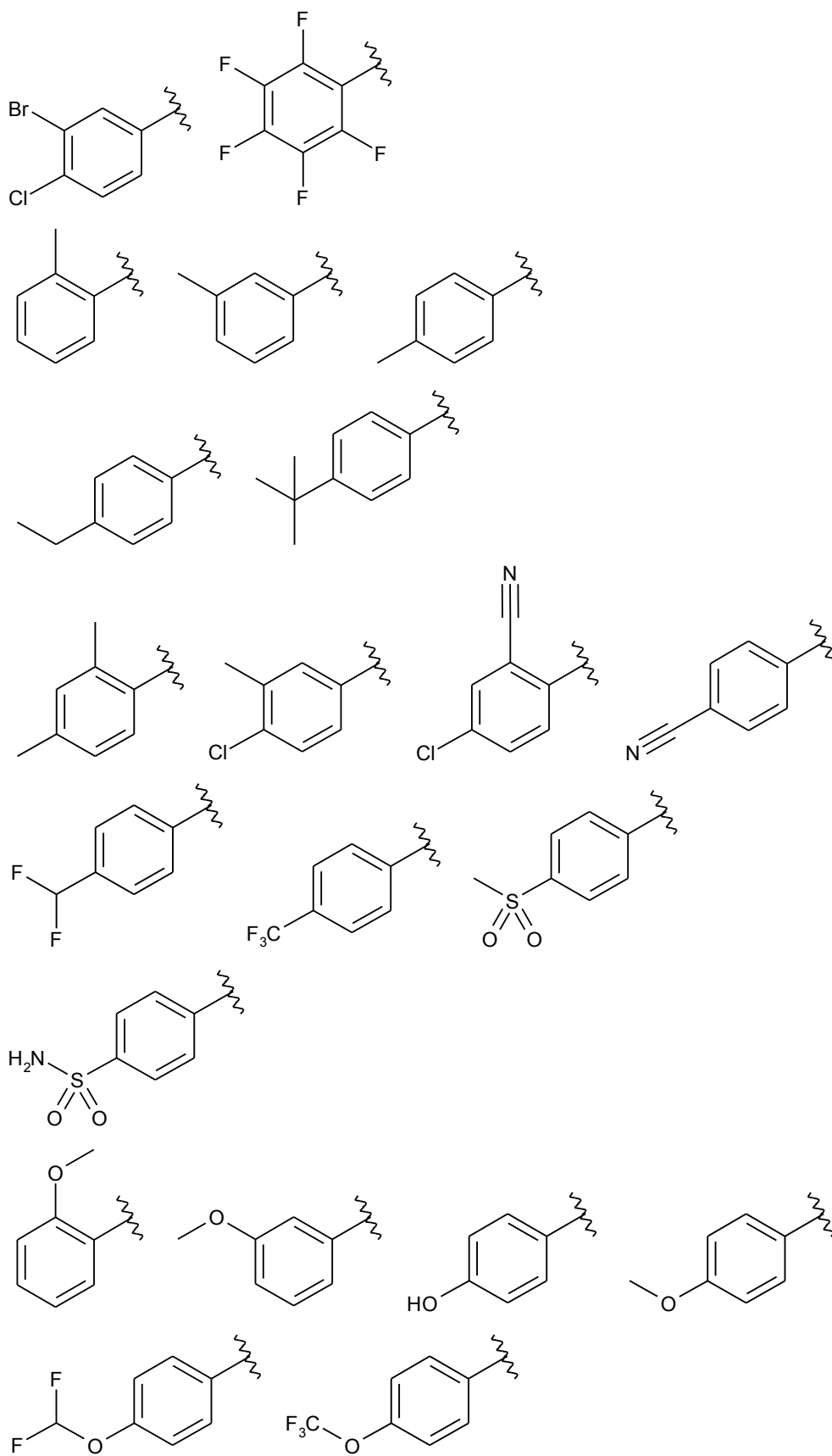
5



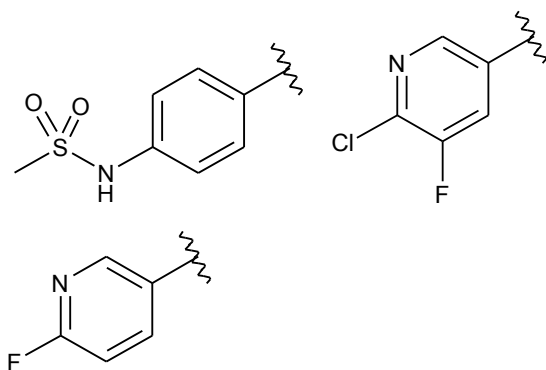


5

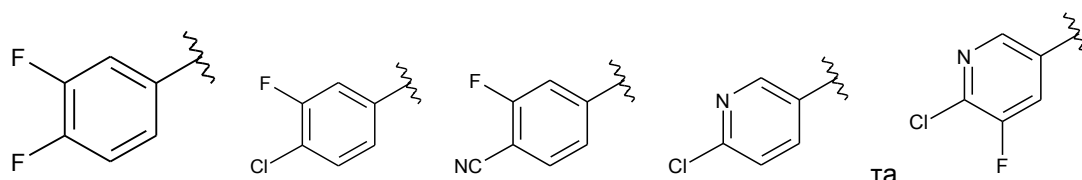
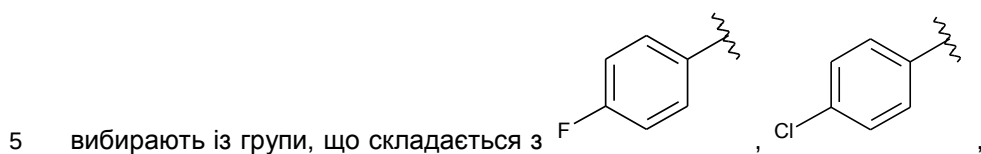




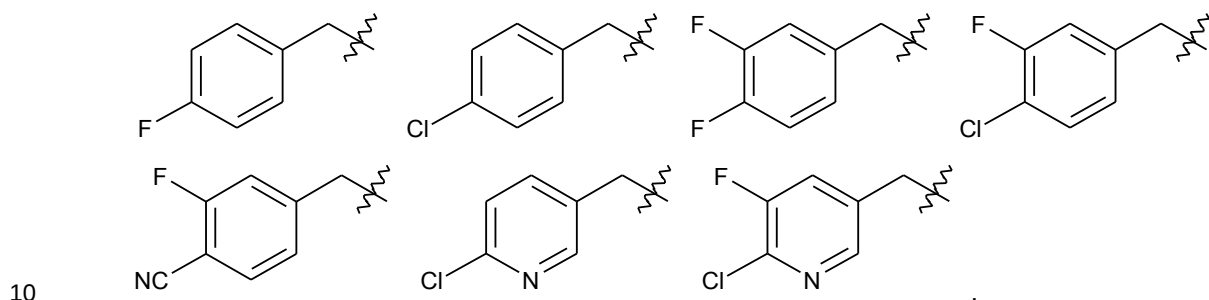
5



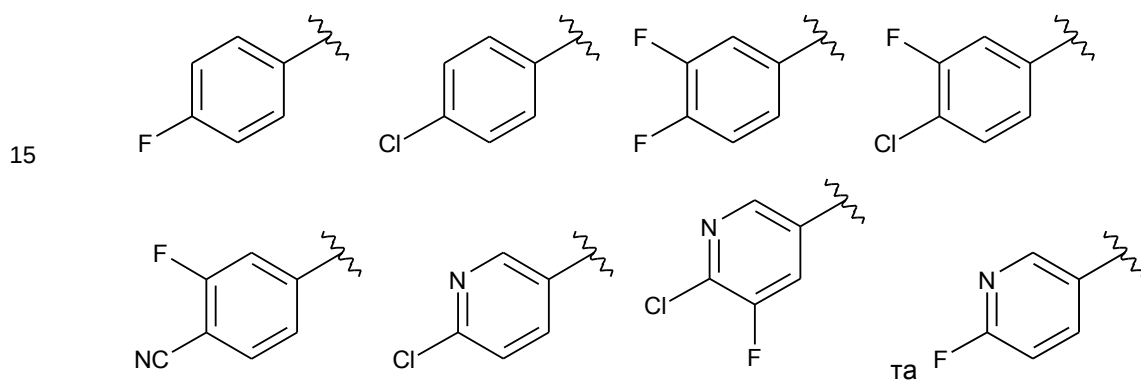
У деяких варіантах здійснення цього винаходу, яким віддають особливу перевагу, R^3



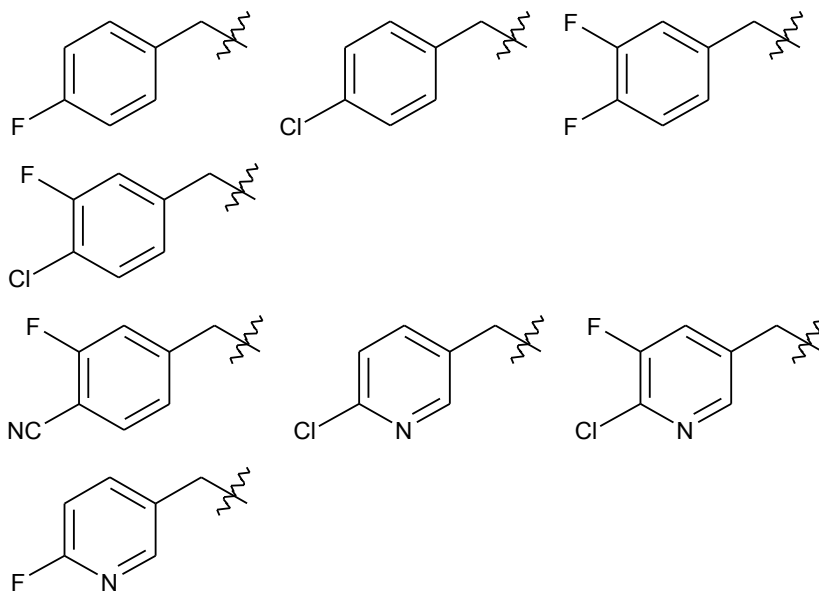
У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 вибирають із групи, що складається з



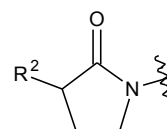
У деяких варіантах здійснення цього винаходу яким віддають особливу перевагу, R^3 вибирають із групи, що складається з



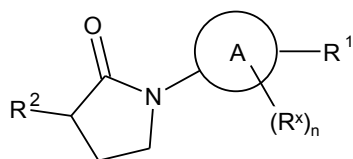
Відповідно, у деяких варіантах здійснення цього винаходу R^2 вибирають з



5



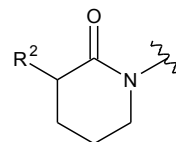
У деяких варіантах здійснення Формули I кільце В являє собою деяких варіантах здійснення цього винаходу надана сполука Формули I-a: . Відповідно, у



I-a

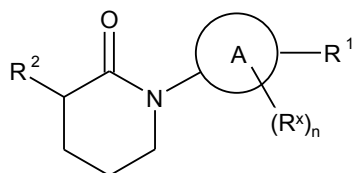
10

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця A, Rˣ, R¹, R², та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.



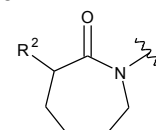
У деяких варіантах здійснення Формули I кільце В являє собою у деяких варіантах здійснення цього винаходу надана сполука Формули I-b: . Відповідно, у

15



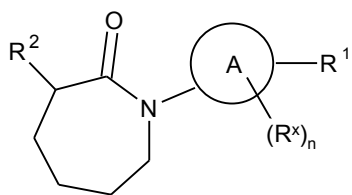
I-b

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця A, Rˣ, R¹, R² та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.



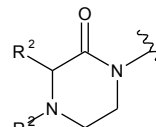
20

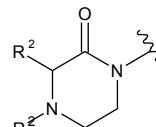
У деяких варіантах здійснення Формули I кільце В являє собою деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-c: . Відповідно, у

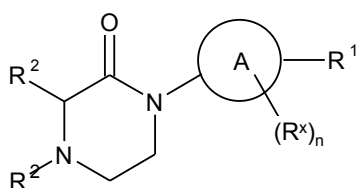


I-c

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця A, R^x , R^1 , R^2 , та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.

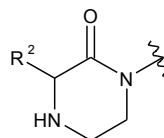


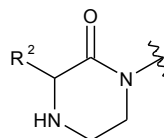
- 5 У деяких варіантах здійснення Формули I кільце B являє собою  . Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-d:

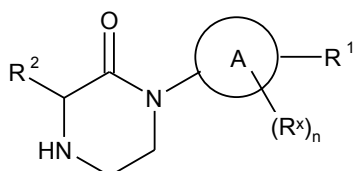


I-d

- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця A, R^x , R^1 , R^2 , та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.



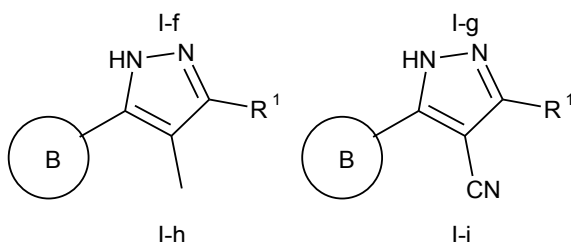
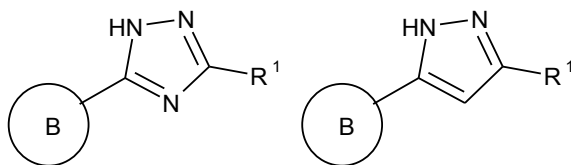
У деяких варіантах здійснення Формули I кільце B являє собою  . Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-e:



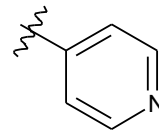
- 15 I-e

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця A, R^x , R^1 , R^2 , та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.

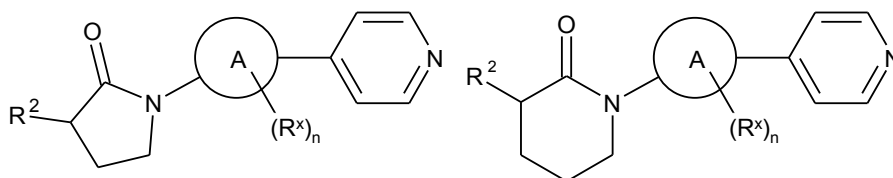
- 20 У деяких варіантах здійснення Формули I кільце A являє собою 5-членне гетероарильне кільце, що має 2-3 атоми азоту. Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-f, I-g, I-h або I-i:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця В і R^1 відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.

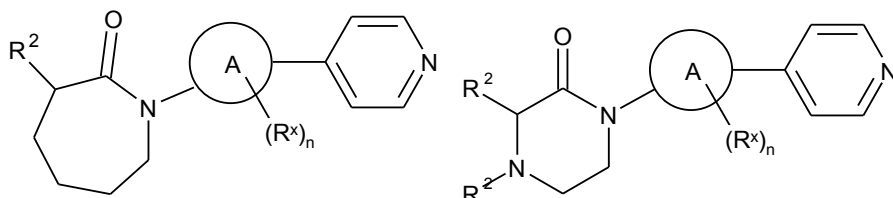


У деяких варіантах здійснення цього винаходу R^1 являє собою .Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-a-i, I-b-i, I-c-i, I-d-i, I-e-i, I-f-i та I-g-i:



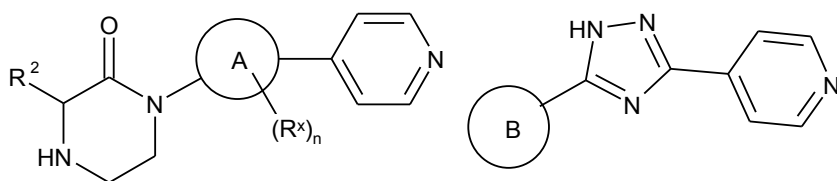
I-a-i

I-b-i



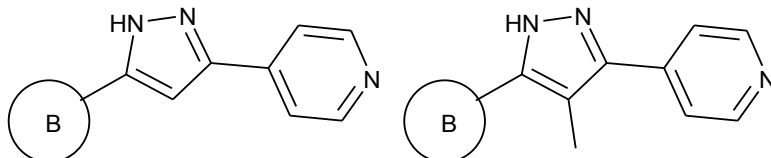
I-c-i

I-d-i

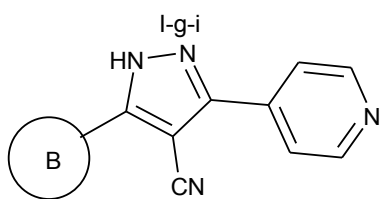


I-e-i

I-f-i



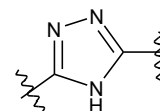
I-h-i



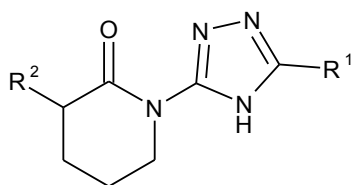
I-i-i

10

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред кільця А, кільця В, R^x , R^2 , та n відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.



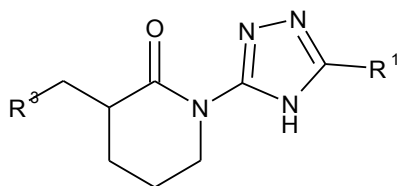
У деяких варіантах здійснення Формули I-b кільце А являє собою . Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-b-ii:



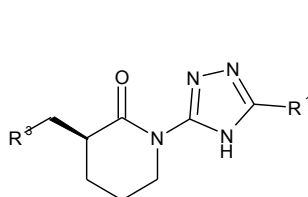
I-b-ii

або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред R^1 та R^2 відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.

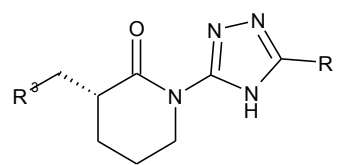
- 5 У деяких варіантах здійснення Формули I-b-ii R^2 являє собою $-CH_2R^3$. Відповідно, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука Формули I-j, I-j-i та I-j-ii:



I-j



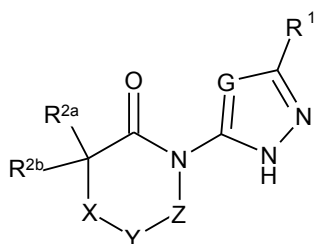
I-j-i



I-j-ii

- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен з-посеред R^1 та R^3 відповідає визначенню, наведеному вище, та розкритий у цьому описі.

В одному з варіантів здійснення цим винаходом надана сполука Формули II:



II

15

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

G являє собою CH, CR^x або N;

- 20 R^x являє собою C_1 - C_3 -алкіл, галоген або ціано;

X являє собою CH_2 , NH, $N(C_1-C_3\text{-алкіл})$ або O;

Y являє собою $C(R^p)_2$ або NH;

Z являє собою зв'язок, CH_2 або $-CH_2CH_2-$;

R^{2a} являє собою $-(C_1-C_3\text{-алкіл})R^3$;

- 25 R^{2b} являє собою водень, галоген, C_1 - C_3 -алкіл або $-(C_1-C_3\text{-алкіл})R^3$;

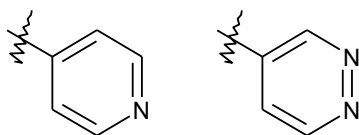
R^p являє собою незалежно водень, галоген або NH_2 ;

R^3 являє собою фенільне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, де арильне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце факультативно заміщені 1-2 R^q ;

- 30 R^q являє собою галоген, ціано або $-CF_3$.

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, де R^{2b} являє собою водень.

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано



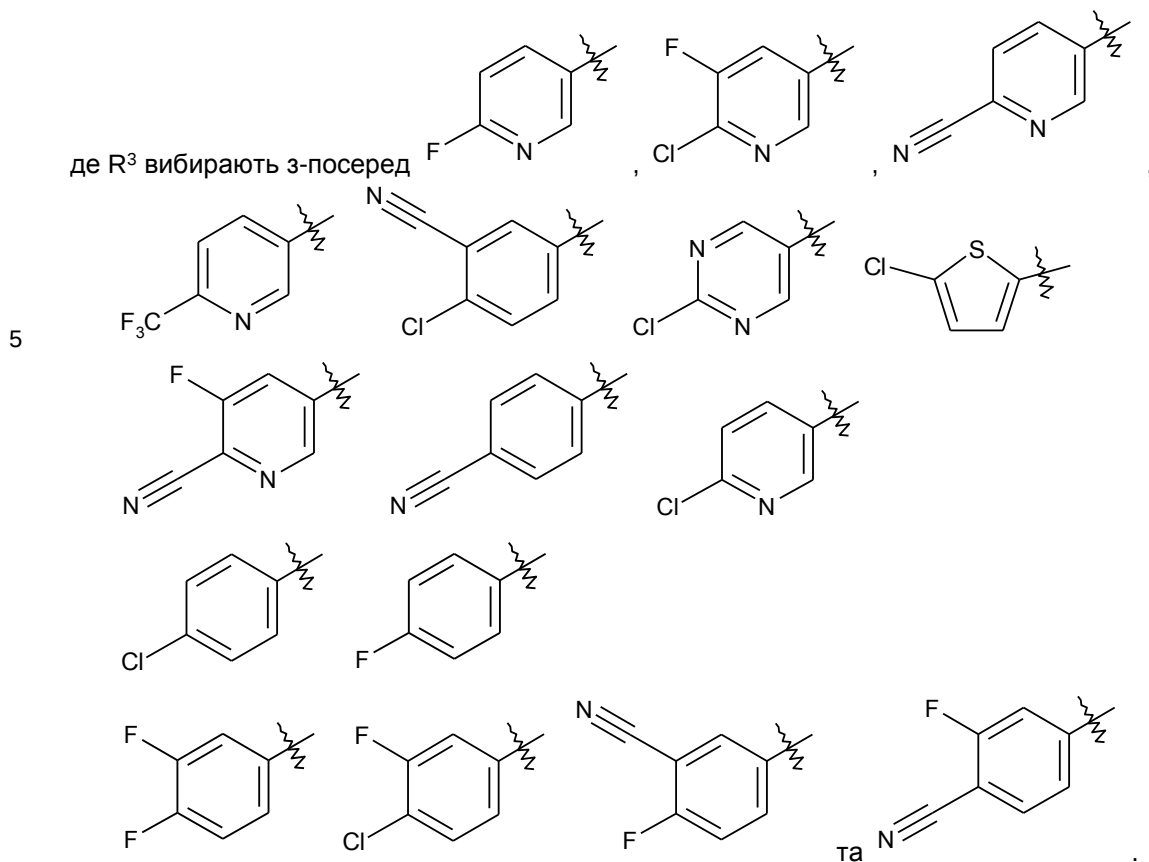
вище, де R^1 вибирають з-посеред

та

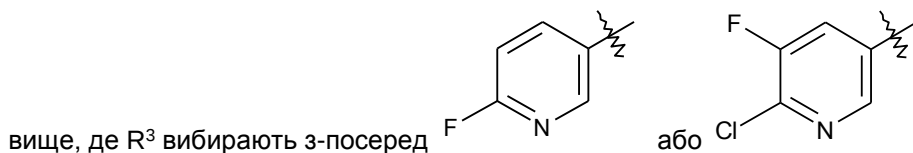
- 35 У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, де X являє собою CH_2 , Y являє собою CH_2 , та Z являє собою CH_2 .

У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, де R^{2a} являє собою $-CH_2-R^3$.

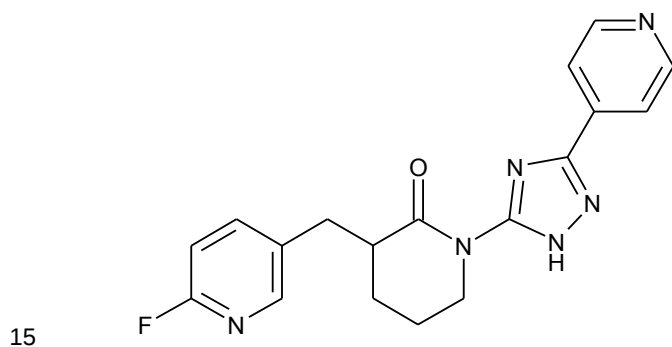
У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище,



У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано



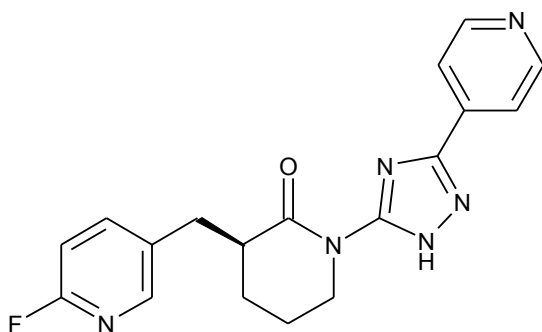
У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, яка являє собою



або її фармакологічно прийнятна сіль.

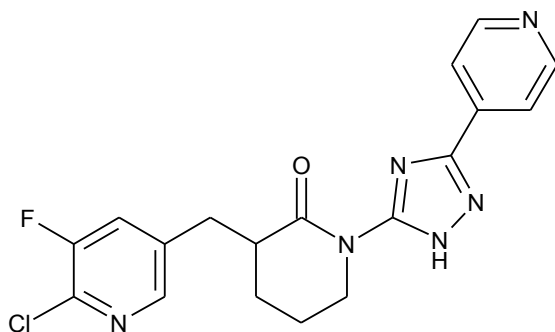
У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, яка являє собою

20



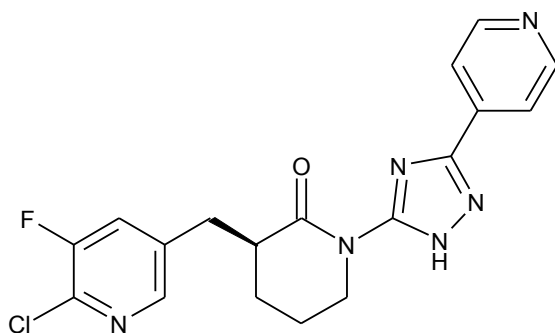
або її фармакологічно прийнятна сіль.

- 5 У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, яка являє собою



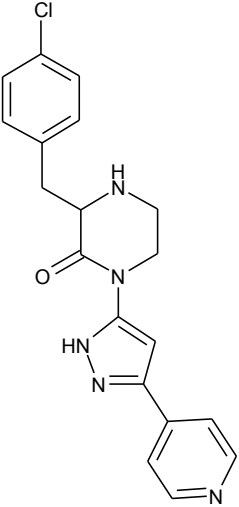
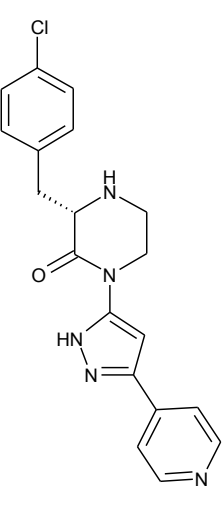
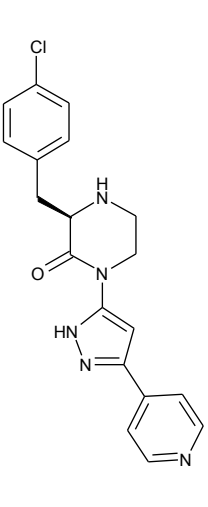
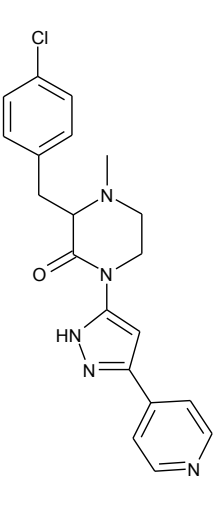
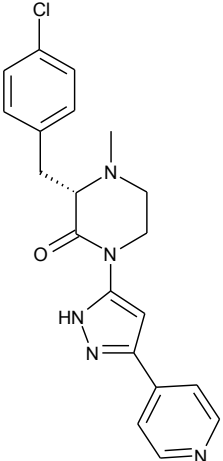
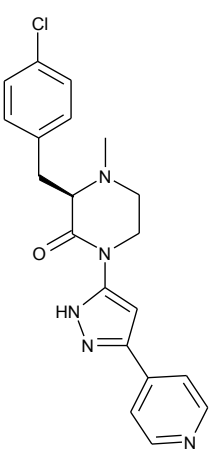
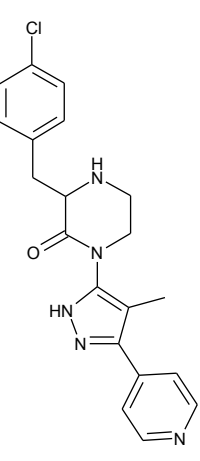
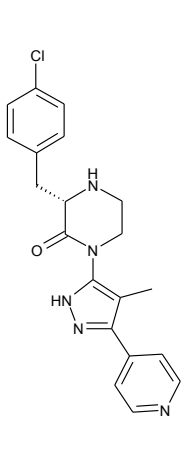
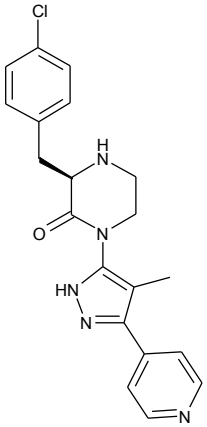
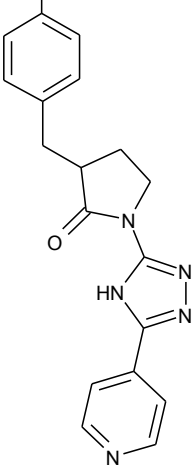
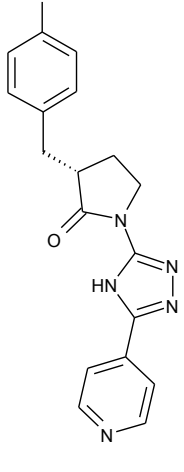
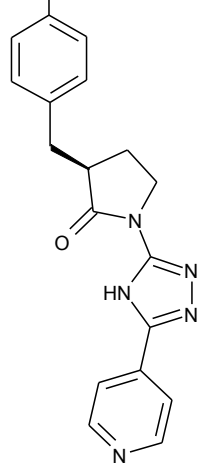
або її фармакологічно прийнятна сіль.

- 10 У іншому варіанті здійснення цим винаходом надана сполука Формули II, як описано вище, яка являє собою



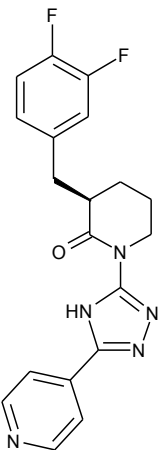
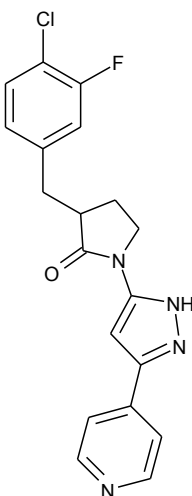
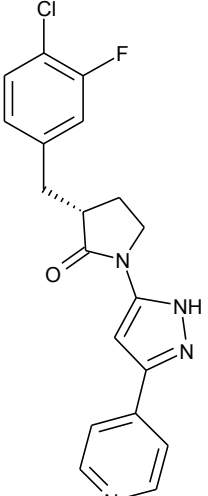
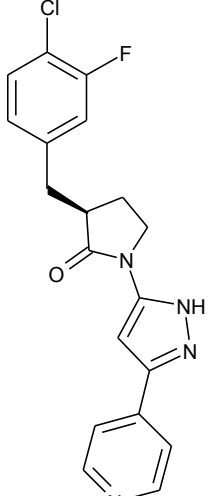
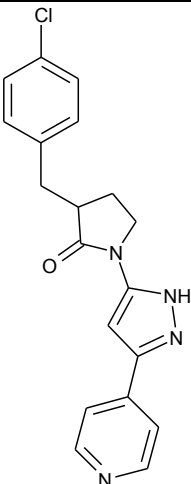
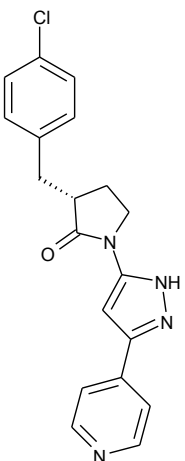
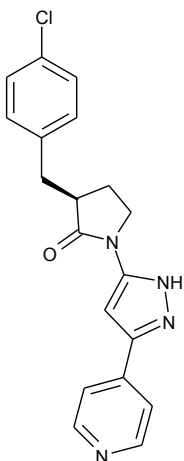
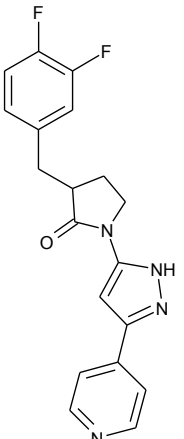
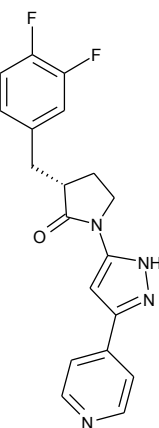
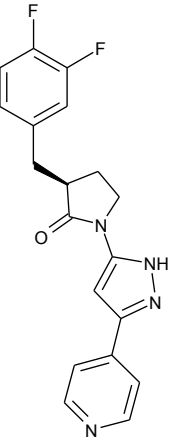
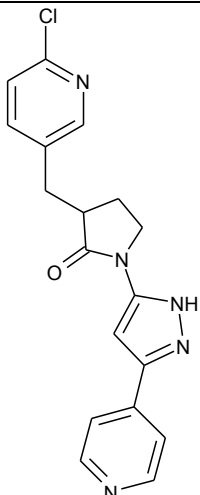
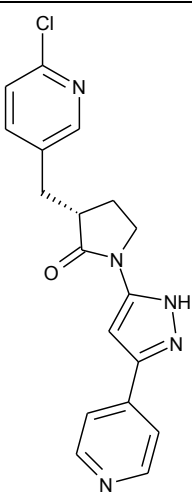
- 15 або її фармакологічно прийнятна сіль.

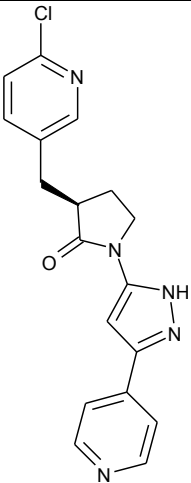
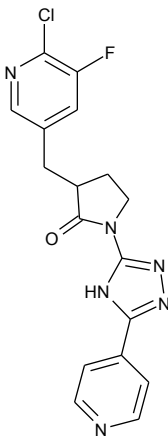
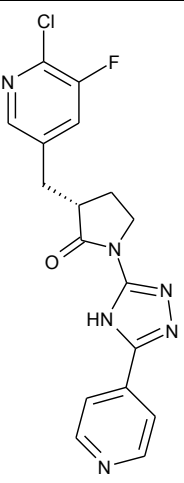
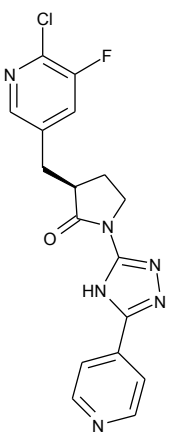
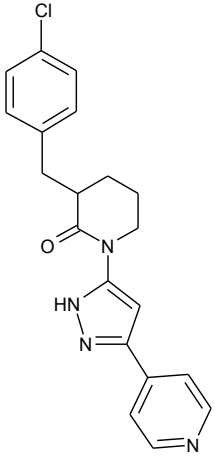
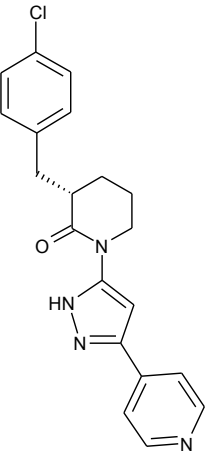
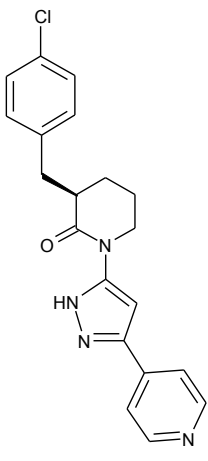
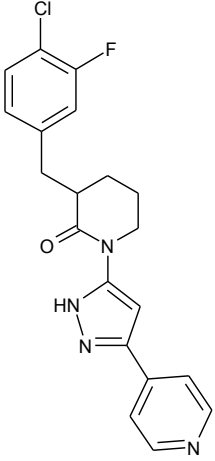
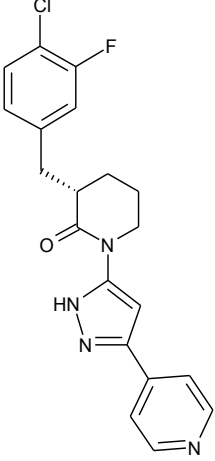
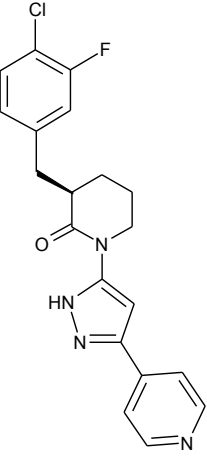
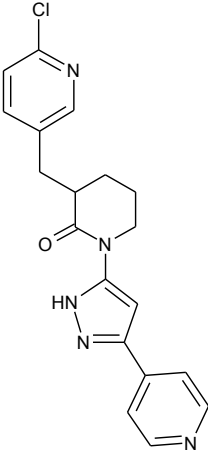
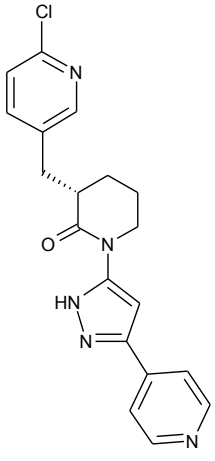
У деяких варіантах здійснення цим винаходом надана сполука, вибрана з-посеред:

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-1	I-1-a	I-1-b	I-2
			
I-2-a	I-2-b	I-3	I-3-a
			
I-3-b	I-4	I-4-a	I-4-b

Структура	Структура	Структура	Структура
I-5	I-5-a	I-5-b	I-6
I-6-a	I-6-b	I-7	I-7-a
I-7-b	I-8	I-8-a	I-8-b

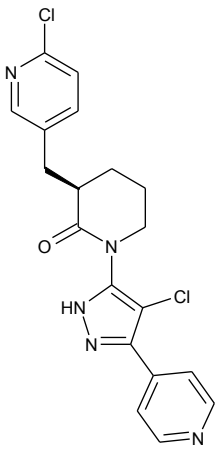
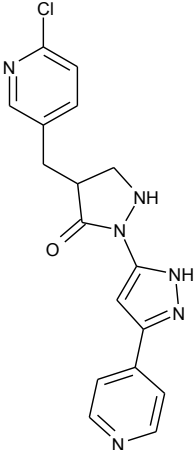
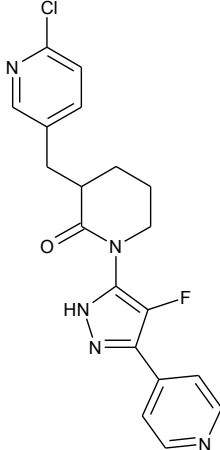
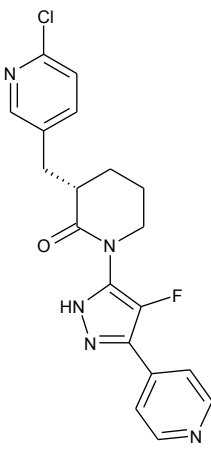
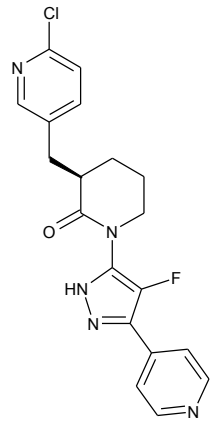
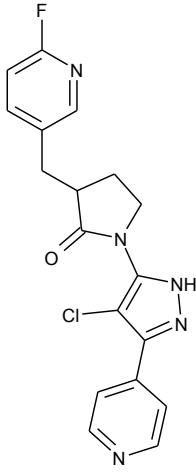
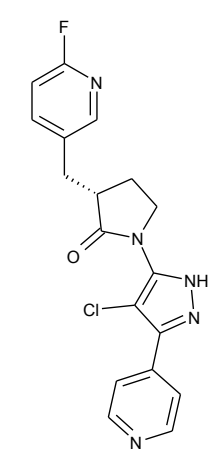
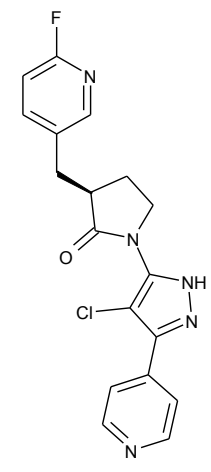
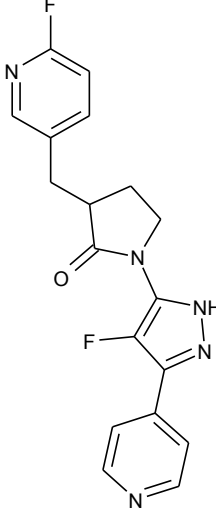
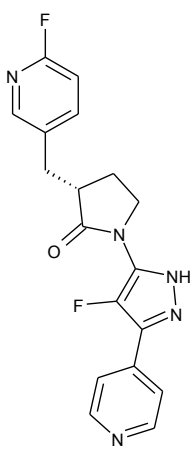
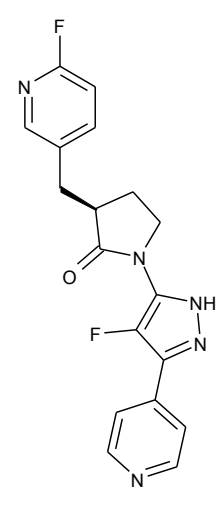
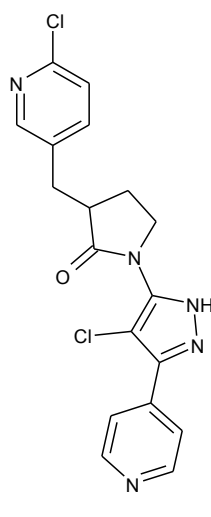
Структура	Структура	Структура	Структура
I-9	I-9-a	I-9-b	I-10
I-10-a	I-10-b	I-11	I-11-a
I-11-b	I-12	I-13	I-13-a

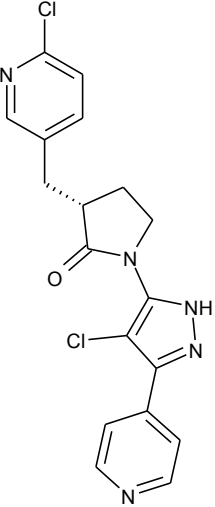
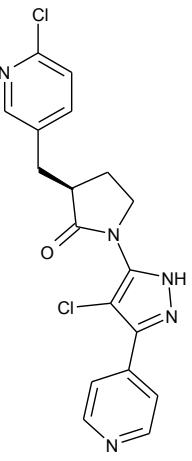
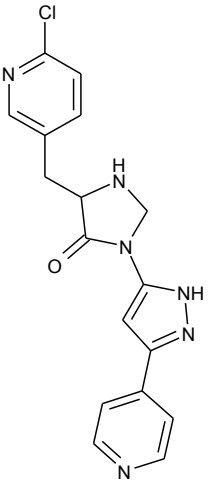
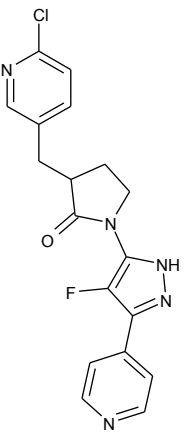
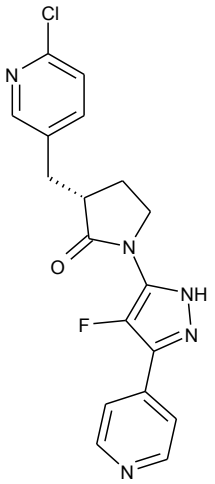
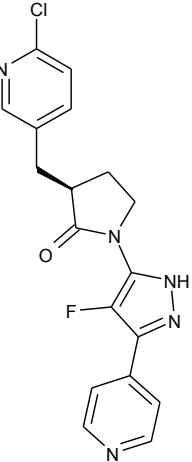
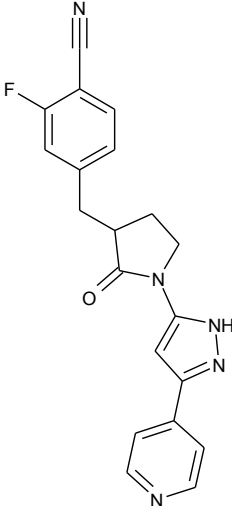
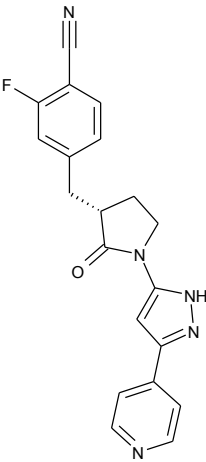
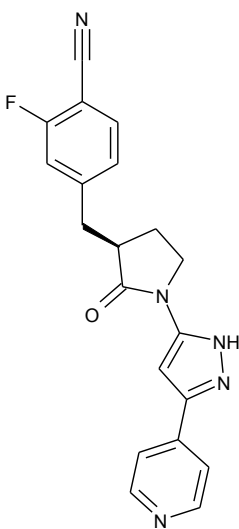
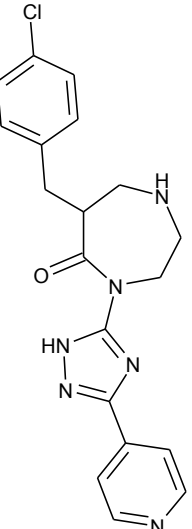
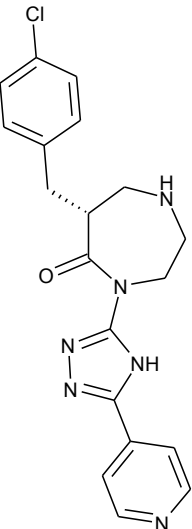
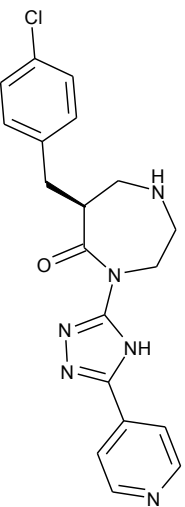
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-13-b	I-14	I-14-a	I-14-b
			
I-15	I-15-a	I-15-b	I-16
			
I-16-a	I-16-b	I-17	I-17-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-17-b	I-18	I-18-a	I-18-b
			
I-19	I-19-a	I-19-b	I-20
			
I-20-a	I-20-b	I-21	I-21-a

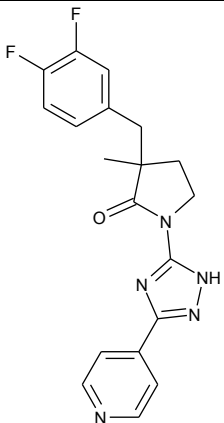
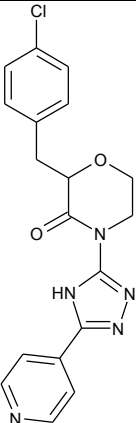
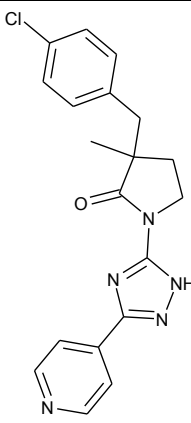
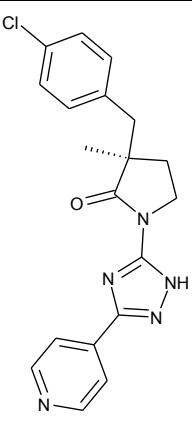
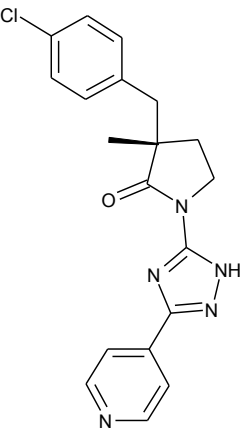
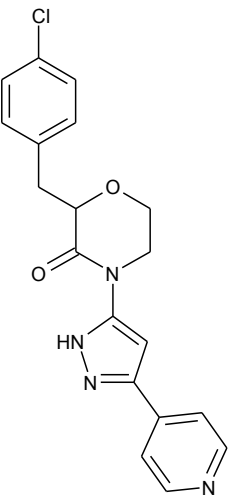
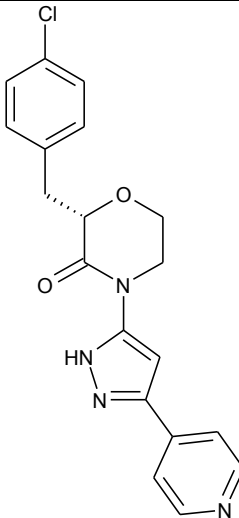
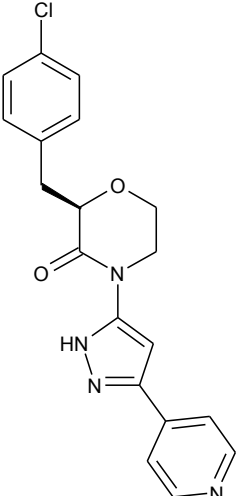
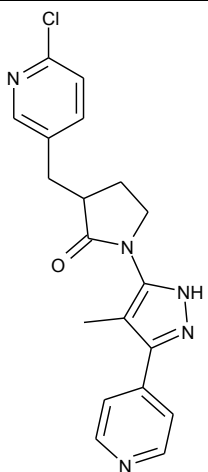
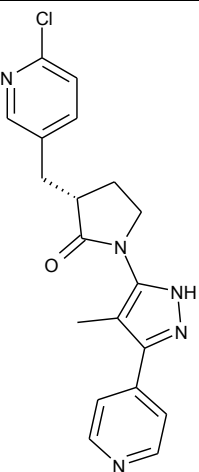
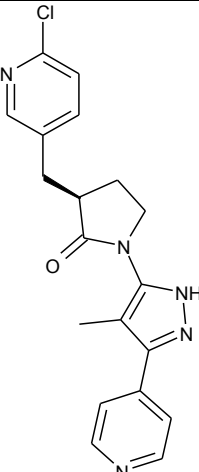
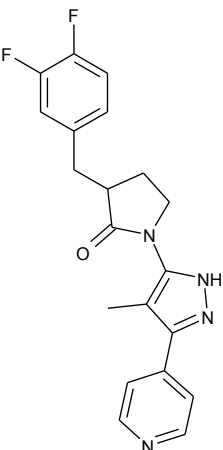
Структура	Структура	Структура	Структура
I-21-b	I-22	I-22-a	I-22-b
I-23	I-23-a	I-23-b	I-24
I-24-a	I-24-b	I-25	I-25-a

Структура	Структура	Структура	Структура
I-25-b	I-26	I-26-a	I-26-b
I-27	I-27-a	I-27-b	I-28
I-28-a	I-28-b	I-29	I-29-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-29-b	I-30	I-31	I-31-a
			
I-31b	I-32	I-32-a	I-32-b
			
I-33	I-33-a	I-33-b	I-34

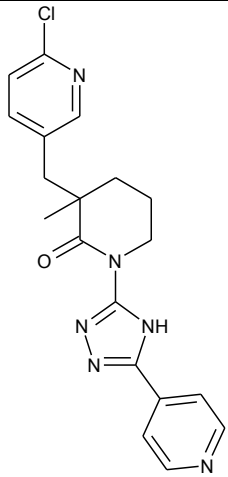
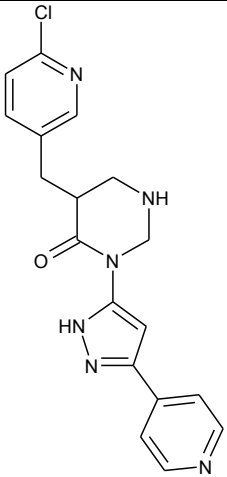
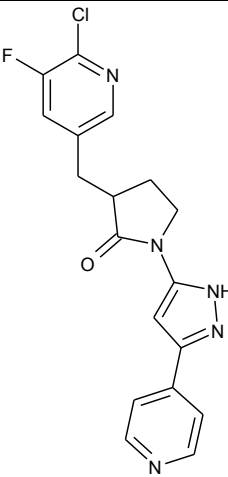
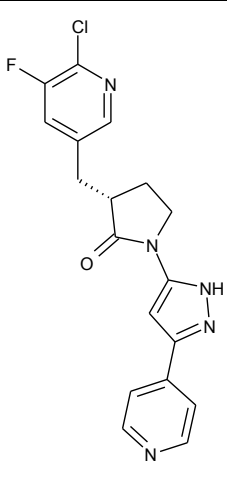
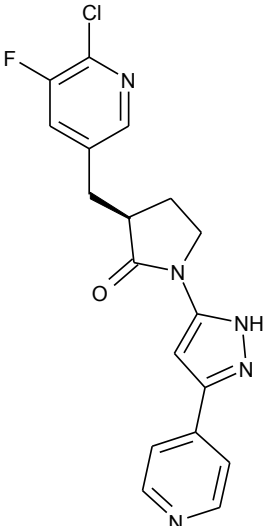
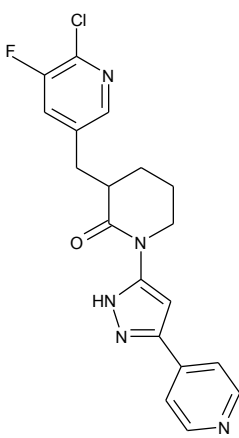
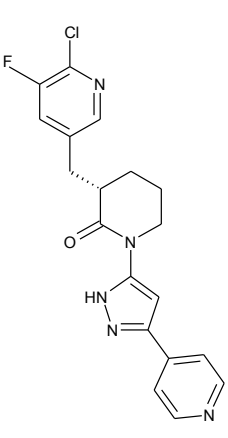
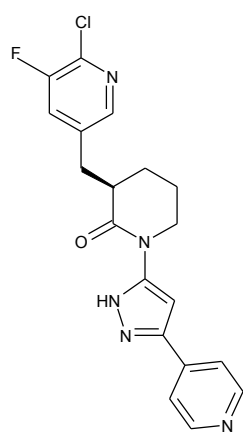
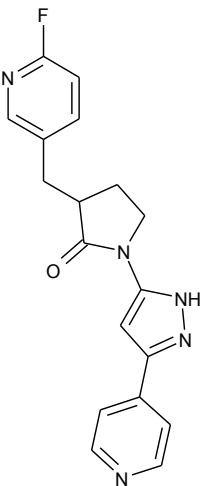
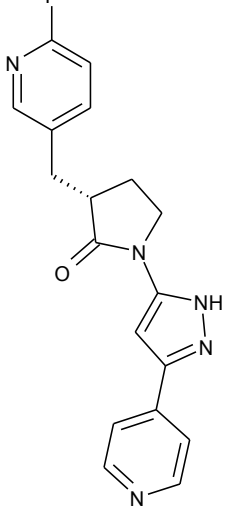
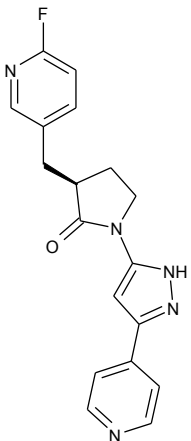
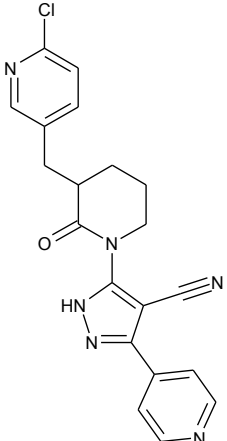
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-34-a	I-34-b	I-35	I-36
			
I-36-a	I-36-b	I-37	I-37-a
			
I-37-b	I-38	I-38-a	I-38-b

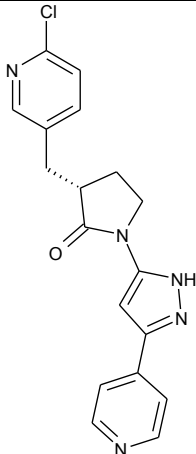
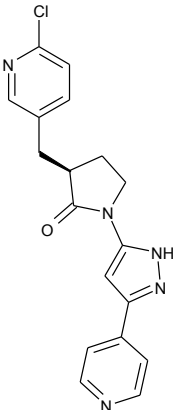
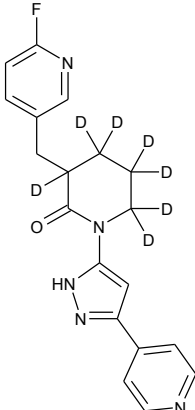
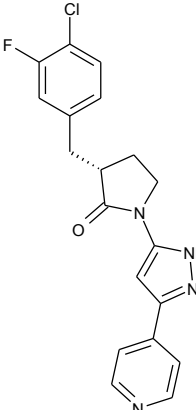
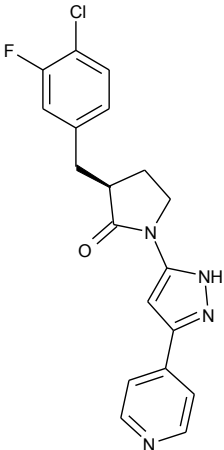
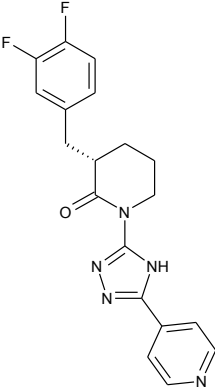
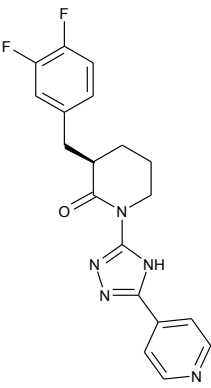
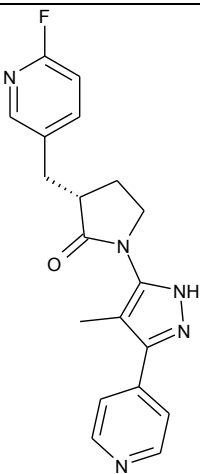
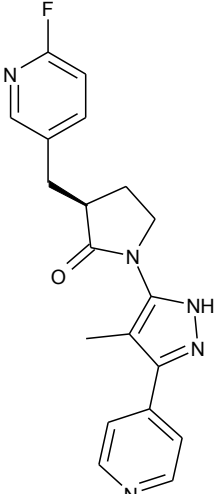
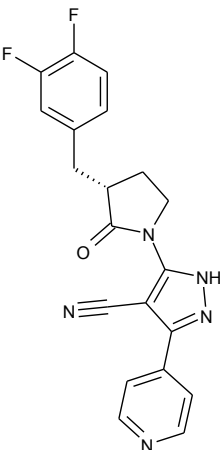
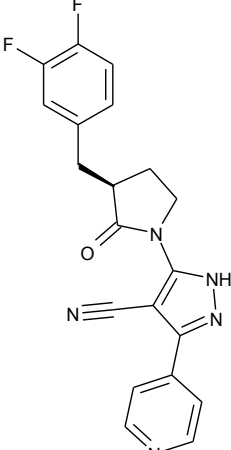
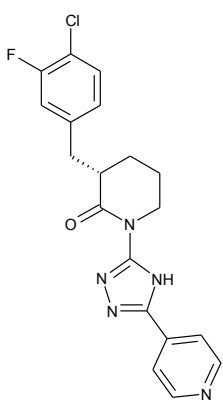
Структура	Структура	Структура	Структура
I-39	I-39-a	I-39-b	I-40
I-40-a	I-40-b	I-41	I-41-a
I-41-b	I-42	I-42-a	I-42-b

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-43	I-44	I-45	I-46-a
			
I-46-b	I-47	I-47-a	I-47-b
			
I-48	I-48-a	I-48-b	I-49

Структура	Структура	Структура	Структура
I-49-a	I-49-b	I-50	I-51
I-51-a	I-51-b	I-52	I-53
I-54	I-54-a	I-54-b	I-55

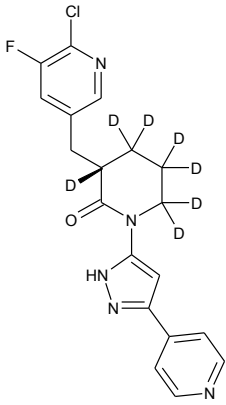
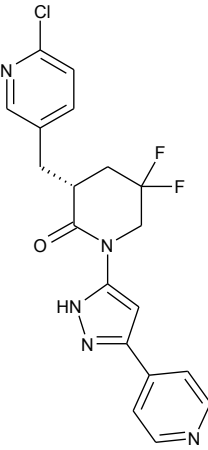
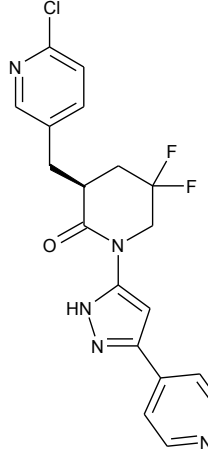
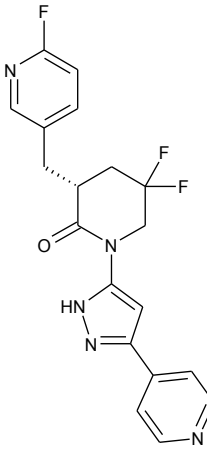
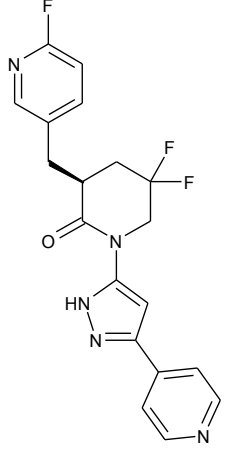
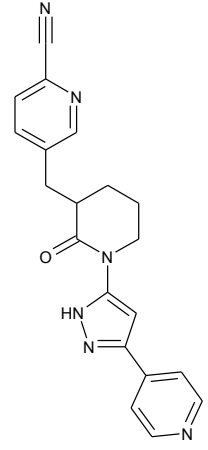
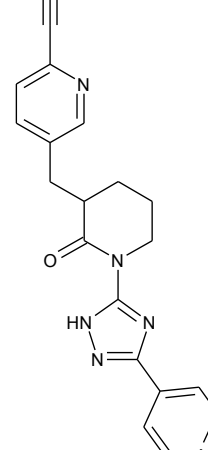
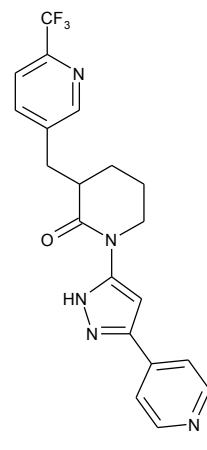
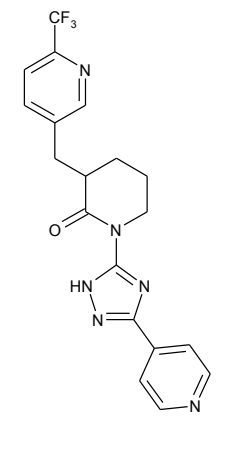
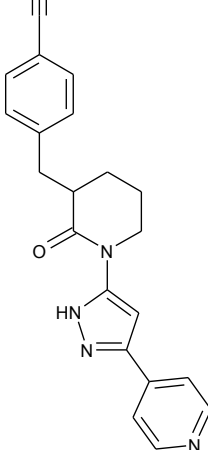
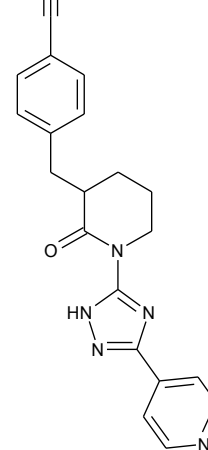
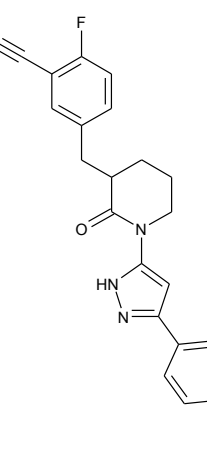
Структура	Структура	Структура	Структура
I-55-a	I-55-b	I-56	I-79
I-58	I-59	I-60	I-60-a
I-60-b	I-61	I-61-a	I-62

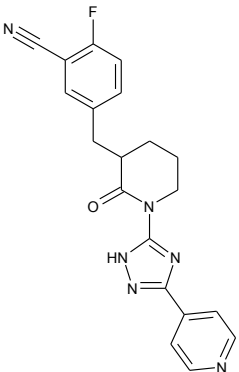
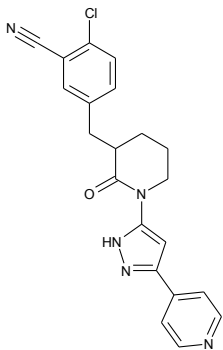
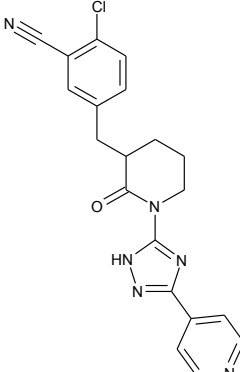
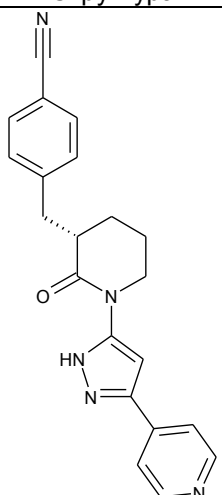
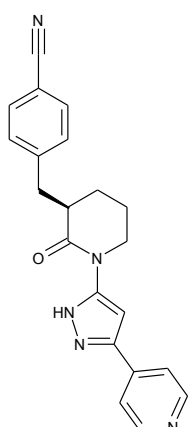
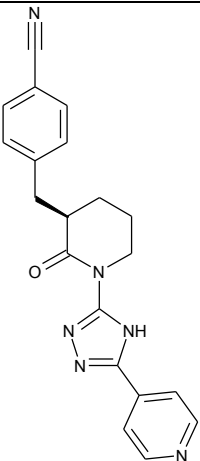
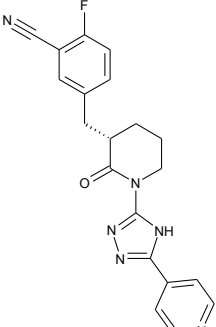
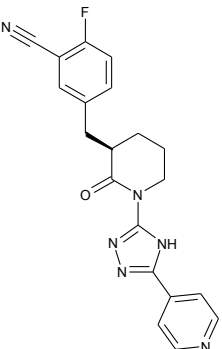
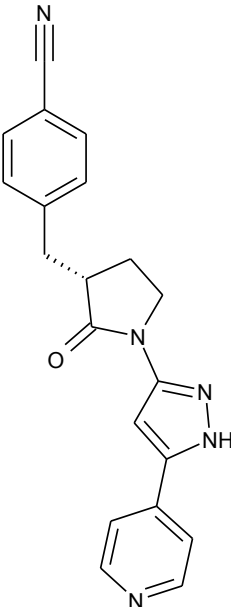
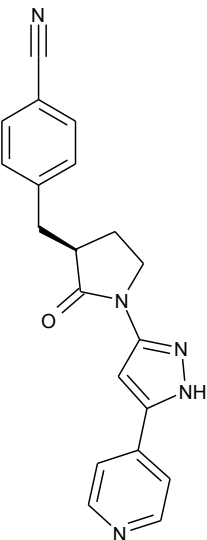
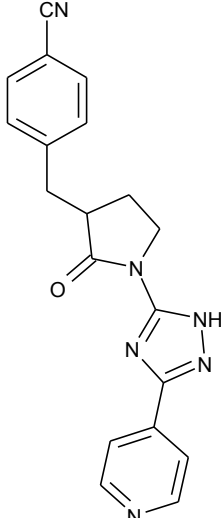
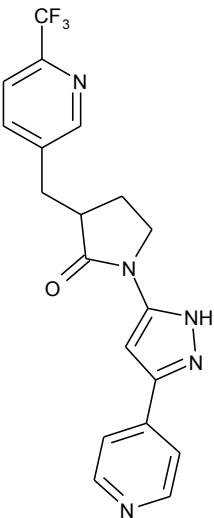
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-63	I-64	I-65	I-65-a
			
I-65-b	I-66	I-66-a	I-66-b
			
I-67	I-67-a	I-67-b	I-68

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-69-a	I-69-b	I-70	I-71-a
			
I-71-b	I-72a	I-72-b	I-73-a
			
I-73-b	I-74-a	I-74-b	I-75-a

Структура	Структура	Структура	Структура
I-75-b	I-76-a	I-77-a	I-78-a
I-78-b	I-79-a	I-79-b	I-80-a
I-80-b	I-81-a	I-81-b	I-82-a

Структура	Структура	Структура	Структура
I-82-b	I-83-a	II-83-b	I-84-a
I-85-a	I-86-a	I-86-b	I-87-a
I-87-b	I-88-a	I-89-a	I-90-a

Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-91-a	I-92-a	I-92-b	I-93-a
			
I-93-b	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100

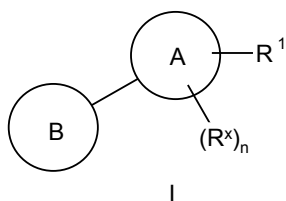
Структура	Структура	Структура	Структура
			
I-101	I-102	I-103	I-104-a
			
I-104-b	I-105-b	I-106-a	I-106-b
			
I-107-a	I-107-b-	I-111	I-112

Структура	Структура	Структура	Структура
I-113-a	I-113-b	I-114	I-115
I-116	I-118	I-119-a	I-119-b

або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких аспектах цим винаходом надана сполука відповідно до наведених нижче варіантів здійснення:

Варіант здійснення 1. Сполука Формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

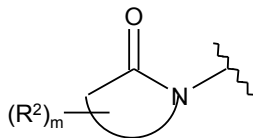
Кільце А являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

R^1 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R^x незалежно вибраний з-посеред галогену, ціано, OR, SR, $N(R)_2$ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-

посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

Кільце В являє собою насичене 5-7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру



та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -

5 O- та -NR²-;

кожен R незалежно являє собою водень або факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; або:

дві групи R, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють факультативно заміщене 3-7-членне моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 0-2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

кожен R² незалежно являє собою галоген, N(R)₂, OR або -(C₁₋₃-аліфатичну групу)R³;

кожен R³ незалежно являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C₁₋₆-аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, 8-10-членного біциклічного насиченого, частково ненасиченого або арильного карбоциклічного кільця, 8-10-членного біциклічного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, або 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки;

m становить 0, 1 або 2; та

n становить 0, 1 або 2.

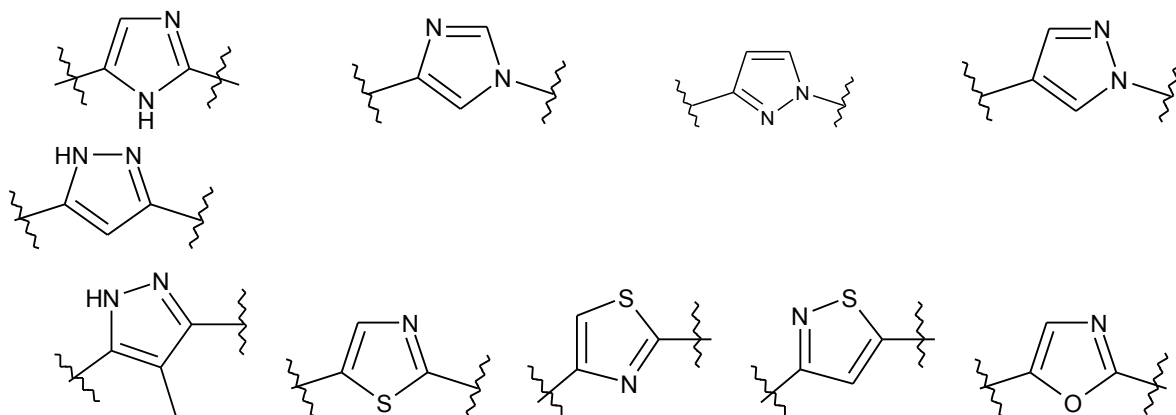
Варіант здійснення 2. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А являє собою 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту.

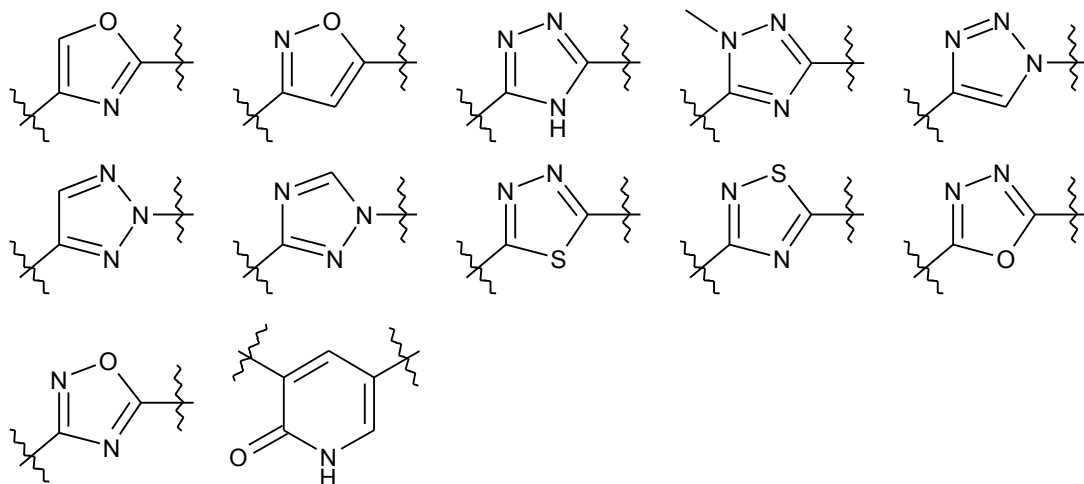
Варіант здійснення 3. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А являє собою 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 4. Сполука за варіантом здійснення 3, де кільце А являє собою 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

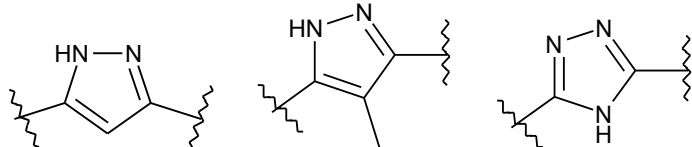
Варіант здійснення 5. Сполука за варіантом здійснення 3, де кільце А являє собою 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 6. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А вибирають з-посеред



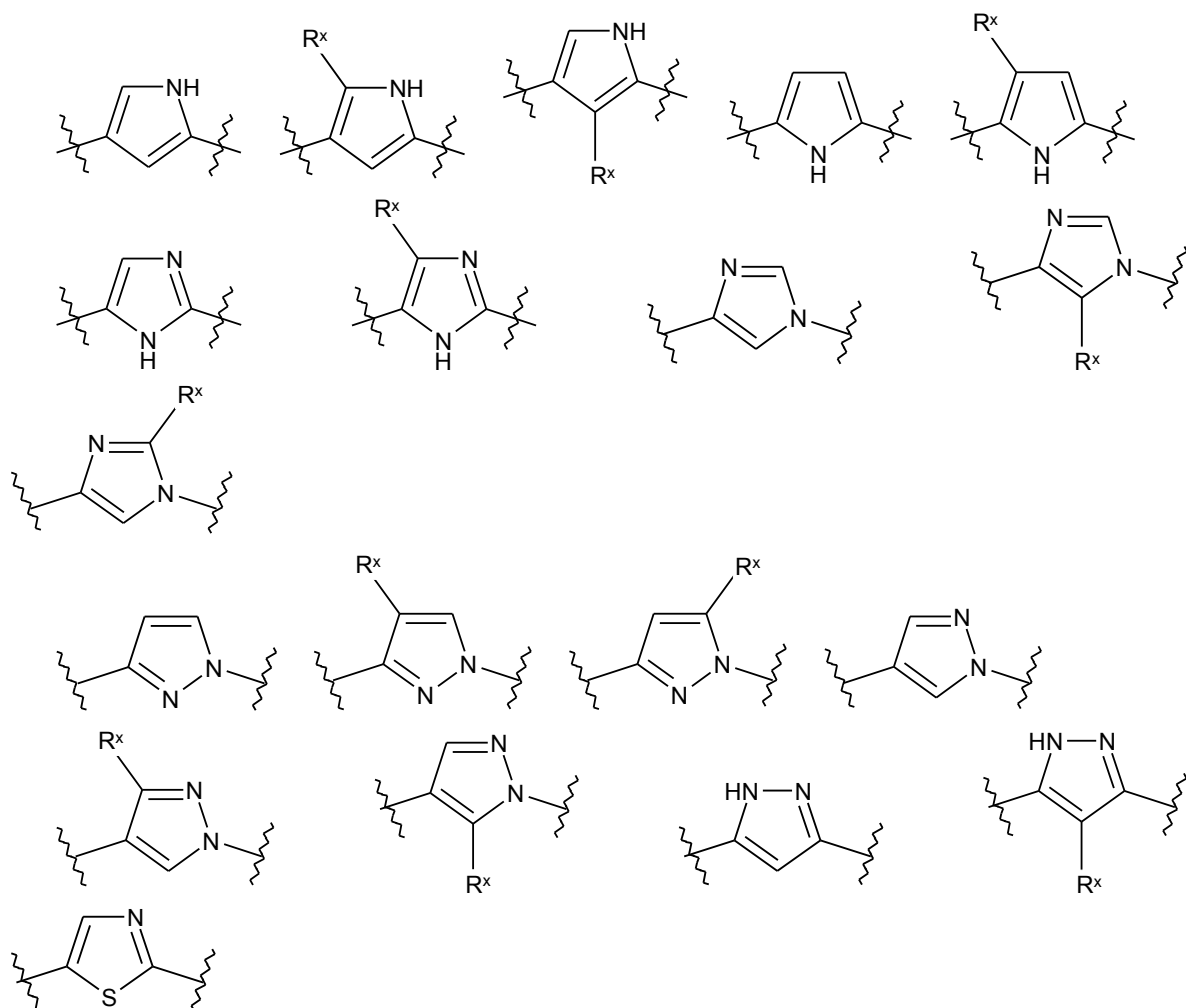


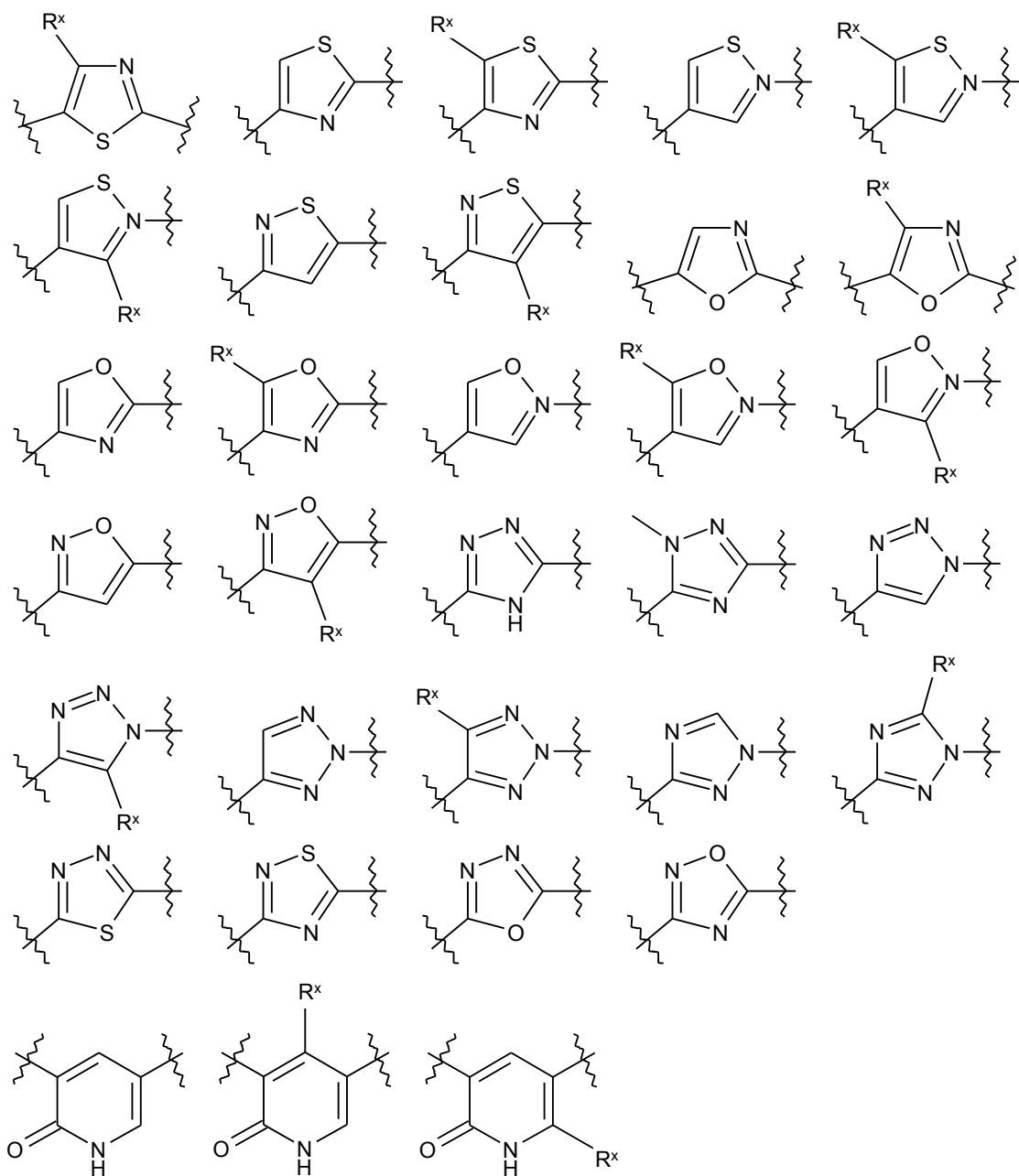
5 Варіант здійснення 7. Сполука за варіантом здійснення 6, де кільце А вибирають 3-посеред



Варіант здійснення 8. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А вибирають 3-посеред

10

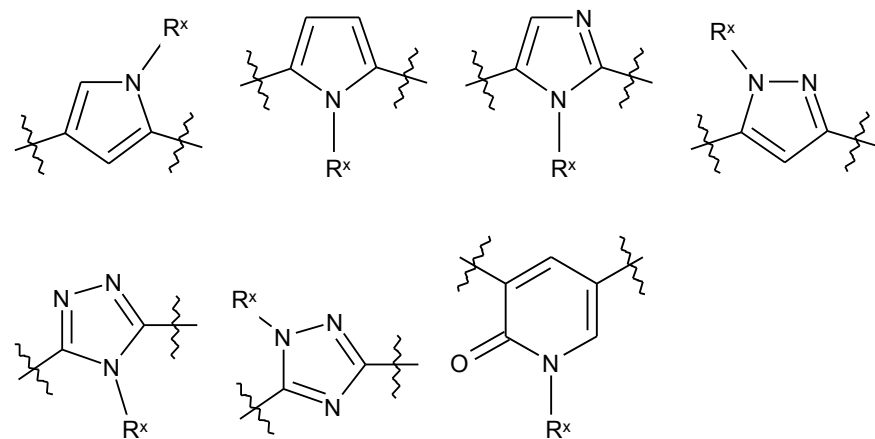




5

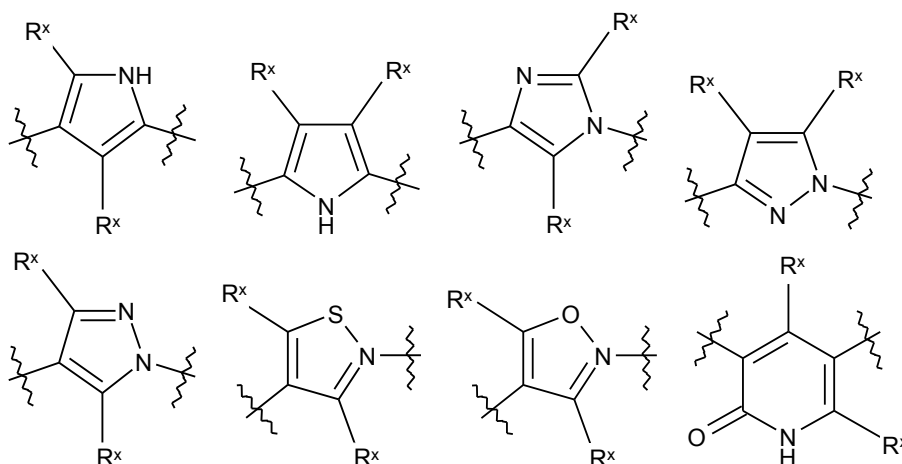
Варіант здійснення 9. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А вибирають з-посеред

10

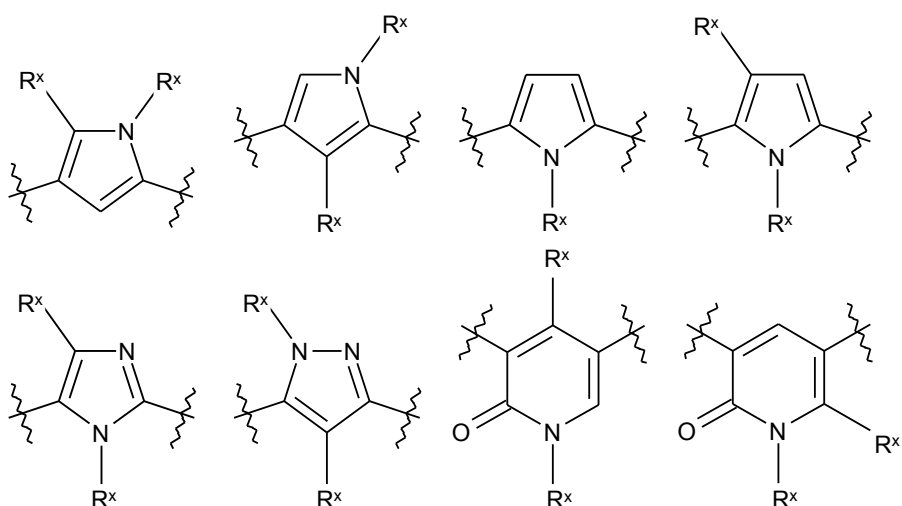


де R^x являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 10. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А вибрано з



Варіант здійснення 11. Сполука за варіантом здійснення 1, де кільце А вибирають з-посеред



де:

R^x на атомі азоту вибирають з факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки; та

R^x на атомі вуглецю вибирають з-посеред галогену, ціано, OR, SR, $N(R)_2$ або факультативно заміщеної групи, вибраної з-посеред C_{1-4} -аліфатичної групи, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 3-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки, фенілу, та 5-6-членного гетероарильного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 12. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою галоген.

Варіант здійснення 13. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою ціано.

Варіант здійснення 14. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою OR.

5 Варіант здійснення 15. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою SR.

Варіант здійснення 16. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою $N(R)_2$.

10 Варіант здійснення 17. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 14-16, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-6} -аліфатичної групи.

Варіант здійснення 18. Сполука за варіантом здійснення 17, де R вибирають з-посеред водню та факультативно заміщеної C_{1-4} -аліфатичної групи.

Варіант здійснення 19. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 14, 17 та 18, де R^x являє собою OH, OCH_3 та OCH_2CH_3 .

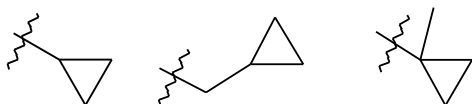
15 Варіант здійснення 20. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 15, 17 та 18, де R^x являє собою SH, SCH_3 та SCH_2CH_3 .

Варіант здійснення 21. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 16-18, де R^x вибирають з-посеред NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$ та $N(CH_2CH_3)_2$.

20 Варіант здійснення 22. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-11, де R^x являє собою факультативно заміщену C_{3-4} -аліфатичну групу.

Варіант здійснення 23. Сполука за варіантом здійснення 22, де R^x являє собою факультативно заміщену C_{3-4} -аліфатичну групу.

Варіант здійснення 24. Сполука за варіантом здійснення 23, де R^x вибирають з-посеред



трет-бутшу,

та

25

Варіант здійснення 25. Сполука за варіантом здійснення 22, де R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену групою, вибраною з-посеред галогену, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ та $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$.

30 Варіант здійснення 26. Сполука за варіантом здійснення 25, де R° вибирають з-посеред водню, C_{1-6} -аліфатичної групи, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членного гетероарильного кільця), 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або 8-10-членного біциклічного арильного кільця, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки, або: два незалежні від інших R° , взяті разом з їхнім проміжним атомом або атомами, утворюють 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моно- або біциклічне кільце, яке містить 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред азоту, кисню або сірки.

40 Варіант здійснення 27. Сполука за варіантом здійснення 22, де R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену групою, вибраною з-посеред галогену, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$ та $-C(O)NR^\circ_2$.

Варіант здійснення 28. Сполука за варіантом здійснення 22, де R^x являє собою C_{1-4} -аліфатичну групу, факультативно заміщену галогеном.

Варіант здійснення 29. Сполука за варіантом здійснення 28, де R^x вибирають з-посеред $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ та CH_2F .

45 Варіант здійснення 30. Сполука за варіантом здійснення 22, де R^x вибирають з-посеред $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$ та $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$.

Варіант здійснення 31. Сполука за варіантом здійснення 30, де R^x вибирають з-посеред $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$ та $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

50 Варіант здійснення 32. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-31, де R^1 являє собою факультативно заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

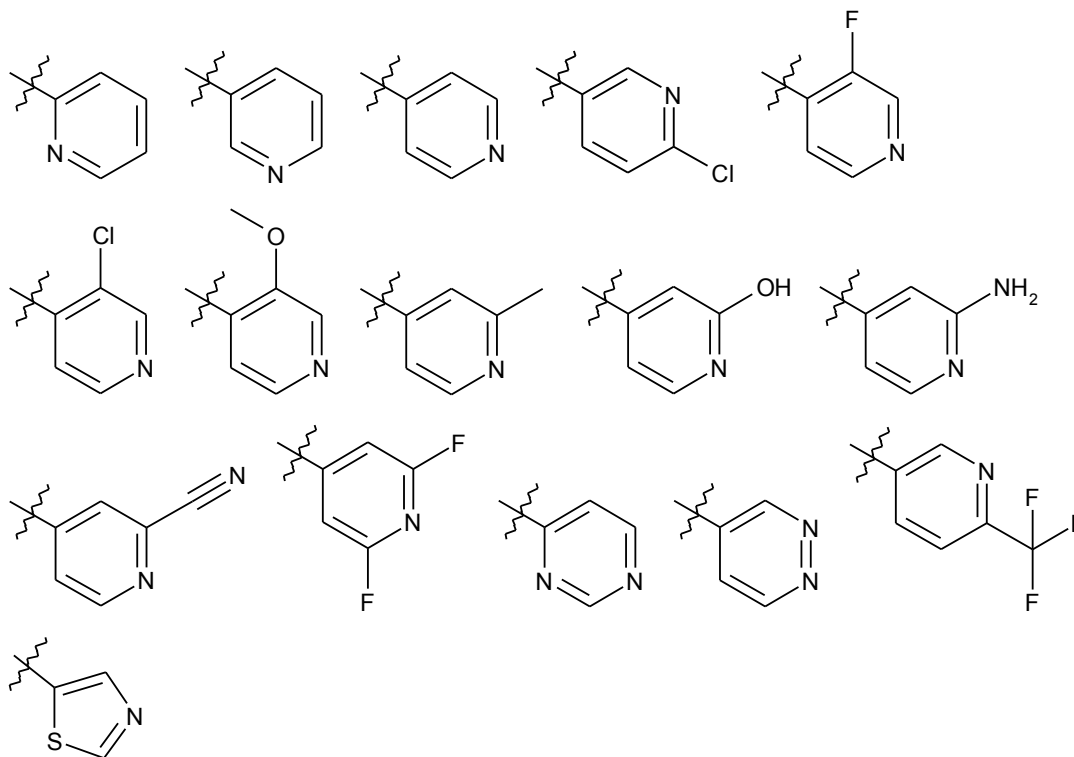
Варіант здійснення 33. Сполука за варіантом здійснення 32, де R^1 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

55 Варіант здійснення 34. Сполука за варіантом здійснення 33, де R^1 являє собою факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 35. Сполука за варіантом здійснення 32, де R^1 являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 атоми азоту.

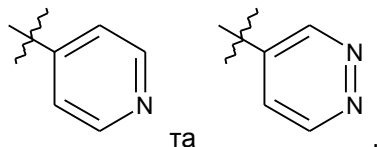
Варіант здійснення 36. Сполука за варіантом здійснення 35, де R^1 являє собою факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту.

5 Варіант здійснення 37. Сполука за варіантом здійснення 32, де R^1 вибирають з-посеред



10

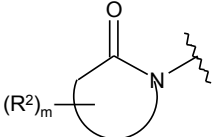
Варіант здійснення 38. Сполука за варіантом здійснення 37, де R^1 вибирають з-посеред



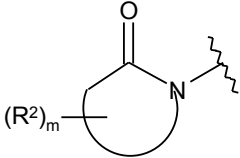
та

15

Варіант здійснення 39. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-38, де кільце В являє

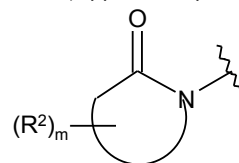
собою насичене 5-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру  та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-.

Варіант здійснення 40. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-38, де кільце В являє

собою насичене 6-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру  та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-.

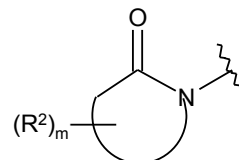
20

Варіант здійснення 41. Сполука за варіантом здійснення 40, де кільце В являє собою



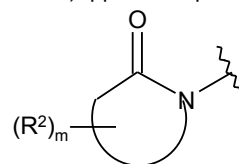
насичене 6-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру , де кільце В також містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-.

Варіант здійснення 42. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-38, де кільце В являє



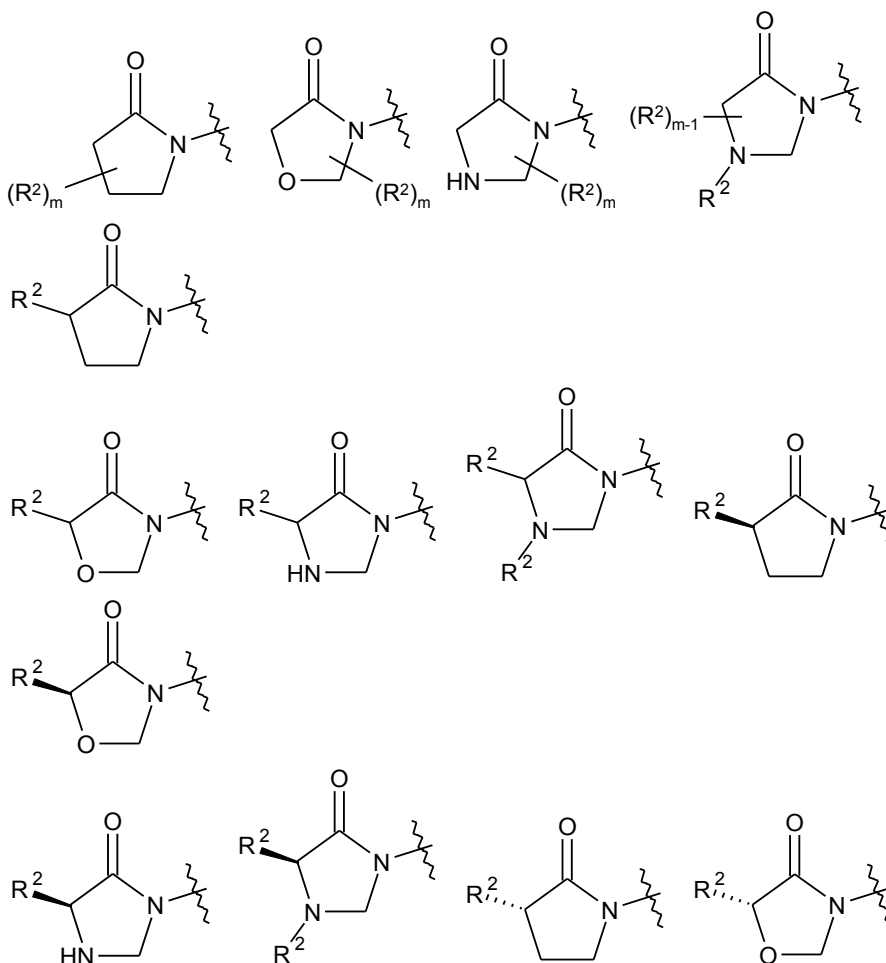
5 собою насичене 7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру та факультативно містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-.

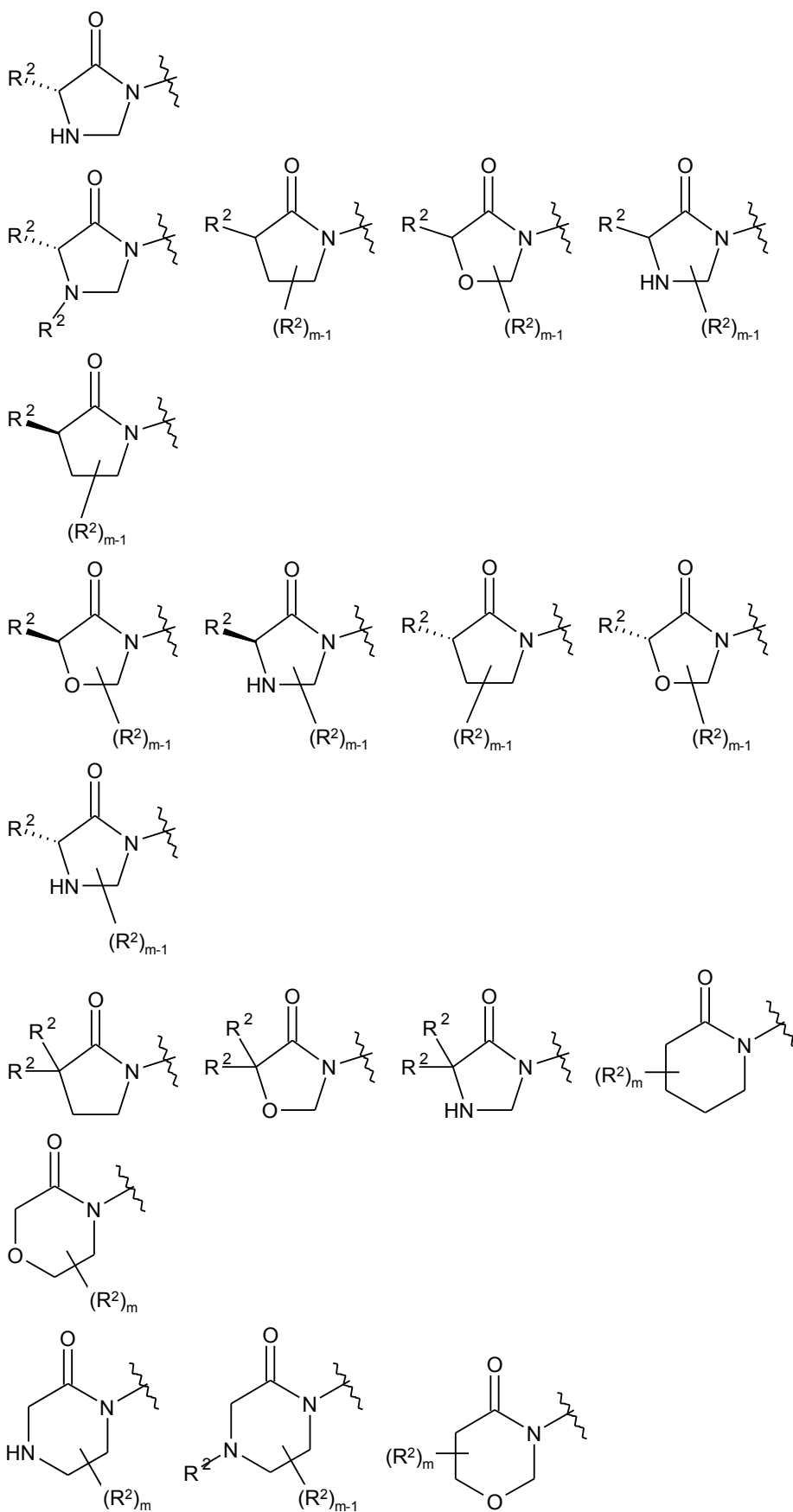
Варіант здійснення 43. Сполука за варіантом здійснення 42, де кільце В являє собою



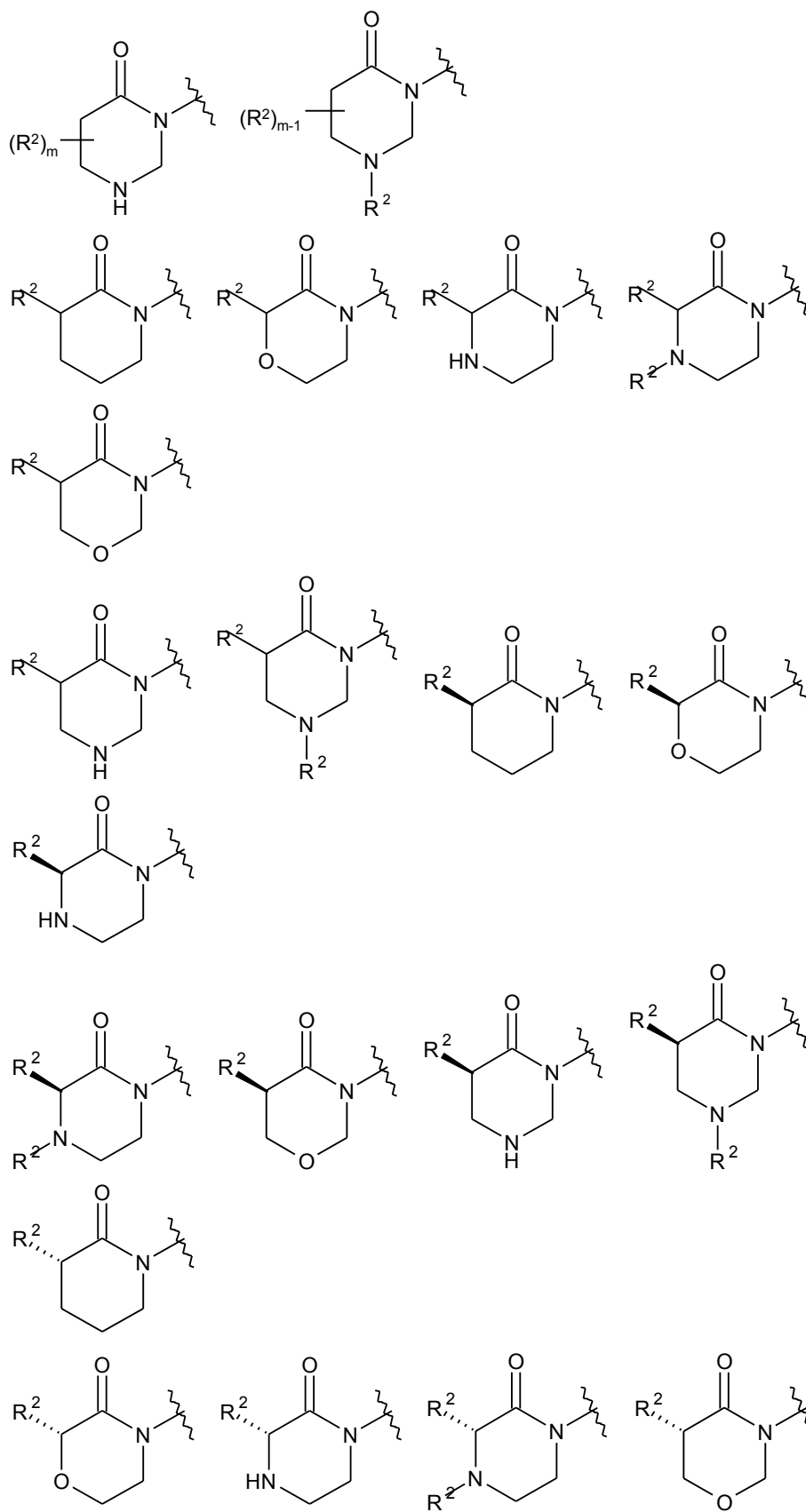
насичене 7-членне гетероциклічне кільце, яке має структуру , де кільце В також містить одну додаткову групу, вибрану з-посеред -NH-, -O- та -NR²-.

10 Варіант здійснення 44. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-38, де кільце В вибирають з-посеред

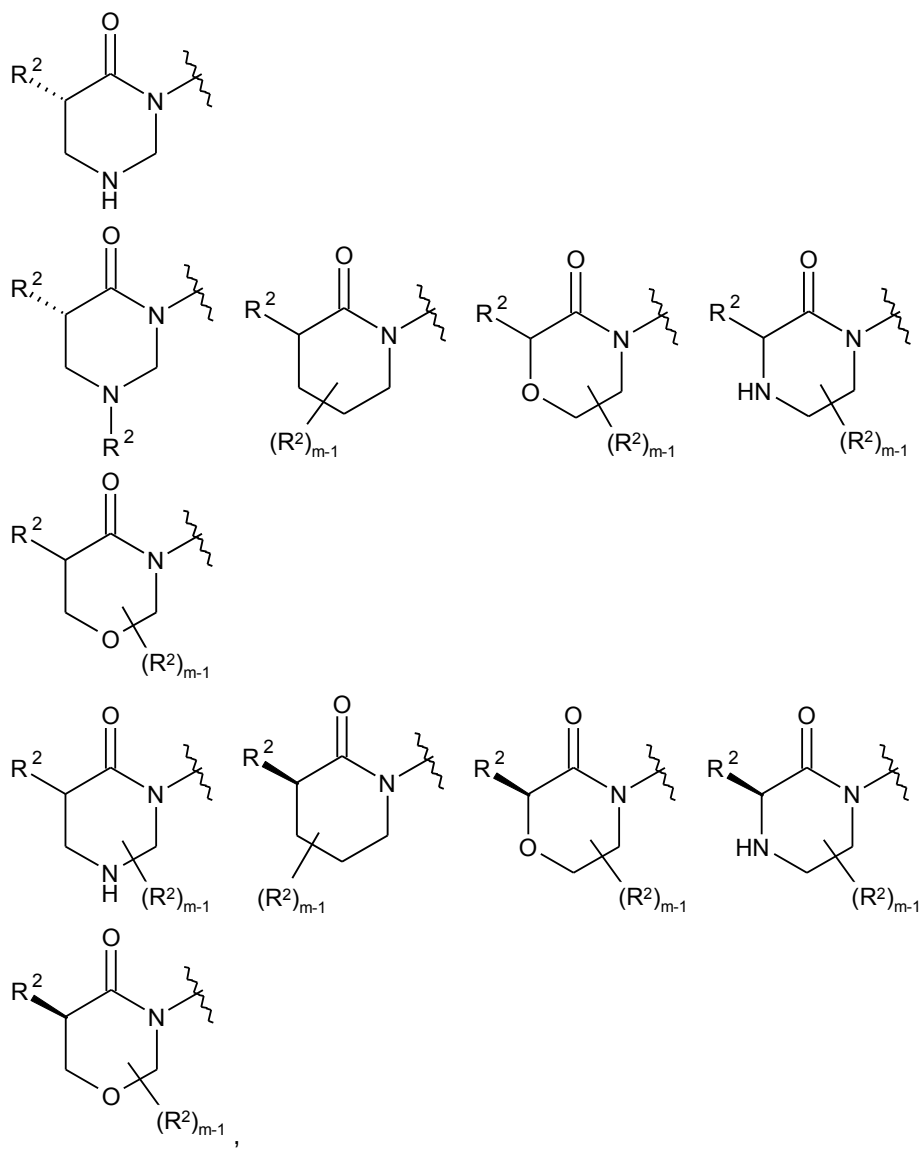




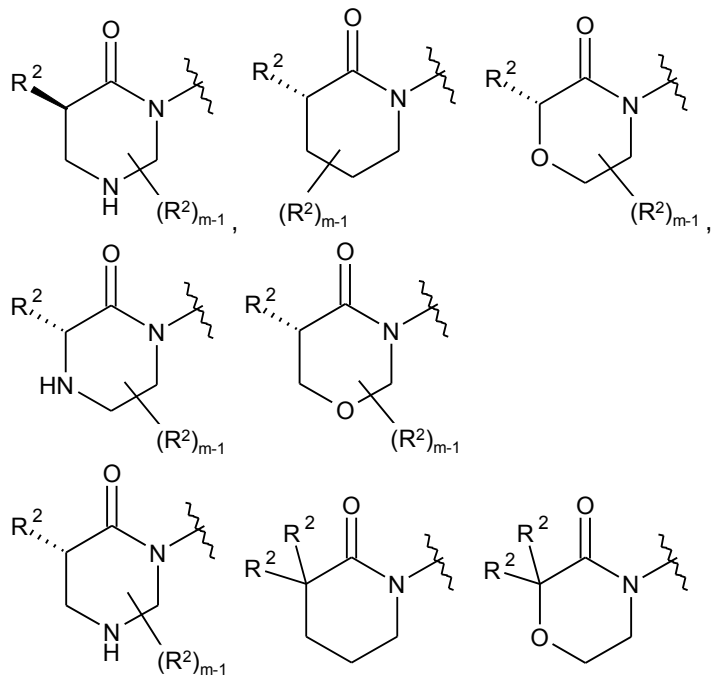
5

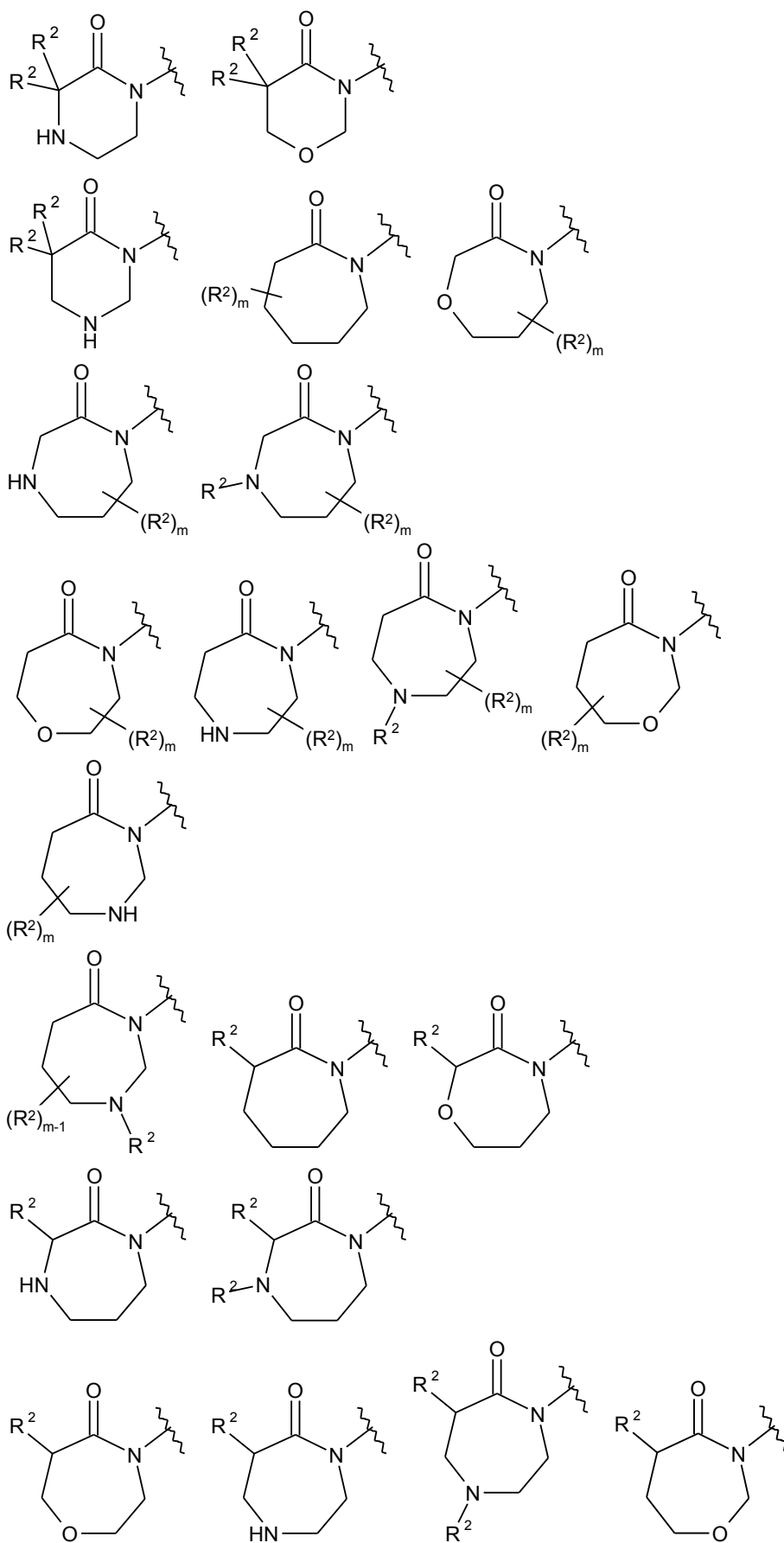


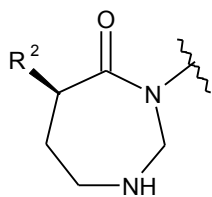
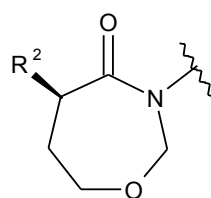
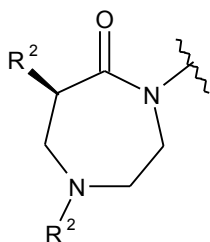
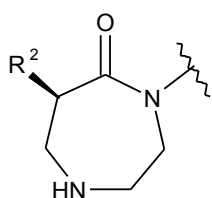
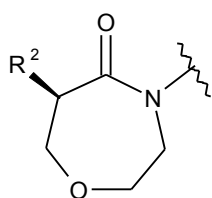
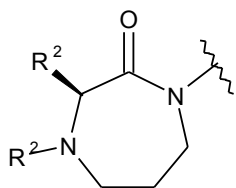
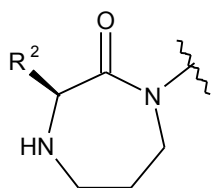
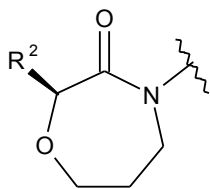
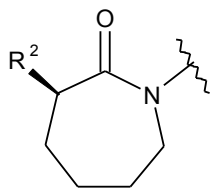
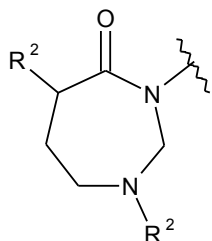
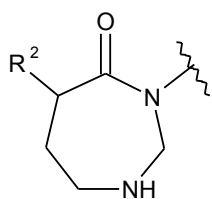
5



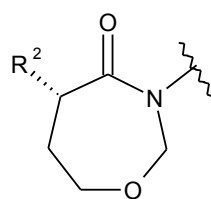
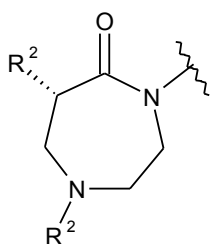
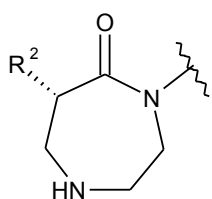
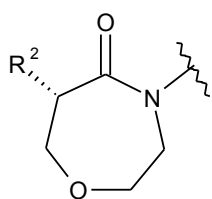
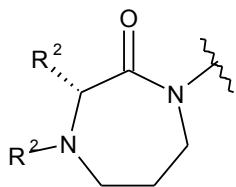
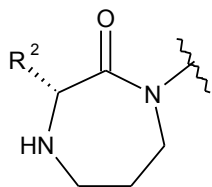
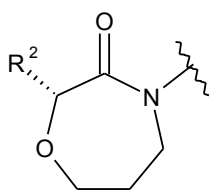
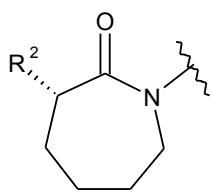
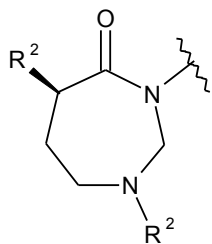
5

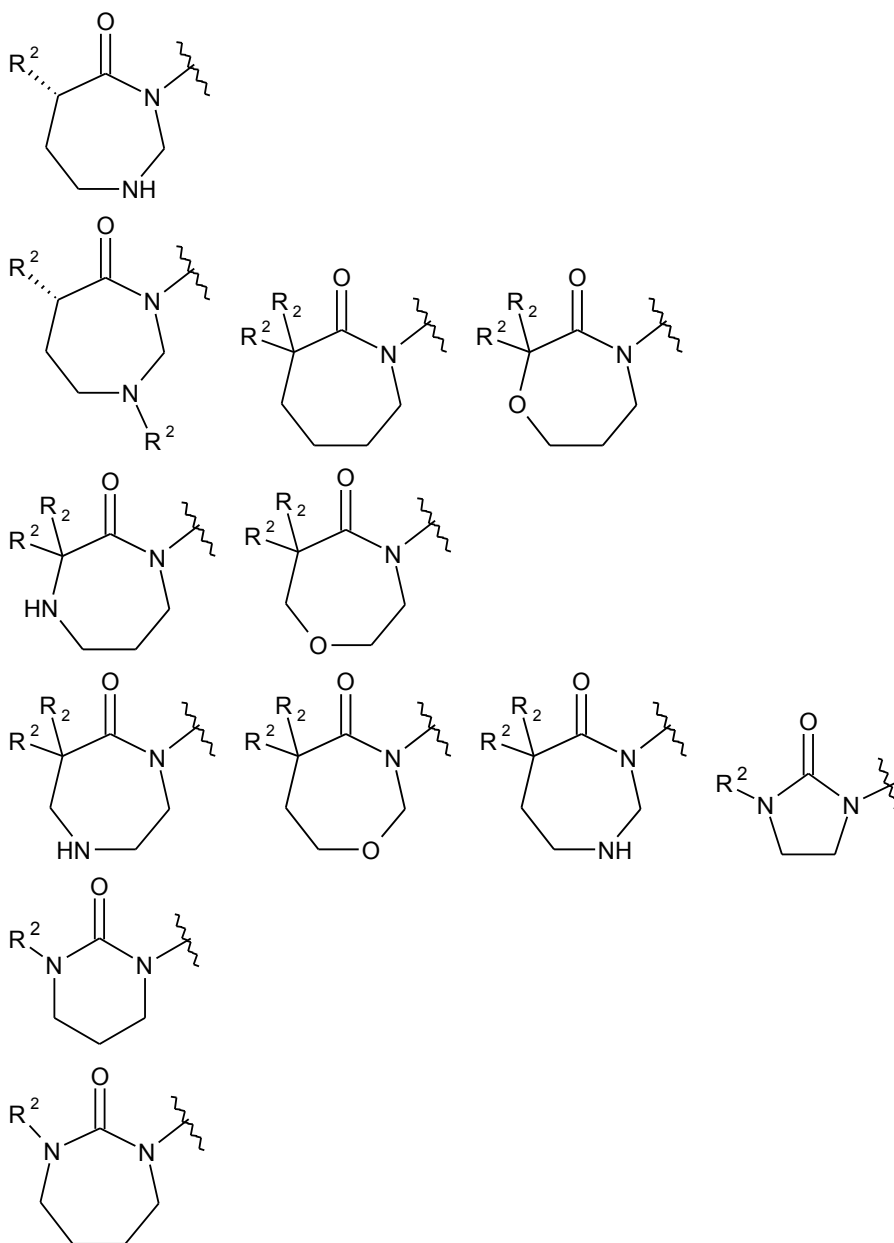






5

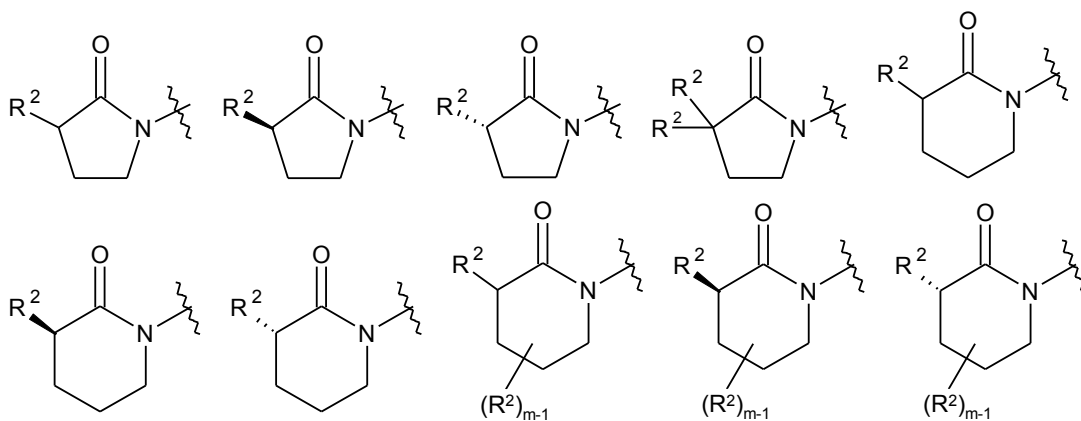


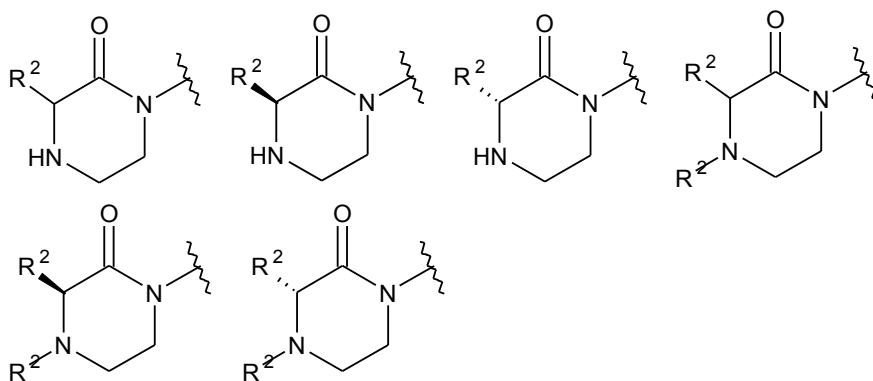


5

Варіант здійснення 45. Сполука за варіантом здійснення 44, де кільце В вибирають з-посеред

10





Варіант здійснення 46. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-45, де R^2 являє собою
5 $-(C_{1-2}\text{-аліфатичну групу})R^3$.

Варіант здійснення 47. Сполука за варіантом здійснення 46, де R^2 являє собою $-\text{CH}_2R^3$.

Варіант здійснення 48. Сполука за варіантом здійснення 46, де R^2 являє собою $-\text{CH}(\text{CH}_3)R^3$.

Варіант здійснення 49. Сполука за варіантом здійснення 46, де R^2 являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^3$.

Варіант здійснення 50. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R^3 являє собою
10 факультативно заміщений феніл.

Варіант здійснення 51. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R^3 являє собою
факультативно заміщене 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми,
незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 52. Сполука за варіантом здійснення 51, де R^3 являє собою
15 факультативно заміщене 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 гетероатоми,
незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 53. Сполука за варіантом здійснення 51 або варіантом здійснення 52, де
 R^3 являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред тіофенілу, піразолілу та
імідазолілу.

Варіант здійснення 54. Сполука за варіантом здійснення 51, де R^3 являє собою
20 факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 атоми азоту.

Варіант здійснення 55. Сполука за варіантом здійснення 54, де R^3 являє собою
факультативно заміщене 6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-2 атоми азоту.

Варіант здійснення 56. Сполука за варіантом здійснення 55, де R^3 являє собою
25 факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред піридинілу або піримідинілу.

Варіант здійснення 57. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R^3 являє собою
факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне
карбоциклічне кільце.

Варіант здійснення 58. Сполука за варіантом здійснення 57, де R^3 являє собою
30 факультативно заміщене 9-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне
карбоциклічне кільце.

Варіант здійснення 59. Сполука за варіантом здійснення 58, де R^3 являє собою
факультативно заміщений 2,3-дигідро-1H-інденіл.

Варіант здійснення 60. Сполука за варіантом здійснення 57, де R^3 являє собою
35 факультативно заміщене 10-членне біциклічне насичене, частково ненасичене або арильне
карбоциклічне кільце.

Варіант здійснення 61. Сполука за варіантом здійснення 60, де R^3 являє собою
факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред 1,2,3,4-тетрагідронафталенілу або
нафталенілу.

Варіант здійснення 62. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R^3 являє собою
40 факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене
гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту
та сірки.

Варіант здійснення 63. Сполука за варіантом здійснення 62, де R^3 являє собою
45 факультативно заміщене 9-членне біциклічне насичене або частково ненасичене
гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту
та сірки.

Варіант здійснення 64. Сполука за варіантом здійснення 62, де R^3 являє собою
факультативно заміщене 10-членне біциклічне насичене або частково ненасичене

гетероциклічне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

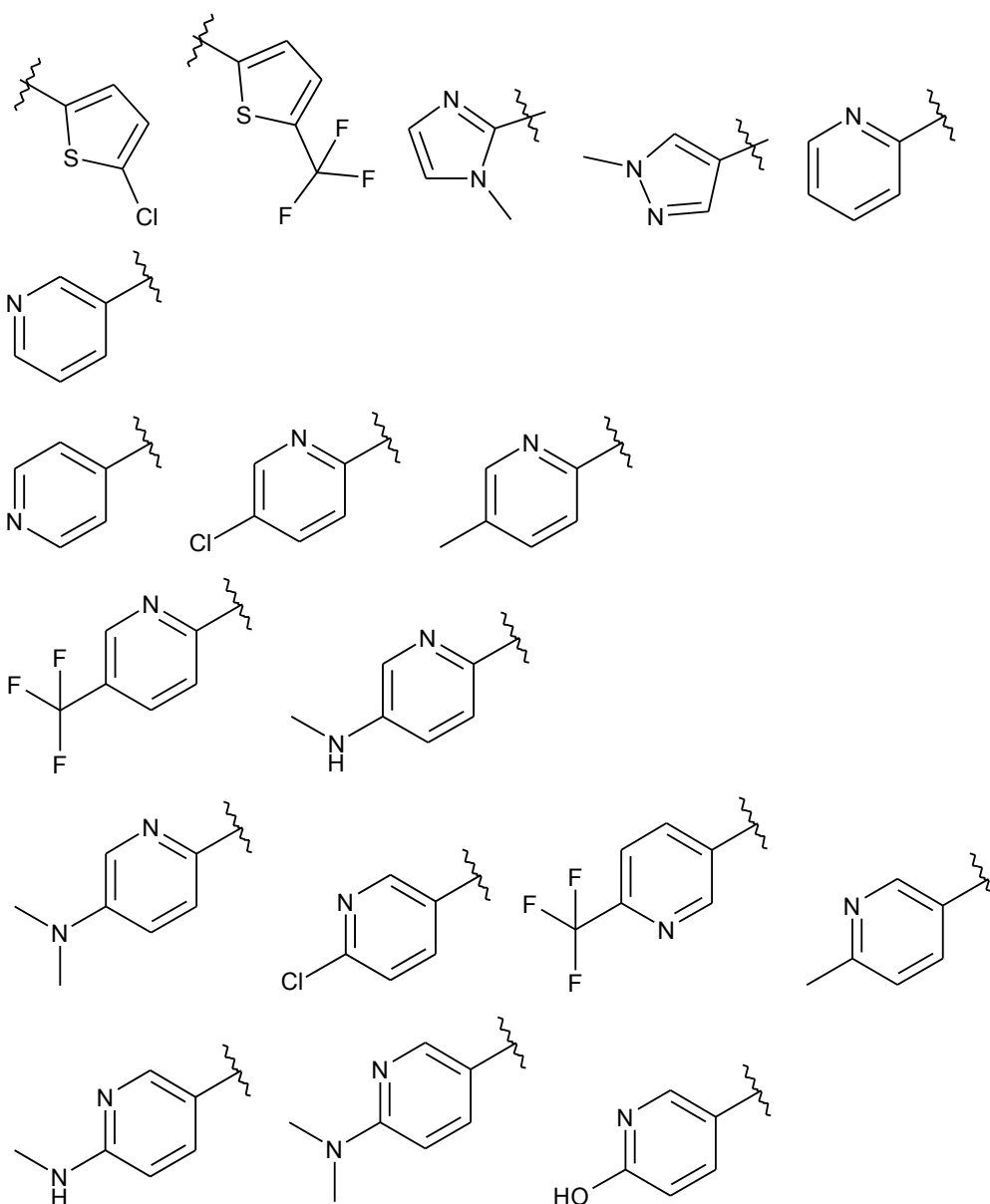
Варіант здійснення 65. Сполука за варіантом здійснення 64, де R³ являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред хроманілу, ізохроманілу, 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазінілу та 2H-бензо[b][1,4]оксазін-3(4H)-онілу.

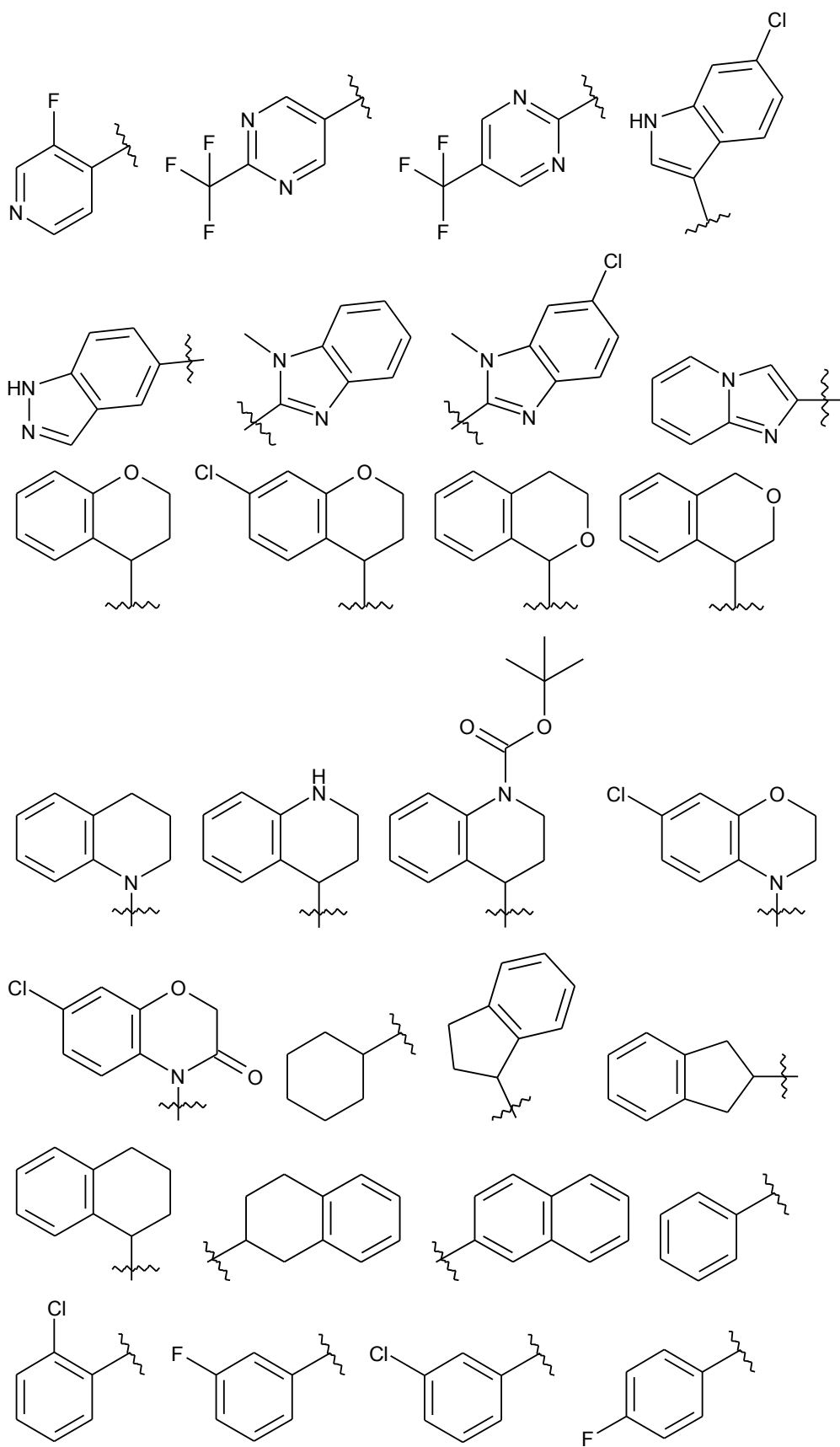
Варіант здійснення 66. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R³ являє собою факультативно заміщене 8-10-членне біциклічне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

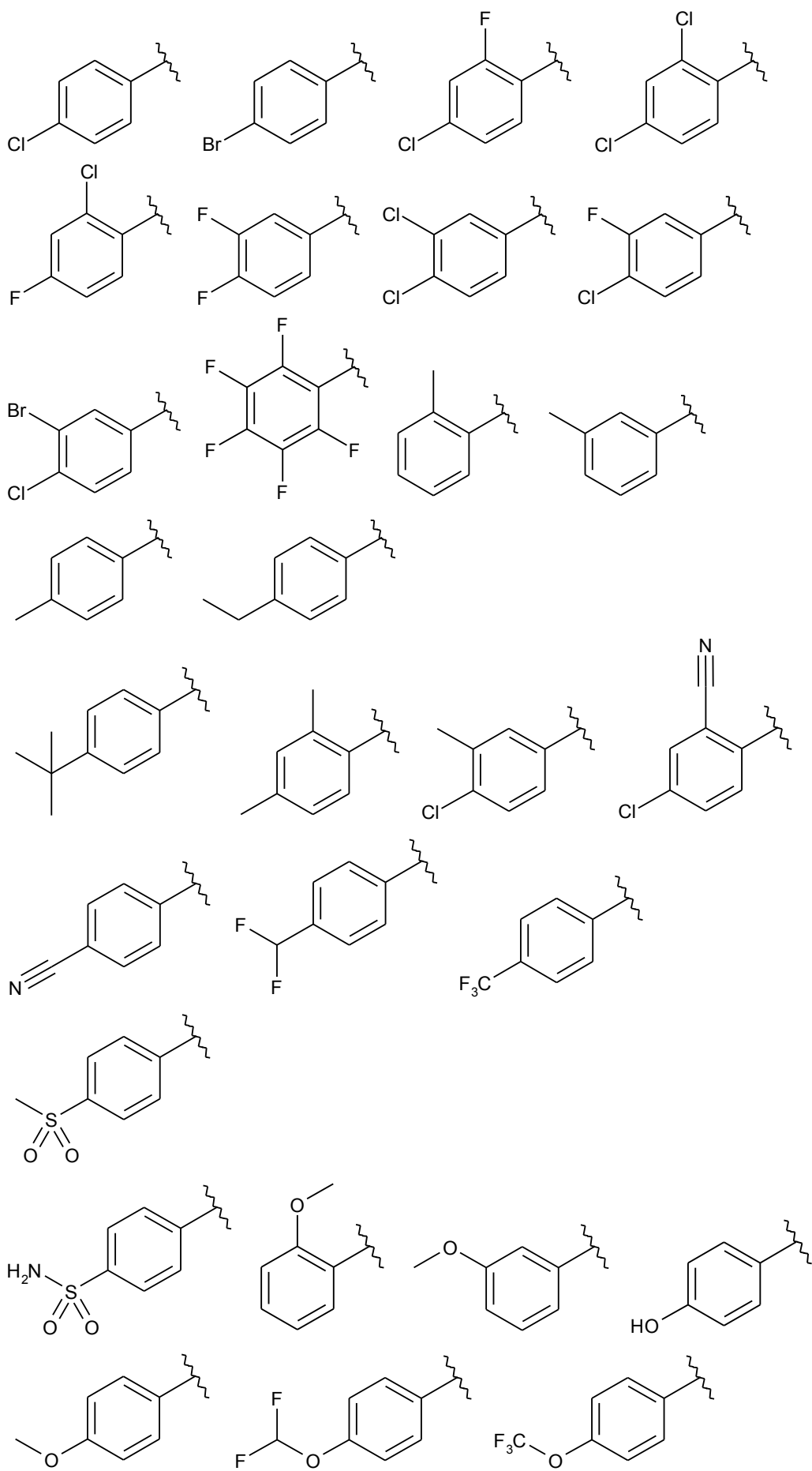
Варіант здійснення 67. Сполука за варіантом здійснення 66, де R^3 являє собою факультативно заміщене 9-членне біциклічне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані з-посеред кисню, азоту та сірки.

Варіант здійснення 68. Сполука за варіантом здійснення 66 або варіантом здійснення 67, де R³ являє собою факультативно заміщену групу, вибрану з-посеред індолілу, бензопіразолілу, бензімідазолілу та імідазо[1,2-а]піридинілу.

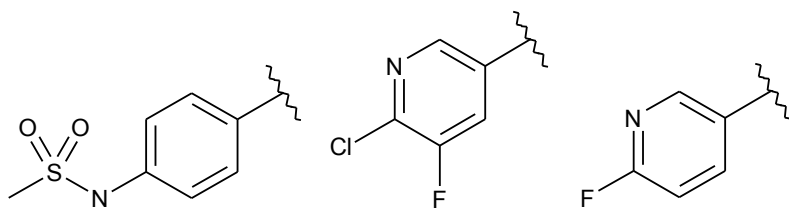
Варіант здійснення 69. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-49, де R^3 вибирають з групи, що складається з



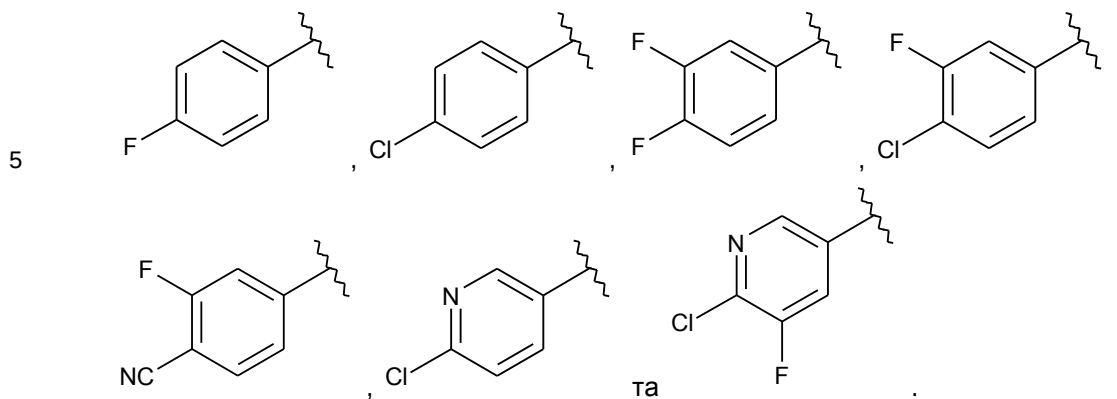




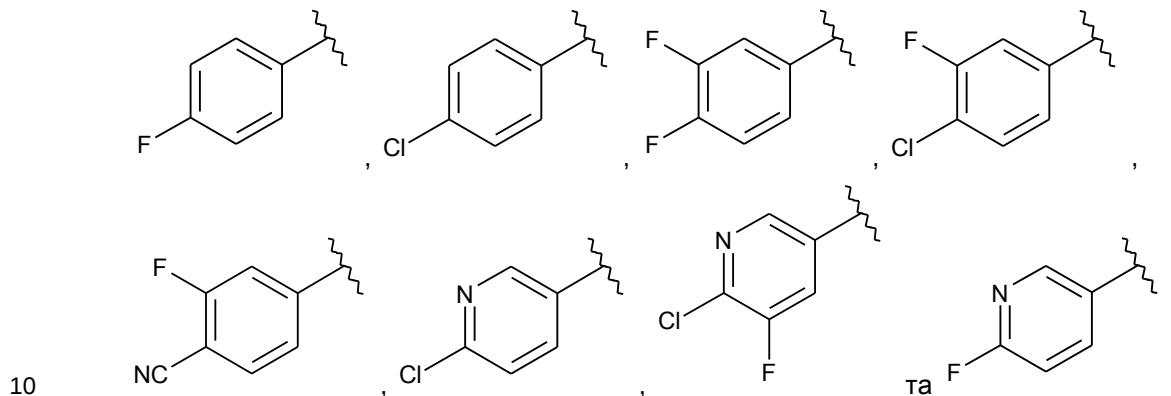
5



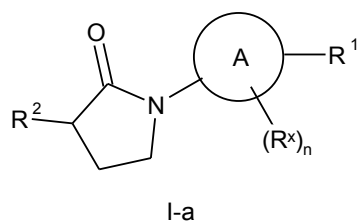
Варіант здійснення 70. Сполука за варіантом здійснення 69, де R^3 вибирають з-посеред



Варіант здійснення 70а. Сполука за варіантом здійснення 69, де R^3 вибирають з-посеред



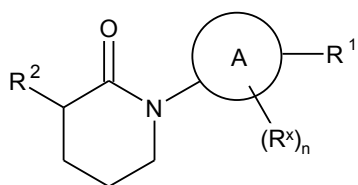
Варіант здійснення 71. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадана сполука являє собою:



15

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 72. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадана сполука являє собою:

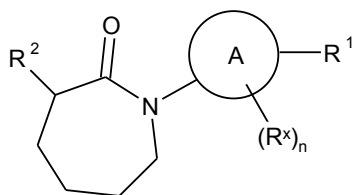


I-b

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 73. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадана сполука являє собою:

5

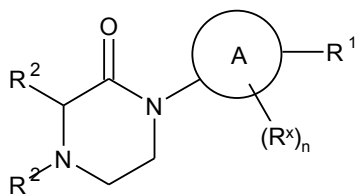


I-c

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 74. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадана сполука являє собою:

10

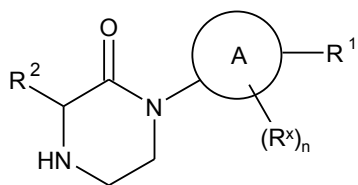


I-d

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 75. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадана сполука являє собою:

15

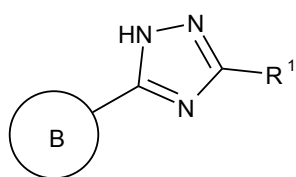


I-e

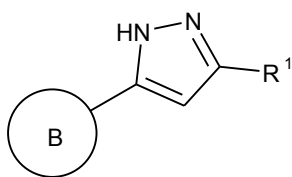
або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 76. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадану сполуку вибирають з-посеред:

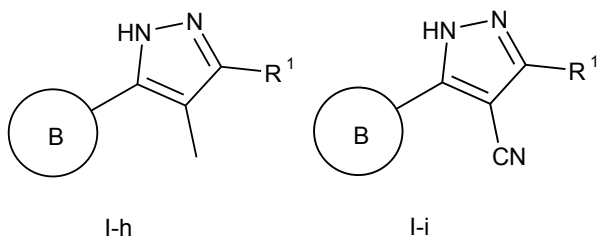
20



I-f

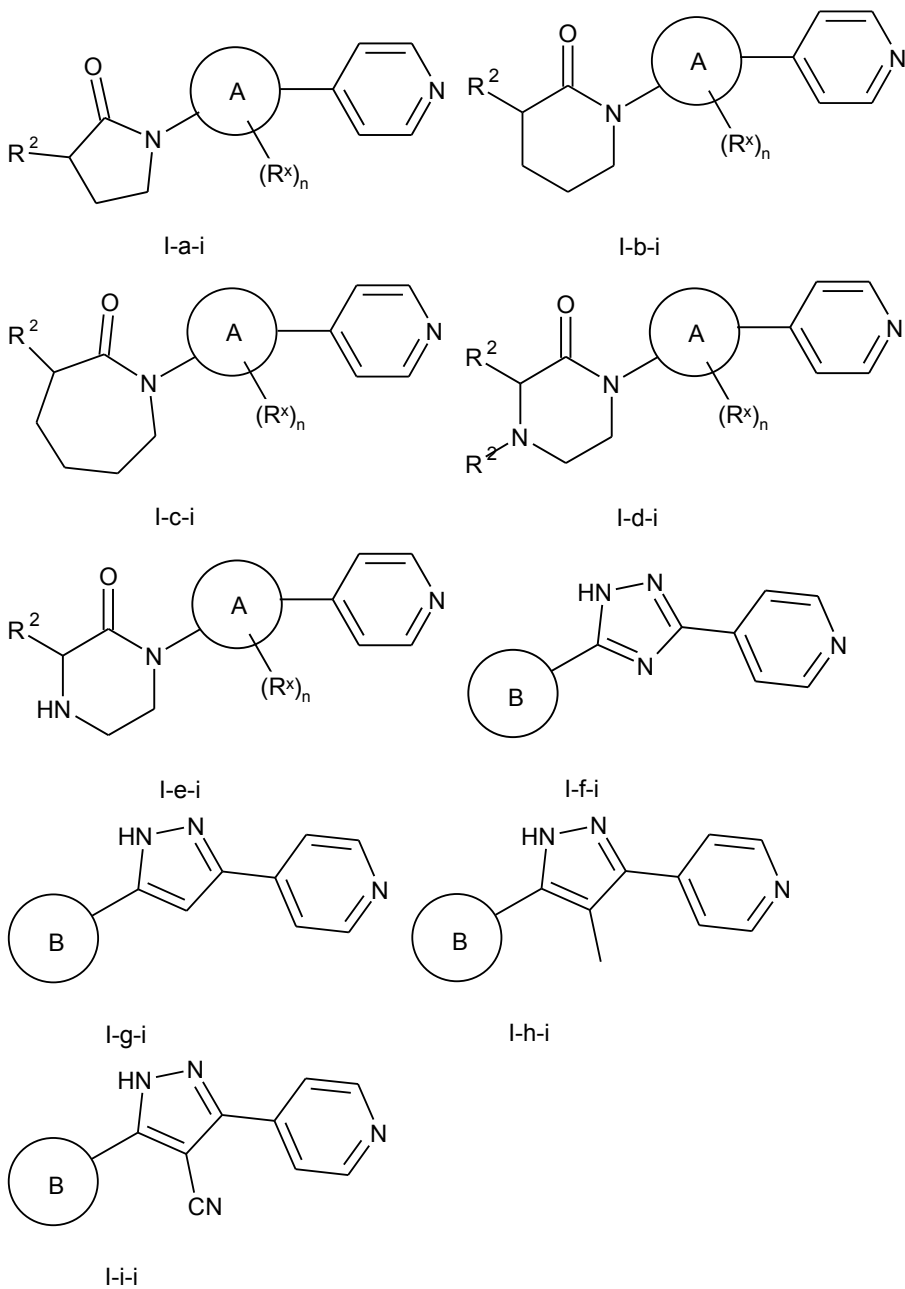


I-g



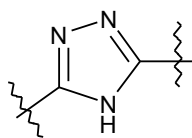
або її фармацевтично прийнятної соль.

Варіант здійснення 77. Сполука за варіантом здійснення 1, де згадану сполуку вибирають з-посеред:

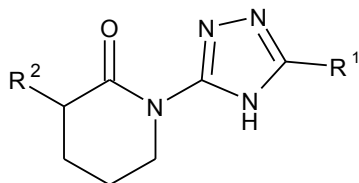


або її фармацевтично прийнятної соль.

Варіант здійснення 77а. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1, 3, 5, 6, 7, 8, 32, 35, 36, 37, 38, 40, 44, 45, 46, 47, 51, 54, 55, 56, 69, 70а та 72, де кільце А являє собою



Варіант здійснення 77b. Сполука за варіантом здійснення 77a, де сполука являє собою



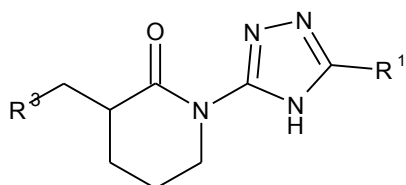
I-b-ii

5

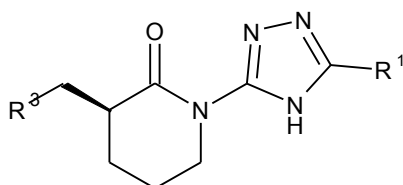
або її фармацевтично прийнятну сіль.

Варіант здійснення 77c. Сполука за варіантом здійснення 77b, де вказану сполуку вибирають з-посеред

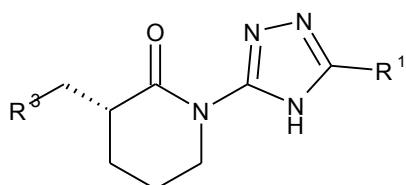
10



I-j



I-j-i

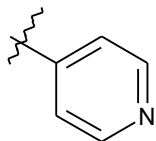


I-j-ii

або її фармацевтично прийнятної сіль.

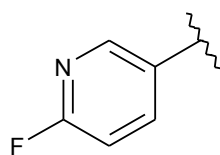
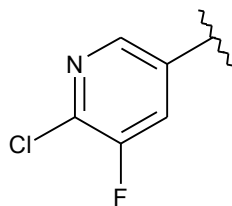
15

Варіант здійснення 77d. Сполука за варіантом здійснення 77c, де R¹ являє собою



Варіант здійснення 77e. Сполука за варіантом здійснення 77d, де R³ являє собою факультативно заміщений піридиніл.

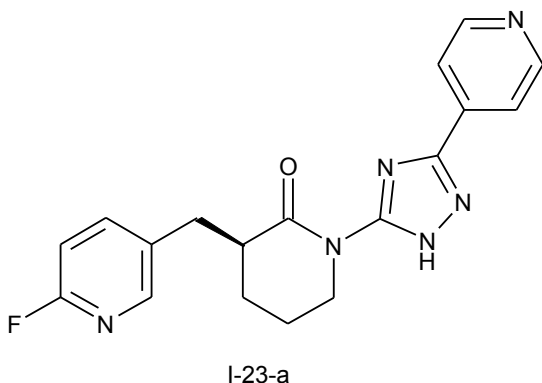
Варіант здійснення 77f. Сполука за варіантом здійснення 77e, де R³ вибирають з-посеред



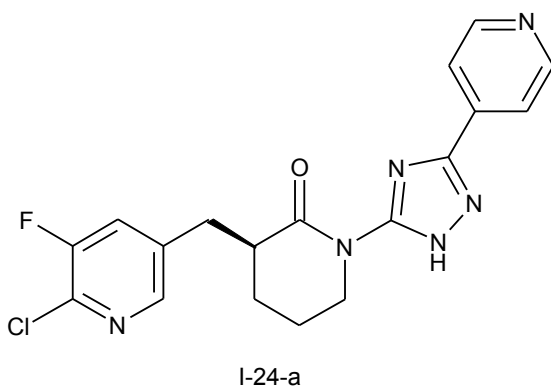
та

20

Варіант здійснення 77g. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1, 77a, 77b, 77c, 77d, 77e або 77f, де згадана сполука являє собою



- або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Варіант здійснення 77h. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1, 77a, 77b, 77c, 77d,
 5 77e або 77f, де згадана сполука являє собою



- або її фармацевтично прийнятну сіль
- 10 Варіант здійснення 78. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з варіантів здійснення 1-77h та фармацевтично прийнятний носій.
- Варіант здійснення 79. Спосіб, який включає етап: введення сполуки за будь-яким з варіантів здійснення 1-77h суб'єкту, який (i) має стан, що характеризується дегенерацією аксонів, або який (ii) має ризик розвитку стану, що характеризується дегенерацією аксонів.
- 15 Варіант здійснення 80. Спосіб лікування або запобігання дегенерації аксонів, який включає введення суб'єкту, що цього потребує, сполуки за будь-яким з варіантів здійснення 1-77h.
- Варіант здійснення 81. Спосіб інгібування SARM1, який включає введення в контакт біологічного зразка зі сполукою за будь-яким з варіантів здійснення 1-77h.
- Композиції
- 20 У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполука Формули I може бути надана в композиції, наприклад, у комбінації (наприклад, у суміші) з одним або декількома іншими компонентами.
- У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані композиції, які містять та/або доставляють сполуку Формули I або її активний метаболіт, наприклад, при введенні в контакт із
- 25 системою або середовищем чи при введенні у систему або середовище іншим чином, наприклад, у разі, якщо згадана система або середовище включає активність SARM1 NADase (NAD⁺ глікогідролаза); у деяких варіантах здійснення цього винаходу введення такої композиції в систему або середовище забезпечує інгібування активності SARM1, як розкрито у цьому описі.
- У деяких варіантах здійснення цього винаходу запропонована композиція, як розкрито у
- 30 цьому описі, може бути фармацевтичною композицією, оскільки вона містить активний агент та один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів; у деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу запропонована фармацевтична композиція містить та/або доставляє сполуку Формули I або її активний метаболіт у відповідну систему чи середовище (наприклад, суб'єкту, який цього потребує), як розкрито у цьому описі.
- 35 У деяких варіантах здійснення цього винаходу одну або декілька сполук Формули I надають та/або використовують у формі фармацевтично прийнятної солі.

Разом з іншим, цим винаходом надані композиції, що містять сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль чи похідну та фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розчинник. Кількість сполуки в запропонованих композиціях є такою, що є ефективною для вимірного інгібування дегенерації аксонів у біологічному зразку або у пацієнта. У певних варіантах здійснення цього винаходу сполука або композиція надана у формі, придатній для введення пацієнту, що потребує такої композиції. Сполуки та композиції відповідно до способів за цим винаходом можна вводити з використанням будь-якої кількості та будь-якого шляху введення, ефективного для лікування або зменшення тяжкості будь-якого захворювання чи розладу, згаданого у цьому описі. Запропоновані сполуки переважно надані у вигляді дозованої лікарської форми для зручності введення та однорідності дозування. Вираз "дозована лікарська форма" у значенні, вживаному у цьому описі, стосується фізично окремої одиниці засобу, придатного для лікування пацієнта. Однак слід розуміти, що загальне щоденне застосування наданих сполук та композицій буде вирішуватись лікарем, що здійснює лікування, у межах обґрунтованого медичного висновку. Конкретний ефективний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта або організму буде варіювати від суб'єкта до суб'єкта залежно від різноманітних факторів, включаючи розлад, який лікують, та тяжкість розладу; активність конкретної використаної сполуки; конкретний використовуваний склад та шлях його введення; вид, вік, масу тіла, стать та режим харчування хворого; загальний стан суб'єкта; час введення; швидкість виведення конкретної використовуваної сполуки; тривалість лікування; препарати, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретною використовуваною сполукою тощо.

Запропоновані композиції можна вводити перорально, парентерально, шляхом інгаляції або у вигляді назального спрею, місцево (наприклад, у вигляді порошків, мазей або крапель), ректально, трансбукально, інтравагінально, інтраперитонеально, інтрацистернально або через імплантований резервуар, залежно від тяжкості стану, який лікується. Переважно композиції вводять перорально, внутрішньоочеревинно або внутрішньовенно. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки вводять перорально або парентерально в дозах від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг маси тіла суб'єкта на день, один або декілька разів на день, для отримання бажаного терапевтичного ефекту.

Термін "парентеральний" у значенні, вживаному у цьому описі, охоплює підшкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, внутрішньосиновіальну, інтрастернальну, внутрішньооболонкову, внутрішньопечінкову, інтралезійну та внутрішньочерепну ін'єкцію або інфузію. Стерильні ін'єкційні форми запропонованих композицій можуть являти собою водну або масляну суспензію. Ці суспензії можна приготувати відповідно до методик, відомих у цій галузі, з використанням прийнятних диспергувальних або зволожувальних засобів та суспендувальних засобів. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв та розчинників, які можна використовувати, є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовують як розчинник або суспендувальне середовище.

З цієї метою можна використовувати будь-яке слабколетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, можна використовувати для приготування препаратів для ін'єкцій, як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або рицинова олія, особливо в їх поліоксєтильованих версіях. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити довголанцюговий спиртовий розріджувач або диспергатор, такий як карбоксиметилцелюлоза або подібні диспергувальні засоби, які зазвичай використовуються при виготовленні фармацевтично прийнятних лікарських форм, включаючи емульсії та суспензії. Інші широко використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tweens, Spans та інші емульгатори або підсилювачі біодоступності, які зазвичай використовують у виробництві фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можуть бути використані для цілей виготовлення лікарських форм.

Композиції для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрування через фільтр, який утримує бактерії, або шляхом введення стерилізувальних засобів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити або диспергувати у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій перед використанням.

Для подовження дії запропонованої сполуки, часто бажано сповільнити всмоктування сполуки після підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуто використанням рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу зі слабкою розчинністю у воді. Швидкість поглинання сполуки у такому разі залежить від швидкості її розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру кристала та кристалічної форми. Як альтернатива,

уповільнена абсорбція парентерально введеної форми сполуки досягається шляхом розчинення або суспендування згаданої сполуки в масляному носії. Ін'єкційні депо-форми одержують шляхом утворення мікрокапсульних матриць сполуки в біорозкладних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення сполуки до полімеру та природи конкретного полімеру, який використовують, швидкість вивільнення сполуки можна контролювати. До прикладів інших біорозкладних полімерів належать складні полі(ортоефіри) та полі (ангідриди). Ін'єкційні депо-композиції також готують шляхом введення сполуки в ліпосоми або мікроемульсії, сумісні з тканинами організму.

Фармацевтично прийнятні композиції, розкриті в цьому описі, можна вводити перорально в будь-якій прийнятній для перорального застосування лікарській формі, включаючи, але без обмеження ними, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини. У таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана із щонайменше одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані лікарські форми також можуть містити, як це прийнято у звичайній практиці, додаткові речовини, окрім інертних розріджувачів, наприклад, змашувальні речовини та інші допоміжні речовини для таблетування, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У разі, якщо для перорального застосування потрібні водні суспензії, активний інгредієнт поєднується з емульгувальними та суспендувальними агентами. При бажанні також можна додати певні підсолоджувачі, ароматизатори або барвники.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, драже, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують із щонайменше одним інертним, фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальцій фосфат, та/або а) наповнювачами або розріджувачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, б) в'язкими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та арабійська камедь, с) вологоутримувальними речовинами, такими як гліцерин, d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, певні силікати та карбонат натрію, е) сповільнювачами розчинення, такими як парафін, f) прискорювачами абсорбції, такі як сполуки четвертинного амонію, g) зволожувальними компонентами, такими як, наприклад, цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, h) абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина, та/або і) змашувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та драже лікарська дозована форма може також містити буферні засоби. Активні сполуки також можуть бути в мікрокапсульованій формі з одним або декількома наповнювачами, як зазначено вище.

Тверді композиції подібного типу можна також використовувати як наповнювачі в м" яких і твердих желатинових капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою тощо. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути виготовлені з покриттями та оболонками, такими як кишковорозчинні (тобто буферні засоби) та інші покриття, добре відомі у фармакологічній галузі. Факультативно вони можуть містити опалесцювальні агенти, також можуть складатися з такої композиції, що вони вивільняють активний інгредієнт або інгредієнти тільки або переважно в певній частині кишкового тракту факультативно уповільненим чином. До прикладів середовищ, що містять згадані композиції, які можна використовувати, належать полімерні речовини та віск.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають, але без обмеження ними, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовують в цій галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізатори та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародків пшениці, оливкова, рицинова та кунжутна), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та ефіри жирних кислот сорбітану та їх суміші. Окрім інертних розріджувачів, пероральні композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як зволожувальні компоненти, емульгатори та суспендувальні компоненти, підсолоджувачі, ароматизатори та речовини для надання запаху.

Як альтернатива, розкриті у цьому описі фармацевтично прийнятні композиції можна вводити у формі супозиторіїв для ректального або вагінального введення. Їх можна приготувати шляхом змішування сполук за цим винаходом із прийнятними не подразнювальними наповнювачами або носіями, які є твердими за кімнатної температури, але рідкими за

температури тіла (наприклад, ректальної або вагінальної), і тому будуть плавитись в прямій кишці або вагінальній порожнині для вивільнення активна сполука. Такі матеріали включають какаову олію, віск для супозиторіїв (наприклад, бджолиний віск) і поліетиленгліколі.

5 Фармацевтично прийнятні композиції, розкриті в цьому описі, також можна вводити місцево, зокрема, у разі, коли ціль лікування включає ділянки або органи, легкодоступні для місцевого застосування, включаючи захворювання очей, шкіри або нижніх відділів кишкового тракту. Місцеве застосування для нижнього відділу кишкового тракту може бути здійснено у формі ректальних супозиторіїв (дивись вище) або у формі прийнятної клізми.

10 Лікарські дозовані форми для місцевого або трансдермального введення наданої сполуки включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, засоби для інгаляції або пластри. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими необхідними консервантами або буферами, які можуть знадобитись. Офтальмологічні композиції, вушні краплі та очні краплі також розглядаються як такі, що охоплюються обсягом цього опису. Крім того, цей винахід передбачає застосування 15 трансдермальних пластрів, які мають додаткову перевагу забезпечення контрольованого доставляння сполуки в організм. Такі дозовані лікарські форми можна виготовляти шляхом розчинення або дозування сполуки у відповідному середовищі. Підсилювачі поглинання також можна використовувати для збільшення потоку сполуки через шкіру. Швидкість можна контролювати із застосуванням мембрани, яка контролює швидкість, або шляхом 20 диспергування сполуки в полімерній матриці чи гелі.

Для місцевого застосування запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можуть формулюватись у вигляді відповідної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох носіях. Носії для місцевого введення сполук за цим винаходом включають, але без обмеження ними, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий 25 вазелін, пропіленгліколь, поліоксіетилен, поліоксіпропіленову сполуку, емульгувальний віск та воду. Як альтернатива, запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можуть бути надані у вигляді відповідного лосьйону або крему, який містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. До прийнятних носіїв належать, але без обмеження ними, мінеральне масло, сорбітан моностеарат, полісорбат 60, 30 віск цетилових складних ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт та воду.

Для офтальмологічного застосування запропоновані фармацевтично прийнятні композиції можуть бути надані у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН або переважно - у вигляді розчинів в ізотонічному 35 стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН, або з консервантом, таким як бензилалконій хлорид, або без нього. Як альтернатива, для офтальмологічного застосування, фармацевтично прийнятні композиції можуть бути надані у вигляді мазі, такої як вазелін.

Фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом також можна вводити із застосуванням назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції готують відповідно до 40 методів, добре відомих у галузі фармацевтичних композицій, і вони можуть бути виготовлені у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, стимуляторів абсорбції для підвищення біодоступності, фторвуглеців та/або інших звичайних солюбілізувальних або диспергувальних агентів.

За варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, фармацевтично прийнятні композиції за 45 цим винаходом надають у формі, придатній для перорального введення.

Ідентифікування та/або визначення характеристик сполук та/або композицій

Разом з іншим, цим винаходом надані різні технології для ідентифікування та/або визначення характеристик сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі. Наприклад, цим 50 винаходом надані різні дослідження для оцінювання інгібувальної активності SARM1 й, зокрема, для оцінювання інгібувальної активності SARM1.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу ефективність однієї або декількох сполук або композицій, що становлять інтерес, в дослідженні, як розкрито у цьому описі, порівнювали з відповідним стандартом. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу посиленням 55 може бути відсутність відповідної сполуки або композиції. Як альтернатива або на додаток, у деяких варіантах здійснення цього винаходу посиленням може бути присутність альтернативної сполуки або композиції, наприклад, яка альтернативна сполука або композиція має відомі результати (наприклад, як позитивний контроль або негативний контроль, як розуміється в цій галузі) у відповідному дослідженні. У деяких варіантах здійснення цього винаходу еталонним може бути альтернативний, але порівняльний набір умов (наприклад, температура, рН, 60 концентрація солі тощо). У деяких варіантах здійснення цього винаходу посиленням може бути

ефективність сполуки або композиції щодо варіанта SARM1.

Крім того, як альтернатива або на додаток, у деяких варіантах здійснення цього винаходу ефективність однієї або декількох сполук або композицій, що становлять інтерес, в дослідженні, як розкрито у цьому описі, може бути оцінена, наприклад, в присутності відповідної еталонної сполуки або композиції, завдяки чому визначається конкурентна здатність згаданої сполуки або композиції відносно еталонної сполуки.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу множину сполук або композицій, що становлять інтерес, можна піддати аналізу в конкретному дослідженні та/або порівняти з тим самим стандартом. У деяких варіантах здійснення цього винаходу така множина сполук або композицій може бути або може включати набір сполук або композицій, який вважається "бібліотекою", оскільки декілька членів мають одну або декілька спільних відмітних ознак (наприклад, структурні елементи, ідентичність джерела, синтетичні подібності, тощо).

Деякі типові дослідження, які можуть бути корисними в практиці цього винаходу, перелічені в наведених нижче Прикладах. Фахівці в цій галузі, читаючи цей опис, будуть усвідомлювати, що корисні або релевантні системи для ідентифікування та/або визначення характеристик сполук та/або композицій відповідно до цього опису не обмежуються тими, що включені в Приклади або іншим чином обговорюються нижче.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки та/або композиції можуть бути ідентифіковані на основі та/або охарактеризовані однією або декількома активностями або характеристиками, такими як, наприклад: сприяння цілісності аксонів, стабільності цитоскелета та/або виживанню нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 інгібують катаболізм NAD⁺ до SARM1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 сповільнюють швидкість катаболізму NAD⁺.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 зменшують або інгібують зв'язування NAD⁺ через вплив SARM1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 зв'язуються з SARM1 всередині кишені, яка містить один або декілька каталітичних залишків (наприклад, каталітична щілина SARM1). Приклади таких каталітичних залишків включають глутамінову кислоту в положенні 642 (E642).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 порушують та/або запобігають мультимеризації домену TIR1 SARM1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 порушують мультимеризацію доменів SAM. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 порушують аксональний сигнальний каскад, що призводить до вичерпання NAD⁺.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані дослідження, корисні для ідентифікування та/або визначення характеристик однієї або декількох активностей та/або характеристик сполуки та/або композицій, що становлять інтерес. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цим винаходом надані *in vitro*, клітинні та/або *in vivo* системи для оцінювання однієї або декількох таких активностей та/або характеристик.

Дослідження активності SARM1

У деяких варіантах здійснення цього винаходу спосіб ідентифікування інгібітора SARM1 включає: а) надання суміші, яка містить i) мутант або фрагмент SARM1, ii) NAD⁺ та iii) інгібітор-кандидат, де мутант або фрагмент має конститутивну активність; б) інкубування суміші; с) кількісне визначення NAD⁺ у суміші після інкубування; та d) визначення сполуки інгібітора-кандидата як інгібітора, якщо кількість NAD⁺ перевищує кількість контрольної суміші, яка не містить інгібітора-кандидата.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи ідентифікування інгібітора SARM1, які включають: а) надання суміші, яка містить i) повнорозмірний SARM1, ii) NAD⁺ та iii) інгібітор-кандидат, де повнорозмірний SARM1 має конститутивну активність; б) інкубування суміші; с) кількісне визначення NAD⁺ та ADPR (або cADPR) у суміші після інкубування; d) визначення молярного співвідношення NAD⁺: ADPR (або cADPR); та е) визначення сполуки інгібітора-кандидата як інгібітора, якщо молярне співвідношення більше, ніж у контрольній суміші, яка не містить інгібітора-кандидата.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи ідентифікування інгібітора SARM1, які включають: а) надання суміші, яка містить тверду основу, з якою зв'язаний i) повнорозмірний SARM1 та щонайменше одна мітка, ii) NAD⁺ та iii) потенційний інгібітор-кандидат; б) інкубування суміші; с) кількісне визначення NAD⁺ після інкубації; та d) визначення сполуки інгібітора-кандидата як інгібітора SARM1, якщо концентрація NAD⁺ більша, ніж у контролі.

Дослідження зв'язування SARM1

У деяких варіантах здійснення цього винаходу ефективність наданих інгібіторів SARM1

можна визначити відповідно до, наприклад, досліджень, описаних у WO 2018/057989, опублікованій 29 березня 2018 р., зміст якої включений в цей опис шляхом посиланням у повному обсязі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 можна застосовувати до розчину, який містить SARM1 або його фрагмент. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 можна застосовувати до системи *in vitro*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 можна застосовувати до системи *in vivo*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані інгібітори SARM1 можна застосовувати до пацієнта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібітор SARM1 можна змішувати з SARM1 або його фрагментом, позначеним міткою епітопу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кількість зв'язаного інгібітора SARM1 можна порівняти з кількістю незв'язаного інгібітора SARM1, визначаючи таким чином спорідненість до інгібітора SARM1.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу мутант або фрагмент SARM1 являє собою фрагмент SAM-TIR, який має конститутивну активність. Фрагменти SARM1, які мають конститутивну активність, включають, для прикладу та без обмежень, SARM1 з видаленим аутоінгібіторним доменом; щонайменше одну точкову мутацію SARM1, яка робить аутоінгібіторний домен неактивним; фрагмент SARM1, який містить домен TIR; або фрагмент SARM1, який складається з доменів SAM та TIR. У деяких варіантах здійснення цього винаходу поліпептид SARM1 може включати одну або декілька додаткових амінокислотних послідовностей, які можуть діяти як мітки, такі як мітка His, стрептавідинова мітка або їх комбінація. У деяких варіантах здійснення цього винаходу поліпептид SARM1 може включати мітку на амінокінці, на карбоксикінці або їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення цього винаходу SARM1 або його фрагмент, мічений міткою епітопу, можна використовувати для визначення зв'язувальної ефективності запропонованих інгібіторів SARM1.

Очищення доменів SARM1-TIR

У деяких варіантах здійснення цього винаходу домен SARM1-TIR можна сконструювати з різними білковими або епітопними мітками, які можуть бути корисними, наприклад, для очищення. У деяких варіантах здійснення цим винаходом також надана клітинна лінія NRK1-HEK293T, яка містить клітини HEK293T, трансформовані нікотинамідрибозидкіназою 1 (NRK1). У деяких варіантах здійснення цього винаходу клітини HEK293T трансформували або трансфікували послідовністю ДНК, яка кодує нікотинамід рибозид кіназу 1 (NRK1). У деяких варіантах здійснення цього винаходу ДНК, яка кодує NRK1, може бути геномною або кДНК. У деяких варіантах здійснення цього винаходу клітини HEK293T стабільно або тимчасово трансфікували ДНК, яка кодує NRK1, з джерела, екзогенного для клітини-хазяїна. У деяких варіантах здійснення цього винаходу клітини HEK293T стабільно або тимчасово трансфікували ДНК, яка кодує NRK1, завдяки чому клітини експресують NRK1 на підвищеному рівні у порівнянні з контрольними клітинами. У деяких варіантах здійснення цього винаходу ДНК, який кодує NRK1, перебуває під контролем однієї або декількох екзогенних регуляторних послідовностей ДНК, таких як промотор, енхансер або їх комбінація. У деяких варіантах здійснення цього винаходу комбінація послідовностей ДНК, які кодують NRK1, та регуляторних послідовностей є комбінацією, яка не зустрічається в природі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу ДНК, яка кодує NRK1, геномна або кДНК, містить вектор експресії, такий як вектор експресії FCIV. У деяких варіантах здійснення цього винаходу ДНК, яка кодує NRK1, отримували з геномної ДНК або кДНК хребетних або безхребетних, таких як, але без обмеження ними, людина, миша, смугастий даніо або дрозофіла. У деяких конфігураціях ДНК NRK1 є ДНК NRK1 людини.

Застосування та використання

Цим винаходом надані різноманітні варіанти використання та застосування сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, наприклад, у світлі їх активності та/або характеристик, як розкрито у цьому описі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу таке застосування може включати терапевтичне та/або діагностичне застосування. Як альтернатива, у деяких варіантах здійснення таке застосування може включати дослідження, виробництво та/або інші варіанти технологічного застосування.

В одному з аспектів, цим винаходом надані способи, які включають введення суб'єкту однієї або декількох сполук Формули I, наприклад, для лікування, запобігання або зниження ризику розвитку одного або декількох станів, які характеризуються дегенерацією аксонів. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу сполука Формули I є інгібітором SARM1.

Інший варіант здійснення цього винаходу стосується способу інгібування активності SARM1 у пацієнта, який включає етапи введення згаданому пацієнту наданої сполуки або композиції, яка містить згадану сполуку.

Інгібування ферментів у біологічному зразку є корисним для різноманітних цілей, які відомі фахівцям у цій галузі. До прикладів таких цілей належать, але без обмеження ними, біологічні дослідження, дослідження експресії генів та ідентифікування біологічної мішені.

У деяких варіантах здійснення цей винахід стосується способу лікування дегенерації аксонів у біологічному зразку, який включає етап введення в контакт згаданого біологічного зразка зі сполукою або композицією на основі сполуки Формули I. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, як спосіб інгібування деградації нейронів, отриманих від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, корисні для інгібування дегенерації нейрона або його частини, культивованих *in vitro*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними як стабілізувальні засоби для сприяння виживанню нейронів *in vitro*.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки та/або композиції інгібують NADase активність SARM1. Як альтернатива або на додаток, у деяких варіантах здійснення цього винаходу надані сполуки полегшують одну або декілька відмітних ознак нейродегенерації. У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані способи лікування нейродегенеративного захворювання або розладу, пов'язаного з дегенерацією аксонів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, у медичній практиці. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для лікування, запобігання або полегшення дегенерації аксонів (наприклад, однієї або декількох відмітних ознак або характеристик). У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для інгібування дегенерації аксонів, включаючи дегенерацію аксонів, яка є результатом зменшення або вичерпання NAD⁺. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для запобігання дегенерації аксона, дистального до пошкодження аксона.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, як спосіб інгібування деградації нейрона периферичної нервової системи або його частини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, як спосіб інгібування або запобігання дегенерації центральної нервової системи (нейрона) або її частини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук або композицій, як розкрито у цьому описі, характеризуються тим, що при введенні групі суб'єктів зменшують один або декілька симптомів або відмітних ознак нейродегенерації. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу відповідний симптом або відмітна ознака можуть бути вибрані з групи, яка складається зі ступеня, швидкості та/або часу порушення нейронів.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані сполуки, які є корисними, наприклад, як аналітичні засоби, як зонди в біологічних дослідженнях або як терапевтичні засоби відповідно до цього опису. Сполуки, надані в цьому описі, також корисні для дослідження активності SARM1 у біологічних та патологічних явищах й порівняльного оцінювання нових інгібіторів активності SARM1 *in vitro* або *in vivo*. У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані дослідження для ідентифікування та/або визначення характеристик сполук та/або композицій, наданих у цьому описі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані дослідження використовують певні реагенти та/або системи (наприклад, певні векторні конструкції та/або поліпептиди), корисні для дослідження активності SARM1. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу у наданих дослідженнях можуть використовуватись, наприклад, SAM-TIR, N-кінцевий автоінгібіторний домен SARM1 якого видалено, та/або одна або декілька мічених версій домену TIR.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, як спосіб інгібування деградації нейронів, отриманих від суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, корисні для інгібування дегенерації нейрона або його частини, культивованих *in vitro*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними як стабілізувальні засоби для сприяння виживанню нейронів *in vitro*.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій,

як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для впливу на біомаркери, пов'язані з нейродегенерацією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу зміни в біомаркерах можна виявити системно або із застосуванням зразка спинномозкової рідини, плазми, сироватки та/або тканини суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одну або декілька сполук та/або композицій можна використовувати для впливу на зміну концентрації NF-L та/або NF-H, що міститься в CSF суб'єкта. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, можуть впливати на конститутивні рівні NAD та/або cADPR у нейронах та/або аксонах.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу один або декілька біомаркерів нейродегенерації включають: концентрацію NF-L в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини, зразка крові та зразка плазми суб'єкта; концентрацію NF-H в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини, зразка крові та зразка плазми суб'єкта; концентрацію убіквітину С-кінцевої гідролази L1 (UCH-L1) в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини, зразка крові та зразка плазми суб'єкта; концентрацію альфа-синуклеїну в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини, зразка крові та зразка плазми суб'єкта; конститутивні рівні cADPR в нейронах та/або аксонах суб'єкта; рівні альбуміну, амілоїду- β ($A\beta$)₃₈, $A\beta$ ₄₀, $A\beta$ ₄₂, GFAP, hFABP, MCP-1, нейрограніну, NSE, sAPP α , sAPP β , sTREM 2, фосфо-тау або загального тау в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини, зразка крові, зразка плазми, зразка біопсії шкіри, зразка біопсії нерва та зразка біопсії головного мозку суб'єкта; та рівні хемокинового ліганду С-С мотиву (CCL)2, CCL7, CCL12, колонієстимулювального фактора (CSF)1 або інтерлейкіну (IL)6 в одному або декількох із: зразка спинномозкової рідини (CSF), зразка крові, зразка плазми, зразка біопсії шкіри, зразка біопсії нерва та зразка біопсії головного мозку суб'єкта.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, можуть впливати на помітну зміну рівнів одного або декількох білків, пов'язаних з нейродегенерацією, у суб'єкта. Такі білки включають, але без обмеження ними, альбумін, амілоїд- β ($A\beta$)₃₈, $A\beta$ ₄₀, $A\beta$ ₄₂, GFAP, hFABP, MCP-1, нейрогранін, NSE, sAPP α , sAPP β , sTREM 2, фосфо-тау та/або тотальний тау. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, можуть впливати на зміну цитокінів та/або хемокинів, включаючи, але без обмеження ними ними, Cc12, Cc17, Cc112, Csf1 та/або l16.

Хвороби, розлади та стани

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки та/або композиції, як розкрито у цьому описі, можна вводити суб'єктам, які страждають на одне або декілька захворювань, розладів або станів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одне або декілька захворювань, розладів або станів опосередковуються SARM1.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад включає гостре або хронічне захворювання або розлад периферичної нервової системи (PNS), гостре або хронічне захворювання чи розлад центральної нервової системи (CNS) або захворювання, пов'язане з нейродегенерацією.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад включає гостре захворювання або розлад PNS. У деяких варіантах здійснення цього винаходу гостре захворювання або розлад PNS є результатом механічного пошкодження, термічного пошкодження або пошкодження хімічним засобом чи хіміотерапією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу механічне пошкодження включає пошкодження від стиснення або защемлення чи пошкодження від тиску. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пошкодження від стиснення або защемлення включає синдром зап'ястного каналу, пряму травму, проникаюче поранення, контузію, перелом або вивих кістки. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пошкодження від тиску включає тиск із залученням поверхневих нервів, тиск від пухлини або підвищений внутрішньоочний тиск. У деяких варіантах здійснення цього винаходу хімічний засіб або хіміотерапія включає цитотоксичний протипухлинний засіб, талідомід, епотилон, таксан, алкалоїд барвінка, інгібітор протеасоми, препарат на основі платини або ауристатин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу епотилон являє собою іксабепілон. У деяких варіантах здійснення цього винаходу таксан являє собою паклітаксел або доцетаксел. У деяких варіантах здійснення цього винаходу алкалоїд барвінка являє собою вінбластин, вінорельбін, вінкрестин або віндезин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібітором протеасоми є бортезоміб. У деяких варіантах здійснення цього винаходу препаратом на основі платини є цисплатин, оксаліплатин або карбоплатин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу ауристатин є кон'югованим монометилауристатином Е.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або

розлад включає хронічне захворювання або розлад PNS. У деяких варіантах здійснення цього винаходу хронічне захворювання або розлад PNS включає системний розлад, больовий розлад або метаболічне захворювання чи розлад.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу хронічне захворювання або розлад PNS включає спадкові нейропатії, хворобу Шарко-Мари-Тута, спадкову сенсорну та вегетативну нейропатію (HSAN), хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію (CIDP), ідіопатичну нейропатію або інші периферичні нейропатії.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу системний розлад включає діабет, уремію, СНІД, проказу, дефіцит харчування, атеросклероз, кишкову нейропатію, аксонопатію, синдром Гійєна-Барре, важку гостру моторну аксональну нейропатію (AMAN), системний червоний вовчак, склеродермію, саркоїдоз, ревматоїдний артрит або вузликовий поліартеріїт.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу больовий розлад включає хронічний біль, фіброміалгію, біль у хребті, синдром зап'ястного каналу, біль від раку, артрит, радикуліт, головний біль, біль від операції, м'язові спазми, біль у спині, вісцеральний біль, біль від травми, зубний біль, нейрогенний біль, невропатичний біль, запалення нерва, пошкодження нерва, оперізувальний лишай, грижу міжхребцевого диска, розрив зв'язок або діабет.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу метаболічне захворювання або розлад включає цукровий діабет, гіпоглікемію, уремію, гіпотиреоз, печінкову недостатність, поліцитемію, амілоїдоз, акромегалію, порфірію, неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), неалкогольний стеатогепатит (NASH), розлади ліпідного обміну/метаболізму гліколіпідів, дефіцит харчування, дефіцит вітамінів або мітохондріальний розлад.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад включає гостре захворювання або розлад ЦНС. У деяких варіантах здійснення цього винаходу гостре захворювання або розлад ЦНС включає ішемію, травматичне ураження ЦНС, ураження хімічним агентом, термічне ураження або вірусний енцефаліт.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу ішемія включає церебральну ішемію, гіпоксичну демієлінізацію, ішемічну демієлінізацію, ішемічну нейропатію зорового нерва або неартеріальну передню ішемічну нейропатію зорового нерва.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне ураження ЦНС включає ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку (TBI), механічне ушкодження голови та/або хребта, травматичне ушкодження голови та/або хребта, травму тупим предметом, закриту травму голови, відкриту травму голови, вплив струсу голови та/або вибухової сили, проникаюче поранення ЦНС, підвищення внутрішньоочного тиску або пошкодження силою, яка спричиняє деформацію, розтягнення, розчавлення чи зсув аксонів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу вірусний енцефаліт включає ентеровірусний енцефаліт, арбовірусний енцефаліт, енцефаліт, викликаний вірусом простого герпесу (HSV), енцефаліт, викликаний вірусом Західного Нілу, енцефаліт Ла-Кросса, енцефаліт, викликаний буньявірусом, дитячий вірусний енцефаліт або ВІЛ-енцефалопатію (ВІЛ-асоційовану деменцію).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад включає хронічне захворювання або розлад ЦНС.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу хронічне захворювання або розлад ЦНС включає хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз (ALS, хвороба Лу Геріга), розсіяний склероз (MS), хворобу Хантінгтона (HD), сенільну деменцію, хворобу Піка, хвороба Гоше, синдром Герлера, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, хворобу Александера, вроджену гіпомієлінізацію, енцефаломієліт, гострий дисемінований енцефаломієліт, центральний понтинний мієлоліз, осмотичну гіпонатріємію, хворобу Тея-Сакса, хворобу моторних нейронів, атаксію, спінальну м'язову атрофію (SMA), хворобу Німана-Піка, гострий геморагічний лейкоенцефаліт, невралгію трійчастого нерва, параліч Белла, церебральну ішемію, множинну системну атрофію, хворобу Пеліцея-Мерцбахера, перивентрикулярну лейкомаляцію, спадкову атаксію, шумову втрату слуху, вроджену втрату слуху, вікову втрату слуху, хворобу Крейцфельдта-Якоба, трансмісивну губчасту енцефалопатію, деменцію з тільцями Леві, лобно-скронева деменція, амілоїдоз, діабетичну нейропатію, глобально-клітинну лейкоцистоз (хвороба Краббе), синдром Бассена-Корнцвейга, поперечний мієліт, хворобу рухових нейронів, спинно-мозочкову атаксію, прееклампсію, спадкову спастичну параплегію, спастичний паразетез, сімейну спастичну параплегію, хворобу французького поселення, хворобу Штрюмпеля-Лоррена, неалкогольний стеатогепатит (NASH), адреноміелонейропатію, прогресуючий над'ядерний параліч (PSP), атаксію Фрідріха або травма спинного мозку.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу хронічне захворювання або розлад ЦНС включає розлад зорового нерва, травматичне ушкодження ЦНС або метаболічне захворювання

чи розлад.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу розлад зорового нерва включає гостру нейропатію зорового нерва (AON), генетичне або ідіопатичне захворювання сітківки, вроджений амавроз Лебера (LCA), спадкову невропатію зорового нерва (LHON), первинну відкритокутову глаукому (POAG), гостру закритокутову глаукома (AACG), ауtosомно-домінантну атрофію зорового нерва, дегенерацію гангліїв сітківки, пігментний ретиніт, нейропатію зовнішніх шарів сітківки, неврит зорового нерва, дегенерацію зорового нерва, пов'язану з розсіяним склерозом, нейропатію К'єра, ішемічну нейропатію зорового нерва, дефіцит вітаміну B12, дефіцит фолієвої кислоти (вітаміну B9), ізольований синдром дефіциту вітаміну E, неартеріальну передню ішемічну нейропатію зорового нерва, вплив етамбутолу або вплив ціаніду.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне ураження ЦНС включає черепно-мозкову травму (TBI), травму спинного мозку, травматичне пошкодження аксона або хронічну травматичну енцефалопатію (СТЕ).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу метаболічне захворювання або розлад включає цукровий діабет, гіпоглікемію, синдром Бассена-Корнцвейга, уремію, гіпотиреоз, печінкову недостатність, поліцитемію, амілоїдоз, акромегалію, порфірію, порушення метаболізму ліпідів/гліколіпідів, дефіцит харчування/вітамінів, та мітохондріальні розлади.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад включає захворювання, пов'язане з нейродегенерацією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання або розлад є результатом проблем згортання крові, запалення, ожиріння, старіння, стресу, раку або діабету.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу згаданий стан являє собою гостру периферичну нейропатію. Периферична нейропатія, викликана хіміотерапією (CIPN), є прикладом гострої периферичної нейропатії. CIPN може бути пов'язаною з різними препаратами, такими як, але без обмеження ними, талідомід, епотилони (наприклад, іксабепілон), таксани (наприклад, паклітаксел та доцетаксел), алкалоїди барвінка (наприклад, вінбластин, вінорельбін, вінкрестин та віндезин), інгібітори протеасом інгібітори (наприклад, бортезоміб), препарати на основі платини (наприклад, цисплатин, оксаліплатин та карбоплатин).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, корисні, наприклад, для лікування одного або декількох нейродегенеративних захворювань, розладів або станів, вибраних із групи, яка складається з нейропатій або аксонопатій. У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук та/або композицій, як розкрито у цьому описі, є корисними, наприклад, для лікування нейропатії або аксонопатії, пов'язаної з дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, є спадковою або вродженою нейропатією або аксонопатією. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, є результатом новоутвореної або соматичної мутації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, вибирається зі списку, наведеного в цьому описі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія або аксонопатія пов'язана з дегенерацією аксонів, включаючи, але без обмеження ними, хворобу Паркінсона, непаркінсонівську хворобу, хворобу Альцгеймера, герпетичну інфекцію, діабет, бічний аміотрофічний склероз, демієлінізуючу хворобу, ішемію або інсульт, хімічне пошкодження, термічні ураження та СНІД.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу одна або декілька сполук або композицій, як розкрито у цьому описі, характеризується тим, що при введенні групі суб'єктів зменшує один або декілька симптомів або відмітних ознак нейродегенерації. Наприклад, у деяких варіантах здійснення цього винаходу відповідний симптом або відмітна ознака можуть бути обрані з групи, яка складається зі ступеня, швидкості та/або часу порушення нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейронне руйнування може являти собою або включати деградацію аксонів, втрату синапсів, втрату дендритів, втрату синаптичної густини, втрату формування дендритів, втрату розгалуження аксонів, втрату густини нейронів, втрату мієлінізації, втрату тіл нейрональних клітин, втрату синаптичної потенціалії, втрату потенціалії потенціалу дії, втрату стабільності цитоскелету, втрату аксонального транспорту, втрату синтезу та обміну іонних каналів, втрату синтезу нейромедіаторів, втрату можливостей вивільнення та зворотного захоплення нейромедіаторів, втрату розповсюдження потенціалу аксонів, гіперзбудливість нейронів та/або гіпозбудливість нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейрональний розрив характеризується нездатністю підтримувати відповідний потенціал мембрани нейронів у спокої. У деяких варіантах здійснення цього винаходу порушення нейронів характеризується появою тілець включення, бляшок та/або нейрофібрилярних клубків. У деяких

варіантах здійснення цього винаходу порушення нейронів характеризується появою гранул стресу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейрональне руйнування характеризується внутрішньоклітинною активацією одного або декількох членів родини цистеїн-аспарагінової протеази (каспази). У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейрональне руйнування характеризується запрограмованою загибеллю нейрона (наприклад, апоптоз, піроптоз, фуроапоптоз та/або некроз) та/або запаленням.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне або неврологічне захворювання або розлад пов'язані з дегенерацією аксонів, пошкодженням аксонів, аксонопатією, демієлінізуючим захворюванням, центральним понтинним мієлінолізом, захворюванням або розладом ушкодження нерва, метаболічним захворюванням, мітохондріальним захворюванням, метаболічною аксональною дегенерацією, пошкодженням аксонів внаслідок лейкоенцефалопатії або лейкодистрофії. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне або неврологічне захворювання або розлад вибирають із групи, яка складається з травми спинного мозку, інсульту, розсіяного склерозу, прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, вродженої гіпомієлінізації, енцефаломієліту, гострого дисемінованого енцефаломієліту, центрального понтинного мієлолізу, осмотичної гіпонатріємії, гіпоксичної демієлінізації, ішемічної демієлінізації, адренолейкодистрофії, хвороби Александра, хвороби Німана-Піка, хвороби Пелізея Мерцбахера, перивентрикулярної лейкомаляції, глобально-клітинної лейкодистрофії (хвороба Краббе), валлерівської дегенерації, неврити зорового нерва, поперечного мієліту, бічного аміотрофічного склерозу (ALS, хвороба Лу Геріга), хвороби Хантінгтона, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Тея-Сакса, хвороби Гоше, синдрому Герлера, черепно-мозкової травми, постпроменевої травми, неврологічних ускладнень хіміотерапії (нейропатія, спричинена хіміотерапією; CIPN), нейропатії, гострої ішемічної нейропатії зорового нерва, дефіциту вітаміну B12, ізольованого синдрому дефіциту вітаміну E, синдрому Бассена-Корнцвейга, глаукоми, спадкової атрофії зорового нерва Лебера (нейропатія), вродженого амаврозу Лебера, зорового нейромієліту, метакроматичної лейкодистрофії, гострого геморагічного лейкоенцефаліту, невралгії трійчастого нерва, параліча Белла, церебральної ішемії, множинної системної атрофії, травматичної глаукоми, тропічного спастичного парапарезу, мієлопатії, асоційованої з Т-лімфотропним вірусом людини 1 (HTLV-1), енцефалопатії, викликаного вірусом Західного Нілу, енцефаліту, викликаного вірусом Ла-Кросс, енцефаліту, викликаного буньявірусом, дитячого вірусного енцефаліту, есенціального тремору, хвороби Шарко-Марі-Тута, хвороби моторних нейронів, SMA, HSN, адреномієлоневропатії, PSP, атаксії Фрідріха, спадкової атаксії, шумової втрати слуху, вродженої втрати слуху, деменції з тільцями Леві, лобно-скроневої деменції, амілоїдозу, діабетичної нейропатії, ВІЛ-нейропатії, ентєральної нейропатії та аксонопатії, синдрому Гієна-Барре, AMAN, хвороби Крейтцфельда-Якоба, трансмісивної губчастої енцефалопатії, спіноцеребеллярної атаксії, прееклампсії, спадкової спастичної параплегії, спастичного парапарезу, родинної спастичної параплегії, хвороби французького поселення, хвороби Штрумпеля-Лоррена та NASH.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані інгібітори активності SARM1 для лікування нейродегенеративних або неврологічних захворювань чи розладів, які включають дегенерацію аксона або аксонопатію. Цим винаходом також надані способи використання інгібіторів активності SARM1 для лікування, запобігання або полегшення дегенерації аксонів, аксонопатій та нейродегенеративних або неврологічних захворювань чи розладів, які включають дегенерацію аксонів.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом надані способи лікування нейродегенеративних або неврологічних захворювань чи розладів, пов'язаних з дегенерацією аксонів, пошкодженням аксонів, аксонопатіями, демієлінізуючими захворюваннями, центральним понтинним мієлінолізом, захворюваннями або розладами, пов'язаними з пошкодженням нервів, метаболічними захворюваннями, мітохондріальними захворюваннями, метаболічною аксональною дегенерацією, пошкодженням аксонів внаслідок лейкоенцефалопатії або лейкодистрофії.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатії та аксонопатії включають будь-яке захворювання або стан, що включає нейрони та/або опорні клітини, такі як, наприклад, клітини глії, м'язові клітини або фібробласти, та, зокрема, такі захворювання або стани, які включають пошкодження аксонів. Пошкодження аксонів може бути спричинене травматичним ушкодженням або немеханічним ушкодженням через захворювання, стани або вплив токсичних молекул чи ліків. Результатом такого пошкодження може бути дегенерація або дисфункція аксона та втрата функціональної активності нейронів. Захворювання та стани, що викликають або пов'язані з таким пошкодженням аксонів, належать до великої кількості невропатичних

захворювань та станів. Такі нейропатії можуть включати периферичні нейропатії, центральні нейропатії та їх комбінації. Крім того, периферичні нейропатичні прояви можуть бути викликані захворюваннями, зосередженими головним чином у центральній нервовій системі, а прояви центральної нервової системи можуть бути викликані переважно периферичними або системними захворюваннями.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу периферична нейропатія може включати пошкодження периферичних нервів та/або може бути викликана захворюваннями нервів або бути наслідком системних захворювань. Деякі такі захворювання можуть включати діабет, уремію, інфекційні захворювання, такі як СНІД або проказа, дефіцит харчування, судинні або колагенові розлади, такі як атеросклероз, та аутоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак, склеродермія, саркоїдоз, ревматоїдний артрит та вузликовий поліартеріїт. У деяких варіантах здійснення цього винаходу дегенерація периферичного нерва є результатом травматичного (механічного) пошкодження нервів, а також хімічного або термічного пошкодження нервів. Такі стани, які пошкоджують периферичні нерви, включають ушкодження здавлення або защемлення, такі як глаукома, синдром зап'ястного каналу, пряма травма, проникаючі поранення, контузії, переломи або зміщення кісток; тиск на поверхневі нерви (ліктьовий, променевий або маломілковий), який може виникнути внаслідок тривалого використання милиць або занадто тривалого перебування в одному положенні, або через пухлину; інтраневральний крововилив; ішемію; вплив холоду чи радіації, певних ліків чи токсичних речовин, таких як гербіциди чи пестициди. Зокрема, пошкодження нерва може бути результатом хімічного ураження цитотоксичним протипухлинним засобом, таким як, наприклад, таксол, цисплатинін, інгібітор протеасом або алкалоїд барвінка, такий як вінкрестин. Типовими симптомами таких периферичних нейропатій є слабкість, оніміння, парестезія (ненормальні відчуття, такі як печіння, лоскотання, поколювання або пощипування) та біль у руках, кистях, ногах та/або стопах. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатія пов'язана з мітохондріальною дисфункцією. Такі невротії можуть демонструвати зниження рівня енергії, тобто зниження рівнів NAD та ATP.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу периферична нейропатія являє собою метаболічну та ендокринну нейропатію, яка включає широкий спектр периферичних нервових розладів, пов'язаних із системними захворюваннями метаболічного походження. Ці захворювання включають, наприклад, цукровий діабет, гіпоглікемію, уремію, гіпотиреоз, печінкову недостатність, поліцитемію, амілоїдоз, акромегалію, порфірію, розлади метаболізму ліпідів/гліколіпідів, дефіцит харчування/вітамінів та мітохондріальні розлади, серед інших. Загальною ознакою цих захворювань є ураження периферичних нервів через зміну структури або функції мієліну та аксонів через порушення метаболічного шляху.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейропатії включають нейропатії зорового нерва, такі як глаукома; дегенерацію гангліїв сітківки, таку як асоційована з пігментним ретинітом та нейропатіями зовнішнього шару сітківки; неврит та/або дегенерацію зорового нерва, включаючи пов'язану з розсіяним склерозом; травматичне пошкодження зорового нерва, яке може включати, наприклад, пошкодження під час видалення пухлини; спадкові нейропатії зорового нерва, такі як хвороба К'єра та спадкова нейропатія зорового нерва Лебера; ішемічні нейропатії зорового нерва, такі як ті, що є вторинними при гігантоклітинному артеріїті; метаболічні невротії зорового нерва, такі як нейродегенеративні захворювання, включаючи нейропатію Лебера, згадану раніше, дефіцит харчування, такий як дефіцит вітаміну B12 або фолієвої кислоти, та токсичність, наприклад, етанбютол або ціанід; нейропатії, спричинені побічними реакціями на ліки, та невротії, спричинені дефіцитом вітамінів. Ішемічні нейропатії зорового нерва також включають неартеріальну передню ішемічну нейропатію зорового нерва.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративні захворювання, пов'язані з нейропатією або аксонопатією в центральній нервовій системі, включають різноманітні захворювання. Такі захворювання включають захворювання, що включають прогресуючу деменцію, таку як хвороба Альцгеймера, старече недоумство, хвороба Піка та хвороба Хантінгтона; захворювання центральної нервової системи, що впливають на функцію м'язів, такі як, наприклад, хвороба Паркінсона, захворювання моторних нейронів та прогресуючі атаксії, такі як бічний аміотрофічний склероз; демієлінізуювальні захворювання, такі як, наприклад, розсіяний склероз; вірусні енцефаліти, такі як, наприклад, спричинені ентеровірусами, арбовірусами та вірусом простого герпесу; та пріонові захворювання. Механічні ушкодження, такі як глаукома або травматичні ушкодження голови та хребта, також можуть спричинити пошкодження нервів та дегенерацію в головному та спинному мозку. Крім того, ішемія та інсульт, а також такі стани, як дефіцит харчування та хімічна токсичність, наприклад, хіміотерапевтичні засоби, можуть спричинити невротії центральної нервової системи.

У деяких варіантах здійснення цим винаходом наданий спосіб лікування нейропатії або аксонопатії, пов'язаної з дегенерацією аксонів. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу нейропатія або аксонопатія, пов'язана з дегенерацією аксонів, може бути будь-якою з ряду нейропатій або аксонопатій, таких як, наприклад, ті, які є спадковими або вродженими чи пов'язані з хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, герпетичною інфекцією, діабетом, 5 аміотрофічним бічний склерозом, демієлінізуювальною хворобою, ішемією або інсультом, хімічним ураженням, термічним ураженням та СНІДом. Крім того, нейродегенеративні захворювання, не згадані вище, а також підмножину вищезгаданих захворювань також можна лікувати із застосуванням способів за цим винаходом. Такі підгрупи захворювань можуть 10 включати хворобу Паркінсона або непаркінсонівські хвороби чи хворобу Альцгеймера.

Суб'єкти

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки та/або композиції, як розкрито у цьому описі, вводять суб'єктам, які страждають на або є чутливими до захворювання, розладу або стану, як розкрито у цьому описі; у деяких варіантах здійснення цього винаходу таке 15 захворювання, розлад або стан характеризується дегенерацією аксонів, такий як один зі станів, згаданих у цьому описі.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт, якому вводять сполуку або композицію, як розкрито у цьому описі, демонструє одну або декілька відмітних ознак або симптомів, пов'язаних з дегенерацією аксонів; у деяких варіантах здійснення цього винаходу 20 суб'єкт не виявляє жодних відмітних ознак або симптомів нейродегенерації.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи включають введення сполуки Формули I пацієнту, який цього потребує. У деяких з таких варіантів здійснення цього винаходу пацієнт входить до групи ризику розвитку стану, який характеризується дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має стан, що характеризується 25 дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу у пацієнта був діагностований стан, що характеризується дегенерацією аксонів.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи включають введення композиції, як розкрито у цьому описі, групі пацієнтів, які цього потребують. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана група пацієнтів складається з осіб, які займаються 30 діяльністю, де є високий потенціал травматичного ушкодження нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу згадана група пацієнтів складається зі спортсменів, які займаються контактними видами спорту, або іншою діяльністю з високим ступенем ризику.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт входить до групи ризику розвитку стану, який характеризується дегенерацією аксонів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт ідентифікований як такий, що має ризик аксональної дегенерації, наприклад, 35 на основі генотипу суб'єкта, діагнозу стану, пов'язаного з аксональною дегенерацією, та/або впливу агента та/або стану, що спричинює аксональну дегенерацію.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт входить до групи ризику розвитку нейродегенеративного розладу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт є 40 літньою людиною. У деяких варіантах здійснення цього винаходу відомо, що пацієнт має генетичний фактор ризику нейродегенерації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має сімейну історію нейродегенеративного захворювання. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт експресує одну або декілька копій відомого генетичного фактора ризику нейродегенерації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнта 45 відбирають із групи пацієнтів з високою частотою нейродегенерації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має експансію гексануклеотидного повтору у відкритій рамці читування 72 хромосоми 9. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пацієнт має одну або декілька копій алеля ApoE4.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкти, яким вводять сполуку або композицію, як розкрито у цьому описі, можуть бути суб'єктами, які страждають на або є 50 чутливими до нейродегенеративного захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу нейродегенеративне захворювання, розлад або стан може бути або включає травматичне пошкодження нейронів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне пошкодження нейронів є травмою тупим предметом, закритою травмою голови, 55 відкритою травмою голови, впливом струсу та/або вибухової сили, проникаючим пораненням у порожнину мозку або іннервовану ділянку тіла. У деяких варіантах здійснення цього винаходу травматичне пошкодження нейронів являє собою силу, яка змушує аксони деформуватись, розтягуватись, розчавлюватись або зсуватись.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу суб'єкт займається діяльністю, 60 ідентифікованою як фактор ризику деградації нейронів, наприклад, суб'єкт, який займається

контактними видами спорту або має професію з високим ризиком травматичного пошкодження нейронів.

Наприклад, суб'єкт може бути пацієнтом, який отримує або якому призначено хіміотерапію, пов'язану з периферичною нейропатією. До прикладів хіміотерапевтичних засобів належать, але без обмеження ними, талідомід, епотилони (наприклад, іксабепілон), таксани (наприклад, паклітаксел та доцетаксел), алкалоїди барвінка (наприклад, вінбластин, вінорельбін, вінкристин та віндезин), інгібітори протеасом (наприклад, бортезоміб), препарати на основі платини (наприклад, цисплатин, оксаліплатин та карбоплатин).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи включають введення композиції, як розкрито у цьому описі, пацієнту або групі пацієнтів на основі присутності або відсутності одного або декількох біомаркерів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані способи також включають моніторинг рівня біомаркера у пацієнта або групи пацієнтів та відповідне коригування режиму дозування.

Дозування

Фахівці в цій галузі оціняють, що у деяких варіантах здійснення цього винаходу точна кількість конкретної сполуки, включеної та/або доставленої шляхом введення фармацевтичної композиції або схеми, як розкрито у цьому описі, може бути обрана лікарем та може бути різною для різних суб'єктів, наприклад, з огляду на один або декілька біологічних видів, вік та загальний стан суб'єкта та/або ідентичність конкретної сполуки чи композиції, спосіб її введення тощо. Як альтернатива, у деяких варіантах здійснення цього винаходу кількість конкретної сполуки, включеної та/або доставленої шляхом введення фармацевтичної композиції або схеми, як розкрито у цьому описі, може бути стандартизована для відповідної групи пацієнтів (наприклад, усіх пацієнтів, усіх пацієнтів певного віку або стадії захворювання чи експресії певного біомаркера тощо).

Запропоновану сполуку або композицію за цим винаходом переважно надають у вигляді дозованої лікарської форми для зручності введення та однорідності дозування. Вираз "дозована лікарська форма", який вживається в цьому описі, стосується фізично окремої одиниці засобу, придатного для лікування пацієнта. Однак слід розуміти, що загальне щоденне використання запропонованої сполуки або композиції за цим описом буде вирішуватися лікарем, який лікує пацієнта, у межах обґрунтованого медичного судження. Конкретний ефективний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта або організму буде залежати від ряду факторів, включаючи розлад, який лікується, та тяжкість розладу; клінічний стан окремого пацієнта; причину розладу; активність конкретної використаної сполуки; конкретний застосовуваний склад; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієта пацієнта; час введення, місце доставляння засобу, шлях введення та швидкість виведення конкретної використаної сполуки; тривалість лікування; ліки, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретною використовуваною сполукою, і подібні фактори, добре відомі в медицині. Ефективна кількість сполуки, яку слід вводити, регулюватиметься такими міркуваннями та є мінімальною кількістю, необхідною для інгібування активності SARM1, необхідної для запобігання або лікування небажаного захворювання чи розладу, такого як, наприклад, нейродегенерація або травматичне нервово ушкодження.

Фармацевтично прийнятну композицію за цим винаходом можна вводити людям та іншим тваринам перорально, ректально, внутрішньовенно, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, внутрішньоочеревинно, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), трансбукально, перорально або назальним спреєм або подібним чином, залежно від тяжкості захворювання, розладу чи інфекції, які піддають лікуванню. У деяких варіантах здійснення цього винаходу добову дозу надають у вигляді разової дозової дози або розділених доз від двох до шести разів на день, або у лікарській формі пролонгованого вивільнення. Ця схема приймання лікарського засобу може бути скоригована для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Сполуки можна вводити за схемою від 1 разу до 4 разів на день, переважно один раз або два рази на день.

У деяких варіантах здійснення композиції за цим винаходом можна вводити перорально, парентерально, у вигляді інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, буккально, вагінально або через імплантований резервуар. Термін "парентеральний" у значенні, вживаному у цьому описі, охоплює підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньосуглобові, внутрішньосиновіальні, інтрастернальні, інтратекальні, внутрішньопечінкові, внутрішньошкірні, внутрішньоочні, інтралезійні та внутрішньочерепні ін'єкції або інфузії. Переважно композиції вводять перорально, внутрішньоочеревно або внутрішньовенно.

У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом можна також вводити місцево, особливо коли мішень лікування включає ділянки або органи,

легкодоступні для місцевого застосування, включаючи захворювання очей, шкіри або нижніх відділів кишкового тракту. Для кожної із цих ділянок або органів легко готують відповідні місцеві препарати.

За варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом надають у лікарській формі для перорального введення. Такі лікарські форми можна вводити з їжею або без неї. У деяких варіантах здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом вводять без їжі. У інших варіантах здійснення цього винаходу фармацевтично прийнятні композиції за цим винаходом вводять з їжею.

Ці додаткові засоби можна вводити окремо від запропонованої сполуки або композиції на її основі, як частину схеми багатодозового приймання лікарського засобу. Як альтернатива, ці засоби можуть бути частиною разової дозованої лікарської форми, змішаної разом із запропонованою сполукою в одній композиції. У разі введення як частини схеми багатодозового приймання лікарського засобу, два активні засоби можна вводити одночасно, послідовно або не пізніше певного періоду часу один від одного, як правило, не пізніше п'яти годин один від одного.

Слід також розуміти, що конкретна доза та схема лікування для будь-якого конкретного пацієнта можуть залежати від низки факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість виведення, комбінацію препаратів, а також судження лікаря, який здійснює лікування, та тяжкість конкретного захворювання, яке піддають лікуванню. У деяких варіантах здійснення цього винаходу кількість сполуки за цим винаходом у композиції також залежатиме від конкретної сполуки в композиції.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу інгібування SARM1, як розкрито у цьому описі, можна використовувати в комбінації з одним або декількома іншими методами лікування для лікування відповідного захворювання, розладу або стану. У деяких варіантах здійснення цього винаходу дози інгібітора SARM1 змінюються при застосуванні в комбінованій терапії у порівнянні з монотерапією; як альтернатива або на додаток, у деяких варіантах здійснення цього винаходу терапію, яку застосовують у поєднанні з інгібуванням SARM1, як розкрито у цьому описі, проводять за схемою чи протоколом, який відрізняється від її схеми чи протоколу при застосуванні окремо або в комбінації з одним чи декількома методами лікування, крім інгібування SARM1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу надані композиції, які містять додатковий терапевтичний засіб, цей додатковий терапевтичний агент та запропонована сполука можуть діяти синергічно. У деяких варіантах здійснення цього винаходу один або обидва види терапії, що використовуються в комбінованій схемі, проводять на нижчому рівні або рідше, ніж у випадку, коли таку терапію застосовують як монотерапію.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки та/або композиції, розкриті в цьому описі, вводять разом з хіміотерапевтичним засобом, включаючи, але без обмеження ними, алкілувальні засоби, антрацикліни, таксани, епотилони, інгібітори гістондеацетилази, інгібітори топоізомерази, інгібітори кінази, нуклеотидні аналоги, пептидні антибіотики, засоби на основі платини, ретиноїди, алкалоїди барвінка та похідні. У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуки та/або композиції, розкриті в цьому описі, вводять у комбінації з інгібіторами PARP.

Приклади

Наведені положення, включаючи описи, надані в Прикладах, не призначені для обмеження обсягу будь-якого пункту формули винаходу. У разі, якщо включення в Приклади спеціально не викладені в минулому часі, це не означає, що експерименти дійсно проводилися. Наведені нижче необмежувальні приклади надані для додаткової ілюстрації цих положень. Фахівці в цій галузі, у світлі цього опису, оціняють, що можна внести багато змін в конкретні варіанти здійснення, які розкриті, та все одно одержати подібний або аналогічний результат, не відступаючи від суті та обсягу цих положень.

Методи

Деякі методи та композиції, розкриті у цьому описі, використовують лабораторні методи, добре відомі фахівцям у цій галузі, і їх можна знайти в лабораторних посібниках, таких як Sambrook, J., et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; *Methods In Molecular Biology*, ed. Richard, Humana Press, NJ, 1995; Spector, D.L. et al., *Cells: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1998; та Harlow, E., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999. Методи введення фармацевтичних препаратів та схеми приймання лікарського засобу можна визначити відповідно до стандартних принципів

фармакології, використовуючи методи, надані стандартними довідковими текстами, такими як Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Rowe, R.C., et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, 2003; Rowe, R.C., et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, 2003.

Приклад 1: Синтез сполук Загальні синтетичні методи

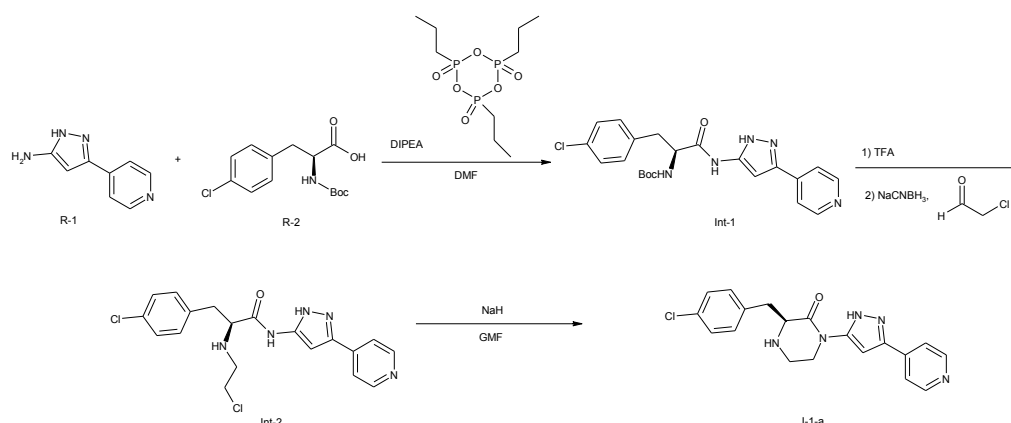
Сполуки за цим винаходом та їх проміжні сполуки можуть бути одержані із застосуванням методів синтезу, які відомі фахівцям у цій галузі та описані в літературі з органічного синтезу. Переважно згадані сполуки одержували методом, аналогічним методам одержання, які більш повно пояснюються нижче, зокрема, як описано в експериментальному розділі. У деяких випадках порядок виконання етапів реакції може варіювати. Можуть також бути використані варіанти реакційних методів, які відомі фахівцю в цій галузі, але докладно у цьому описі не розкриті.

Загальні процеси одержання сполук за цим винаходом стануть зрозумілими для фахівця в цій галузі після опрацювання наведених нижче схем. Початкові матеріали можуть бути одержані методами, які описані в літературі або розкриті у цьому описі, або можуть бути одержані аналогічним чи подібним методом. Будь-які функціональні групи у початкових матеріалах або проміжних хімічних продуктах можуть бути захищені із застосуванням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути знову відщеплені на відповідному етапі в рамках послідовності реакції із застосуванням методів, відомих фахівцю в цій галузі.

Оптимальні умови реакції та час реакції можуть варіювати залежно від конкретних використовуваних реагентів. У разі, якщо не зазначено інше, розчинники, температура, тиск та інші умови реакції можуть бути легко вибрані фахівцем у цій галузі. Конкретні процедури наведені в розділі Синтетичні приклади. Проміжні хімічні продукти та продукти можна очистити хроматографією на силікагелі, перекристалізацією та/або рідинною хроматографією високої ефективності з оберненою фазою (RHPLC). Дискретні енантіомери можуть бути одержані шляхом розділення рацемічних продуктів хіральною рідинною хроматографією високої ефективності. У методах очищення із застосуванням RHPLC постійно використовували від 0-100 % ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, 0,1-0,01 % TFA, 10 мМ водного розчину бікарбонату амонію або 0,2 % водного розчину гідроксиду амонію, та використовували одну з таких колонок:

- a) колонка Waters Xbridge C18 10 мкм, 30 × 100 мм;
- b) колонка Waters Sunfire C18 10 мкм, 30 × 100 мм;
- c) колонка Waters Xbridge C18 3,5 мкм, 50 × 4,6 мм;
- d) колонка HALO C18 2,7 мкм, 30 × 4,6 мм;
- e) Колонка Waters Sunfire C18 3,5 мкм, 50 × 4,6 мм.

Синтез наведених як приклад сполук
Спосіб А: Синтез сполуки I-1-a



До розчину R-2 (1,87 г, 6,24 ммоль), R-1 (1,00 г, 6,24 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 12,5 ммоль) у безводному DMF (10 мл) додавали ангідрид пропанфосфонові кислоти в EtOAc (50 %, 5,6 мл, 9,36 ммоль), й реакційну суміш продували N₂ (г), герметизували, та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл) та воду (10 мл), й суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Об'єднану органіку сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували in vacuo. Продукт розтирали в CH₂Cl₂ (10 мл), тверду речовину

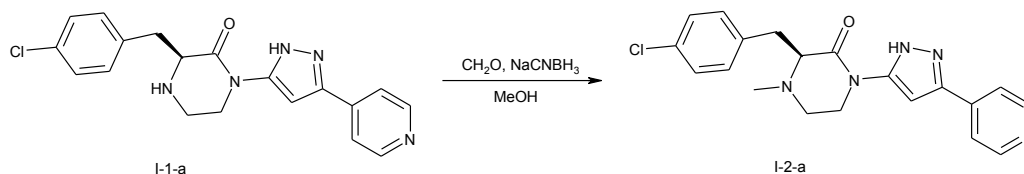
відфільтровували під вакуумом, та промивали CH_2Cl_2 (2×5 мл), та одержували Int-1 (490 мг, 17 %).

Int-1 (1,14 г, 1,55 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) при кімнатній температурі. Додавали трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 26,1 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*, а неочищений продукт розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл), та додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (10 мл) та воду (10 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×20 мл). Органіку об'єднували, сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували *in vacuo*, та одержували неочищений продукт. Неочищений продукт очищали препаративною РХВЕ, та одержували вільний амін, який суспендували в MeOH (2 мл). До цієї суспензії додавали хлорацетальдегід у воді (50 % (мас.), 47 мкл, 0,37 ммоль), й суміш перемішували протягом 4 год., потім обробляли NaCNBH_3 (23 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год., потім обробляли водою (2 мл), екстрагували CH_2Cl_2 (3×2 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували, та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , від 0 % до 5 % MeOH у CH_2Cl_2), та одержували Int-2 (40 мг, 29 %).

До розчину Int-2 (73 %, 40 мг, 0,072 ммоль) у безводному DMF (2 мл) при кімнатній температурі додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 5,8 мг, 0,14 ммоль), й реакційну суміш перемішували в атмосфері N_2 (г) протягом 1 год. Реакцію гасили водою (2 мл), й суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×2 мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали препаративною РХВЕ, та одержували сполуку I-1-a (17 мг, 63 %).

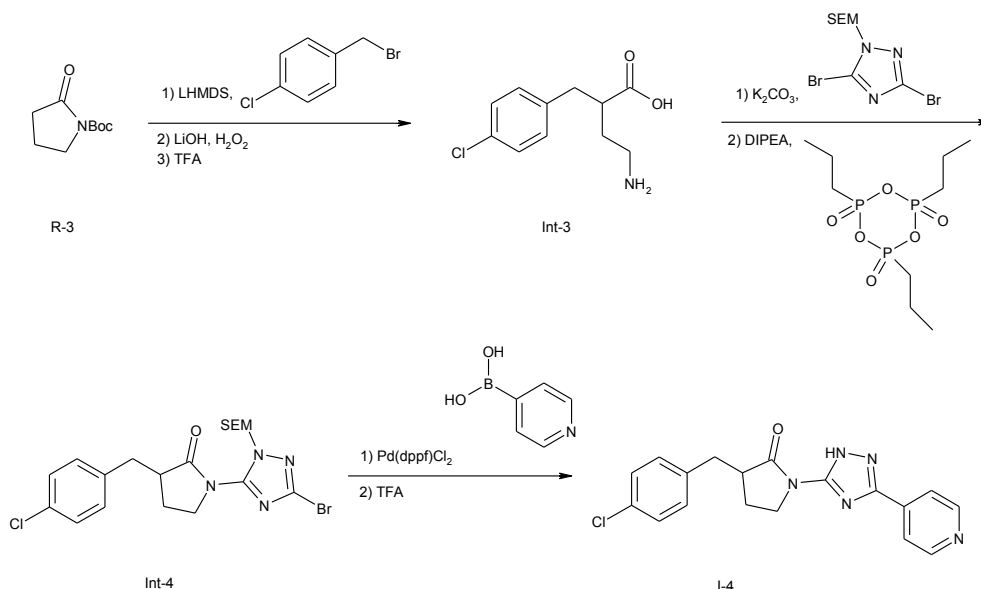
Наведені нижче сполуки були одержані аналогічним чином з відповідних аміних та кислотних реагентів: I-1-b, I-3-a та I-38.

Спосіб В: Синтез сполуки I-2-a



До розчину сполуки I-1-a (88 %, 86 мг, 0,21 ммоль) та формальдегіду (12 мг, 0,41 ммоль) у метанолі (4 мл) при кімнатній температурі додавали ціаноборгідрид натрію (19 мг, 0,31 ммоль), й реакційну суміш перемішували протягом 22 год. Реакцію гасили водою (4 мл), й суміш екстрагували розчинником (4×10 мл). Об'єднану органіку сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали препаративною РХВЕ, та одержували сполуку I-2-a (43 мг, 54 %).

Спосіб С: Синтез сполуки I-4



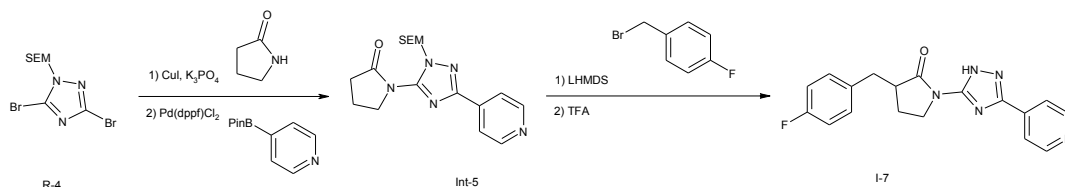
До суміші R-3 (15 г, 81 ммоль) у THF (100 мл) повільно додавали LiHMDS (1 моль/л, 81 мл, 81 ммоль) при -60 °C протягом 1 год. Додавали 1-(бромметил)-4- хлорбензол (16 г, 81 ммоль) у THF (100 мл), та перемішували при -60 °C протягом 1 год. Суміш виливали у воду (100 мл), та екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонках (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH=100:1), та одержували піролідинон (8,0 г, 26 ммоль), який розчиняли в THF/H₂O (4/1,80 мл). До розчину повільно додавали H₂O₂ (10 мл) при 0 °C. Додавали LiOH·H₂O (3,3 г, 78 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім обробляли насиченим розчином NaHSO₃ (15 мл), екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл), сушили та концентрували in vacuo, та одержували кислоту (7,8 г, 24,0 ммоль), яку обробляли TFA (2 мл) у CH₂Cl₂ (5 мл), та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, та одержували Int-3 (5,5 г, кількісний вихід).

Суміш Int-3 (5,5 г, 24 ммоль), 3,5-дибром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазолу (12,8 г, 36 ммоль), K₂CO₃ (9,9 г, 72 ммоль) у H₂O/1,4-діоксані (1/10, 50 мл) перемішували при 110 °C протягом 32 год. До реакційної суміші додавали воду (50 мл), і екстрагували етилацетатом (2 × 200 мл). Об'єднану органіку сушили, та концентрували in vacuo. Залишок очищали флеш-хроматографією (SiO₂, DCM:MeOH=20:1), та одержували амін (7,0 г, 14 ммоль), який розчиняли в DMA (20 мл). До цієї суміші додавали ангідрид пропанфосфонові кислоти (13,4 г, 42 ммоль) та DIPEA (3,6 г, 28 ммоль), та перемішували при 40 °C протягом 2 год. Додавали воду (60 мл), й суміш екстрагували етилацетатом (2 × 200 мл), сушили, та концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією (SiO₂, DCM:MeOH=30:1), та одержували Int-4 (5,5 г, 81 %).

Суміш Int-4 (5,5 г, 11 ммоль), піридин-4-ілборонової кислоти (2,1 г, 17 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (804 мг, 1,1 ммоль), K₂CO₃ (4,6 г, 33 ммоль) у H₂O/1,4-діоксані (1/10, 50 мл) перемішували при 110 °C протягом 16 год. Реакційну суміш обробляли водою (50 мл), та екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, та концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт, який очищали хроматографією на колонках (SiO₂, DCM:MeOH=20:1), та одержували піридин (4,6 г, 9,5 ммоль), який обробляли CH₂Cl₂ (5 мл) та TFA (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 год., потім концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією (SiO₂, DCM:MeOH=20:1), та одержували вказану в заголовку сполуку (3,2 г, 95 %).

Наведені нижче сполуки були одержані аналогічним чином з відповідних аміних та кислотних реагентів: I-5 та I-6

Спосіб D: Синтез сполуки I-7



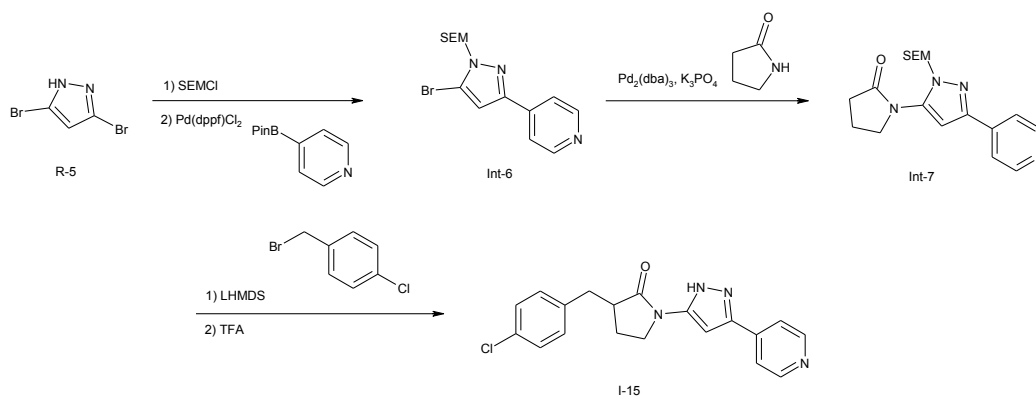
Суспензію R-4 (5,0 г, 14,0 ммоль), піролідин-2-ону (3,2 мл, 42,0 ммоль), трикалійфосфату (5,94 г, 28,0 ммоль), йодиду міді (1+) (0,27 г, 1,40 ммоль) та 1,10-фенантроліну (0,76 г, 4,20 ммоль) у безводному DMF (100 мл) знегажували протягом 5 хв потоком N₂ (г). Реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері N₂ (г) протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo. Продукт розподіляли між EtOAc та розсоллом, шари розділяли, й водний шар повторно екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні речовини сушили (MgSO₄), та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (SiO₂, від 0 % до 100 % EtOAc у гептані), та одержували піролідинон (1,81 г, 5,01 ммоль), який розчиняли в 1,4-діоксані (15 мл). Додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1,34 г, 6,51 ммоль) та 2 M водний розчин карбонату калію (7,5 мл, 15,0 ммоль), й реакційну суміш знегажували N₂ (г) протягом 5 хв. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (367 мг, 0,500 ммоль), й реакційну суміш перемішували при 100 °C в атмосфері N₂ (г) протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та розсоллом. Шари розділяли, й водний шар додатково екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні речовини концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках, використовуючи градієнт від 0 % до 100 % EtOAc у гептані, та одержували залишок, який суспендували у теплій воді при 40 °C (75 мл), та екстрагували EtOAc (100 мл), органічний шар промивали теплою водою (75 мл), потім розсоллом (50 мл). Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували in vacuo на водяній

бані, встановленій на 60 °C, та одержували Int-5 (1430 мг, 71 %).

Int-5 (90 %, 200 мг, 0,501 ммоль) розчиняли в безводному THF (3 мл). Реакційну суміш охолоджували до -78 °C у атмосфері N₂ (г), та краплями додавали LiHMDS у THF (1M, 28 мкл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв при -78 °C, потім краплями додавали розчин 1-(бромметил)-4-фторбензолу (69 мкл, 0,55 ммоль) у безводному THF (1 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год., потім гасили водою (5 мл), розбавляли розсолем (30 мл), та екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Об'єднану органіку сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках з використанням градієнта від 0 % до 100 % EtOAc у гептані, та одержували бензильовану сполуку (150 мг, 0,23 ммоль), яку розчиняли в DCM (4 мл). До цієї суміші додавали TFA (0,5 мл), й суміш витримували при кімнатній температурі протягом 20 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO₃, та одержану тверду речовину відфільтровували під вакуумом. Тверду речовину промивали водою, потім розтирали з метанолом (2 мл), та одержували вказану в заголовку сполуку (14 мг, 17 %).

Наведені нижче сполуки були одержані аналогічним чином з відповідних лактамів та алкілуваних реагентів: I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-18, I-26, I-39, I-40, I-42-45, I-54, I-61, I-63, I-95, I-97, I-99, I-101-103, I-111 та I-115.

Спосіб E: Синтез сполуки I-15



R-5 (7,10 г, 31,4 ммоль) суспендували в безводному THF (100 мл), та охолоджували до 0 °C. До реакційної суміші порціями додавали гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 1,26 г, 31,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N₂ (г) протягом 10 хв. Додавали [2-(хлорметокси)етил](триметил)силан (6,1 мл, 34,6 ммоль), та реакційну суміш перемішували в атмосфері N₂ (г) протягом 18 год. Реакцію гасили водою, та екстрагували EtOAc (20 мл). Органіку промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл), потім концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках з градієнтом від 0 % до 10 % EtOAc у гептані, та одержували SEM-захищений піразол (9,10 г, 80 %).

SEM-захищений піразол (2,00 г, 5,45 ммоль), карбонат калію (2,26 г, 16,3 ммоль), біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (400 мг, 0,55 ммоль) та 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (1,12 г, 5,45 ммоль) поміщали в атмосферу N₂ (г). До реакційної суміші додавали воду (5 мл) та 1,4-діоксан (15 мл), та продували N₂ (г). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 45 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та розподіляли між EtOAc (150 мл) та розсолем (100 мл). Шари розділяли, й водний шар додатково екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднану органіку сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках з градієнтом від 0 % до 100 % EtOAc у гептані, та одержували Int-6 (3,07 г, 39 %).

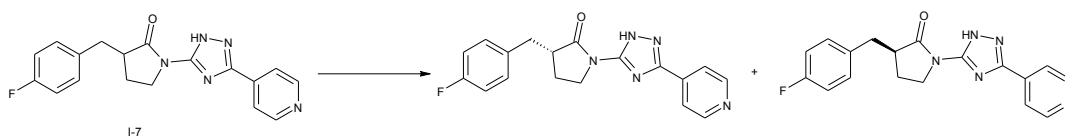
Int-6 (3,00 г, 8,30 ммоль), піролідін-2-он (1,3 мл, 16,6 ммоль), трикалійфосфат (3,57 г, 16,6 ммоль), адукт метил-трет-бутилового простого ефіру BrettPhos Pd G1 (128 мг, 0,14 ммоль), Brettphos (445 мг, 0,830 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (380 мг, 0,42 ммоль) об'єднували, поміщали в атмосферу N₂ (г), та розчиняли у безводному 1,4-діоксані (60 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. при 110 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках з градієнтом від 0 % до 100 % EtOAc у гептані, та одержували Int-7 (2,31 г, 76 %).

Int-7 (400 мг, 1,12 ммоль) розчиняли в безводному THF (7 мл), та охолоджували до -78 °C, потім обробляли LiHMDS в THF (1M, 1,3 мл, 1,34 ммоль), та перемішували протягом 10 хв. Краплями додавали 1-(бромметил)-4-хлорбензол (229 мг, 1,12 ммоль) у безводному THF (5 мл),

та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при -78 °С. Реакційну суміш гасили водою (30 мл) та розсолон (30 мл), потім екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (Na₂SO₄), фільтрували, та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на колонках з використанням градієнта від 0 % до 100 % EtOAc у гептані, та одержували бензильовану сполуку (417 мг, 0,85 ммоль), яку розчиняли в DCM (6 мл). До суміші додавали трифтороцтову кислоту (3,0 мл, 40,4 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт розчиняли в суміші ацетонітрил/вода (1:1,2 мл). Додавали насичений водний розчин гідроксиду амонію (1,0 мл), й суміш обробляли ультразвуком протягом 2 хв, що призводило до утворення білого осаду. Леткі речовини концентрували *in vacuo*, а одержану тверду речовину відфільтровували під вакуумом, та промивали водою. Тверду речовину суспендували в киплячому ацетонітрилі, суспензію охолоджували до кімнатної температури, одержану тверду речовину відфільтровували під вакуумом, та одержували сполуку I-15 (250 мг, 84 %).

Сполуки, наведені нижче, були одержані аналогічним чином з відповідних лактамів та алкілувальних реагентів: I-14, I-16, I-17, I-19, I-20, I-21, I-22, I-37, I-47, I-57, I-58, I-60, I-62, I-65-67, I-70, I-94, I-96, I-98, I-100, I-112, I-114, I-116 та I-118.

Спосіб F: Хіральне розділення сполуки I-7 для одержання сполук I-7-a та I-7-b

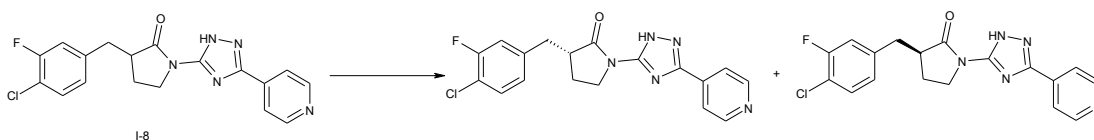


Сполуку I-7 (63 мг, 0,18 ммоль) розчиняли в суміші метанолу/етанолу та ацетонітрилу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані у заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,21 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 7,34 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Спосіб G: Хіральне розділення сполуки I-8 для одержання сполук I-8-a та I-8-b

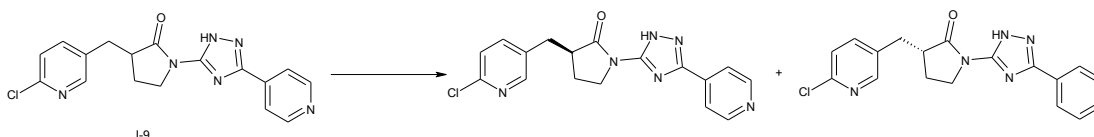


Сполуку I-8 (96 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, етанолу, DCM та ацетонітрилу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані у заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,06 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 6,39 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Спосіб H: Хіральне розділення сполуки I-9 для одержання сполук I-9-a та I-9-b



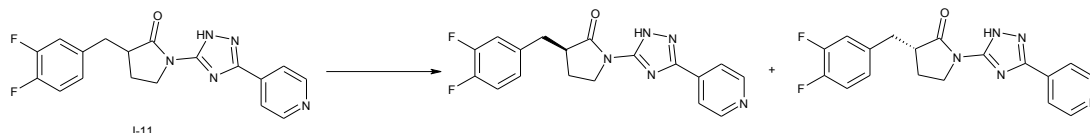
Сполуку I-9 (24 мг, 0,067 ммоль) розчиняли в суміші етанолу та ацетонітрилу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20 × 250 мм, 5 мкм, з

елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 5,72 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 11,03 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Спосіб I: Хіральне розділення сполуки I-11 для одержання сполук I-11-a та I-11-b

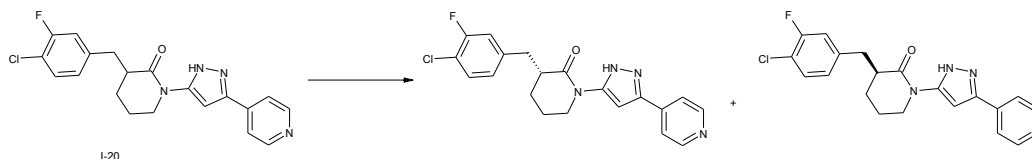


Сполуку I-11 (30 мг, 0,0844 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, ацетонітрилу, IPA та мурашиної кислоти, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 40 % метанолу в CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 11,38 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 40 % метанолу у CO₂ зі швидкістю 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 19,13 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 40 % метанолу у CO₂ зі швидкістю 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Спосіб J: Хіральне розділення сполуки I-20 для одержання сполук I-20-a та I-20-b

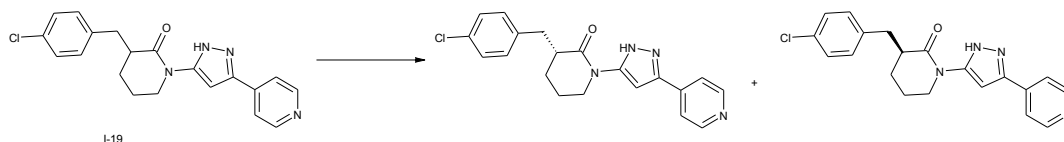


Сполуку I-20 (124 мг, 0,322 ммоль) розчиняли в суміші метанолу (5 мл), етанолу (15 мл) та ацетонітрилу (10 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані у заголовку сполук.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 5,69 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 8,88 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210 нм.

Спосіб K: Хіральне розділення сполуки I-19 для одержання сполук I-19-a та I-19-b



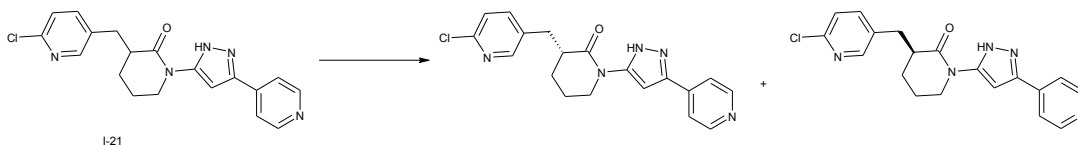
Сполуку I-19 (20 мг, 0,0545 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, ацетонітрилу та IPA, потім очищали флеш-хроматографією на колонці Chiralcel OJ-H, 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 15 % етанолу у гептані при швидкості потоку 18 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 34,09 хв на колонці Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 15 % етанолу у гептані при швидкості потоку 1 мл/хв з детектуванням при 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 43,34 хв на колонці Chiralcel OJ-H, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 15 % етанолу у гептані при швидкості потоку 1 мл/хв з

детектуванням при 210 нм.

Спосіб L: Хіральне розділення сполуки I-21 для одержання сполук I-21-a та I-21-b



5

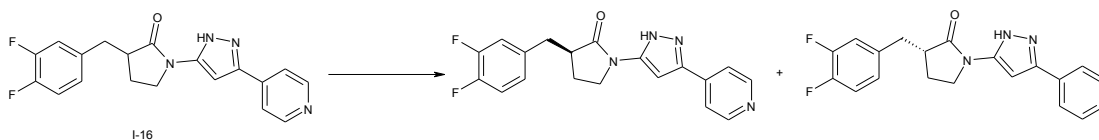
Сполуку I-21 (112 мг, 0,305 ммоль) розчиняли в суміші метанолу (8 мл) та ацетонітрилу (2 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak IB, 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 20 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані у заголовку сполук.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 7,55 хв на колонці Chiralpak IB, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв з детектуванням під тиском 100 бар (10 МПа) на 210 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 8,53 хв на колонці Chiralpak IB, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням на 210 нм.

15

Спосіб M: Хіральне розділення сполуки I-16 для одержання сполук I-16-a та I-16-b



20

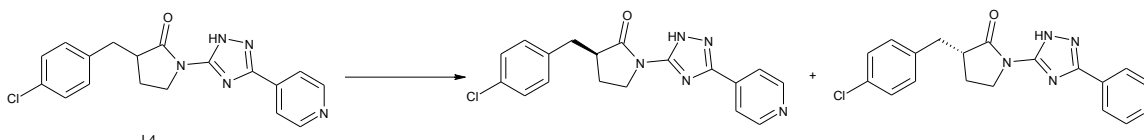
Сполуку I-16 (172 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в MeOH:DCM (1:1, 6 мг/мл), та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux C3 20 × 250 мм, 5 мкм, з елюванням із застосуванням 15 % MeOH в CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа), та одержували вказані у заголовку сполуки.

Пік 1 Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,95 хв на колонці Lux C3 (4,6 × 250 мм, 5 мкм), з елюванням 20 % MeOH у CO₂ з 0,2 % модифікатором NH₃.

25

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,24 хв на колонці Lux C3 (4,6 × 250 мм, 5 мкм), з елюванням 20 % MeOH в CO₂ з 0,2 % модифікатором NH₃.

Спосіб N: Хіральне розділення сполуки I-4 для одержання сполук I-4-a та I-4-b



30

Сполуку I-4 (2,5 г, 7,0 ммоль) розділяли надкритичною рідинною хроматографією (SFC), та одержували сполуки I-4-a та I-4-b. Пік 1 (762 мг) та пік 2 (670 мг).

Умови хіральної препаративної хроматографії:

35

Система SFC-80 (система Thar, Waters);

Колонка: AS 20 × 250 мм, 10 мкм (Daicel);

Температура колонки: 40 °C;

Рухома фаза: CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=80/65;

Швидкість потоку: 80 г/хв;

40

Протитиск: 100 бар (10 МПа);

Довжина хвилі детектування: 220 нм;

Тривалість циклу: 9,5 хв;

Розчин зразка: 2500 мг, розчинений у 250 мл метанолу;

Об'єм ін'єкції: 3 мл.

45

Спосіб O: хіральне розділення сполуки I-5 для одержання сполук I-5-a та I-5-b

Сполуку I-5 (1,8 г) розділяли надкритичною рідинною хроматографією, та одержували сполуки I-5-a та I-5-b. Пік 1 (486 мг) та пік 2 (290 мг).

Умови хіральної препаративної хроматографії:

Система SFC-80 (система Thar, Waters);

Колонка: OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel);

Температура колонки: 35 °С;

Рухома фаза: CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40;

Швидкість потоку: 80 г/хв;

Протитиск: 100 бар (10 МПа);

Довжина хвилі детектування: 220 нм;

Тривалість циклу: 5,0 хв;

Розчин зразка: 1800 мг, розчинений у 80 мл метанолу;

Об'єм ін'єкції: 1,9 мл.

Спосіб Р: Хіральне розділення сполуки I-6 для одержання сполук I-6-a та I-6-b

Умови хіральної препаративної хроматографії:

Система SFC-80 (система Thar, Waters);

Колонка: (R, R) Whelk-O1 20×250 мм, 10 мкм (Daicel);

Температура колонки: 40 °С;

Рухома фаза: CO₂/MeOH (1 % аміаку в метанолі)=60/40;

Швидкість потоку: 80 г/хв;

Протитиск: 100 бар (10 МПа);

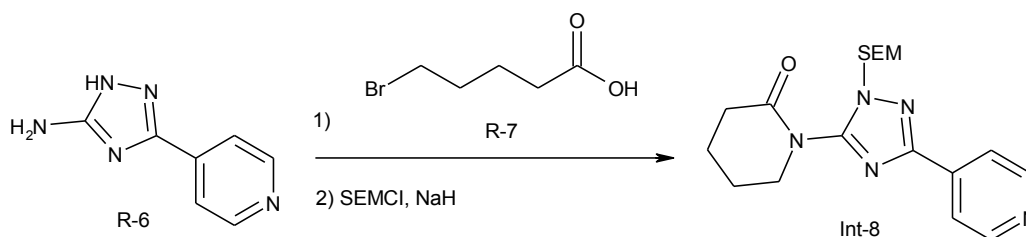
Довжина хвилі детектування: 219 нм;

Тривалість циклу: 7 хв;

Розчин зразка: 75 мг, розчинений у 10 мл метанолу;

Об'єм ін'єкції: 1 мл.

Спосіб Q: Синтез проміжної хімічної сполуки Int-8



25

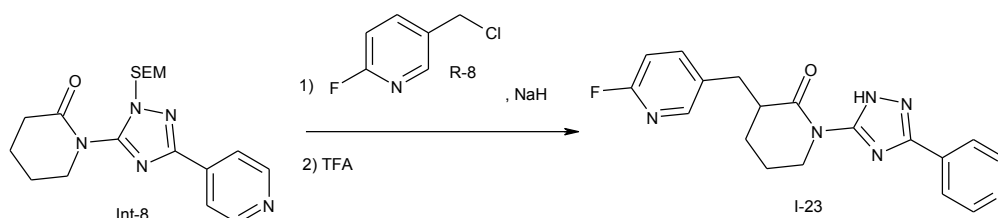
До розчину R-7 (1,34 г, 7,4 ммоль) у DMA (10 мл) додавали DIPEA (2,4 г, 18,6 ммоль) та ангідрид пропанфосфонові кислоти (50 % в EtOAc, 5,9 г, 9,3 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 10 хв, та додавали R-6 (1,0 г, 6,2 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год., потім гасили водним розчином NaHCO₃, одержаний осад фільтрували, та одержували 5-бром-N-(5-(піридин-4-іл)-2Н-1,2,4-триазол-3-іл)пентанамід (0,8 г, 40 %).

30

До розчину 5-бром-N-(5-(піридин-4-іл)-2Н-1,2,4-триазол-3-іл)пентанаміду (500 мг, 1,55 ммоль) у DMF (5 мл) додавали NaH (60 %, 136 мг, 3,4 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв, потім краплями додавали SEMCl (258 мг, 1,55 ммоль), та додатково перемішували протягом 30 хв. Суміш гасили водою, та екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані екстракти концентрували in vacuo, та очищали хроматографією з оберненою фазою (з елюванням 0~45 % MeCN у воді), та одержували Int-8 (220 мг, 38 %).

35

Спосіб R: Синтез сполуки I-23



40

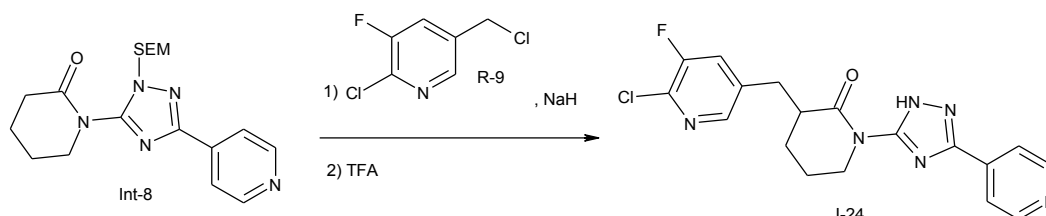
До суміші Int-8 (3,0 г, 8,0 ммоль) у THF (30 мл) повільно додавали розчин LDA у THF (2 моль/л, 6,0 мл, 12 ммоль) при -60 °С протягом 1,0 год., потім R-8 (1,5 г, 8,0 ммоль) у THF (30 мл), й реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при -60 °С. До реакційної суміші додавали воду (20 мл), й суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднану органіку сушили, та концентрували in vacuo, а неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (SiO₂, DCM:MeOH=20:1). Захищений продукт збирали (2,2 г, 57 %), розчиняли в DCM (15 мл), та обробляли TFA (15 мл) при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш

45

концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт, який обробляли водою (15 мл) та насиченим розчином NaHCO_3 (80 мл). Твердий осад відфільтровували, відфільтрований осад концентрували in vacuo, та одержували сполуку I-23 (1,5 г, 91 %).

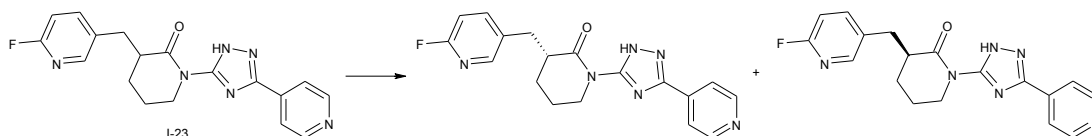
Аналогічним чином були одержані наведені нижче сполуки з використанням відповідного проміжного хімічного продукту, одержаного за методом Q: I-25, I-27-34, I-36, I-41, I-48-53, I-55, I-56 та I-68.

Спосіб S: Синтез сполуки I-24



До розчину Int-8 (2,5 г, 6,7 ммоль) у безводному THF (30 мл) при температурі -78°C краплями протягом 30 хв додавали LDA у THF (2,0 М, 5,0 мл, 10 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. при -78°C , після чого протягом 30 хв краплями додавали розчин R-9 (2,23 г, 10 ммоль) у THF (5 мл). Після перемішування протягом 2 год. при -78°C реакційну суміш гасили водою, та екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою та розсоллом, й концентрували in vacuo. Залишок очищали хроматографією з оберненою фазою (з елюванням 0~60 % MeCN у розчині NH_4HCO_3), та одержували алкілований продукт (2,3 г, 67 %), який розчиняли в DCM (20 мл), та повільно обробляли TFA (10 мл) при 0°C . Потім суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі, концентрували in vacuo, після чого розподіляли між водним розчином NaHCO_3 (20 мл) та етилацетатом (5 мл). Отриманий осад відфільтровували, відфільтрований осад промивали холодним етилацетатом, та одержували сполуку I-24 (1,2 г, 70 %).

Спосіб T: Хіральне розділення сполуки I-23 для одержання сполук I-23-a та I-23-b

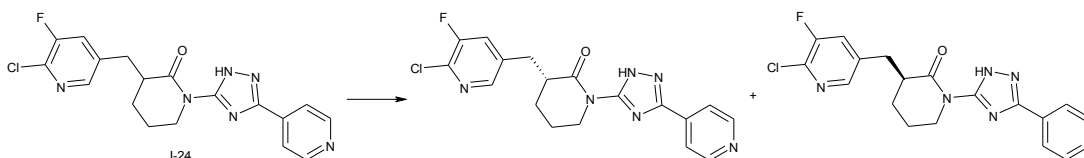


Сполуку I-23 (2,0 г) розчиняли в 140 мл MeOH, та розділяли надкритичною рідинною хроматографією на колонці Daicel OZ, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням 45 % MeOH (1 % аміаку) у CO_2 при швидкості потоку 80 г/хв, під тиском 100 бар (10 МПа) та 40°C , та одержували вказані у заголовку сполуки.

Пік 1 - (650 мг) Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,93 хв на колонці Chiralcel OZ-H, $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм, з елюванням 45 % MeOH (0,2 % аміаку) у CO_2 при швидкості потоку 4 мл/хв.

Пік 2 - (680 мг) Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,5 хв на колонці Chiralcel OZ-H, $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм, з елюванням 45 % MeOH (0,2 % аміаку) у CO_2 при швидкості потоку 4 мл/хв.

Спосіб U: Хіральне розділення сполуки I-24 для одержання сполук I-24-a та I-24-b

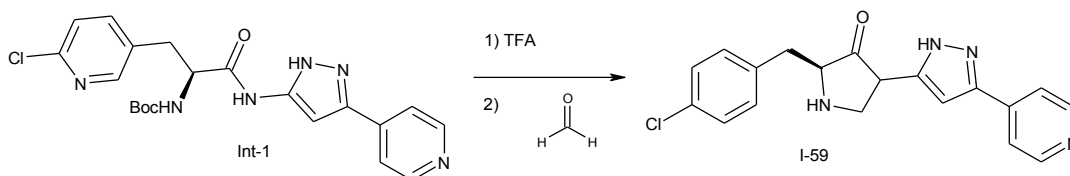


Сполуку I-24 (1,2 г) розчиняли в 160 мл MeOH, та розділяли надкритичною рідинною хроматографією на колонці Daicel AS, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням 50 % MeOH (1 % аміаку) у CO_2 при швидкості потоку 80 г/хв, під тиском 100 бар (10 МПа) та температурі 40°C , та одержували вказані у заголовку сполуки.

Пік 1 - (262 мг) Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,54 хв на колонці Chiralcel AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 25 % MeOH (0,2 % аміаку) у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

Пік 2 - (255 мг) Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,1 хв на колонці Chiralcel AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 25 % MeOH (0,2 % аміаку) в CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

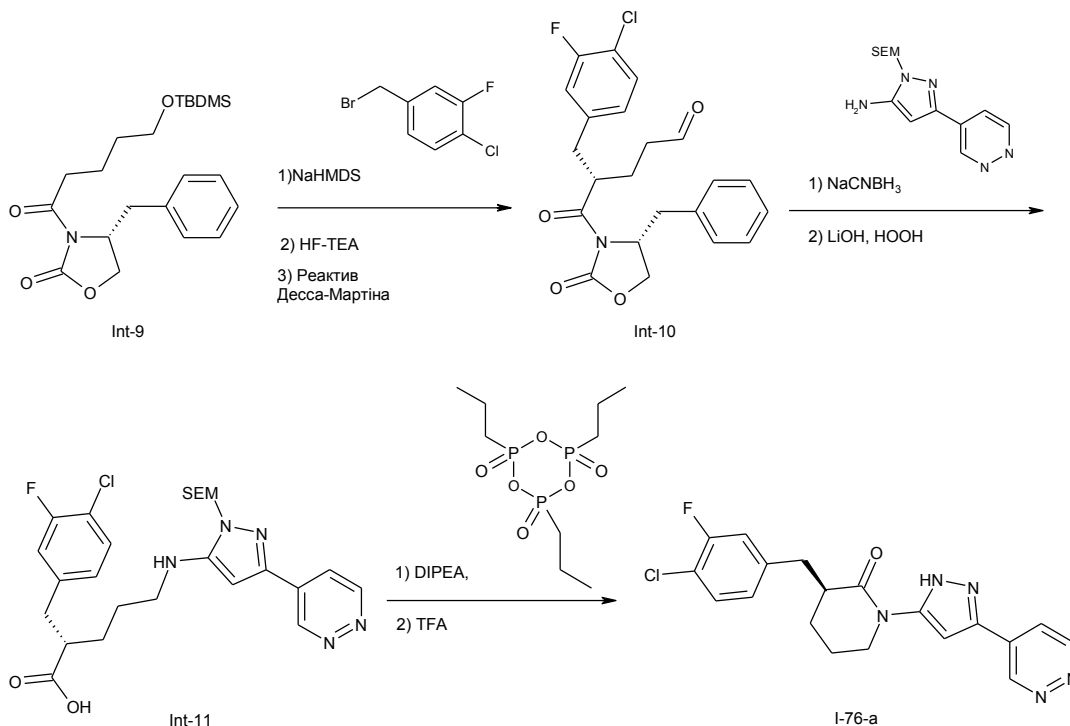
Спосіб V: Синтез сполуки I-59



Int-1 (1,14 г, 1,55 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл) при кімнатній температурі. Додавали трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 26,1 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, а неочищений продукт розчиняли в CH₂Cl₂ (20 мл), та додавали насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл) та воду (10 мл). Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×20 мл). Органіку об'єднували, сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували in vacuo, та одержували неочищений продукт. До розчину неочищеного продукту (250 мг, 0,73 ммоль) у безводному етанолі (3 мл) додавали формальдегід (37 %, 89 мкл, 1,10 ммоль), та реакційну суміш перемішували при 37 °C протягом 20 хв. Неочищений продукт очищали препаративною РХВЕ з отриманням вказаної в заголовку сполуки (78 мг, 30 %).

Сполуки, наведені нижче, були одержані аналогічним чином: I-35 та I-64.

Спосіб W: Синтез сполуки I-76-a



До розчину Int-9 (3 г, 7,67 ммоль) у безводному THF (50 мл), охолодженого до -78 °C у атмосфері N₂, краплями додавали розчин NaHMDS у THF (2М, 4,2 мл, 8,44 ммоль) з підтриманням температури нижче -65 °C. Суміш перемішували при -78 °C протягом 2 год., а потім додавали розчин 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензолу (4,26 г, 19,18 ммоль) у безводному THF (30 мл). Суміш перемішували при від -78 °C до кімнатної температури протягом 12 год, потім охолоджували до -78 °C, та гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ (80 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (5×100 мл), потім об'єднані органічні шари сушили над безводним

Na₂SO₄, та концентрували in vacuo. Залишок очищали хроматографією на колонках, та одержували алкілований продукт (2,5 г, 4,69 ммоль), який розчиняли в THF (30 мл) та краплями обробляли HF-Pyr (2,32 г, 23,45 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год., потім обробляли EtOAc (50 мл), концентрували in vacuo, очищали хроматографією на колонках, та одержували спирт (1,3 г, 3,1 ммоль). Спирт розчиняли в CH₂Cl₂ (15 мл), та додавали реактив Десса-Мартіна (1,97 г, 4,65 ммоль) та NaHCO₃ (0,52 г, 6,21 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год., потім обробляли насиченим водним розчином NaS₂O₄ (30 мл) та насиченим водним розчином NaHCO₃ (20 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (5×50 мл), сушили над Na₂SO₄, та концентрували in vacuo. Залишок очищали на колонці, та одержували Int-10 (1,16 г, 90 %).

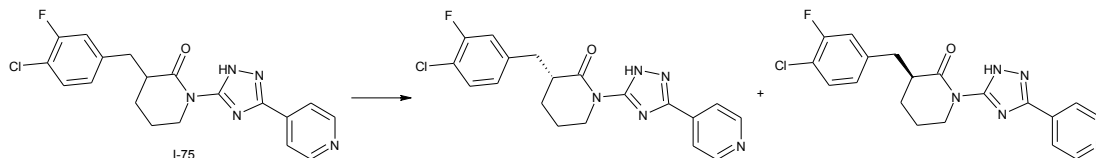
До розчину Int-10 (260 мг, 0,62 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали 3-(піридазин-4-іл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразол-5-амін (183 мг, 0,62 ммоль) та AcOH (0,5 мл). Через 2 год. додавали NaBH₃CN (79 мг, 1,25 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш гасили крижаною водою (10 мл), та екстрагували EtOAc (5×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, та концентрували in vacuo. Залишок очищали хроматографією на колонках, та одержували амін (250 мг, 0,36 ммоль), який розчиняли в THF/H₂O (5 мл), та обробляли LiOH (25 мг, 1,08 ммоль) та H₂O₂ (75 мг, 2,17 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл), та екстрагували EtOAc (5×40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували in vacuo, та одержували Int-11 (170 мг, 91 %).

До розчину Int-11 (170 мг, 0,32 ммоль) у DMA (4 мл) додавали DIPEA (82 мг, 0,64 ммоль) та ангідрид пропанфосфонові кислоти (203 мг, 0,64 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, обробляли водою (15 мл), та екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували in vacuo, й залишок очищали хроматографією на колонках, та одержували лактам (140 мг, 85 %). Лактам (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (2 мл), та обробляли TFA (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім концентрували in vacuo. Залишок очищали препаративною PXBE, та одержували I-76-a (19 мг, 85 %).

Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,73 хв на колонці Chiralpak Cellulose-SJ, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % метанолом (0,2 % метанолу у аміаку) у CO₂ при швидкості потоку 3,00 мл/хв та під тиском 140,1 бар (14,01 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Сполуки, наведені нижче, були одержані аналогічним чином: I-77-a, I-84-a, I-85-a.

Спосіб X: Хіральне розділення сполуки I-75 для одержання сполук I-75-a та I-75-b

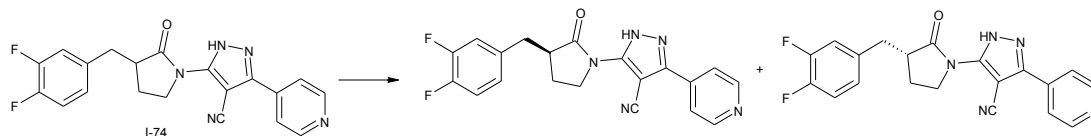


Сполуку I-75 розчиняли в CH₂Cl₂ та метанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiral ART SA, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,90 хв на колонці Chiral ART SA, 4,6×50 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа).

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 6,05 хв на колонці Chiral ART SA, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа).

Спосіб Y: Хіральне розділення сполуки I-74 для одержання сполук I-74-a та I-74-b



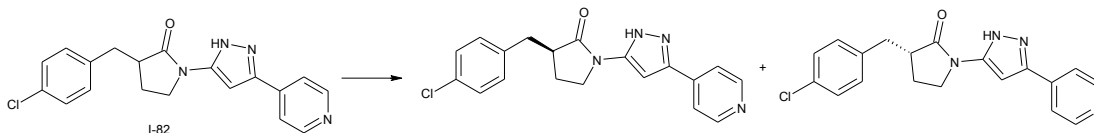
Сполуку I-74 (300 мг, 0,79 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною рідинною хроматографією на колонці Chiralpak AD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням

0,2 % розчином аміаку в метанолі в CO₂ при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,24 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 156 бар (15,6 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,04 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 159 бар (15,9 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб Z: Хіральне розділення сполуки I-82 для одержання сполук I-82-a та I-82-b

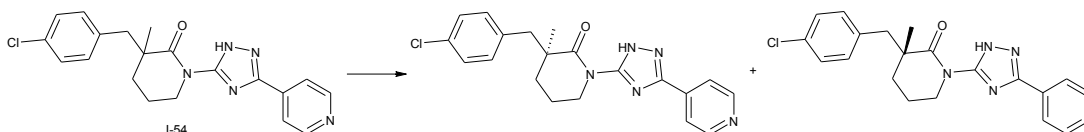


Сполуку I-82 (250 мг, 0,71 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, ацетонітрилу, етанолу та ізопропіламіну, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20×250 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 99,5 бар (9,95 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 14,89 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 15,14 хв на колонці Chiralpak AS, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Спосіб AA: Хіральне розділення сполуки I-54 для одержання сполук I-54-a та I-54-b

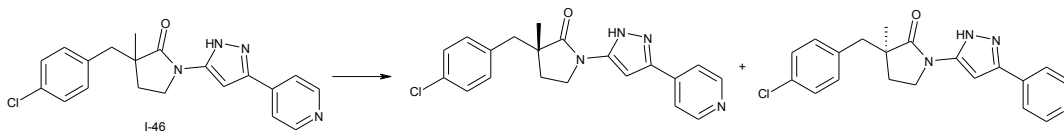


Сполуку I-54 (90 мг, 0,236 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною рідинною хроматографією на колонці OD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), CO₂/МЕОН (0,2 % метанолу в аміаку)=65/35, при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,33 хв на колонці OD-H 4,6×100 мм, 5 мкм CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 120 бар (12 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,62 хв на колонці OD-H 4,6×100 мм, 5 мкм CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 120 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб АВ: Хіральне розділення сполуки I-46 для одержання сполук I-46-a та I-46-b



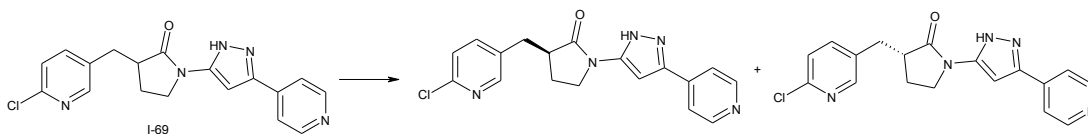
Сполуку I-46 (100 мг, 0,272 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм, з елююванням 50 % метанолу з 1,0 % розчином аміаку в метанолі у CO₂ при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,14 хв на колонці Chiralpak AS-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 50 % метанолу з 1,0 % розчином аміаку в метанолі у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,48 хв на колонці Chiralpak AS-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 50 % метанолу з 1,0 % розчином аміаку в метанолі у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб AC: Хіральне розділення сполуки I-69 для одержання сполук I-69-a та I-69-b

5



Сполуку I-69 (134 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в етанолі, та очищали на колонці Chiralpak AS-V, 76,5×300 мм, 20 мкм, з елююванням 30 % етанолу в гептані з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 275 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

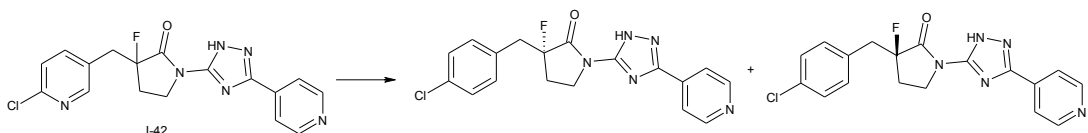
10

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування - 3,02 хв на колонці Chirapak AS-H, 4,6×50 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 0,8 мл/хв з детектуванням при 254 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування - 4,44 хв на колонці Chirapak AS-H, 4,6×50 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 0,8 мл/хв з детектуванням при 254 нм.

15

Спосіб AD: Хіральне розділення сполуки I-69 для одержання сполук I-69-a та I-69-b



20

Сполуку (270 мг, 0,72 ммоль) розчиняли в метанолі (30 мл), потім очищали надкритичною рідинною хроматографією на колонці Chiralpak OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

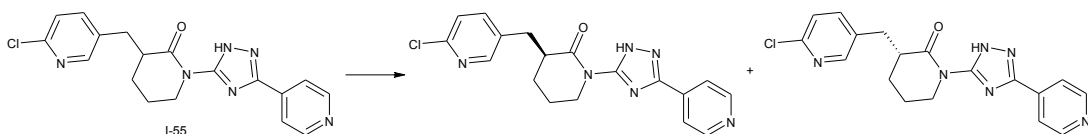
25

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,058 хв на колонці Chiralpak OJ-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням CO₂/EtOH [1 % NH₃ (7М в MeOH)]=80/20 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів/дюйм² (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,447 хв на колонці Chiralpak OJ-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням CO₂/EtOH [1 % NH₃ (7М в MeOH)] =80/20 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів/дюйм² (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

30

Спосіб AE: Хіральне розділення сполуки I-55 для одержання сполук I-55-a та I-55-b



35

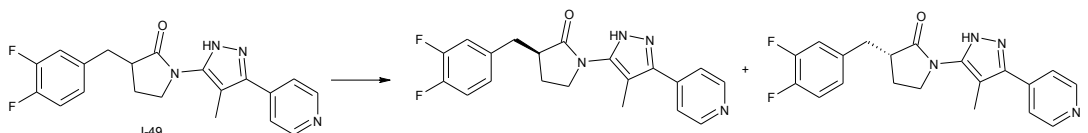
Сполуку I-55 (240 мг, 0,65 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, ацетонітрилу та мурашиної кислоти, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % ізопропанолу у CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 7,05 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % ізопропанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

40

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 8,36 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % ізопропанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

Спосіб AF: Хіральне розділення сполуки I-49 для одержання сполук I-49-a та I-49-b



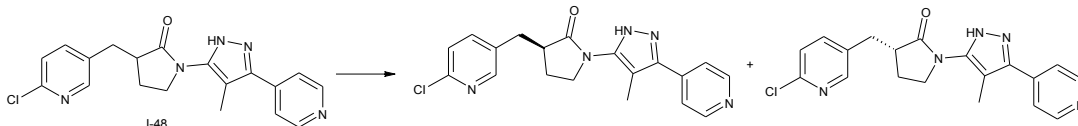
45

Сполуку I-49 (134 мг, 0,36 ммоль) розчиняли в етанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A2, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором під тиском 125 бар (12,5 МПа) та при швидкості потоку 50 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,43 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа) з детектуванням при 210-400 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,69 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа) з детектуванням при 210-400 нм.

Спосіб AG: Хіральне розділення сполуки I-48 для одержання сполук I-48-a та I-48-b

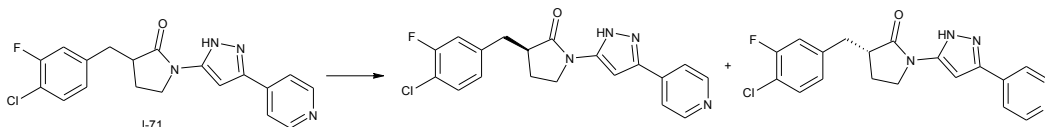


Сполуку I-48 (100 %, 165 мг, 0,449 ммоль) розчиняли в етанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A2, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором під тиском 125 бар (12,5 МПа) та при швидкості потоку 50 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,25 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 210-400 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,78 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 210-400 нм.

Спосіб AH: Хіральне розділення сполуки I-71 для одержання сполук I-71-a та I-71-b

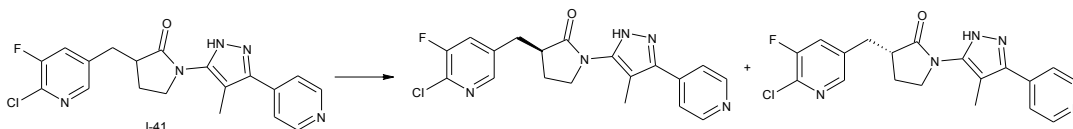


Сполуку I-71 (256 мг, 0,69 ммоль) розчиняли в суміші CH₂Cl₂, етанолу, гептану та ізопропіламіну, та очищали на колонці Chiralcel AS-V, 76,5×500 мм, 20 мкм, з елююванням 15 % етанолу у гептані з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 275 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,91 хв на колонці Chirapak AS-H, 4,6×50 мм, 5 мкм, з елююванням 15 % етанолу у CO₂ з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 5,11 хв на колонці Chirapak AS-H, 4,6×50 мм, 5 мкм, з елююванням 15 % етанолу у CO₂ з 0,5 % ізопропіламіну як модифікатором при швидкості потоку 2,4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Спосіб AI: Хіральне розділення сполуки I-41 для одержання сполук I-41-a та I-41-b



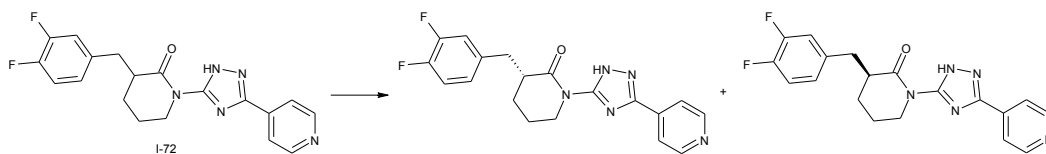
Сполуку I-41 (181 мг, 0,46 ммоль) розчиняли в етанолі, та очищали хіральною надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A2, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором під тиском 100 бар (10 МПа) та при швидкості потоку 50 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,80 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 210-400 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,14 хв на колонці Lux A2, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % етанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 210-400 нм.

Спосіб AJ: Хіральне розділення сполуки I-72 для одержання сполук I-72-а та I-72-b

5



Сполуку I-72 (152 мг, 0,41 ммоль) розчиняли в метанолі, ацетонітрилі та мурашиній кислоті, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

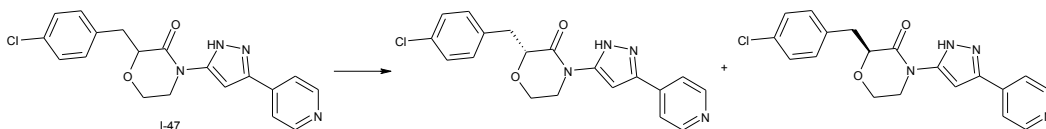
10

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 8,47 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 17,87 хв на колонці Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 40 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

15

Спосіб АК: Хіральне розділення сполуки I-47 для одержання сполук I-47-а та I-47-b



20

Сполуку I-47 (101 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ та метанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux C3, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

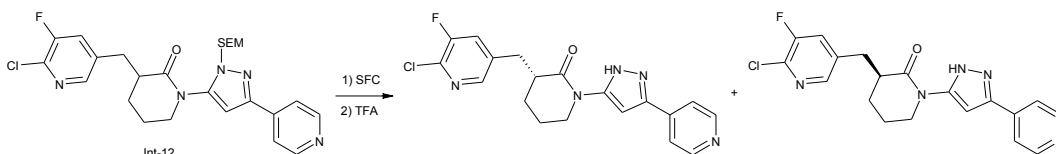
Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,20 хв на колонці Lux C3, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа).

25

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,79 хв на колонці Lux C3, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа).

30

Спосіб AL: Хіральне розділення Int-12 та зняття захисту для одержання сполук I-66-a та I-66-b



35

Int-12 (220 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі та очищали рідинною хроматографією високої ефективності на колонці Chiralpak IG, 20×250 мм, 5 мкм, з елююванням 10 % ізопропанолу в ацетонітрилі з 0,2 % NH₃ при швидкості потоку 21 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки. Пік 1 повторно очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A1, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 50 % метанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

40

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,53 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 60 % метанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа) з детектуванням при 254 нм.

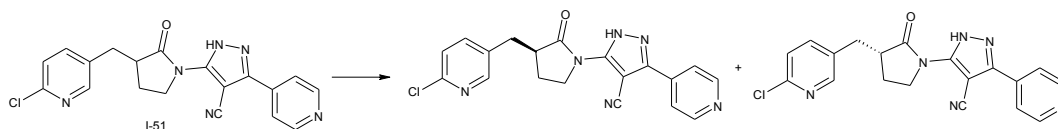
45

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,69 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 60 % метанолу у CO₂ з 0,2 % NH₃ як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Окремі енантиомери (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (2 мл), та обробляли TFA (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували *in vacuo*, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб AM: Хіральне розділення сполуки I-51 для одержання сполук I-51-a та I-51-b

5

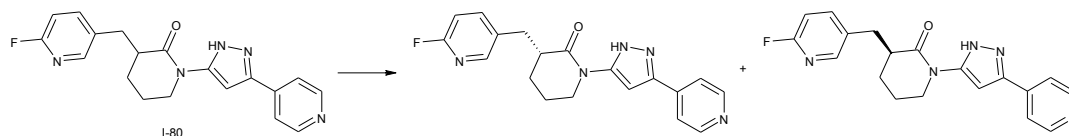


Сполуку I-51 (200 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в 30 мл метанолу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AY 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO_2/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=40/60 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,87 хв на колонці Chiralpak OD-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 50 % етанолу (1 % аміаку в метанолі) у CO_2 при швидкості потоку 4,00 мл/хв та під тиском 153,1 бар (15,31 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,64 хв на колонці Chiralpak OD-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 50 % етанолу (1 % аміаку в метанолі) у CO_2 при швидкості потоку 4,00 мл/хв та під тиском 151,1 бар (15,11 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб AN: Хіральне розділення сполуки I-80 для одержання сполук I-80-a та I-80-b

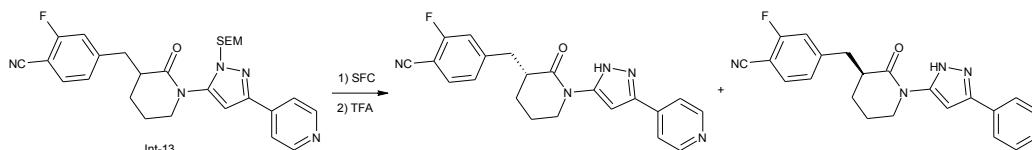


Сполуку I-80 (2,3 г, 6,5 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO_2/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,02 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO_2/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 155 бар (15,5 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,61 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO_2/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 154,7 бар (15,47 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб АО: Хіральне розділення Int-13 та зняття захисту для одержання сполук I-81-a та I-81-b

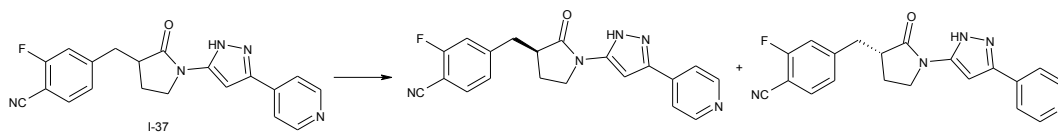


Int-13 (642 мг, 1,27 ммоль) розчиняли в етанолі та CH_2Cl_2 (3:1), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak IG, 20×250 мм, 5 мкм, з елюванням 30 % етанолу у CO_2 з 0,2 % NH_3 як модифікатором при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,6 хв на колонці Chiralpak IG, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 35 % етанолу у CO_2 з 0,2 % NH_3 як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа).

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,02 хв на колонці Chiralpak IG, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 35 % етанолу у CO_2 з 0,2 % NH_3 як модифікатором при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 125 бар (12,5 МПа). Окремі енантиомери (30 мг, 0,06 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (2 мл) та обробляли TFA (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували *in vacuo*, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб AP: Хіральне розділення сполуки I-37 для одержання сполук I-37-a та I-37-b

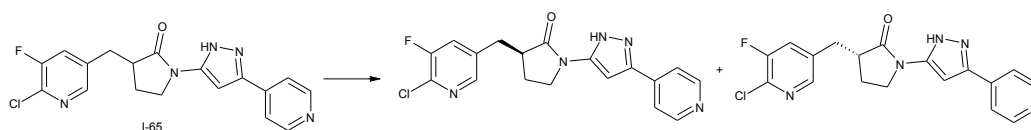


5 Сполуку I-37 (285 мг, 0,75 ммоль) розчиняли в метанолі, ацетонітрилі та мурашиній кислоті, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak IC, 10×250 мм, 5 мкм, з елюванням 25 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

10 Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 10,99 хв на колонці Chiralpak IC, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 25 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 13,35 хв на колонці Chiralpak IC, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 25 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв.

Спосіб AQ: Хіральне розділення сполуки I-65 для одержання сполук I-65-a та I-65-b

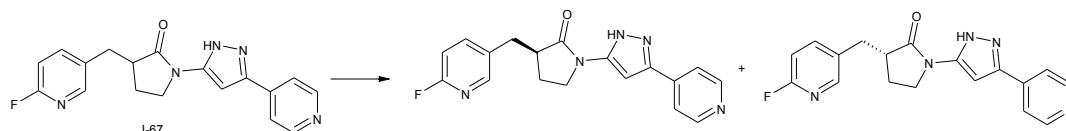


15 Сполуку I-65 (1,22 г, 3,28 ммоль) розчиняли в метанолі (90 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням CO₂/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

20 Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,27 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 20 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 147,3 бар (14,73 МПа) з детектуванням при 260 нм.

25 Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,44 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 20 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 149 бар (14,9 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб AR: Хіральне розділення сполуки I-67 для одержання сполук I-67-a та I-67-b

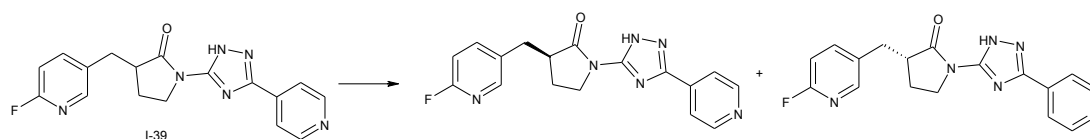


30 Сполуку I-67 (1,50 г, 4,45 ммоль) розчиняли в метанолі (160 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням CO₂/EtOH (1,0 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

35 Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,86 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 25 % етанолу в CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 149,4 бар (14,94 МПа) з детектуванням при 265 нм.

40 Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,32 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 25 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 149 бар (14,9 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Спосіб AS: Хіральне розділення сполуки I-39 для одержання сполук I-39-a та I-39-b



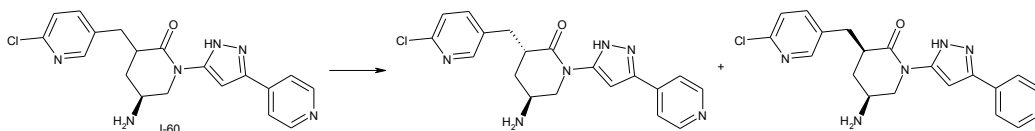
45 Сполуку I-39 (690 мг, 2,04 ммоль) розчиняли в метанолі (45 мл), очищаючи надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням

CO₂/ЕТОН (1,0 % аміаку в метанолі)=80/20 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,487 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням CO₂/MeOH [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)]=80/20 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на дюйм квадратний (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,951 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням CO₂/MeOH [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)]=80/20 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на дюйм квадратний (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб АТ: Хіральне розділення сполуки I-60 для одержання сполук I-60-a та I-60-b

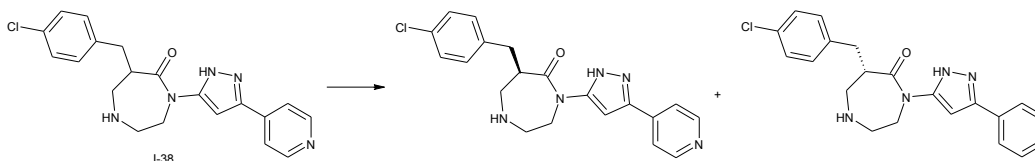


Сполуку I-60 (40 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в метанолі (3 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (1,0 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,71 хв на колонці AS 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням CO₂/MeOH [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)]=75/25 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на дюйм квадратний (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,4 хв на колонці AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/MeOH [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)]=75/25 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 152,9 бар (15,29 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб АУ: Хіральне розділення сполуки I-38 для одержання сполук I-38-a та I-38-b

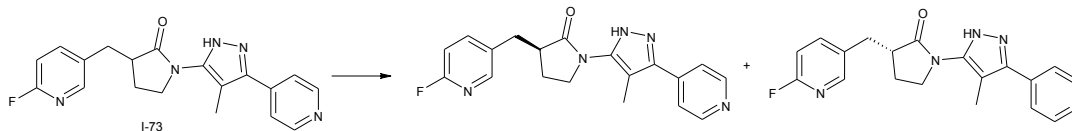


Сполуку I-38 (115 мг, 0,30 ммоль) розчиняли в суміші метанолу та діетиламіну, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralcel OJ-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв з 0,2 % діетиламіну як модифікатором, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,09 хв на колонці Chiralcel OJ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ з 0,2 % діетиламіну при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 220 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,74 хв на колонці Chiralcel OJ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ з 0,2 % діетиламіну при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 220 нм.

Спосіб АВ: Хіральне розділення сполуки I-73 для одержання сполук I-73-a та I-73-b

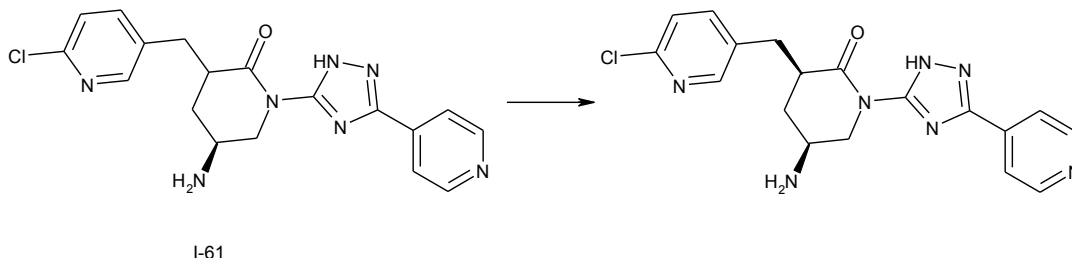


Сполуку I-73 (1,1 г, 3,13 ммоль) розчиняли в суміші метанолу та дихлорметану, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ-H, 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=45/55 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,93 хв на колонці Chiralpak OZ-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4,0 мл/хв та під тиском 152,9 бар (15,29 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 5,49 хв на колонці Chiralpak OZ-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4,0 мл/хв та під тиском 157,3 бар (15,73 МПа) з детектуванням при 265 нм.

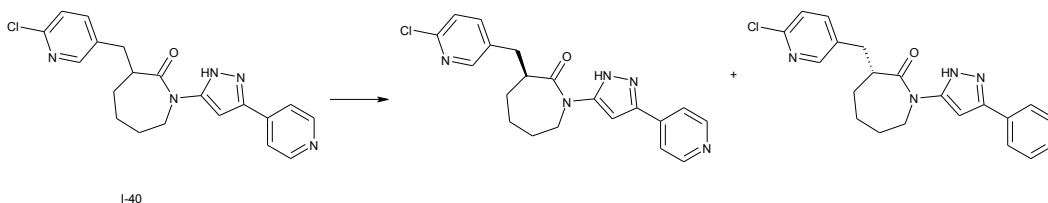
Спосіб AW: хіральне розділення сполуки I-61 для одержання сполук I-61-a та I-61-b



Сполуку I-61 (30 мг, 0,08 ммоль) розчиняли в метанолі (2 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,61 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку у МЕОН)=75/25 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 153,2 бар (15,32 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб AX: Хіральне розділення сполуки I-40 для одержання сполук I-40-a та I-40-b

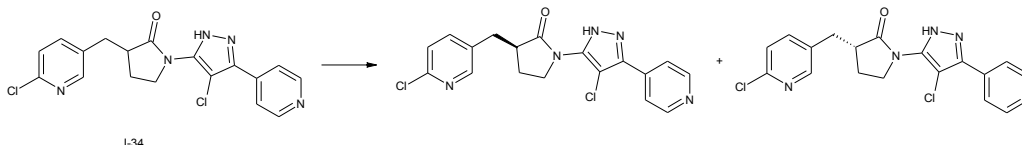


Сполуку I-40 (25 мг, 0,07 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralcel OD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 15 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 8,13 хв на колонці Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 10,60 хв на колонці Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 20 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 254 нм.

Спосіб АУ: Хіральне розділення сполуки I-34 для одержання сполук I-34-a та I-34-b

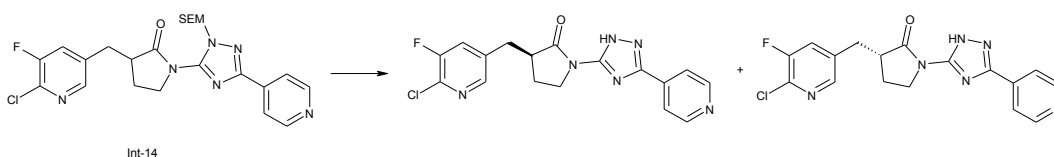


Сполуку I-34 (1,70 г, 4,38 ммоль) розчиняли в метанолі (140 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX, 20×250 мм, 10 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,5 % аміаку в метанолі)=40/60 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,48 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=55/45 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 160,5 бар (16,05 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,35 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=55/45 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 162,1 бар (16,21 МПа) з детектуванням при 265 нм.

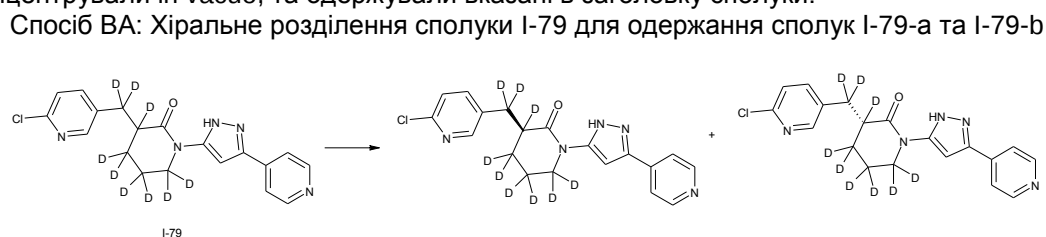
Спосіб AZ: Хіральне розділення сполуки Int-14 та зняття захисту для одержання сполук I-78-a та I-78-b



Сполуку Int-14 (1г, 1,99 ммоль) розчиняли в метанолі (25 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (1,0 % аміаку в метанолі)=45/55 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,2 хв на колонці Chiralpak IG, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 60 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 157,3 бар (10 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,77 хв на колонці Chiralpak IG, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 60 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 149 бар (10 МПа) з детектуванням при 260 нм. Окремі енантіомери розчиняли в CH₂Cl₂, та обробляли TFA. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

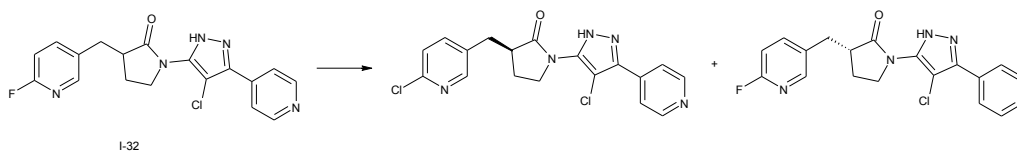


Сполуку I-79 (700 мг, 1,9 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO₂/МЕОН (0,4 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,17 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 145,5 бар (14,55 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,61 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 150,5 бар (15,05 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб BB: Хіральне розділення сполуки I-32 для одержання сполук I-32-a та I-32-b

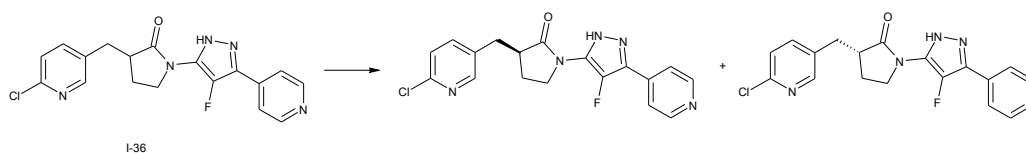


Сполуку I-32 (1500 мг, 4,04 ммоль) розчиняли в метанолі (30 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=45/55 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,22 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням 0,2 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 157,3 бар (15,73 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,99 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 0,2 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 158,1 бар (15,81 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб ВС: Хіральне розділення сполуки I-36 для одержання сполук I-36-a та I-36-b



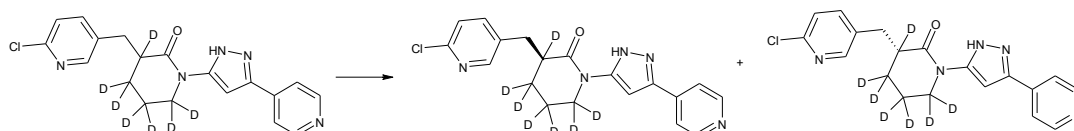
1-36

5 Сполуку I-36 (580 мг, 1,56 ммоль) розчиняли в суміші 80 мл метанолу та дихлорметану, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO₂/(MeOH/ACN (0,2 % аміаку в метанолі)=1:1)=55/45 при швидкості потоку 110 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

10 Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,29 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) в CO₂ при швидкості потоку 4,00 мл/хв та під тиском 163,8 бар (16,38 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,02 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) в CO₂ при швидкості потоку 4,00 мл/хв та під тиском 164,7 бар (16,47 МПа) з детектуванням при 214 нм.

15 потоку 4,00 мл/хв та під тиском 164,7 бар (16,47 МПа) з детектуванням при 214 нм.
Спосіб ВР: Хіральне розділення сполуки І-89 для одержання сполук І-89-а та І-89-б



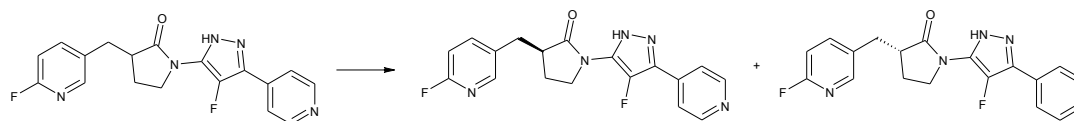
189

20 Сполуку I-89 (800 мг, 2,1 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН:ацетонітрил (3:2)/(0,2 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,98 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН:ацетонітрил:аміак в МеОН (3:2:0,2 %)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 146,5 бар (14,65 МПа) з детектуванням при 255 нм.

Пік 2 - Хірально рідинна хроматографія: час утримування 3,26 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН:ацетонітрил:аміак в МеОН (3:2:0,2 %)=65/35 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 145,5 бар (14,55 МПа) з детектуванням при 255 нм.

30 Спосіб BE: Хіральне розділення сполуки I-33 для одержання сполук I-33-а та I-33-в



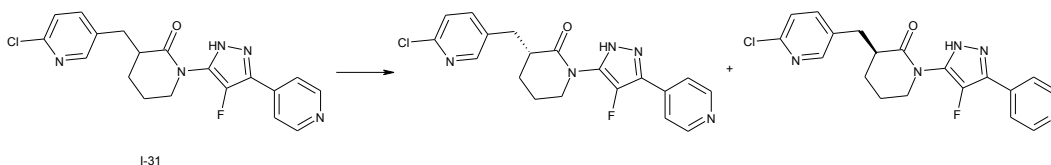
L-33

35 Сполуку І-33 (800 мг, 2,25 ммоль) розчиняли в метанолі (25 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці ОХ, 20×250 мм, 10 мкм, з елюванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкість потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,64 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=55/45 при швидкості 40 потоку 4 мл/хв та під тиском 163,2 бар (16,32 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,17 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=55/45 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 156,6 бар (15,66 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб BF: Хіральне розділення сполуки I-31 для одержання сполук I-31-a та I-31-b

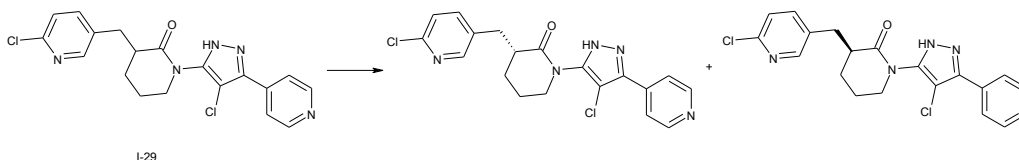


Сполуку I-31 (480 мг, 1,25 ммоль) розчиняли в суміші 25 мл метанолу та дихлорметану, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/(MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,92 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,00 мл/хв та під тиском 154,4 бар (15,44 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,64 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі аміаком) у CO₂ при швидкості потоку 3,00 мл/хв та під тиском 148,7 бар (14,87 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BG: Хіральне розділення сполуки I-29 для одержання сполук I-29-a та I-29-b

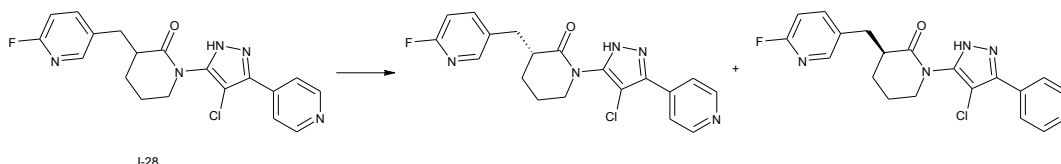


Сполуку I-29 (1900 мг, 4,74 ммоль) розчиняли в метанолі та дихлорметані, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/(MeOH/ACN (0,2 % аміаку в метанолі)=1:1)=45/55 при швидкості потоку 120 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,76 хв на колонці Chiralpak OZ-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 55 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 155,6 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,53 хв на колонці Chiralpak OZ-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 55 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) в CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 152,9 бар (15,29 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BH: Хіральне розділення сполуки I-28 для одержання сполук I-28-a та I-28-b

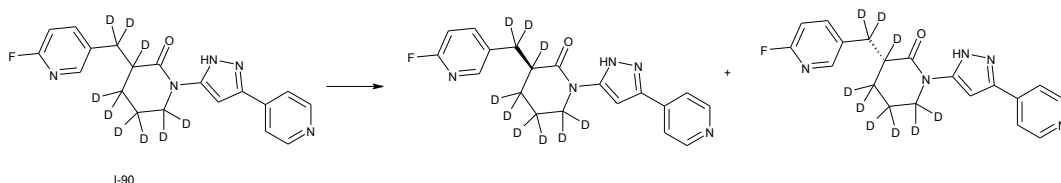


Сполуку I-28 (1300 мг, 3,38 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=45/55 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,92 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,00 мл/хв та під тиском 154,4 бар (15,44 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,64 хв на колонці Chiralpak OX-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,00 мл/хв та під тиском 148,7 бар (14,87 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Спосіб BI: Хіральне розділення сполуки I-90 для одержання сполук I-90-a та I-90-b

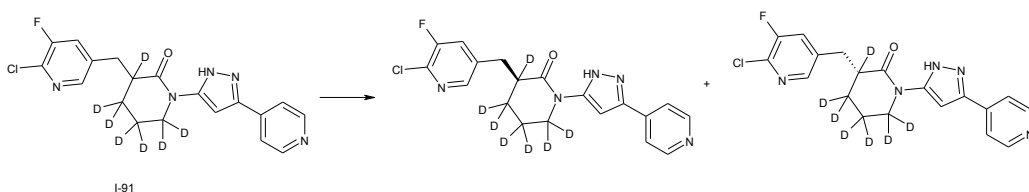


Сполуку I-90 (940 мг, 2,6 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 80 г/хв та підтиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,36 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 147,8 бар (14,78 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,89 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 147,8 бар (14,78 МПа) з детектуванням при 260 нм.

Спосіб ВJ: Хіральне розділення сполуки I-91 для одержання сполук I-91-a та I-91-b

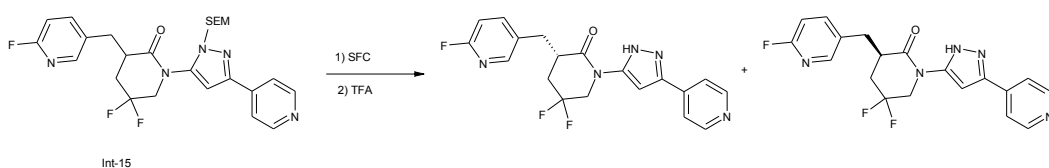


Сполуку I-91 (1,2 г, 3,1 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/ЕТОН (1,0 % аміаку в метанолі)=50/50 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,05 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/ЕТОН (1,0 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 138,9 бар (13,89 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,99 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням CO₂/ЕТОН (1,0 % аміаку в метанолі)=65/35 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 140,6 бар (14,06 МПа) з детектуванням при 265 нм.

Спосіб ВK: Хіральне розділення сполуки Int-15 з подальшим зняттям захисту для одержання сполук I-93-a та I-93-b



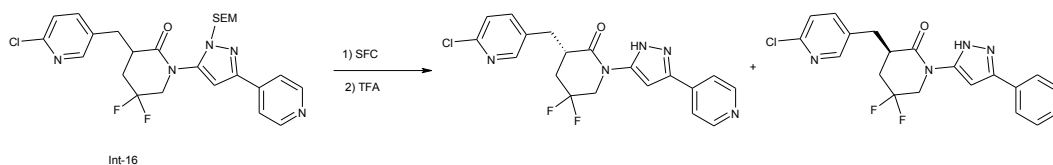
Int-15 (220 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в метанолі та ізопропанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % ізопропанолу в CO₂ при швидкості потоку 15 мл/хв, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,78 хв на колонці Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % ізопропанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 254 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 4,10 хв на колонці Chiralpak AD-H, 10×250 мм, 5 мкм, з елююванням 30 % ізопропанолу у CO₂ при швидкості потоку 4 мл/хв з детектуванням при 254 нм.

Окремі енантіомери розчиняли в CH₂Cl₂, обробляли TFA, потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб ВL: Хіральне розділення сполуки Int-16 з подальшим зняттям захисту для одержання сполук I-92-a та I-92-b



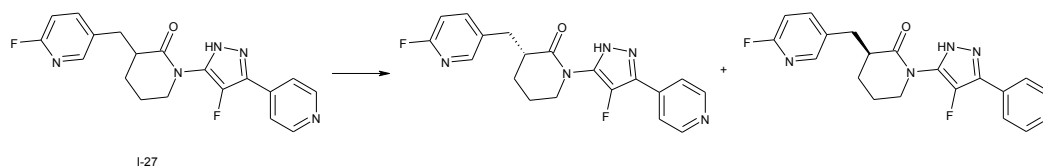
Int-16 (290 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в етанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A1, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елюванням 50 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,20 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 50 % етанолу у CO₂ з 0,2 % модифікатора NH₃ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210-400 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 5,65 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елюванням 50 % етанолу у CO₂ з 0,2 % модифікатора NH₃ при швидкості потоку 4 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 210-400 нм.

Окремі енантиомери розчиняли в CH₂Cl₂, обробляли TFA, потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб ВМ: Хіральне розділення сполуки I-27 для одержання сполук I-27-a та I-27-b

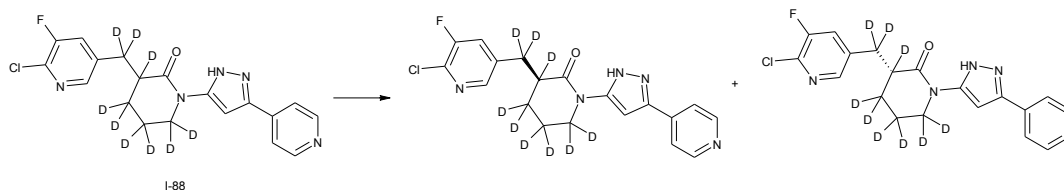


Сполуку I-27 (1060 мг, 2,87 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO₂/(MeOH (0,2 % аміаку в метанолі))=45/55 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,463 хв на колонці Chiralpak OZ-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елюванням 35 % метанолу (0,2 % NH₃ (7 М у метанолі)) у CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 137,9 бар (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,877 хв на колонці Chiralpak OZ-3, 4,6×100 мм, 3 мкм, з елюванням 35 % метанолу (0,2 % NH₃ (7 М у метанолі)) у CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 137,9 бар (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб ВN: Хіральне розділення сполуки I-88 для одержання сполук I-88-a та I-88-b

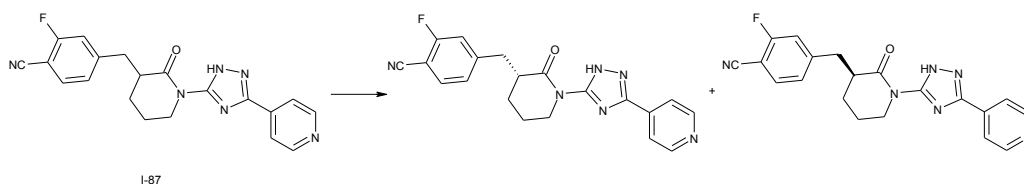


Сполуку I-88 (1,1г, 2,8 ммоль) розчиняли в суміші метанолу та дихлорметану, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елюванням CO₂/EtOH (0,5 % аміаку в метанолі)=55/45 при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,49 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO₂/EtOH (1 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 147,8 бар (14,78 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,86 хв на колонці Chiralpak AS 4,6×100 мм, 5 мкм, з елюванням CO₂/EtOH (1 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 149,5 бар (14,95 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб ВO: Хіральне розділення сполуки I-87 для одержання сполук I-87-a та I-87-b

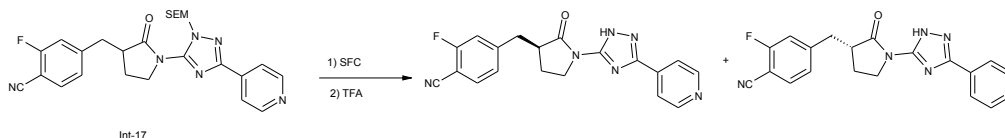


Сполуку I-87 (1,5 г, 4,0 ммоль) розчиняли в суміші метанолу та дихлорметану, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H, 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/МЕОН (0,2 % аміаку в метанолі)=70/30 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,47 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 25 % метанолу у CO₂ зі швидкістю 3,0 мл/хв та під тиском 140,1 бар (14,01 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,87 хв на колонці Chiralpak AS-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 25 % метанолу у CO₂ зі швидкістю 3,0 мл/хв та під тиском 140,4 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб ВР: Хіральне розділення сполуки Int-17 з подальшим зняттям захисту для одержання сполук I-26-a та I-26-b



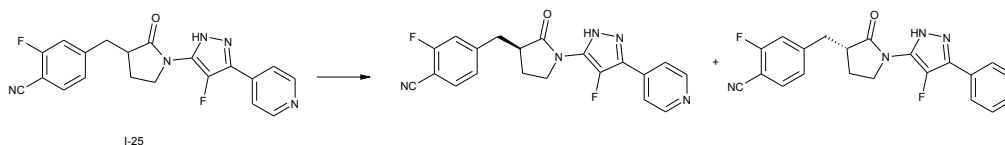
Int-17 (3000 мг, 6,1 ммоль) розчиняли в метанолі, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak RR WHELK 20×250 мм, 10 мкм, з елююванням 25 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 80 г/хв та під тиском 150,4 бар (15,04 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,73 хв на колонці Chiralpak R-R-WHELK-O1, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 25,0 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,29 хв на колонці Chiralpak R-R-WHELK-O1, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 25,0 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Окремі енантиомери розчиняли в CH₂Cl₂, обробляли TFA, потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб ВQ: Хіральне розділення сполуки I-25 для одержання сполук I-25-a та I-25-b

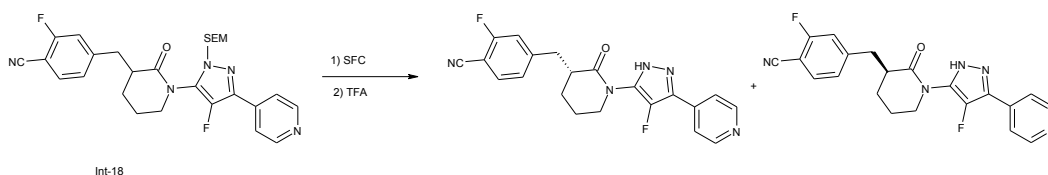


Сполуку I-25 (930 мг, 2,45 ммоль) розчиняли в метанолі та дихлорметані, очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak IC-3 20×250 мм, 10 мкм, з елююванням 40 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 150,4 бар (15,04 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,783 хв на колонці Chiralpak IC-3 4,5×100 мм, 5 мкм, з елююванням 40,0 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,382 хв на колонці Chiralpak IC-3 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 40,0 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 3 мл/хв та під тиском 100 бар (10 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб ВR: Хіральне розділення сполуки Int-18 з подальшим зняттям захисту для одержання сполук I-86-a та I-86-b



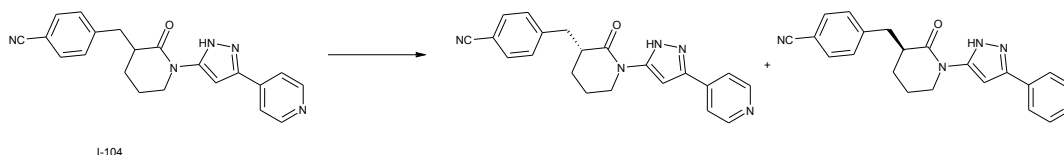
Сполуку Int-18 (2 г, 3,82 ммоль) розчиняли в MeOH, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OX-H (4,6×100 мм, 5 мкм), з елююванням 35 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 149,7 бар (14,97 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,91 хв на колонці Chiralpak OX, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 149,7 бар (14,97 МПа) з детектуванням при 230 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,26 хв на колонці Chiralpak OX, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 35 % метанолу у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 145,2 бар (14,52 МПа) з детектуванням при 230 нм.

Окремі енантиомери розчиняли в CH₂Cl₂, обробляли TFA, потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Спосіб BS: хіральне розділення сполуки I-104 для одержання сполук I-104-a та I-104-b

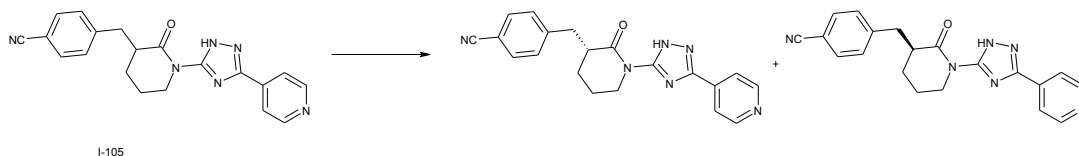


Сполуку I-104 (370 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в суміші метанолу, потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/(MeOH/MeCN (0,2 % аміаку в метанолі)=9:1)=50/50 при швидкості потоку 120г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,695 хв на колонці Chiralpak OZ, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 3,574 хв на колонці Chiralpak OZ, 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % метанолу (0,2 % аміаку в метанолі) у CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BT: хіральне розділення сполуки I-105 для одержання сполук I-105-a та I-105-b

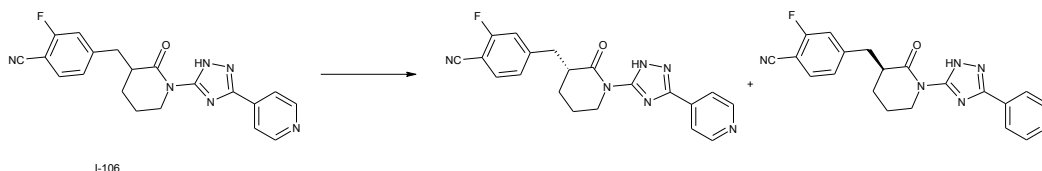


Сполуку I-105 (330 мг, 0,92 ммоль) розчиняли в суміші метанолу та дихлорметану (80 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS-H 20×250 мм, 10 мкм (Regis), з елююванням CO₂/IPA (0,5 % аміаку в метанолі)=40/60 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,062 хв на колонці Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 35 % ЕРА [1 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,781 хв на колонці Chiralpak AS-H 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 35 % ГРА [1 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3,0 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BU: Хіральне розділення сполуки I-106 для одержання сполук I-106-a та I-106-b

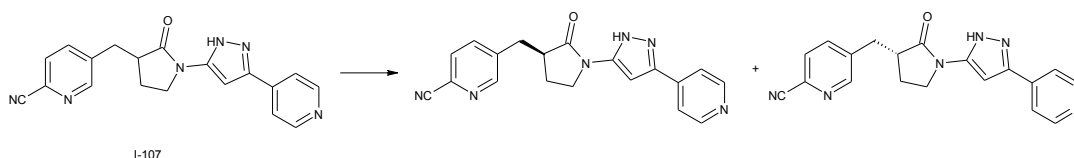


Сполуку I-106 (450 мг, 1,2 ммоль) розчиняли в метанолі та дихлорметані (55 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/(MeOH)/CAN (0,2 % аміаку в метанолі)=1:1)=50/50 при швидкості потоку 120 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,984 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % MeOH/MeCN=3/2 [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,682 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % MeOH/MeCN=3/2 [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BV: Хіральне розділення сполуки I-107 для одержання сполук I-107-a та I-107-b

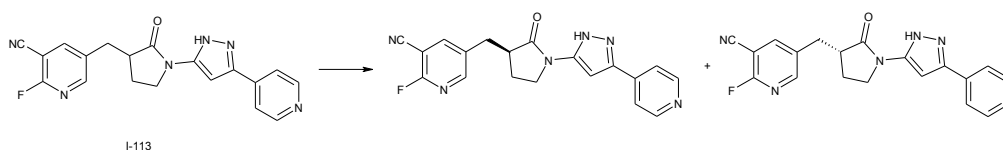


Сполуку I-107 (550 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в метанолі та дихлорметані (80 мл), очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,404 хв на колонці Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 20 % IPA [1 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,891 хв на колонці Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 20,0 % IPA [1 % NH₃ (7М в MeOH)] у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BW: Хіральне розділення сполуки I-113 для одержання сполук I-113-a та I-113-b

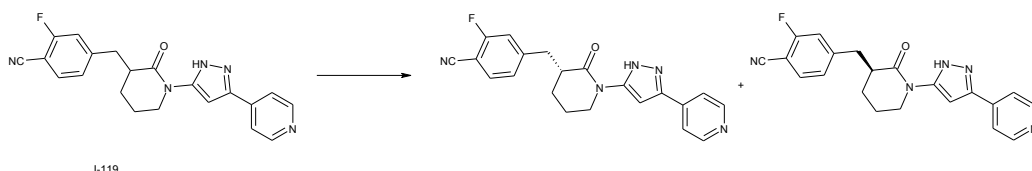


Сполуку I-113 (800 мг, 2,21 ммоль) розчиняли в метанолі (60 мл), очищаючи надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak AS 20×250 мм, 10 мкм (Regis), з елююванням CO₂/MeOH (0,2 % аміаку в метанолі)=60/40 при швидкості потоку 100 г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,949 хв на колонці Chiralpak OJ-3 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 20 % IPA [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,369 хв на колонці Chiralpak OJ-3 4,6×100 мм, 3 мкм, з елююванням 20 % IPA [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] у CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб BV: Хіральне розділення сполуки I-119 для одержання сполук I-119-a та I-119-b

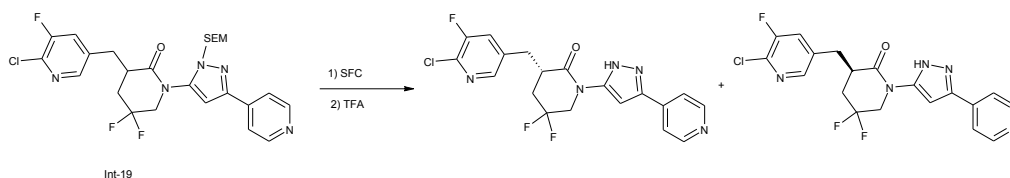


Сполуку I-119 (450 мг, 1,2 ммоль) розчиняли в метанолі та дихлорметані (55 мл), потім очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Chiralpak OZ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), з елююванням CO₂/(MeOH/CAN (0,2 % аміаку в метанолі)=1:1)=50/50 при швидкості потоку 120г/хв та під тиском 100 бар (10 МПа), та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,984 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % MeOH/MeCN=3/2 [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Пік 2 - Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,682 хв на колонці Chiralpak OZ 4,6×100 мм, 5 мкм, з елююванням 45 % MeOH/MeCN=3/2 [0,2 % NH₃ (7М в MeOH)] в CO₂ при швидкості потоку 3 мл/хв та під тиском 2000 фунтів на квадратний дюйм (13,79 МПа) з детектуванням при 214 нм.

Спосіб ВХ: хіральне розділення сполуки Int-19 з подальшим зняттям захисту для одержання сполук I-83-а та I-83-б



Int-19 (460 мг, 0,70 ммоль) розчиняли в етанолі, та очищали надкритичною флюїдною хроматографією на колонці Lux A1, 21,2×250 мм, 5 мкм, з елююванням 50 % етанолу у CO₂ при швидкості потоку 50 мл/хв та під тиском 125 бар, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Пік 1: Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 1,10 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 50 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 4 мл/хв з 0,2 % NH₃ як модифікатором з детектуванням при 210-400 нм.

Пік 2: Хіральна рідинна хроматографія: час утримування 2,84 хв на колонці Аму-С, 4,6×250 мм, 5 мкм, з елююванням 50 % етанолу у CO₂ зі швидкістю 4 мл/хв з 0,2 % NH₃ як модифікатором з детектуванням при 210-400 нм.

Окремі енантіомери розчиняли в CH₂Cl₂, обробляли TFA, потім концентрували in vacuo, та одержували вказані в заголовку сполуки.

Приклад 2. Визначення характеристик сполук

Методи LC/MS (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія):

Аналітичний LC/MS метод аналізу А:

ESI (іонізація розпилюванням в електричному полі) +/- іонний режим 150-850 Да

Колонка: Phenomenex Kinetix-XB C18, Частина № 00D-4498-AN, 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура: 40 °C

Градiєнт:

Час (хв)	0,1 % розчин мурашиної кислоти у воді	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0	95 %	5 %	0,6
5,30	0 %	100 %	0,6
5,80	0 %	100 %	0,6
5,82	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

Аналітичний LC/MS метод аналізу В:

ESI +/- іонний режим 150-850 Да

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, Частина № 00D-4453-B0, 2,0×100 мм, 3,0 мкм

Температура: 40 °C

Градiєнт:

Час (хв)	2 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0	95 %	5 %	0,6
5,50	0 %	100 %	0,6
5,90	0 %	100 %	0,6
5,92	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

- 5 Аналітичний LC/MS метод аналізу С:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: Waters UPLC® BEH™ C18, Частина № 186002352, 2,1×100 мм, 1,7 мкм
Температура: 40 °С Градiєнт:

Час (хв)	2 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0	95 %	5 %	0,6
5,30	0 %	100 %	0,6
5,80	0 %	100 %	0,6
5,82	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

- 10 Аналітичний метод LC/MS аналізу D:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм Температура: 40 °С

Градiєнт:

15

Час (хв)	10 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,20	5 %	95 %	2,0
3,00	5 %	95 %	2,0

Аналітичний LC/MS метод аналізу F:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: Sunfire C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм
Температура: 50 °С

20

Градiєнт:

Час (хв)	10 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,40	5 %	95 %	2,0
3,00	5 %	95 %	2,0

- 25 Аналітичний LC/MS метод аналізу G:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: Waters UPLC® BEH™ C18, Частина № 186005297, 1,7 мкм, 2,1×50 мм
Температура: 40 °С

30 Градiєнт:

Час (хв)	0,1 % розчин мурашиної кислоти у воді	0,1 % розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	0,9
1,10	0 %	100 %	0,9
2,45	0 %	100 %	0,9
3,85	95 %	5 %	0,9
5,35	95 %	5 %	0,9

5 Аналітичний LC/MS метод аналізу H:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм
Температура: 45 °C

Гرادієнт:

Час (хв)	0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді	0,05 % розчин трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,30	5 %	95 %	2,0
3,00	5 %	95 %	2,0

10

Аналітичний LC/MS метод аналізу I:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм
Температура: 50 °C

15

Градієнт:

Час (хв)	10 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,40	5 %	95 %	2,0
3,00	5 %	95 %	2,0

20

Аналітичний LC/MS метод аналізу J:
ESI +/- іонний режим 100-1000 Да
Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 4,6×50 мм
Температура: 40 °C

Градієнт:

25

Час (хв)	10 мМ водний розчин бікарбонату амонію	Ацетонітрил	Потік (мл/хв)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,40	5 %	95 %	2,0
3,10	5 %	95 %	2,0

Результати представлені в Таблиці 1:

Таблиця 1

Сполука	LC/MS метод	Час утримування (хв)	Моль іон (m/z)
I-1-a	A	1,13	368,1
I-1-b	A	1,01	368,2
I-2-a	A	1,44	382,2
I-3-a	A	0,99	382,2
1-4	D	1,68	354
I-4* (пік 1)	D	1,71	354
I-4* (пік 2)	D	1,71	354
I-5	D	1,79	368
I-5* (пік 1)	A	1,79	368
I-5* (пік 2)	A	1,79	368
1-6	A	1,71	367
I-6* (пік 1)	A	1,71	367
I-6* (пік 2)	A	1,71	367
I-7	A	1,92	338,2
I-7* (пік 1)	Λ	1,92	338,2
I-7* (пік 2)	Λ	1,92	338,2
I-8	A	2,25	372,1,374,1
I-8* (пік 1)	A	2,25	372,2, 374,2
I-8* (пік 2)	A	2,25	372,2, 374,2
I-9	A	1,45	355,1,357,1
I-9* (пік 1)	A	1,49	355,2,357,1
I-9* (пік 2)	A	1,49	355,2,357,1
I-10	A	2,57	386,2
I-11	A	2,02	356,2
I-11* (пік 1)	A	2,02	356,2
I-11* (пік 2)	Λ	2,02	356,2
I-12	A	2,95	482,3
I-13	A	2,34	370,2
I-14	A	2,13	371,2,373,2
I-15	A	2,06	353,2,355,2
I-16	A	1,92	355,2
I-16* (пік 1)	A	1,92	355,2
I-16* (пік 2)	A	1,92	355,2
I-17	A	1,45	354,2,356,1
I-18	A	1,69	373,2, 375,2
I-19	Λ	2,19	367,2
I-19* (пік 1)	A	2,20	367,2, 369,2
I-19* (пік 2)	A	2,20	367,2, 369,2
I-20	A	2,25	385,2,387,2
I-20* (пік 1)	A	2,25	385,2, 387,2

Сполука	LC/MS метод	Час утримування (хв)	Моль іон (m/z)
I-20* (пік 2)	A	2,25	385,2, 387,3
I-21	A	1,56	368,2, 370,2
I-21* (пік 1)	A	1,57	368,2, 370,2
I-21* (пік 2)	A	1,57	368,2, 370,3
I-22	A	2,05	369,2
I-23	D	1,40	353,0
I-23* (пік 1)	D	1,40	353,0
I-23* (пік 2)	D	1,40	353,0
I-24	D	1,54	387,0
I-24* (пік 1)	D	1,54	387,0
I-24* (пік 2)	D	1,54	387,0

I-25	E	1,43	380,0
I-25* (пік 1)	I	1,35	380,0
I-25* (пік 2)	I	1,35	380,0
I-26	H	1,31	363,1
I-26* (пік 1)	E	1,40	363,1
I-26* (пік 2)	E	1,40	363,1
I-27	I	1,23	369,1
I-27* (пік 1)	D	1,53	369,1
I-27* (пік 2)	I	1,22	369,1
I-28	I	1,25	385,1
I-28* (пік 1)	I	1,25	385,1
I-28* (пік 2)	D	1,50	385,1
I-29	I	1,28	401,
I-29* (пік 1)	D	1,52	401,
I-29* (пік 2)	I	1,28	401,
I-30	A	1,26	355,
I-31	D	1,51	385,
I-31* (пік 1)	I	1,26	385,
I-31* (пік 2)	I	1,26	385,1
I-32	I	1,23	371,9
I-32* (пік 1)	I	1,20	371,9
I-32* (пік 2)	I	1,20	371,9
I-33	D	1,41	356,0
I-33* (пік 1)	D	1,47	356,0
I-33* (пік 2)	D	1,46	356,0
I-34	I	1,29	387,9
I-34* (пік 1)	I	,27	387,9
I-34* (пік 2)	I	1,37	387,9
I-35	A	1,13	355,2
I-36	E	1,26	371,1
I-36* (пік 1)	H	1,34	371,1
I-36* (пік 2)	E	1,27	371,1
I-37	A	1,73	362,2
I-37* (пік 1)	A	1,74	362,2
I-37* (пік 2)	A	1,74	362,2
I-38	A	1,06	383,2,385,2
I-38* (пік 1)	C	1,73	383,2,385,2
I-38* (пік 2)	C	1,74	383,2, 385,2

Сполука	LC/MS метод	Час утримування (хв)	Моль іон (m/z)
I-39	H	1,22	339,1
I-39* (пік 1)	I	1,13	339,1
I-39* (пік 2)	I	1,13	339,1
I-40	A	1,73	382,2
I-40* (пік 1)	A	1,79	382,2
I-40* (пік 2)	A	1,79	382,2
I-41	A	1,66	386,2, 388,2
I-41* (пік 1)	A	1,66	386,2, 388,2
I-41* (пік 2)	A	1,67	386,2, 388,2
I-42	D	1,25	373,0
I-42* (пік 1)	D	1,24	373,0
I-42* (пік 2)	D	1,26	373,0
I-43	D	1,67	370,0
I-44	A	2,19	370,2
I-45	D	1,68	368,0
I-46* (пік 1)	E	1,48	368,1

I-46* (пік 2)	E	1,48	368,1
I-47	A	1,99	369,2, 371,2
I-47* (пік 1)	A	1,99	369,2,371,2
I-47* (пік 2)	A	1,99	369,2,371,2
I-48	A	1,48	368,2, 370,2
I-48* (пік 1)	A	1,49	368,2, 370,2
I-48* (пік 2)	A	1,49	368,2, 370,2
I-49	A	1,96	369,2
I-49* (пік 1)	A	1,95	369,2
I-49* (пік 2)	A	1,95	369,2
I-50	A	2,19	381,2,383,2
I-51	E	1,13	378,1
I-51* (пік 1)	E	1,09	378,1
I-51* (пік 2)	E	1,09	378,1
I-52	D	1,57	378,0
I-53	H	1,48	380,1
I-54	E	1,63	382,1
I-54* (пік 1)	D	1,83	382,1
I-54* (пік 2)	D	1,84	382,1
I-55	A	1,75	369,2
I-55* (пік 1)	A	1,75	369,1
I-55* (пік 2)	A	1,76	369,1
I-56	I	1,38	391,9
I-79	D	1,48	377,0
I-58	A	1,53	371,0,373,0
I-59	D	1,58	354,1
I-60	D	1,24	383,0
I-60* (пік 1)	I	1,14	382,9
I-60* (пік 2)	I	1,11	382,9
I-61	D	1,20	384,0
I-61*	I	1,03	383,9
I-62	I	1,27	371,9
I-63	D	1,58	383,0

Сполука	LC/MS метод	Час утримування (хв)	Моль іон (m/z)
I-64	C	2,00	369,3,371,3
I-65	I	1,29	371,8
I-65* (пік 1)	I	1,30	371,8
I-65* (пік 2)	I	1,30	371,9
I-66	I	1,36	385,9
I-66* (пік 1)	A	1,75	386,3
I-66* (пік 2)	A	1,75	386,2
I-67	I	1,17	337,9
I-67* (пік 1)	I	1,18	337,9
I-67* (пік 2)	I	1,18	337,9
I-68	D	1,37	393,0
I-69* (пік 1)	A	1,45	354,1,356,1
I-69* (пік 2)	A	1,45	354,1,356,1
I-70	I	1,20	359,0
I-71* (пік 1)	A	2,12	371,2,373,3
I-71* (пік 2)	A	2,12	371,2,373,3
I-72* (пік 1)	A	2,34	370,2
I-72* (пік 2)	A	2,33	370,2
I-73* (пік 1)	D	1,34	351,0
I-73* (пік 2)	D	1,32	351,0
I-74* (пік 1)	E	1,51	380,2

I-74* (пік 2)	E	1,50	380,1
I-75* (пік 1)	A	2,58	386,2
I-75* (пік 2)	A	2,58	386,2
I-76*	H	1,57	385,1
I-77*	1	1,12	368,9
I-78* (пік 1)	1	1,26	372,9
I-78* (пік 2)	I	1,25	372,9
I-79* (пік 1)	D	1,52	377,0
I-79* (пік 2)	D	1,52	377,0
I-80* (пік 1)	D	1,47	352,0
I-80* (пік 2)	D	1,47	352,0
I-81* (пік 1)	A	1,84	376,2
I-81* (пік 2)	A	1,84	376,2
I-82* (пік 1)	A	2,06	353,1,355,1
I-82* (пік 2)	A	2,06	353,1,355,1
I-83* (пік 1)	A	2,08	422,2
I-83* (пік 2)	A	2,08	422,2
I-84*	I	1,15	353,0
I-85*	D	1,61	352,0
I-86* (пік 1)	I	1,37	394,0
I-86* (пік 2)	I	1,36	394,0
I-87* (пік 1)	D	1,58	377,0
I-87* (пік 2)	D	1,57	377,0
I-88*	D	1,58	395,0
I-89*	I	1,24	375,0
I-90*	D	1,44	361,0
I-91*	I	1,36	393,0
I-92* (пік 1)	A	1,85	404,2

Сполука	LC/MS метод	Час утримування (хв)	Моль іон (m/z)
I-92* (пік 2)	A	1,85	404,2
I-93* (пік 1)	A	1,70	388,2
I-93* (пік 2)	A	1,70	388,2
I-94	J	1,40	359,0
I-95	E	1,21	376,0
I-96	E	1,38	402,0
I-97	J	1,64	403,0
I-98	I	1,35	358,0
I-99	J	1,62	359,1
I-100	I	1,36	376,0
I-101	J	1,67	377,0
I-102	J	1,71	392,0
I-103	11	1,45	393,1
I-104* (пік 1)	I	1,32	358,0
I-104* (пік 2)	I	1,32	358,0
I-105*	D	1,56	359,2
I-106* (пік 1)	D	1,56	377,2
I-106* (пік 2)	D	1,58	377,1
I-107* (пік 1)	H	1,30	344,2
I-107* (пік 2)	H	1,30	344,1
I-111	D	1,26	346,0
I-112	H	1,35	388,2
I-113* (пік 1)	H	1,34	362,1
I-113* (пік 2)	M	1,35	362,1
I-114	H	1,31	344,1
I-115	D	1,41	345,1

I-116	H	1,35	362,1
I-118	H	1,40	378,0
I-119* (пік 1)	I	1,36	376,0
I-119* (пік 2)	I	1,37	376,0

* одиничний енантіомер

Приклад 3: Аналіз IC₅₀ ARM-SAM-TIR SARM1

5 [000562] Даний приклад описує дослідження активності ARM-SAM-TIR NADase та використання цього дослідження для визначення ефективності сполук Формули I для блокування опосередкованого SARM1 розщеплення NAD⁺. Це дослідження було оптимізоване таким чином, щоб охарактеризувати ефективність сполук Формули I щодо інгібування активності SARM1 та обчислити значення IC₅₀ для кожної сполуки. В цьому дослідженні використаний повнорозмірний SARM1, який охоплює домени ARM, SAM та TIR. Як показано в 10 цьому описі, експресія цього фрагмента без аутоінгібіторного N-кінцевого домену генерує конститутивно активний фермент, який розщеплює NAD⁺.

Приготування лізату ARM-SAM-TIR (STL)

15 Клітини NRK1-HEK293T висівали на планшети площею 150 см² з розрахунку 20×10⁻⁶ клітин на планшет. Наступного дня клітини трансфікували 15 мкг експресійної плазмиди ARM-SAM-TIR, SEQ ID NO: 1.

GCGATCGGGCTCCCGACATCTTGGACCATTAGCTCCACAGGTATCTTCTTCCCTCTAGTGGTCATAACAGCAGCTTCAG
 CTACCTCTCAATTCAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTGTAGGCCCCAAGGGGTTATGCTATCAATCGTTGCGTTACACAC
 ACAAAAAACCAACACACATCCATCTTCGATGGATAGCGATTTTATTATCTAACTGCTGATCGAGTGTAGCCAGATCTAGT
 AATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGC
 TGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
 ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTA
 TTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTTCTACTTGGCAGTAC
 ATCTACGTATTAGTCAATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTTGACTC
 ACGGGGATTTCCAAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAAT
 GTCGTAACAACTCCGCCCATTTGACGCAAAATGGGCGGTAGGCGGTGACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTA
 GTGAACCGTCAGATCAGATCTTTGTCGATCTTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGTGCCAAGCTTCCGAGC
 TCTCGAATTCAAAGGAGGTACCCACcatgGCCATGCATCACCAACCACATCATAGCTCCGGCGTCGACCTCGGCACCGAG
 AATTTATATTTCCAAAGCGGCTCAATGATATCTTCGAGGCCCAGAAGATCGAGTGGCAGAGGGCAGCTCCGACCTCGC
 CGTGCCCGGTCCCGATGGAGCGGAGGCACTGGTCTTGGTGGGCTGCTGGCGGCAGAGGCCCTAGAGAAGTGAGCCCCG
 GTGCTGGCACCAGGTTGCAAGACGCTCTGGAGAGGGCTCTGCCGAACGTCAGCAAGCTCTGTCCGCTTTAAAGCAAGCT
 GGAGGAGCTAGAGCCGTCCGGCGCGGACTGGCCGAAGTGTTCAGCTCGTGGAGGAAGCTTGTTTATTACCCGCTGTGGG
 AAGAGAGGTGCCCCAAGGTCTGTGTGACGCCATTCTGTGACGGAGGTTTAGACTTATTACTGAGGCTGCTGCAAGCTC
 CCGAAGTGGAGACAAGGGTCCAAGCTGCTCGTCTGCTGGAGCAGATCCTCGTGGCCGAGAAATCGTGACAGAGTGGCTAGA
 ATCGGTTTAGGCGTCATCTCAATTTAGCCAAAGAGAGGGAGCCCGTTGAGCTGGCCAGAAGCGTCTGCTGGCATCTCGA
 GCACATGTTCAAGCATTCCGAGGAGACTTGTGAGAGACTGGTCCCGCGGAGGACTCGATGCTGTTTTTACTGTTGCA
 GAAGGACAGACCCCGCTTTACTGAGGCATTGTGCTCTGGCCCTCGGCAATTGCGCTTTACATGGAGGCCAAGCCGTCCAG
 AGAAGGATGGTGGAGAAAAGAGCCCGCGAGTGGCTGTTCCCTTTAGCCTTCTCCAAAGAAGACGAACTGTTACGTCTGCA
 TGCTTGCTCTGCTGTGCTGTTTTAGCCACCAACAAGGAGGTGGAAGGGAAAGTGAAAAGAGCGGAACACTGGCTTTAG
 TCGAACCTCTGGTGGCTTCTTTAGATCCCGGAAGGTTTGCCAGATGTCTGGTTCGACGCCAGCGATACCTCCCAAGGAAGA
 GGCCCCGACGATCTCCAGAGACTGGTGCTCTGCTGGACAGCAATCGTCTGGAGGCCAATGTATTGGCGCTTCTATCT
 CTGCGCCGAAGCCGCCATCAAGTCTTTACAAGGTAAGACCAAGGTGTTCTCCGACATTGGAGCCATCCAACTTTAAAGA
 GGCTGGTGAGCTATTCCACCAACGGCACAAAAAGCGCTTTAGCCAAAAGAGCTTTAAGACTGCTGGGCGAAGAGGTGCT
 AGGCCCATTTTACCTTCCGTGCTAGCTGGAAGGAGGCCGAGGTGCAGACTTGGCTGCAGCAGATCGGCTTTAGCAAATA
 TTGCGAATCCTTTAGGGAGCAGCAAGTTGACGGCGATTATTTAATTAAGGCTGACCGAGGAAGAGCTCCAGACAGATTTAG
 GCATGAAAAGCGGCATCACTCGTAAGAGGTTCTTTCTGTGAGCTCACCGAACTGAAGACCTTCGCCAACTACTCCACTGT
 GATCGTAGCAATTTAGCTGATTGGCTCGGATCCCTCGATCCAGATTTCTGTCAGTACACCTATGGACTCGTCTCTTGTGG
 ACTGGACAGATCTTTACTGCAATCGTGTGAGCGAGCAACAGCTGCTGGAAGATTGCGGCAATCATTTAGGAGTGACAGAG
 CCAGAACTCTGACCGCCGTAGAGAGATGCTGCATTTCCCTCTCCCTTGTACCGGAGGCAAGCTAGCGGAGACACCCCC
 GACGTGTTCAATCAGCTATCGTAGAAACAGCGGAAGCCAGCTGGCCTCTTACTGAAGGTCCATTTACAGCTGCACGGATT
 TAGCGTCTTCATCGACGTGGAGAACTGGAGGCTGGCAAGTTTCAGGACAAGCTGATCCAGTCCGTGATGGGCGCTAGGA
 ATTTCTGTTTTAGTGTCTAGCCCCGGCGCTCTGGATAAAATGCATGCAAGATCATGACTGTAAGGACTGGGTCCACAAGGAA
 ATCGTGACCGCTCTGTCTTGTGGCAAGAACATCGTCCCCATCATCGACGGCTTCGAATGGCCCGAGCCTCAAGTTCTCCC
 CGAAGATATGCAAGCTGTTTTAACCTTCAATGGAATCAAGTGGAGCCACGAGTACCAAGAAGCCACAATCGAGAAGATCA
 TTCGTTTTCTGCAAGGTAGATCCTCCAGAGATTCTCCGCTGGCAGCGACACATCTTTAGAGGGCGCCGCCCTATGGGT
 CCTACCTAATAATctagAAGTTGTCTCCTCCTGCACTGACTGACTGATACAATCGATTTCTGGATCCGCGAGGCCTCTGCT
 AGCTTGACTGACTGAGATACAGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAC
 TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA
 AACAGTTAAACAACAATTCGATTCATTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAA
 AACCTCTACAAATGTGGTATTGGCCATCTCTATCGGTATCGTAGCATAAACCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGG
 GGTTTTTTGTGCCCTCGGGCCGATTGCTATCTACCGGCATTGGCGCAGAAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTC
 TTATACTCCACATATGCCAGATTAGCAACGGATACGGCTTCCCCAAGCTTGCCCACTTCCATACGTGTCTCCTTACCA

AATAATTTATCCTTTAAGGTCGTACAGCTATCTCGACGGCGATCTCTCGATTTCGATCAAGACATTCCCTTAAATGGTCTTTTTC
 TGGACACCACTAGGGGTGAGAAGTAGTTTCATCAAACCTTTCTTCCCTCCCTAATCTCATTGGTTACCTTGGGCTATCGAAA
 CTTAATTAACCAAGTCAAGTCAGCTACTTGGCGAGATCGACTTGTCTGGGTTTCGACTACGCTCAGAATTGCGTCAGTCAA
 GTTCGATCTGGTCTTGTCTATTGCACCCGTTCTCCGATTACGAGTTTCATTTAAATCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAA
 GGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCAAAAAATCGAC
 GCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGGCTCT
 CCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCAGC
 CTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCGACCGCT
 GCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAC
 AGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAAC
 AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCA
 CCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATC
 TTTTCTACGGGTCTGACGCTCAGTGAACGAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTT
 CACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACC
 AATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCATTTAAATTTCCGAACTCT
 CCAAGGCCCTCGTCGGAATACTTCAAACCTTTTCGTCGATCCATCTTGCAGGCTACCTCTCGAACGAACTATCGCAAGT
 CTCTTGGCCGGCTTGGCCTTGGCTATTGCTTGGCAGCGCCTATCGCCAGGTATTACTCCAATCCCGAATATCCGAGAT
 CGGGATCACCAGAGAGAAGTTCAACCTACATCCTCAATCCCGATCTATCCGAGATCCGAGGAATATCGAAATCGGGGCGC
 GCCTGGTGTACCGAGAACGATCCTCTCAGTGCAGTCTCGACGATCCATATCGTTGCTTGGCAGTCAGCCAGTCGGAATC
 CAGCTTGGGACCCAGGAAGTCCAATCGTCAGATATTGTACTCAAGCCTGGTCACGGCAGCGTACCGATCTGTTTAAACCT
 AGATATTGATAGTCTGATCGGTCAACGTATAATCGAGTCTAGCTTTTGCAAACATCTATCAAGAGACAGGATCAGCAGG
 AGGCTTTTCGATGAGTATTCAACATTTCCGTGTGCGCCTTATTCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTC
 ACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGTCAGTTGGGTGCGCGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAAC
 AGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGCTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGC
 GGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTAT
 CACCAGTCACAGAAAACATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTCTGCCATAACCATGAGTGATAAC
 ACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAAGATTGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAACAATGGGGGATCATGT
 AACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAA
 TGGCAACAACCTTGCGTAAACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAGTTGATAGACTGGATGGAG
 GCGGATAAAGTTGACAGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGA
 GCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGA
 GTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAAGCATGGTAACCGGATTCTA
 GGTGCATTGGCGCAGAAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTCTTACTCCACATATGCCAGATTACGCAACGGAT
 ACGGCTTCCCCAACTTGGCCACTTCCATACGTGTCTCTCTTACCAGAAATTTATCCTTAAGATCCCGAATCGTTTAACT
 CGACTCTGGCTCTATCGAATCTCCGTGCTTTTCGAGCTTACGCGAACAGCCGTGGCGCTCATTTGCTCGTGGGCATCGAA
 TCTCGTCAGCTATCGTCAGCTTACCTTTTTTGGCA (SEQ ID NO: 1).

Культури доповнюють 1 mM NR під час трансфікування, щоб мінімізувати токсичність від надмірної експресії ARM-SAM-TIR. Через 48 год. після трансфікування клітини збирали, осаджували центрифугуванням при 1000 об/хв (центрифуга Sorvall ST 16R, Thermo Fisher), та один раз промивали холодним PBS (0,01 M забуферений фосфатом фізіологічний розчин NaCl 0,138 M; KCl 0,0027 M; pH 7,4). Клітини повторно суспендували в PBS з інгібіторами протеаз (коктейль інгібіторів протеаз cOMplete™, продукт компанії Roche, номер за каталогом 11873580001), а клітинні лізати готували обробкою ультразвуком (Branson Sonifer 450, вихід = 3, 20 епізодів інсульту). Лізати центрифугували (12000xg протягом 10 хв при 4 °C) для видалення клітинного дебрису, а супернатанти (що містили білок ARM-SAM-TIR) зберігали при -80 °C для подальшого використання в *in vitro* дослідженні ARM-SAM-TIR NADase (дивись нижче). Концентрацію білка визначали біцинхоніновим (BCA) методом та використовували для нормалізації концентрації лізату.

Дослідження IC₅₀ ARM-SAM-TIR сполук Формули I

Ферментативне дослідження проводили в 384-лунковому поліпропіленовому планшеті в фосфатно-сольовому буфері Дульбекко у кінцевому аналітичному об'ємі 20 мкл. Лізат ARM-SAM-TIR з кінцевою концентрацією 5 мкг/мл попередньо інкубували з відповідною сполукою при 1 % кінцевій концентрації DMSO протягом 2 год при кімнатній температурі. Реакцію ініціювали додаванням 5 мкМ кінцевої аналітичної концентрації NAD⁺ як субстрату. Після 2 год інкубування при кімнатній температурі реакцію зупиняли 40 мкл стоп-розчину 7,5 % трихлороцтової кислоти в ацетонітрилі. Концентрації NAD⁺ та ADPR досліджували із застосуванням високопродуктивної мас-спектрометричної системи RapidFire (Agilent Technologies, Santa Clara, штат Каліфорнія) з використанням потрібного квадрупольного мас-спектрометра API4000 (AB Sciex Framingham, штат Массачусетс).

Результати представлені нижче в Таблиці 2. Сполуки, які мають активність, позначену як "А", забезпечували IC₅₀ < 50 нМ; сполуки, які мають активність, позначену як "В", забезпечували IC₅₀ 51-100 нМ; сполуки, які мають активність, позначену як "С", забезпечували IC₅₀ 101-500 нМ; сполуки, які мають активність, позначену як "D", забезпечували IC₅₀ 501-1000 нМ; сполуки, які мають активність, позначену як "Е", забезпечували IC₅₀ >1000 нМ.

Таблиця 2

Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)	Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)
I-1-a	С	1-21	А
I-1-b	Е	1-21* (пік 1)	С
I-2-a	Е	1-21* (пік 2)	А
I-3-a	Е	1-22	А
I-4	А	1-23	А
I-4* (пік 1)	А	1-23* (пік 1)	А
I-4* (пік 2)	А	1-23* (пік 2)	С
I-5	А	1-24	А
I-5* (пік 1)	А	1-24* (пік 1)	А
I-5* (пік 2)	А	1-24* (пік 2)	С
I-6	В	1-25	С
I-6* (пік 1)	В	1-25* (пік 1)	С
I-6* (пік 2)	В	1-25* (пік 2)	А

Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)	Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)
I-7	С	I-26	С
I-7* (пік 1)	с	I-26* (пік 1)	С
I-7* (пік 2)	А	I-26* (пік 2)	С
I-8	А	I-27	С
I-8* (пік 1)	А	I-27* (пік 1)	С
I-8* (пік 2)	А	I-27* (пік 2)	Е
I-9	С	I-28	Е
I-9* (пік 1)	С	1-28* (пік 1)	Д
I-9* (пік 2)	в	1-28* (пік 2)	Е
I-10	А	1-29	Е
I-11	А	I-29* (пік 1)	Д
I-11* (пік 1)	А	I-29* (пік 2)	Е
I-11* (пік 2)	В	I-30	Е
I-12	Е	I-31	С
I-13	А	I-31* (пік 1)	С
I-14	А	I-31* (пік 2)	Е
I-15	А	I-32	А
I-16	А	I-32* (пік 1)	В
I-16* (пік 1)	А	I-32* (пік 2)	А
I-16* (пік 2)	А	I-33	А
I-17	А	I-33* (пік 1)	В
I-18	В	I-33*(пік2)	А
I-19	А	I-34	А
I-19* (пік 1)	А	I-34* (пік 1)	А

I-19* (пiк 2)	A	I-34* (пiк 2)	A
I-20	A	I-35	D
I-20* (пiк 1)	A	I-36	A
I-20* (пiк 2)	A	I-36* (пiк 1)	A
I-36* (пiк 2)	A	I-55* (пiк 1)	B
I-37	B	I-55* (пiк 2)	B
I-37* (пiк 1)	B	I-56	C
I-37* (пiк 2)	B	I-79	A
I-38	D	I-58	C
I-38* (пiк 1)	D	I-59	c
I-38* (пiк 2)	E	I-60	D
I-39	C	I-60* (пiк 1)	E
I-39* (пiк 1)	C	I-60* (пiк 2)	C
I-39* (пiк 2)	C	I-61	E
I-40	C	I-61*	E
I-40* (пiк 1)	E	I-62	D
I-40* (пiк 2)	C	I-63	D
I-41	C	I-64	E
I-41* (пiк 1)	C	I-65	A
I-41* (пiк 2)	C	I-65* (пiк 1)	A
I-42	E	I-65* (пiк 2)	A
I-42* (пiк 1)	E	I-66	A
I-42* (пiк 2)	E	I-66* (пiк 1)	A
I-43	E	I-66* (пiк 2)	C
I-44	A	I-67	A

Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)	Сполука	SARM1 IC ₅₀ (нМ)
I-45	D	I-67* (пiк 1)	B
I-46* (пiк 1)	C	I-67* (пiк 2)	A
I-46* (пiк 2)	E	I-68	C
I-47	B	I-69* (пiк 1)	A
I-47* (пiк 1)	B	I-69* (пiк 2)	A
I-47* (пiк 2)	E	I-70	B
I-48	C	I-71* (пiк 1)	A
I-48* (пiк 1)	C	I-71* (пiк 2)	A
I-48* (пiк 2)	C	I-72* (пiк 1)	C
I-49	B	I-72* (пiк 2)	A
I-49* (пiк 1)	C	I-73* (пiк 1)	D
I-49* (пiк 2)	B	I-73* (пiк 2)	D
I-50	E	I-74* (пiк 1)	E
I-51	B	I-74* (пiк 2)	H
I-51* (пiк 1)	b	I-75* (пiк 1)	A
I-51* (пiк 2)	c	I-75* (пiк 2)	A
I-52	A	I-76*	A
I-53	B	I-77*	A
I-54	C	I-78* (пiк 1)	C
I-54* (пiк 1)	D	I-78* (пiк 2)	B
I-54* (пiк 2)	C	I-79* (пiк 1)	A
I-55	B	I-79* (пiк 2)	C
I-81* (пiк 1)	A	I-80* (пiк 1)	A
I-81* (пiк 2)	C	I-80* (пiк 2)	C
I-82* (пiк 1)	A	I-101	C
I-82* (пiк 2)	A	I-103	C
I-83* (пiк 1)	C	I-114	c
I-83* (пiк 2)	C	I-115	D
I-84*	A	I-116	C

I-85*	A	I-118	C
I-86* (пік 1)	C	I-119* (пік 1)	E
I-86* (пік 2)	E	I-119* (пік 2)	C
I-87* (пік 1)	C		
I-87* (пік 2)	A		
I-88*	A		
I-89*	A		
I-90*	C		
I-91*	B		
I-92* (пік 1)	C		
I-92* (пік 2)	C		
I-93* (пік 1)	D		
I-93* (пік 2)	C		
I-94	C		
I-95	C		
I-96	C		
I-97	C		
I-98	A		

* одиничний енантіомер

Приклад 4: Індекс дегенерації аксона

Цей приклад ілюструє дослідження дегенерації аксона *in vitro*, який використовується для визначення характеристик сполук Формули I. Це дослідження використовується для перевірки ефективності сполук Формули I для запобігання дегенерації аксона в краплинній культурі ганглія спинного корінця (DRG) миші.

Краплинна культура DRG миші: Нейрони дорсального корінця ганглія (DRG) миші вирізали у мишей лінії E12.5 CD1 (50 гангліїв на ембріон), та інкубували із 0,5 % розчином трипсину, який містив 0,02 % EDTA (Gibco) при 37 °C протягом 15 хв. Потім клітини розтирали шляхом обережного піпетування, та промивали 3 рази середовищем для вирощування DRG (середовище Neurobasal (Gibco), що містило 2 % B27 (Invitrogen), 100 нг/мл 2,5S NGF (Harland Bioproducts), 1 мМ 5-фтор-2'-дезоксіуридину (Sigma), пеніцилін та стрептоміцин). Клітини суспендували у згаданому середовищі для вирощування DRG. Краплинні культури DRG створювали шляхом внесення 5000 клітин на лунку в центр кожної лунки 96-лункового планшета для культури тканин, сенсibilізованого полі-О-лізином (0,1 мг/мл; Sigma) та ламініном (3 мг/мл; Invitrogen). Клітини витримували для прикріплення до планшетів у вологій камері для тканинних культур (5 % CO₂ протягом 15 хв, після чого обережно додавали середовище для вирощування DRG (100 мл на лунку).

Дослідження дегенерації аксонів: Дегенерацію аксонів стимулювали або ручним розтинанням аксона із застосуванням леза скальпеля, або хемотоксичними подразниками. Після відповідного експериментального періоду часу культури DRG фіксували у 1 % PFA плюс сахароза, та зберігали у холодильнику до візуалізації. Світлопольні зображення аксонів DRG та клітинних тіл збирали із застосуванням 20-кратної водоімерсійної лінзи автоматизованого конфокального мікроскопа Phenix (PerkinElmer), а кількісне визначення аксонів виконували за сценаріями, розробленими самою цією компанією (Acapella, PerkinElmer).

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ДІСАРМ СЕРАП'ЮТІКС, ІНК.
 <120> ІНГІБІТОРИ SARM1
 <130> X22921
 <150> 63/069408
 <151> 2020-08-24
 <150> 63/142398
 <151> 2021-01-27
 <160> 11
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 25
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид
 <400> 1
 gcucagggcga gagcaagcui uаgaa 25
 <210> 2
 <211> 25
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид
 <400> 2
 uucuaaagcu ugucucucggc ugagc 25
 <210> 3
 <211> 25
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид
 <400> 3
 cccucauguii gcaacuаgaa cucaа 25
 <210> 4
 <211> 25

<212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 4
 uugaguucua guugcaacaau gaggg 25

 <210> 5
 <211> 25
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 5
 ccaauagugu ccugcagcua cauga 25

 <210> 6
 <211> 25
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 6
 ucauguagcu gcaggacacu auugg 25

 <210> 7
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 7
 catcatctgg gtgtgggaag 20

 <210> 8
 <211> 29
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 8
 aagttggcag caccaacact gatgagcga 29

<210> 9
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 9
 aaggaggatg tcctggtcta ctgaagtcac 30

 <210> 10
 <211> 29
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 10
 cctgtctgga caatgattgg caaagccta 29

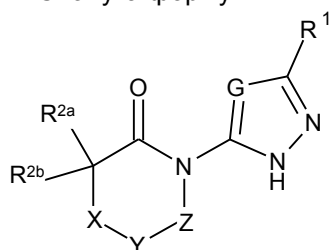
 <210> 11
 <211> 29
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Хімічно синтезований нуклеотид

 <400> 11
 gagtagcctg gatggctcct gaagtgatc 29

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки;

10 G являє собою CH, CR^x або N;

R^x являє собою C₁-C₃-алкіл, галоген або ціано;

X являє собою CH₂, NH, N(C₁-C₃-алкіл) або O;

Y являє собою C(R^p)₂ або NH;

Z являє собою зв'язок, CH₂ або -CH₂CH₂-;

15 R^{2a} являє собою -(C₁-C₃-алкіл)R³;

R^{2b} являє собою водень, галоген, C₁-C₃-алкіл або -(C₁-C₃-алкіл)R³;

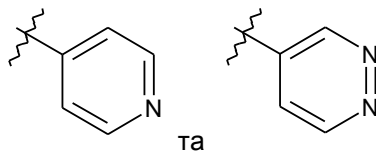
R^p являє собою, незалежно, водень, галоген або NH₂;

R³ являє собою фенільне кільце або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки, при цьому згадане фенільне кільце або 5-6-членне

20 гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-2 R^q;

R^q являє собою галоген, ціано або -CF₃.

2. Сполука за п. 1, де R^{2b} являє собою водень.



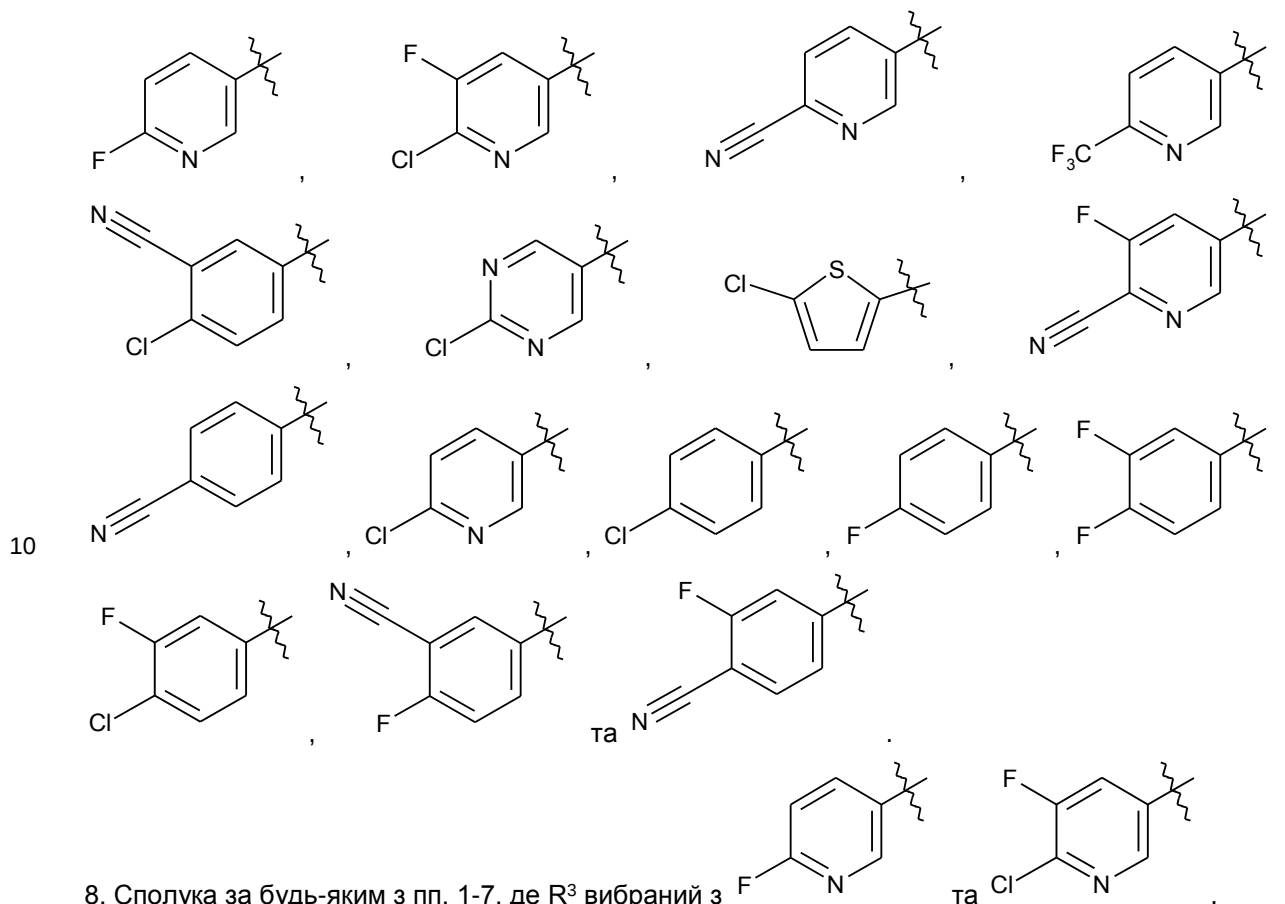
3. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 вибраний з

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де G являє собою N.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де X являє собою CH_2 , Y являє собою CH_2 та Z являє собою CH_2 .

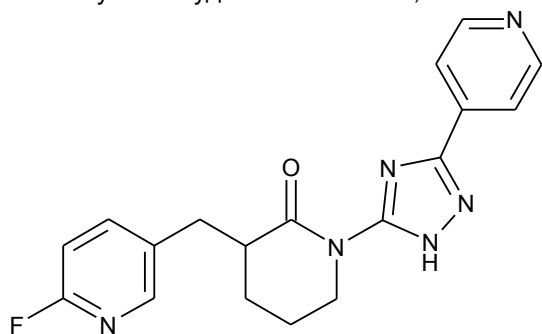
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^{2a} являє собою $-CH_2-R^3$.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R^3 вибраний з:



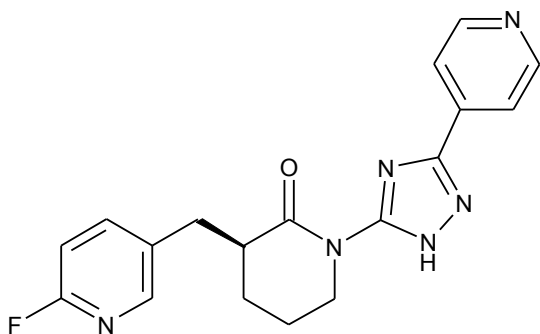
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R^3 вибраний з

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка являє собою:



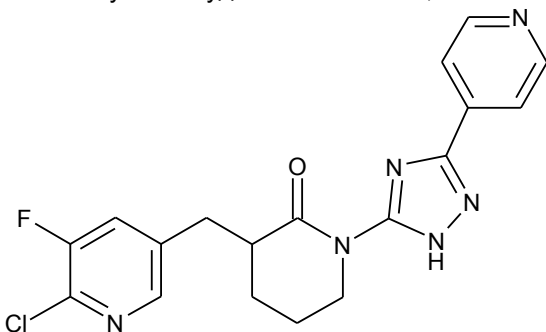
15 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 9, яка являє собою:



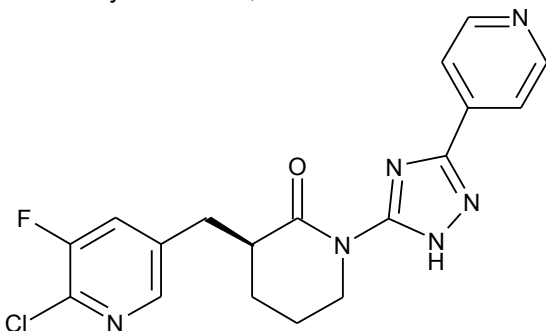
або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка являє собою:



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 11, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні або запобіганні дегенерації аксонів.

15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні розладу, який потребує інгібування SARM1.

16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні бічного аміотрофічного склерозу.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні розсіяного склерозу.

20 18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні прогресуючого над'ядерного паралічу.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 13 для застосування в лікуванні периферичної нейропатії, викликаній хіміотерапією.

25 20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-12, з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами.

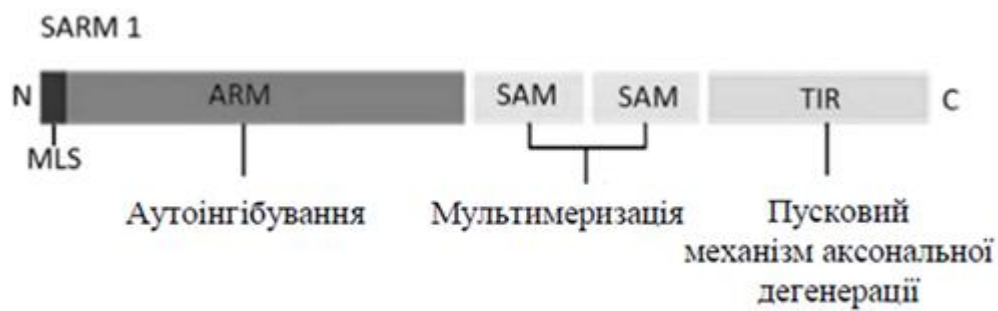


Fig.